

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

АНДРОНОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

УДК 616.831-005.4-036.12:616.858-008.6-07

«КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
ИШЕМИЕЙ МОЗГА»

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИОННАЯ РАБОТА

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Экземпляр идентичен всем существующим
у ученого секретаря Диссертационного
совета Д.01.026.06

Ученый секретарь Коценко Ю.И.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Сайко Дмитрий Юрьевич

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современные представления о хронической ишемии мозга и ее роли в развитии сосудистого паркинсонизма
	15
Глава 2	МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
	Общая характеристика больных и методов исследования
	43
	2.1 Общая характеристика участников исследования и критерии отбора
	43
	2.2 Протокол исследования
	48
	2.3 Клинико-неврологический и нейропсихологический методы
	51
	2.4 Инструментальные методы исследования
	55
	2.4.1 Нейрофизиологическое исследование
	55
	2.4.2 Ультразвуковое транскраниальное доплерографическое исследование сосудов основания мозга
	58
	2.4.3 Вариабельность сердечного ритма
	59
	2.4.4 Статистические методы исследования
	60
Глава 3	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
	КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА
	63
	3.1 Общая характеристика больных ХИМ
	63
	3.1.1 Клинико-неврологическая характеристика больных ХИМ
	65
	3.1.2 Нейропсихологическая характеристика
	69

	наблюдаемых больных ХИМ	
Глава 4	РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ХИМ	78
	4.1 Исследование биоэлектрической активности головного мозга у больных хронической ишемией мозга	78
	4.1.1 Полуколичественный анализ ЭЭГ больных ХИМ	78
	4.1.2 Особенности относительной спектральной мощности ЭЭГ-диапазонов у больных ХИМ	82
	4.1.3 Интегральный анализ ЭЭГ-паттернов больных ХИМ	94
	4.1.4 Изучение показателей абсолютной спектральной мощности в «узких» диапазонах ЭЭГ, характеризующих активность нейроглиальной и нейромедиаторных систем ЦНС у больных ХИМ	96
	4.2 Результаты исследования биоэлектрической активности с помощью ЭЭГ с непрерывным вейвлет - (wavelet) преобразованием у больных ХИМ	104
Глава 5	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ ХИМ	108
	5.1 Показатели ультразвукового транскраниального доплерографического исследования в группах обследуемых	108
	5.1.1 Изучение церебральной гемодинамики в КГ	108
	5.1.2 Показатели мозгового кровотока в бассейнах каротидных артерий у больных ХИМ	109
	5.1.3 Показатели мозгового кровотока в вертебробазилярном бассейне у больных ХИМ	110
	5.2 Показатели вариабельности сердечного ритма у	114

	добровольцев и больных ХИМ	
	5.3 Изучение цереброкардиальных взаимодействий у больных ХИМ	116
Глава 6	РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА И НЕЙРОСЕТЕВОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИ- ЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА	118
	6.1 Корреляционный анализ нейропсихологических, нейрофизиологических и гемодинамических показателей больных ХИМ	118
	6.2 Нейросетевое моделирование ХИМ	124
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
	ВЫВОДЫ	146
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	149
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	150
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	151
	ПРИЛОЖЕНИЕ А	170
	ПРИЛОЖЕНИЕ Б	178

ВВЕДЕНИЕ

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 г., согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, зарегистрировано более 670 тысяч впервые диагностированных ЦВЗ, что составило 950 случаев на 100 тыс. населения [1,68,83]. По данным Республиканского центра организации здравоохранения, медицинской статистики и информационных технологий (РЦОЗМСИТ) Донецкой Народной Республики распространенность ЦВЗ в 2018 г. составила 1412,1 случаев на 10 тыс. населения.

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 [53, 57; 88].

В последние годы отмечается тенденция к омоложению ХИМ, одними из ведущих факторов развития которой являются артериальная гипертензия и атеросклеротическое поражение прецеребральных и церебральных артерий [18,21,28,42,99,101,111].

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 [40,78,109]. Для клинической картины сосудистого паркинсонизма характерны ригидность, брадикинезия, постуральная неустойчивость, нарушение походки, которые негативно влияют на психоэмоциональный фон и качество жизни пациентов [18,19,40].

Основным диагностическим критерием в пользу сосудистого паркинсонизма является наличие у пациентов в анамнезе ЦВЗ, как хронических, так и острых нарушений мозгового кровообращения. Согласно результатам нейровизуализационных и патоморфологических исследований сосудистый паркинсонизм (СП) диагностируется в 3-6% всех случаев паркинсонического синдрома [33]. Одним из звеньев патогенеза паркинсонического синдрома является снижение обмена дофамина, которое сопровождается значительным изменением соотношения ацетилхолина и глутамата [13,35,38,58].

По данным ряда исследований выявлено, что у пациентов с паркинсоническим синдромом, обусловленном ХИМ, нейропсихологические нарушения нередко доминируют в клинической картине и существенно влияют на качество жизни пациентов и эффективность проводимого лечения.

Проведенные нейровизуализационные, патоморфологические исследования у больных с паркинсонизмом выявили 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 при сосудистой этиологии заболевания [58,60,72,99].

В последние годы в процессах старения все большая роль отводится нейротрансмиттерной системе, включающей в себя дофамин-, холин-, серотонин-, норадрен-, ГАМК-ергическую системы. Наиболее изученной является дофаминергическая, которая рассматривается как один из ведущих механизмов, который приводит к снижению познавательной функции, нарушению памяти [55,63,99,119]. Причины развития когнитивных нарушений с возрастом связывают с истощением дендритов, теряющих способность к проводимости, если их постоянно не стимулировать [115]. Одним из клинических коррелятов хронического цереброваскулярного поражения является нарушение высших корковых функций [25,33]. По

данным многих авторов умеренные когнитивные нарушения развиваются у 12-20% пожилых людей, тяжелые когнитивные нарушения – у 5-6% пациентов, однако, около 50-60% случаев деменции остаются не диагностированными [14,46].

Концепция смешанных когнитивных нарушений сегодня является доминирующей. Большое количество работ подтверждают комбинацию сосудистого и нейродегенеративного процессов, клиническую значимость смешанной патологии [82,84]. Однако нет практических данных, которые определяют факторы развития паркинсонизма при хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Одним из распространённых симптомов ХИМ является сосудистая депрессия (СД), частота которой может превышать 70%. Характерной особенностью сосудистой депрессии является то, что, возникнув на начальных стадиях заболевания, она существует на протяжении длительного времени и трудно поддается терапии. Наличие сосудистой депрессии сопряжено не только с риском прогрессирования когнитивных нарушений, но и развитием мозгового инсульта [11].

Исследований, посвященных изучению нейрофизиологических особенностей головного мозга у пациентов с хронической ишемией мозга и сосудистым паркинсонизмом крайне мало. В работах многих авторов выявлено, что, в настоящее время, специфических изменений ЭЭГ при хронических нарушениях мозгового кровообращения нет. Однако, согласно современным представлениям о происхождении частот различных диапазонов, на основании качественного и количественного анализа можно судить о функциональном состоянии структур мозга, которые обеспечивают высшие корковые функции в норме и патологии [49,75,117,134,146].

Электроэнцефалографические паттерны и изменение уровня нейромедиаторов в различных зонах мозга взаимосвязаны, таким образом, количественная электроэнцефалография (кЭЭГ) позволяет определить спектральную мощность «узких» диапазонов ЦНС, отражающих активацию

ее нейромедиаторных систем (НМС), возможность прогнозировать их последующие нарушения [16,35,39,41,117]. Проведенные исследования, показали эффективность диагностики и применения ЭЭГ и исследования «узких» диапазонов ЭЭГ, которая позволяет определить активность нейромедиаторных систем в различных зонах головного мозга при хронической и острой церебральной недостаточности [66,117]. Однако исследований, посвященных нейромедиаторным системам при паркинсоническом синдроме и ХИМ недостаточно и эти данные носят противоречивый характер.

Исследования, посвященные гемодинамическим показателям при ХИМ, чаще всего описывают снижение скорости мозгового кровотока (МК) в вертебробазилярном бассейне (ВББ), наличие стенозирующих атеросклеротических бляшек, извитость артерий, врожденные аномалии [6,59,125].

Представляет интерес изучение характерных изменений мозгового кровообращения, диагностируемых при поражении базальных ганглиев, а также влиянии функциональных изменений головного мозга на гемодинамические нарушения и нейропсихологические показатели при паркинсоническом синдроме, обусловленном хроническим нарушением мозгового кровообращения.

В научной литературе не определены варианты возможных профилей соотношений разноуровневых клинических и инструментальных показателей в контексте определения риска возникновения ХИМ, прогноза ее течения, лечения и профилактики. Негативное значение этого обстоятельства усугубляется в условиях ХИМ, когда из-за возрастной инволюции обедняются резервы церебральной компенсации и могут вторично усиливаться конституционально обусловленные личностные особенности [75,126,138,144,157].

Необходимость комплексного оценивания для выявления взаимосвязи между вышеперечисленными проявлениями паркинсонического синдрома,

обусловленного хроническим нарушением мозгового кровообращения, 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, 2, 4 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.

Методология и методы исследования.

Основные методы исследования. Для оценки когнитивных функций применяли шкалы оценивания (Краткая шкала оценивания когнитивного статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), Монреальский опросник шкалы оценивания когнитивного дефицита (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), тест Лурия (ТЛ), корректурная проба или тест Бурдона (ТБ)) и самооценивания (шкала Бека (ШБ), DASS21 (The Depression Anxiety Stress Scale), опросник Спилбергера-Ханина (оСХ)). 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 (PI), индекс пульсации (IR), 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).

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 патогномоничных изменений – снижение систолической скорости кровотока в каротидном и вертебробазилярном 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 – результатов тестов оценивания в баллах (МоСА, MMSE, тест Бурдона, тест Лурия, шкалы тревожности Спилбергера-Ханина, шкал депрессии Бека и DASS 21), 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.

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 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.

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.).

Публикации: По материалам диссертационной работы опубликовано 25 научных работ, 14 статей в научных изданиях, 3 из которых в научных изданиях, рекомендованных 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современные представления о хронической ишемии мозга и ее роли в развитии сосудистого паркинсонизма

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из важнейших проблем современной неврологии и занимают лидирующие позиции по распространенности, смертности и инвалидизации практически во всех странах мира. С каждым годом значимость ЦВЗ, как медико-социальной проблемы возрастает [61]. Хронические нарушения мозгового кровообращения в РФ регистрируются в 20-30% случаев у трудоспособной категории населения, что, вероятнее всего, связано с ростом продолжительности жизни населения планеты, а также увеличением количества факторов риска, таких как артериальная гипертензия, эндокринопатии, церебральный атеросклероз [10]. В связи с устойчивой тенденцией к старению населения, значимость проблемы развития хронических цереброваскулярных заболеваний значительно возрастает [15,98,152].

Основным клиническим проявлением хронических цереброваскулярных заболеваний является хроническая ишемия мозга – это синдром, развивающийся вследствие медленно прогрессирующей дисфункции головного мозга, возникновение которого связано с диффузным и многоочаговым повреждением мозговой ткани, которое вызывает нарушение функций головного мозга, связанные с недостаточностью кровообращения, лакунарными инфарктами в глубинных отделах мозга, микроинфарктами и вторичной церебральной атрофией [14,53].

Артериальная гипертензия приводит к поражению мелких пенетрирующих артерий конвекситальной поверхности головного мозга, которые, в отличие от крупных сосудов, не имеют такой развитой системы коллатералей, более подвержены влиянию нестабильности артериального давления и кровоснабжают преимущественно подкорковые и стволовые структуры мозга. Как следствие АГ происходит расширение периваскулярных пространств, приводящие к развитию гипертонической микроангиопатии. Наличие коморбидных состояний, в том числе сахарного диабета, в еще большей степени усугубляет течение микроангиопатии [78].

На перфузию вещества мозга, кроме микроангиопатий, выраженное негативное влияние оказывает поражение крупных артерий. Еще в начале 20-го века уплотнение артериальной стенки считалось одной из вероятных причин слабоумия, сенильной деменции. По данным исследования проведенного в Рейкьявике в 2015 году, повышение жесткости стенки аорты, определяемой при оценивании пульсовой волны и расчете каротидно-феморального индекса, достоверно связано со степенью поражения перивентрикулярного вещества головного мозга. Вероятно, у пожилых пациентов поражение вещества мозга связано с вовлечением в патологический процесс артериол и происходящей в них перестройки. Предполагается, что самое раннее изменение сосудистой стенки верифицируется в аорте, как в самом крупном сосуде. Повышение сосудистого сопротивления, которое предшествует развитию артериальной гипертензии, показало, что диастолическое давление идентично в аорте и периферических артериях, однако, уровни систолического артериального давления разнятся в зависимости от диаметра сосудов. Высокая потребность головного мозга в перфузии и дефицит корректирующих систем, способных влиять на пульсовое давление, являются одними из располагающих факторов к раннему поражению мозговой ткани при изменении эластических свойств сосудистой стенки. Также негативное влияние на эластические свойства артерий оказывает гипергомоцистеинемия. При повышении гомоцистеина в

экспериментальных исследованиях выявлено повышение пульсового давления, являвшегося маркером жесткости крупных артерий. Следовательно, возможность влияния на нормализацию сосудистого сопротивления способствует замедлению прогрессирования цереброваскулярных заболеваний [78,135,158].

В большом количестве исследований показана связь повышения уровня провоспалительных факторов крови и развития атеросклеротического поражения сосудов, а также полиморфизмом генов, оказывающих влияние на синтез данных факторов, приводящих к развитию нарушений мозгового кровообращения. Таким образом, немаловажную роль при поражении сосудистого русла играет эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся активацией системного воспаления. К сожалению, современные методы диагностики (контрастная ангиография, магнитно-резонансная томография) не могут оценить состояние микроциркуляторного русла [78]. Проведенные исследования, определяющие влияние факторов эндотелиальной дисфункции, подтвердили, что у пациентов с ХИМ определяется активный процесс воспаления сосудистой стенки, влияющий на ее возможности ангиогенеза и приводящий к прогрессированию ишемии [10]. Одной из нередких форм микроангиопатии является амилоидная, при которой происходит отложение β -амилоида в артериях коры и менингеальных оболочках, приводящее к нарушению их эластических свойств. Все вышеперечисленное приводит к малым и крупным кровоизлияниям. [78]. Не меньшее патогенетическое значение имеет характерное для большого количества населения состояние хронического психоэмоционального стресса, что, в сочетании с нарушениями питания и беспорядочным образом жизни, а также неблагоприятными экологическими факторами приводит к раннему развитию изменений, типичных для старения мозга (ослаблению биосинтеза белков в нейронах головного мозга, нарушению проницаемости клеточных мембран, дестабилизации нейромедиаторных систем и т.д.) Существуют предположения, что начальные стадии деменции (сосудистой

или первично-дегенеративной) по своему патогенезу носят смешанный характер [25].

Учитывая общность патологических процессов, известно, что к развитию хронических нарушений кровообращения, как в головном мозге, так и в сердечной мышце, приводит чрезмерное накопление окисленных продуктов, снижающих активность ферментов антиоксидантной системы клеток (супероксиддисмутазы и каталазы) и обладающих цитотоксическим свойством, провоцируя гибель клеток [4,48,128]. При нарушении мозгового кровообращения развивается каскад реакций вследствие срыва антиоксидантной защиты организма. Исходя из результатов экспериментальных данных, важная роль в данном процессе отведена свободным радикалам, цитокинам, гормонам, активным формам кислорода, продуктам окисления нуклеиновых кислот и пептидов, вызывающих запуск апоптоза. Например, при создании экспериментальной модели хронической ишемии мозга на животных сохраняется дисбаланс стресс-активирующих и лимитирующих факторов, что приводит к недостаточности адаптационно-компенсаторных процессов. Следовательно, актуальным является фармакологическая коррекция молекулярных и биохимических механизмов нейропротекции при выявлении возможных мишеней воздействия [3,7,9,66].

Клиническая картина ХИМ гетерогенна, что связано с неравномерностью недостаточности мозгового кровообращения, затрагивающего различные мозговые структуры. Это объясняет разнообразие неврологической симптоматики. Достаточно долго ХИМ развивается субклинически. Бессимптомное или малосимптомное течение начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения обусловлено компенсаторными возможностями мозга и обеспечивается коллатеральными кровообращениями и ауторегуляцией цереброваскулярного кровотока [5,33,37]. В клинической картине наблюдается наличие очаговых неврологических симптомов, которые формируют пирамидный, экстрапирамидный, атактический, псевдобульбарный и другие синдромы. В результате

исследования пациентов с артериальной гипертензией, церебральным атеросклерозом либо сочетанием данных патологий выявлено, что для пациентов с выраженным атеросклерозом характерна более четкая дифференцированность клинических синдромов, соответствовавших поражению определенного бассейна. Преимущественно дизрегуляторный нейropsychологический профиль и более тяжелые когнитивные нарушения были характерны для пациентов с АГ либо ее сочетанием с атеросклерозом. При атеросклеротическом типе нарушения были более выражены эмоциональные нарушения и нарушения когнитивных функций альцгеймеровского типа. Эмоциональные нарушения, вероятно, были связаны с сохранностью критики к собственному состоянию. Для клинической картины хронических нарушений мозгового кровообращения характерна гетерогенность, однако, выявлена зависимость клиники от ведущего этиологического фактора. Артериальная гипертензия чаще ассоциировалась с экстрапирамидными нарушениями, мигренью и кластерной головной болью. Развитие экстрапирамидного синдрома больше ассоциировалось с АГ или ее сочетанием с атеросклеротическим процессом. Определена ключевая роль артериальной гипертензии в развитии болезни Бинсвангера. Таким образом, применение дифференцированной профилактической и лечебной тактики в зависимости от этиологического фактора, позволит предотвратить либо значительно снизить функциональные нарушения у пациентов с ХИМ [30].

Впервые возможность сосудистой этиологии в развитии паркинсонического синдрома была предложена французским неврологом E.Brissaud (1894), который предположил, что субстратом болезни Паркинсона (БП) является дегенерация черной субстанции и любое иное поражение данной структуры, в том числе – сосудистого генеза. Важный вклад в развитии концепции СП составили работы P. Marie (1901), наблюдавшего легкие паркинсоноподобные проявления при лакунарном статусе и O. Foester (1909), который описал тяжелый вариант СП –

«артериосклеротическую ригидность». В 1929 г. М. Critchley обобщив результаты собственных исследований и литературных данных, создал первое описание «артериосклеротического паркинсонизма» [54,141]. Большой вклад в развитие представлений о сосудистом паркинсонизме был внесен советскими неврологами, такими, как Боголепов, Маньковский, Петелин. Согласно их данным, паркинсонизм, развивающийся вследствие сосудистой патологии намного чаще встречается в популяции, чем идиопатическая болезнь Паркинсона [40,141]. В исследовании, проведенном в Вене с 1962 по 2004 годы, по результатам патологоанатомического исследования всех пациентов с клиническим синдромом паркинсонизма, составившего 800 аутопсий, выявлено, что частота СП не превышает 3,5% [141]. Однако, исходя из исследований, проведенных в Испании в 1990 г. и Италии в 2012 г., при которых был обследован контингент старшей возрастной группы, сосудистый паркинсонизм был диагностирован в 4,4% и 12% случаев соответственно. В последующем были сопоставлены данные нейровизуализационных методов и патоморфологических исследований, которые подтвердили диагноз паркинсонизма, обусловленного ЦВЗ, что позволило определить процентное соотношение сосудистого паркинсонизма, составившее от 3 до 6% [40]. Из вышеуказанного, можно предположить, что диагноз сосудистого паркинсонизма с большей вероятностью подтверждается патоморфологическими исследованиями. Однако, учитывая активное развитие методов нейровизуализации, а также выявление биологических маркеров нейродегенеративных заболеваний, вскоре появится возможность более точно и качественно диагностировать и дифференцировать сосудистый паркинсонизм от идиопатической болезни Паркинсона.

Наиболее частой причиной СП является гипертоническая микроангиопатия (артериопатия), возникающая у больных с АГ. Распространенная патология мелких артерий вызывает диффузное двустороннее ишемическое поражение белого вещества в

перивентрикулярной зоне, а также множественные лакунарные инфаркты в базальных ганглиях и глубинных отделах белого вещества полушарий. В меньшей степени причиной сосудистого паркинсонизма является атеросклеротическое поражение крупных и средних сосудов головного мозга, приводящий к развитию более обширных корковых или подкорковых инфарктов. Крайне редкими являются кровоизлияния в средний мозг и скорлупу, кардиоэмболические инфаркты головного мозга [54].

Согласно критериям сосудистого паркинсонизма, разработанными Международной группой экспертов в 2004 г. (Zijlmans J.C.M. и соавт.), для диагностики СП необходимо наличие нескольких основных составляющих: синдрома паркинсонизма, цереброваскулярной патологии, подтвержденной данными нейровизуализации, либо очаговой неврологической симптоматики, характерной для острого или преходящего нарушения мозгового кровообращения, а также причинно-следственная связь между вышеуказанными пунктами, флюктуирующее течение заболевания с периодами стабилизации и регресса симптоматики; выявление связи между данными нейровизуализации (признаки сливающихся очагов лейкоареоза, поражение стратегических зон в области базальных ганглиев) и клиническими проявлениями [5,136,141]. Однако, согласно рекомендациям, О. С. Левина представленным в 2015 г., существует ряд признаков, ставящих диагноз СП под сомнение. Такими «красными флагами» являются: отсутствие очагов сосудистого генеза по данным методов нейровизуализации в «стратегических зонах»; атрофия среднего мозга и скорлупы, развитие паралича взора вниз при отсутствии ограничения взора вверх, признаков прогрессирующего супрануклеарного паралича и МСА по данным МРТ; стойкая эффективность препаратов леводопы на протяжении нескольких лет; нарастающие признаки прогрессирующей вегетативной недостаточности; раннее развитие зрительных галлюцинаций. Следовательно, при СП происходит разобщение связей между подкорковыми структурами, лобными долями, мозжечком и стволовыми образованиями, что приводит к

формированию неоднозначных двигательных нарушений в виде гипокинезии и ригидности, постуральных нарушений, мозжечковой и вестибулярной атаксии [54, 121]. В настоящее время выявлены основные клинические особенности сосудистого паркинсонизма: двустороннее начало заболевания и симметричность проявлений, отсутствие тремора покоя, преобладание акинезии и ригидности, преимущественно в нижних конечностях, наличие пирамидных и координаторных нарушений, раннее развитие постуральной неустойчивости, нарушений ходьбы и более грубых когнитивных нарушений в сравнении с идиопатической болезнью Паркинсона. Таким образом сосудистый паркинсонизм – это паркинсонизм «нижней части тела», который также следует рассматривать как первичное нарушение ходьбы, вероятно связанное с поражением корково-подкорковых связей лобной области. Развитие лобной дисбазии приводит к затруднению инициации ходьбы, выполнения первых шагов, вследствие чего для данных пациентов характерен феномен «расхаживания». Также для пациентов с СП эффективность препаратов леводопы значительно ниже, чем при типичном паркинсонизме [134,141,149].

При изучении частоты встречаемости СП в настоящее время, согласно данным 10-ти летнего ретроспективного исследования в Ярославле и Ярославской области при обследовании пациентов с экстрапирамидной патологией было выявлено 31,5% пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона. Сосудистый паркинсонизм диагностировался в 12 раз реже, однако, занимал 2-е место по частоте встречаемости [51].

Учитывая активное развитие и применение методов нейровизуализации, в настоящее время используются различные методики, для обнаружения критериев, свидетельствующих в пользу СП и БП. Группой исследователей РФ, при проведении комплексной оценки состояния пациентов с синдромом паркинсонизма проводилось изучение неврологического статуса, ответа на терапию леводопой, данных МРТ. В результате был определен алгоритм, позволяющий повысить точность

установления диагноза СП и его дифференциальной диагностики с БП, путем выделения дополнительных ориентиров и коэффициентов соотношения среднего мозга к площади моста при выполнении МРТ головного мозга [36].

Как известно, к развитию паркинсонического синдрома могут приводить различные факторы, кроме идиопатической болезни Паркинсона, сосудистого паркинсонизма, прогрессирующего надъядерного паралича. Хорошо исследован механизм происхождения лекарственного паркинсонизма. Экстрапирамидные нарушения, обусловленные приемом нейролептиков связаны с блокадой D₂-рецепторов в нигростигмальной системе, угнетением дофаминергической передачи и изменением чувствительности дофаминовых рецепторов. Нарушения в структуре нейромедиаторных систем имеют четкую связь с нейропсихологическими нарушениями. Например, при исследовании индуцированных экстрапирамидных расстройств и акатизии, развивающихся при приеме нейролептиков, согласно данным исследований, выдвинута гипотеза, что в патогенезе расстройств основное значение имеет не только блокада дофаминовых рецепторов в мезолимбической системе, но также вероятное воздействие других моноаминергических систем. Таким образом серотониновая, норадренергическая, опиоидная, ГАМК- и NMDA, системы связаны с импульсивным поведением и психомоторным возбуждением [2,13,16,72,117].

По данным исследователей из университета Манчестера, Великобритания, при изучении сосудистого паркинсонизма выявлено значительное увеличение микроглии, вероятно, обусловленное нейровоспалением. Уникальным в формировании СП является: повышение активированной микроглии с сопутствующей потерей синаптической плотности в скорлупе, внутреннем слое бледного шара дофаминергических нейронов в 10 раз. *In vivo* ДА-нейроны и нейровоспаление могут быть идентифицированы при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) – нейровизуализации, связывающие переносчики ДА, в нейронах базальных ганглиев или индикаторов, которые контактируют с молекулами,

экспрессируемыми с микроглией. Хотя последовательность процессов еще не раскрыта, актуальным является использование молекулярной визуализации для ранней идентификации повреждения базальных ганглиев с целью последующих терапевтических вмешательств. Результаты исследования показывают, что низкая эффективность препаратов леводопы связана с тяжелым и необратимым повреждением нигростриарного пути. Возможно существование «терапевтического окна», которое поможет снизить заболеваемость и выраженность нарушений, с которыми сталкиваются пожилые пациенты и их родственники из-за подкоркового поражения вследствие ЦВЗ [155]. Исследование микроглии является важным, учитывая современные теории о воздействии нейровоспаления на развитие когнитивных и двигательных нарушений. Например, при проведении экспериментальных исследований на крысах Вистар, при воспроизведении модели паркинсонизма с помощью нейротоксина и последующими методами компьютерной морфометрии исследовали отростки астроцитов. В результате данного опыта было выявлено 2 типа изменений в астроцитах: усиление ветвления отростков (результат усиления связи с нейроном) или уменьшение количества мелких стволов, при удлинении основных, что проявлялось в поляризации глии (результат собственного поражения и нарушения глио-нейрональных взаимодействий) [17].

По данным британского научного журнала «Brain» в 2018 г. в совместном исследовании американских, финских и немецких ученых показано, что поражения в самых разных областях мозга и за пределами нигростриарного тракта могут вызывать клинический паркинсонизм; сеть, идентифицированная на основе очаговых поражений головного мозга, схожа с паттернами атрофии, характерных для нейродегенеративного процесса, что предполагает наличие общего нейроанатомического субстрата. Таким образом, паркинсонизм – это расстройство сети мозга, которое может быть вызвано повреждениями в разных локализациях, однако, скорлупа, является потенциально ключевой областью паркинсонизма, обеспечивая новую

терапевтическую цель [143]. В исследованиях Benamer H.T.S. и Grosset D.G., при исследовании сосудистого паркинсонизма были выделены 3 основные формы. Для пациентов с первой формой, при длительно существующем анамнезе АГ, характерным являлось нарушение ходьбы, ригидность, без превалирования сторонности, отсутствие тремора покоя. При второй форме выявлено большее сходство с идиопатической БП и небольшая эффективность препаратов леводопы. При третьей форме, редко встречающейся, развитие паркинсонизма происходило внезапно, после острого нарушения мозгового кровообращения с непосредственным поражением базальных ганглиев. Также для СП, кроме описанных экстрапирамидных нарушений, характерно наличие шаркающей походки, застывания при ходьбе, постуральной неустойчивости, псевдобульбарного синдрома, пирамидных, когнитивных и тазовых нарушений [104]. Следовательно, основными современными направлениями исследований для своевременной коррекции данного состояния являются ранняя диагностика, выявление начальных признаков синдрома и поиск эффективного влияния на обмен дофамина с использованием не только общепринятых методик. В том числе за счет оценки влияния на выраженность когнитивных нарушений, которые являются следствием хронического нарушения мозгового кровообращения с развитием, в частности, паркинсонического синдрома [54].

Одним из распространенных синдромов ХИМ являются психоэмоциональные нарушения. Нарушение настроения при цереброваскулярной патологии, как и снижение высших корковых функций обусловлены органическим поражением и имеют связь с сосудистыми факторами риска, которые приводят к активации глюкокортикоидов, лежащих в основе депрессивных нарушений. Доказано, что под действием высокого уровня глюкокортикоидов происходят как функциональные, так и структурные изменения, например, атрофия гиппокампа, лобной коры и миндалин. Таким образом, связь между возникновением нейродегенеративной и сосудистой деменции и депрессией доказана.

Недавно подтверждена гипотеза о наличии собственной лимфатической системы мозга, выполняющую роль коллектора, что помогло пролить свет на природу нейродегенеративных заболеваний, также подтверждена негативная роль В-иммунных клеток в развитии когнитивных нарушений. В течение последнего десятилетия изучаются связи между нейроанатомическими и функциональными показателями при деменции и депрессии. Локализация очагового поражения, безусловно, имеет значение в развитии СКН, однако, решающая роль отведена функциональным изменениям в мозге. Установлена связь развития депрессии с повреждением в лобных долях и снижением цереброваскулярной реактивности в каротидном бассейне слева и ВББ. Также выявлена зависимость нейропсихологического профиля когнитивных нарушений при ЦВЗ от снижения цереброваскулярной реактивности [30].

Психоэмоциональные нарушения встречаются у 40-60% пациентов, частота развития сосудистой депрессии при ХИМ составляет около 70%. Связь ЦВЗ и аффективных состояний сложна и неоднозначна. Одна из возможных теорий – возникновение депрессивного расстройства на фоне ЦВЗ, другая – провоцирование ЦВЗ эмоциональными нарушениями. Взаимосвязь процессов обусловлена наличием общих патогенетических и генетических детерминант. В свою очередь депрессия приводит к отягощению сердечно-сосудистой патологии, снижает функциональную активность, оказывает влияние на смертность. Отличительной чертой сосудистой депрессии является доминирование апатии, заторможенность, снижение мотивации и инициативы, аппетита, потеря интереса к привычным занятиям, погружение в печальные и навязчивые переживания, постоянная тревога, при отсутствии жалоб на снижение настроения. Для данного вида депрессии не характерны суицидальные мысли, редко выявляется тяжелое течение. По данным проспективного исследования (CREDOS), проведенного в Южной Корее, выявлена связь между депрессией и поражением глубоких подкорковых отделов, но не с перивентрикулярным лейкоарезом. Гипотеза СД базируется на установленной связи между цереброваскулярной

патологией, ишемическим поражением головного мозга и депрессивными симптомами либо поздней депрессией. Каскад реакций, запускаемый гипоперфузией мозговой ткани, приводит к вторичному развитию нейродегенерации, поражению подкоркового вещества и разрыву лобно-подкорковых связей, что в итоге приводит ко вторичной исполнительной дисфункции. Также, в пользу данной теории, говорит увеличение регионарного кровотока на фоне терапии антидепрессантами [11,103,116,140].

Когнитивные нарушения являются одним из важнейших проявлений ХИМ. Это связано с их прогрессированием и развитием сосудистой деменции, которая является тяжелейшим инвалидизирующим состоянием [4,32,33]. В современном мире большое внимание уделяется снижению когнитивных функций, которое негативно влияет на качество жизни пациентов, а также их ближайших родственников, затрудняя лечение сопутствующих патологий и реабилитации. Поэтому актуальной является своевременная диагностика на ранних этапах и начало коррекции имеющихся нарушений [100].

Для оценивания состояния высших корковых функций применяется метод, включающий в себя исследование состояния личности и психических процессов для выявления закономерности нейропсихологических нарушений на мозговом уровне. В настоящее время применяется большое количество различных шкал оценивания и самооценивания для верификации когнитивных нарушений. В результате проведенного мета-анализа оценивания одиннадцати скрининговых тестов (MMSE, CDT, Mini-Cog, MIS, VF-test, AMT, GPCOG, MoCA, ACE-R, IQCODE, 3MS) выявлено, что наиболее часто применяемым является тест MMSE, суммарная чувствительность и специфичность которого составляла 0,82 (0,78 - 0,84) и 0,89 (0,87 - 0,91). Достойный уровень оценивания смог предоставить только Монреальский опросник шкалы оценивания когнитивного дефицита. В сравнении с опросником MMSE по способности регистрации УКН его чувствительность и специфичность

составили 0,98 и 0,75. Таким образом, для оценивания выраженности умеренного когнитивного дефицита рекомендовано применять опросники MMSE и/или MoCA. В недавнем исследовании по оценке когнитивных скрининговых инструментов, по данным N. Carson показано, что уровень оценивания шкалы 26 баллов является слишком высоким и достаточно часто предоставляет ложноположительные результаты. Поэтому был определен новый уровень, дающий более объективную оценку – 23 балла [90,96].

Академиком Н. Н. Яхно предложена классификация когнитивных нарушений, включающая в себя легкие, умеренные и тяжелые. Снижение одной либо нескольких когнитивных функций, вызывающие субъективное беспокойство, не оказывающее влияния на социальную, профессиональную и бытовую адаптацию. При умеренных когнитивных нарушениях (УКН) также отмечается снижение одной или нескольких функций, выходящих за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не приводящих к дезадаптации. Важной отличительной чертой УКН в сравнении с ЛКН является возможность объективизации признаков, а также осознание пациентом и его окружающими данного дефекта. ЛКН и УКН принято объединять под общим термином «преддементные», занимающие пограничное состояние между возрастной нормой снижения высших корковых функций и деменцией. В неврологической практике распространен термин «умеренные когнитивные расстройства» (англ. mild cognitive impairment, MCI), в психиатрической – может быть применен «органическое легкое когнитивное расстройство» (код F06.7), классифицированный в разделах F00-F09 МКБ-10 [27,84].

При развитии тяжелых когнитивных нарушений у пациентов отмечаются моно- или полифункциональные расстройства КН, приводящих к полной или частичной утрате независимости, обуславливая профессиональную, социальную, бытовую дезадаптацию больного. Наиболее распространёнными видами ТКН являются сосудистая и нейродегенеративная деменции [84].

«Преддементная» стадия когнитивных нарушений в последние годы активно изучается. В 2011 г., экспертами Американской ассоциации изучения инсульта и ассоциации кардиологов (ASA/AHA) рекомендована новая классификация когнитивных нарушений, которая включает в себя УКН. Таким образом выделяют УКН, сосудистую деменцию и смешанный тип – деменция альцгеймеровского типа в сочетании с сосудистым процессом. Промежуточное место между нормой и УКН занимают ЛКН. В отечественной литературе применяется термин ЛКН, в зарубежных источниках – «Subjective Cognitive Impairment» или СКН. В настоящее время не определены в достаточной мере надежные маркеры, определяющие сосудистый генез когнитивных нарушений. Это представляет особую важность для ранних стадий хронического нарушения мозгового кровообращения. Поэтому важным и актуальным, кроме выявления снижения когнитивных функций, является также объективизация и определение причинно-следственных связей [23,30,95].

Согласно данным клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова причиной КН в 15% является цереброваскулярная патология, смешанный генез – сочетание ЦВЗ и нейродегенеративного процессов в 15%. Среди ТКН в российской популяции наиболее частыми причинами, кроме болезни Альцгеймера (БА), являются ХИМ, сочетание БА и ЦВЗ, деменция с тельцами Леви, лобно-височная дегенерация. Однако, характеристика «преддементных» нарушений выглядит иначе: наиболее распространенными являются КН, обусловленные сосудистой патологией, меньшее количество приходится на нейродегенеративный процесс. Возможно, что указанные отличия обусловлены методологическими причинами, так как на современном уровне развития неврологии крайне трудно без дорогостоящих и малодоступных нейрорадиологических и нейрохимических исследований обоснованно диагностировать нейродегенеративное заболевание на ранней стадии. Также, существенная доля в спектре УКН отводится психогенным расстройствам [84,122,132].

Проведено множество исследований с целью верификации диагноза ХИМ, как причины развития сосудистых когнитивных расстройств (СКР) и выявления их на ранних стадиях. Согласно результатам нейровизуализации и патологоанатомических исследований существует несколько вариантов развития СКР: множественные инфаркты в стратегической области, отвечающей за когнитивные функции, мозговые инфаркты, кровоизлияния, гипоперфузия головного мозга и болезнь малых сосудов (БМС). Основными факторами риска являются: курение, возраст, сахарный диабет, нарушения ритма и т.д. При наличии нескольких параллельно существующих факторов – риск развития СКР возрастает. В течение последних лет важное место в развитии лакунарных инсультов, лейкоареоза и микрокровоизлияний, опосредованно и когнитивных нарушений, отведено фибрилляции предсердий [25]. Также, существенную роль в развитии «преддементных» сосудистых когнитивных нарушений играет, кроме церебрального атеросклероза и эссенциальной гипертензии – церебральная болезнь мелких сосудов. Для БМС, к которым относятся CADASIL- и CARASIL-синдромы, гигантоклеточный артериит; болезнь Мойя-Мойя, системные микроангиопатии, церебральный венозный тромбоз, характерно наличие более низкого уровня когнитивного статуса и обширного поражения белого вещества головного мозга [50].

Большинство исследований показывают, что при СКР страдают лобно-исполнительные функции, проявляющиеся в замедлении обработки информации, трудности концентрирования внимания, нарушении адаптации и социального поведения, неустойчивости произвольного внимания, снижении скорости мыслительных процессов, замедлении профессиональных и бытовых навыков. Нарушение высших корковых функции – гнозиса, праксиса, речи и мышления происходит на более поздних стадиях заболевания. В настоящее время, необходимым является комплексный подход к обследованию пациентов, включающий кроме

клинико-неврологического исследования, оценку нейропсихологического статуса, лабораторные исследования, методы нейровизуализации [27].

В международных рекомендациях по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases, DSM-V) указано, что КН считается снижением относительно начального уровня одной из высших корковых функций, обеспечивающей процессы восприятия, обработки, передачи информации. В последние годы внимание специалистов невропатологов и психиатров концентрируется на ранней стадии нейропсихологических нарушений – субъективных когнитивных нарушений (СКН). Для СКН характерно наличие жалоб на нарушение памяти, концентрации внимания, однако при применении стандартных когнитивных тестов каких-либо существенных отклонений не выявляется. Данная группа пациентов является гетерогенной, так как в нее входят больные с наиболее ранними дементирующими заболеваниями и пациенты с жалобами тревожно-депрессивного характера [84,100,139].

Учитывая тот факт, что ХИМ является «зонтичным» диагнозом, который представляет собой этиопатогенетически разнородную группу клинических состояний, являющихся результатом объединяющего их сосудистого процесса. Причины, приводящие к хроническим и острым нарушениям мозгового кровообращения одинаковы, учитывая тот факт, что ХИМ чаще всего предшествует развитию инсульта, являясь своего рода показателем риска. Для нарушений по подкорковому типу при ХИМ отмечаются неспецифические изменения: дефицит воспроизведения, при сохраненной возможности запоминать новые объемы информации. Данная особенность в корне отличает мнестические расстройства при классической БА от деменции цереброваскулярной этиологии. Однако, работоспособность страдает уже на ранних этапах болезни, пациенты отмечают необходимость в большем количестве времени для выполнения прежней работы. Также, для пациентов с хронической ишемией мозга характерны нарушения в эмоциональной сфере – нестабильность эмоционального фона, его снижение,

склонность к депрессивным состояниям [32-34,79]. Кроме подкоркового типа нарушения памяти, обращает на себя внимание «гиппокампальный», для которого характерны: значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением, неэффективность при заучивании и применении подсказок, недостаточность узнавания заученной информации в тестах с множественным выбором, «вплетения» отсутствующих слов. «Гиппокампальный тип» нарушения памяти, характерен не только для БА, энцефалопатии Вернике, герпетического энцефалита, паранеопластического «лимбического энцефалита». новообразований дна 3-го желудочка, транзиторной глобальной амнезии, но также диагностируется у 40% пациентов с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии [32-34].

К сожалению, на постсоветском пространстве существует тенденция к гипердиагностике хронического нарушения мозгового кровообращения. Возможными причинами данной ситуации могут быть: отсутствие нейропсихологического и отоневрологического исследований, для дифференциальной диагностики с вестибулярными нарушениями, диагностика тревожно-депрессивных нарушений и прочее. К несчастью, ввиду затруднения диагностики болезни Альцгеймера, достаточно часто такие пациенты наблюдаются с диагнозом ХИМ. Более 60-ти лет существует термин дисциркуляторной энцефалопатии, или чуть позже предложенный вариант хронической ишемии мозга, однако критерии диагноза нуждаются в модернизации, в то время, как показания к постановке сосудистых когнитивных расстройств постоянно пересматриваются (последний пересмотр осуществлен в 2014 г.) [53,113]. Следовательно, СКР – распространенное нарушение, основывающееся на клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных подтверждениях. Наличие когнитивного дефицита обязательно для постановки диагноза ХИМ, иначе необходимо считать его ошибочным [25,77,154]. Достаточно часто жалоб пациента на головную боль и головокружение достаточно для необоснованной постановки диагноза хронической ишемии мозга. Головная

боль не является ведущим симптомом ЦВЗ, ввиду отсутствия в веществе головного мозга болевых рецепторов, таким образом, часто под маской диагноза ХИМ скрываются различные формы первичной и вторичной головной боли [81].

В исследованиях Воскресенской и соавторов определена связь между когнитивными нарушениями, обусловленными хронической ишемией головного мозга, дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, количеством очаговых изменений по данным нейровизуализационных исследований. Исходя из результатов данного исследования определена тактика перспективного лечения в виде активации факторов ангиогенеза и повышения их репаративных свойств [68]. По результатам 10-летнего проспективного исследования уровня когнитивных нарушений и его связи со скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта, выявлено, что наиболее неблагоприятным течением и преобразованием в дементные нарушения обладали группы с высокой скоростью пассивного трансмембранного ионотранспорта. Учитывая простоту – определение скорости натрий-литиевого транспорта в мембранах эритроцитов – метод зарекомендовал себя, как качественный и эффективный. Однако большое количество больных, выбывших из исследования по различным причинам, не позволило оценить статистически достоверные различия между показателями в группах пациентов [30].

Изменения со стороны нервной системы, обусловленные биологическим старением и психоневрологическими заболеваниями, практически у 50% пациентов обуславливают несостоятельность в группе пожилых людей. Физиологическое старение захватывает структуры, отвечающие за настроение, интеллектуальные процессы. Поэтому у пожилых людей, в сравнении с молодым возрастом, отмечается снижение качества памяти на недавние события, но диагностироваться они должны только при помощи специальных нейропсихологических исследований. Также, при физиологическом старении сохраняется ориентация в месте, времени,

собственной личности, мышление, счет и критика к собственному состоянию. Патологическими следует считать нарушения праксиса, гнозиса, речи, снижение критики [145]. Таким образом, наличие субъективных симптомов, жалоб на нарушение памяти и внимания всегда следует объективизировать с помощью когнитивных тестов. Например, в исследовании пациентов РФ, при проведении сравнительного анализа субъективных (СКН) и объективных когнитивных нарушений (ОКН) у пациентов в возрастной группе 40-60 лет в 10% случаев выявлено наличие только СКН при отсутствии ОКН, однако, в 25% диагностированы объективные критерии снижения когнитивных нарушений у пациентов, не имевших жалоб. Таким образом, показана необходимость проведения нейропсихологических исследований у пациентов средней возрастной группы для выявления риска сосудистых когнитивных нарушений даже при отсутствии жалоб [44,45,47].

Дисмнестические УКН, обусловленные хронической ишемией мозга, согласно исследованиям И. А. Челышевой (2006), характеризуются снижением скорости сенсомоторных реакций, интеллектуальной деятельности, всех видов памяти, внимания, а также наличием двигательных нарушений. О. С. Левин (2015) в своих исследованиях указывает на высокую частоту встречаемости нейродинамических и регуляторных когнитивных, а также координаторных нарушений у данных больных. Однако, сведения об отличительных особенностях нейропсихологического профиля при наличии ЛКН и УКН сосудистого и нейродегенеративного генеза недостаточны. В работах А. Р. Лурия (2000) отмечает, что КН следует соотносить с физиологическими процессами, происходящими в структурах мозга, а не с морфологическими изменениями. Постоянный прогресс в сфере вычислительной техники привел к росту интереса в исследовании взаимосвязи между электрической активностью мозга и его функциями. Наиболее исследованными являются изменения ЭЭГ при дементных нарушениях [24,71,127].

Метод количественной электроэнцефалографии применяется у пациентов с ХИМ, однако, основным показанием для его использования служит наличие пароксизмальных состояний. Однако, кЭЭГ является качественным методом для определения изменения биоэлектрической активности головного мозга, помогая выявить нарушения на ранних стадиях, при дефиците возможностей методов нейровизуализации. По данным авторов увеличение относительной спектральной мощности тета-волн положительно коррелирует с наличием неврологической органической симптоматики, а также снижением качества выполнения интеллектуальных проб, обучаемостью и эмоциональными расстройствами [20,73,133,147].

В 2015 г. по данным А. Б. Салминой у больных с хронической ишемией мозга зарегистрировано более низкое значение соотношения α/θ по сравнению с больными средней возрастной группы. Данный результат интерпретировался совместным воздействием генетически заложенной программы старения мозга и гипоксически-ишемического повреждения головного мозга, взаимно потенцирующих друг друга [20,91].

В исследовании И. Н. Долговой, С. М. Карпова и соавт. при оценивании биоэлектрической активности головного мозга с применением функциональных проб у пациентов молодого возраста с риском ЦВЗ показана необходимость комплексного оценивания состояния, включающую кЭЭГ [89]. При исследовании вызванных потенциалов и проведении нейропсихологического исследования отмечено преобладание нарушений когнитивной сферы (как умеренных, так и выраженных) у пациентов с метаболическим синдромом [114].

При проведении комплексного исследования биоэлектрической активности головного мозга у больных ХИМ III стадии с ТКН и пациентов, перенесших инсульт в бассейнах правой (ПСМА) или левой средней мозговых (ЛСМА) артерий, была выявлена схожесть ишемических кластеров для пациентов с ХИМ и пациентов перенесших инсульт в бас. ПСМА. Также кластеры, характерные для здоровых добровольцев частично присутствовали

в ЭЭГ пациентов с ХИМ и перенесённым инсультом, и коррелировали со скоростью кровотока в магистральных артериях головного мозга и имели обратную связь с выраженностью стенозов [76].

Исследования состояния нейромедиаторных систем при заболеваниях ЦНС являются перспективным. Например, при БА диагностировано снижение синтеза ацетилхолинэстеразы в гиппокампе и неокортексе, а также миндалевидном теле. Исследуется роль глутамата в развитии когнитивных нарушений. Изучены функциональные и морфологические изменения дофаминергической системы при идиопатической болезни Паркинсона. Отмечена роль гиппокампа в формировании и хранении памяти, в котором находятся афферентные терминалы и специфические М- и Н-холинорецепторы, при низком содержании холинергических нейронов. В свою очередь холинергические нейроны принимают участие в связи между полосатым телом и корой, влияя на формирование внимания [66]. Доказана роль оксидантного стресса и его независимого маркера гамма-глутамилтрансферазы в формировании когнитивных нарушений. Однако, выявлены подобные тенденции лишь у пациентов с БА, недостаточны сведения о возможностях лабораторной диагностики оксидантного стресса и дисфункции нейротрансмиттерных систем, которые позволят своевременно назначать и оценивать эффективность антиоксидантов и блокаторов холинэстеразы у больных с СКР [52,66].

В конце 20-го века произошла эволюция в понимании механизмов повреждения ишемизированной ткани мозга и лечения острого ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы и постгипоксической энцефалопатии, приводящих к развитию когнитивных и двигательных нарушений [66]. В формировании механизмов памяти лежат множественные нейрохимические системы, блокада любой из них приводит к нарушению памяти. Относительно недавно появились сведения о существовании молекулярной памяти, при блокаде которой, происходит нарушение долговременной, однако, сохраняется возможность формирования новой

памяти. Отмечена прямая связь количества АМРА-рецепторов к глутамату на постсинаптической мембране и эффективности синапса [7]. Результатами множественных исследований доказано, что в основе нарушения когнитивных функций при ХИМ, лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки холина и разрушением холинергических нейронов. Важность холинергических механизмов для высших корковых функций тесно связана с пониманием архитектоники проекционных путей, рецепторов и ацетилхолиновых синапсов. При этом мускариновые рецепторы обуславливают растормаживание клеток Беца и усиление обмена информацией между слоями коры [9].

По данным многих авторов доказано, что возрастные нарушения нейромедиаторного обмена не являются тотальными и однонаправленными, а возникают только в определенных звеньях медиаторных систем, имеют различную степень выраженности и полимодальные механизмы. Таким образом, выявление особенностей возрастных изменений нейромедиаторных систем является необходимым инструментом при исследовании фундаментальных механизмов старения мозга и разработки путей коррекции нарушенных взаимодействий. В настоящее время появилось большое количество данных о роли нейротрансмиттеров в регуляции как физиологического старения, так и формировании ХИМ [60]. Причину развития КН с возрастом связывают с истощением дендритов, теряющих способность к проводимости, если их постоянно не стимулировать [114]. Известно, что возрастные изменения обмена нейромедиаторов могут трансформироваться в различные заболевания ЦНС (БА, нарушения мозгового кровообращения, паркинсонизм и проч.). При «физиологическом» старении отмечается развитие возрастзависимого феномена «изнашивания и повреждения» (wear and tear), который проявляется незначительным снижением когнитивных функций [38,60]. Таким образом, актуальным является изучение связи КН и нейромедиаторных механизмов. Перспективно направление метаболической защиты мозга от ишемии – воздействие на

системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, нормализация соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии [38,106].

Взаимосвязь изменений биоэлектрической активности головного мозга и специфических нарушений в структурах мозга была подтверждена в исследованиях у клинических пациентов, которым в терапевтических целях были вживлены электроды в различные подкорковые структуры. Данные электроды применялись как для стимуляции полосатого тела и субталамуса, так и для регистрации биоэлектрической активности [69]. Благодаря данным исследованиям, выявлена взаимосвязь ЭЭГ ритмов и изменений в нейромедиаторных системах. Были проведены клинические исследования у пациентов, которым с терапевтической целью были имплантированы электроды в базальные ядра. Кроме стимуляции стриатума, субталамуса и других структур, электроды считывали электрическую активность, одновременно проводилась запись ЭЭГ и оценка выраженности двигательных нарушений. По результатам обзора работ было выявлено электрическая активность в широком частотном диапазоне: от тета-ритма с частотой (4-8 Гц) до осцилляций частотой в 200-350 Гц. При помощи электродов доказана взаимосвязь бета- (12-24 Гц) и гамма- (24-35 Гц) полос ЭЭГ дофаминовым дефицитом в мозге, также показана корреляционная связь мощности бета-диапазона в субталамической области с глубиной патологических изменений моторной сферы. Определена связь тета-диапазона (4-8 Гц) с частотой тремора (или гармониками этой частоты) в субталамусе, бледном шаре, таламусе [69,102].

Согласно исследованиям методов нейровизуализации при сахарном диабете выявлены признаки атрофии головного мозга без четкой связи с выраженностью когнитивных нарушений. Повышение уровня N-ацетиласпартата в лобной и теменно-височных областях при магнитно-резонансной спектроскопии показало снижение плотности функций и жизнеспособности нейронов, связанных с функцией памяти. Доказано, что

при повреждении клеточной мембраны, особенно в зоне таламуса, происходит изменение концентрации холина, что приводит к нарушению зрительного восприятия. Исследование механизмов данных метаболических и структурных нарушений находится на начальной стадии [148].

В 2018 г. европейскими авторами проведено нейровизуализационное исследование при помощи ПЭТ-сканирования с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET), примененной для дифференциальной диагностики идиопатической БП от атипичного паркинсонизма, связанного с дементными нарушениями. Однако, несмотря на широкое применение исследования, не были получены однозначные данные качественного использования этого дорогостоящего метода [129]. Не было выявлено четкой зависимости между образованием ишемических глубинных очагов и АГ или выраженностью стеноза сонных артерий. Основные клинические синдромы, характерные для хронической ишемии головного мозга разделяются на 2 основных варианта: «простая» ХИМ с полиморфизмом ее синдромов и болезнь Бинсвангера. Актуальным остается решение вопроса об определении патофизиологических механизмов, факторов риска, обуславливающих ХИМ, что позволило бы улучшить качество жизни пациентов и эффективность лечения [30].

По результатам рандомизированного исследования, включавшего в себя нейровизуализацию, транскраниальную доплерографию сосудов основания мозга и нейропсихологические методы, у пациентов с УКН установлена связь между частотой развития депрессии и поражением лобных долей со снижением цереброваскулярной реактивности в каротидном и вертебробазилярном бассейнах. Также выявлена зависимость между профилем когнитивных нарушений (мультифункциональный тип нарушений с/без нарушения памяти, монофункциональный амнестический/неамнестический) и бассейном снижения цереброваскулярной реактивности, что может быть полезным для коррекции нарушений [30].

Данные исследований, касательно связи ЦВЗ, когнитивных нарушений и выраженности лейкоареоза достаточно разнятся. В некоторых исследованиях выявлена связь когнитивных нарушений и ЦВЗ, в других отмечена связь с выраженностью лейкоареоза. Выявление гиперинтенсивных очаговых поражений по данным МРТ связано с более стремительным снижением когнитивной деятельности, исполнительных функций и скорости обработки новой информации. Выявлено, что гиперинтенсивность перивентрикулярных зон увеличивает риск развития деменции в 2 раза. КН развивалось уже на ранних стадиях у 50% пациентов с СП. В исследованиях О. С. Левина выявлен более высокий процент деменции у пациентов с СП по сравнению с больными БП [142]. Достижения в области нейровизуализации и транскраниальной сонографии внесут существенный вклад в диагностику атипичного паркинсонизма на ранних стадиях нейродегенеративного процесса, однако, выявление комплекса клинических, нейровизуализационных и других биомаркеров представляется важным как для ранней диагностики паркинсонизма, так и для оценки риска каждого пациента индивидуально [26].

Остаются не разработанными алгоритм и критерии диагностики когнитивных нарушений при атеросклеротической энцефалопатии. В настоящее время, благодаря совершенствованию методов нейровизуализации и внедрения в клиническую практику современных методов диагностики, таких как спиральная КТ-ангиография (КТА) и МР-ангиография (МРА) без или с контрастным усилением, ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование стало возможным применение малоинвазивных методов исследования для визуализации экстрацеребральных сосудов, выявления различных видов патологии экстра-и интракраниального отдела позвоночных артерий [32].

В настоящее время общепринятым "золотым стандартом" в диагностике ХИМ среди неинвазивных методов являются относительно не дорогие методы исследования – ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и

транскраниальная доплерография (ТКД), которые, однако, у людей пожилого и старческого возраста из-за утолщения костей черепа в области «окон визуализации» имеют ряд технических сложностей. К недостаткам методов, как известно, относится и то, что доплерография характеризует кровотоки только на уровне конкретного участка магистрали исследуемой артерии, но не на уровне концевых разветвлений этого сосуда. Однако, ТКД и УЗДГ сосудов шеи и головного мозга остаются наиболее информативными методами дифференциальной диагностики патогенетических вариантов ХИМ. Помимо функциональных характеристик кровотока они позволяют оценить и патологические изменения сосуда (проходимость, состояние стенки, изгибы и др.). В достаточно большом количестве работ последних лет доказано, что изменения кровенаполнения, характеристики тонуса сосудов, как интра-, так и экстракраниальных, высоко коррелированы с данными, полученными с помощью методов нейровизуализации [6,32,57,59,76,86,137].

В Российском национальном исследовательском медицинском университете им. Н. И. Пирогова для рациональной терапии ХИМ разработаны клинические рекомендации, которые будут актуальны для невропатологов, врачей общей практики [87]. Результатами многих исследований доказано, что люди, имеющие достаточный уровень умственных нагрузок (участвующие в тренингах, продолжающие работать, применяющие знания нескольких языков), высокий уровень физической активности менее подвержены когнитивному снижению. Когнитивные нарушения на поздних стадиях значительно тяжелее поддаются коррекции, что подтверждает необходимость раннего выявления начальных признаков снижения высших корковых функций. [25,31,86,103,116,118].

Предпринято множество попыток определения электрофизиологических коррелятов психических процессов и состояний. С другой стороны, еще недостаточны сведения об отклонениях биоэлектрической активности головного мозга в зависимости от стадии ХИМ

и степени нарушения корковых функций. В соответствии с современными представлениями развитие сосудистой деменции характеризуется следующими нейровизуализационными признаками: диффузным поражением белого вещества, множественными лакунарными очагами в подкорковом белом и сером веществе и расширением боковых желудочков.

В настоящее время широко используются инструментальные и нейрофизиологические методы диагностики ЦВЗ, что позволяет выявлять функциональные изменения на начальных стадиях и, безусловно, обеспечивает более раннюю диагностику заболеваний и эффективность лечения. Несмотря на широкое использование нейровизуализации и нейрофизиологии в настоящее время практически отсутствуют данные анализа влияния функциональных изменений головного мозга, выявленных методом количественного электроэнцефалографического исследования с картированием, на нейропсихологические показатели при ХИМ, что позволило бы выявить изменения нейромедиаторных систем, а именно холин-, серотонин-, дофаминергической, нейроглиальной активности, а также возможность прогнозировать их последующие нарушения [18,29,38,39,49,117].

Все вышеперечисленное и побудило нас к изучению данной проблемы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на кафедре неврологии и медицинской генетики ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького». В исследовании приняли участие 118 человек. Было обследовано 97 больных с диагнозом хроническая ишемия мозга, 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.

2.1 Общая характеристика участников исследования и критерии отбора

Все обследуемые были разделены на 3 группы. В 1 группу исследования (1 ГИ) были включены 48 (40,7%) пациентов с диагнозом ХИМ с паркинсоническим синдромом, 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, средний возраст которых составил 57 (43-60) лет.

Контрольную группу (КГ) составили 21 «практически здоровый» доброволец, 11 мужчин и 10 женщин, средний возраст 43 (38-54) лет, которые не имели в анамнезе психических и неврологических нарушений, были признаны соматически и неврологически здоровыми. Пациенты КГ по

данным ЭЭГ-характеристики составляли «норму». Все исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение больных по возрасту и полу

Характеристика пациентов	1 ГИ	2 ГИ	КГ	Всего	Критерий χ^2
Пациенты	Кол-во; Me% ($\pm$ ДИ95%) %*	Кол-во; Me% ($\pm$ ДИ95%) %*	Кол-во; Me% ($\pm$ ДИ95%) %*	Кол-во; Me% ($\pm$ ДИ95%) %*	
Кол-во человек в группе	48; 100 %	49; 100 %	21; 100 %	118; 100 %	
Мужчины	18	20	11	49	P=0,625
Женщины	30	29	10	69	P=0,585
Возраст, годы Me ($\pm$ ДИ95%)	63 (57-74)	57 (43-60)	43 (38-54)	58 (37-74)	P=0,685

Примечание: * – определение доверительного интервала долей (ДИ%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [56]; ^{1 2} - статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в 1 и 2 ГИ по критерию Крускало-Уолиса.

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) / мультисрезовой 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.

Основными неврологическими синдромами, выявленными у обследованных больных, были: паркинсонический синдром, двигательные, координаторные нарушения, поражение черепных нервов.

Экстрапирамидный синдром выявлен у 48 (49,5%) больных. Двигательные нарушения отмечены у 78 (80,4%) больных. Координаторные нарушения определены у 82 (84,5%) больных. Поражение черепных нервов выявлено у 14 (14,4%) больных.

Дизайн исследования: Открытое проспективное нерандомизированное клиническое когортное исследование [93].

В результате комплексного обследования коморбидные состояния отмечены у всех пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена у 64 (66%) пациентов с ХИМ, из них – у 31 (64,6%) в 1 ГИ и 34 (69,4%) больных во 2 ГИ. В анамнезе у 16 (16,5%) пациентов с ХИМ имелось указание на перенесенный инфаркт миокарда, в 1 ГИ у 7 (14,5%) пациентов, во 2 ГИ – у 9 (18,3%). Нарушения ритма в виде фибрилляции предсердий или экстрасистолической желудочковой аритмии выявлены у 20 (20,6%) больных, в 1 ГИ – у 11 (22,9%), во 2 ГИ – у 9 (18,3%) больных. У 33 (34%) больных с ХИМ в анамнезе имели место преходящие нарушения мозгового кровообращения, в 1 ГИ – у 14 (29,1%) больных, во 2 ГИ – у 19 (38,8%) 2 ГИ. Перенесенный ишемический инсульт давностью процесса не менее 2 лет зарегистрирован у 28 (28,9%) больных с ХИМ, их них у 11 (22,9%) пациентов 1 ГИ и 17 (34,7%) больных 2 ГИ. Перенесенного геморрагического инсульта у пациентов с ХИМ в анамнезе не было. Сахарный диабет II типа выявлен у 16 (16,5%) больных ХИМ, в 1 ГИ – у 7 (14,5%), 2 ГИ – у 9 (18,4%) 2 ГИ. Гипертоническая болезнь диагностирована у 84 (86,6%) больных ХИМ, из них у 42 (87,5%) пациентов 1 ГИ и 42 (85,7%) 2 ГИ.

Поражение прецеребральных артерий атеросклеротического генеза диагностировано у 89 (91,8%) больных ХИМ, из них у 46 (95,8%) 1 ГИ и 43 (87,8%) 2 ГИ. Хронический бронхит выявлен у 3 (3,1%) больных, в 1 ГИ – у 1 пациента 1 (2%), во 2 ГИ – у 2 (4,1%) (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Основная сопутствующая патология в исследуемых группах

Сопутствующая патология	1 ГИ	2 ГИ	Всего
Количество	48; 100%	49; 100%	97; 100%
ИБС, n (%)	31 (64,6%)	34 (69,4%)	64 (66%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	11 (22,9%)	17 (34,7%)	28 (28,8%)
Преходящие нарушения мозгового кровообращения, n (%)	14 (29,1%)	19 (38,8%)	33 (34%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	7 (14,5%)	9 (18,4%)	16 (16,5%)
Сахарный диабет II типа, n (%)	7 (14,5%)	9 (18,4%)	16 (16,5%)
Аритмии, n (%)	11 (22,9%)	9 (18,3%)	20 (20,6%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	42 (87,5%)	42 (85,7%)	84 (86,6%)
Церебральный атеросклероз, n (%)	46 (95,8%)	43 (87,8%)	89 (91,8%)

Примечание: * - интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественного сравнения долей [56].

Атеросклеротическое (АС) поражение по данным ультразвукового дуплексного исследования было выявлено у 91,8% пациентов: у 46 (47,4%) – начальные признаки атеросклеротического поражения прецеребральных артерий, у 43 (52,6%) – атеросклеротические бляшки различного размера. Различий в группах исследования по характеру атеросклеротического поражения выявлено не было. Только в 5% случаев (у 2 больных 1 ГИ и 3 больных 2 ГИ) АС бляшки достигали до 50% диаметра сосуда.

У 5 больных (10,4%) 1 ГИ и 3 (6,1%) 2 ГИ АС поражение не было выявлено по данным ультразвукового дуплексного исследования (рисунок 2.1).

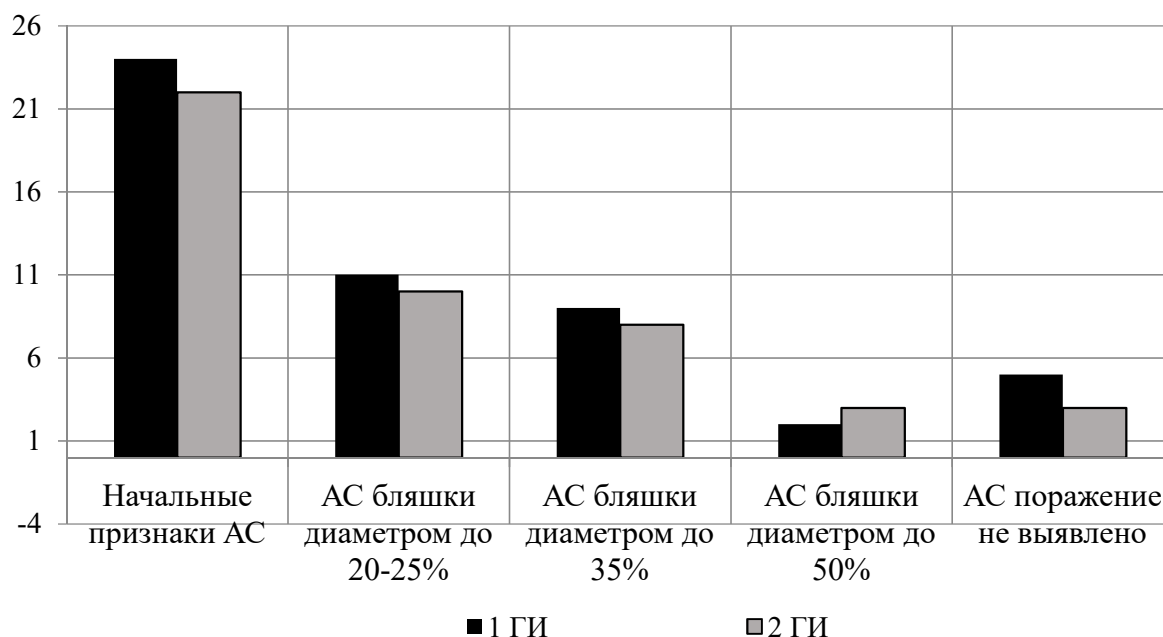


Рисунок 2.1 – Количество больных ХИМ с атеросклеротическим поражением прецеребральных артерий.

Примечание: АС бляшка – атеросклеротическая бляшка

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.

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 АГ, у 40 (41,2%) больных – 3 степень (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Степень, стадия, кардиоваскулярный риск у больных ХИМ

Группы исследования	1 ГИ	2 ГИ	Всего
АГ I стадии, n (%)	0	0	0
АГ II стадии, n (%)	27 (56,3%)	24 (49%)	51 (52,5%)
АГ III стадии, n (%)	15 (31,3%)	18 (36,7%)	33 (34%)
АГ 1 степени, n (%)	0	0	0
АГ 2 степени, n (%)	25 (52,1%)	19 (38,8%)	44 (45,3%)
АГ 3 степени, n (%)	17 (35,4%)	23 (46,9%)	40 (41,2%)
Низкий КВР, n (%)	0	0	0
Средний КВР, n (%)	23 (47,9%)	16 (32,7%)	39 (40,2%)
Высокий риск КВР, n (%)	19 (39,6%)	26 (53,1%)	45 (46,3%)
Очень высокий, n (%)	0	0	0

Исходя из вышеописанных данных, основными этиологическими факторами, которые привели к недостаточности мозгового кровотока, были гипертоническая болезнь и атеросклеротическое поражение прецеребральных артерий.

2.2 Протокол исследования

Клинико-неврологическое исследование. Был проведен тщательный сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и жизни с учетом выявления и длительности влияния сопутствующих факторов цереброваскулярной патологии. Анализ состояния испытуемого проводили согласно

общепринятым методикам, по схеме, предложенной А. А. Скоромцом [94].
 Протокол исследования представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Протокол исследования больных с ХИМ и здоровых
 добровольцев

Проведенные исследования	1 ГИ	2 ГИ	КГ
Краткая шкала оценивания психического статуса	+	+	+
Монреальская шкала оценивания когнитивного дефицита	+	+	+
Шкала Спилбергера-Ханина	+	+	+
Шкала депрессии Бека	+	+	+
Шкала DASS-21	+	+	+
Корректирующая проба	+	+	+
Тест Лурия	+	+	+
ЭЭГ	+	+	+
ЭКГ	+	+	+
ТКДГ УЗИ	+	+	+
Вариабельность сердечного ритма	+	+	+
КТ/МРТ ГМ	+	+	-

Оценка неврологического статуса была проведена согласно общепринятым протоколам оценивания и включала в себя исследование основных функциональных систем: исследование функции черепных нервов, двигательных нарушений, системы координации, чувствительности, оценка вегетативной нервной системы.

Исследование исходного вегетативного статуса включало в себя определение индекса Кердо, оценку дермографизма, проведение ортостатической пробы. В результате проведенного изучения грубых нарушений со стороны вегетативной нервной системы не выявлено.

Нейропсихологическое исследование. Для оценки когнитивных функций применяли шкалы оценивания (MoCA, MMSE, тест Бурдона, тест Лурия) и самооценивания (опросники тревожности Спилбергера-Ханина, шкал депрессии Бека и DASS 21).

Инструментальные исследования. Количественная электроэнцефалография. Оценка 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.

Транскраниальное доплерографическое исследование. 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}).

Исследование вариабельности сердечного ритма. 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(мс²) – 0,15—0,04 Гц, низкие частоты (LF), HF(мс²) – 0,4-0,15 Гц, высокие частоты (HF), LF/HF – симпато-вагусный баланс, исследовали с помощью аппарата Ютас ЮМ 200.

Все пациенты получали курс терапии по стандартным протоколам лечения ХИМ. Пациенты с паркинсоническим синдромом принимали препараты симптоматической противопаркинсонической терапии в индивидуально подобранной дозировке.

Статистическая обработка данных. 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 [56]. Построение и анализ нейросетевых моделей проводился в пакете Statistica Neural Networks 4.0 (StatSoft Inc., 1999).

2.3 Клинико-неврологический и нейропсихологический методы

Для оценки тяжести ХИМ использовали классификацию дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), предложенную Г. А. Максудовым, Е. В. Шмидтом и В. М. Коганом, 1958 г [53-54].

Для пациентов обеих групп обследованных характерно наличие II стадии заболевания (учитывая наличие сформированного синдрома и степени когнитивных нарушений) согласно общепринятой классификации хронического нарушения мозгового кровообращения, медленно прогрессирующее течение заболевания. У пациентов 1 ГИ благоприятный тип течения зарегистрирован в 70,9% случаев, неблагоприятный в 29,1%. Во 2 ГИ благоприятный тип течения – в 45% случаев, неблагоприятный – в 55%.

Для оценки когнитивных функций пациентов применяли шкалу MMSE, которая включает в себя блоки определения ориентировки во времени и

месте, оценки кратковременной, долговременной памяти, речи, гнозиса, праксиса [96]. Шкала MMSE разработана и, наиболее часто, применяется в качестве скринингового инструмента для определения деменции. При этом краткость шкалы приводит к поверхностному изучению памяти, языка и визуально-осязательной функции. Скорость обработки информации и исполнительные функции данной шкалой не описываются [96]. Результаты исследования психического статуса по данным шкалы MMSE оценивались согласно стандартам: отсутствие нарушения когнитивных функций – 29-30 баллов, легкие когнитивные нарушения – 27-28 баллов, умеренные – 24-26 баллов, начальная стадия деменции – 20-23 балла, выраженные стадии деменции – менее 20 баллов. Чувствительность шкалы – 0,82, специфичность – 0,89 [130].

Также уровень когнитивных нарушений оценивали при помощи тестирования по Монреальской шкале оценивания когнитивного дефицита [96]. МоСА-тест содержит в себе блоки оценки оптико-пространственной деятельности (составление логической цепи, тест рисования часов, пространственное изображение геометрической фигуры), называние и узнавание предметов, памяти (тест запоминания 5 слов), внимания и концентрации (повторение ряда чисел в прямом и обратном порядке, серия вычитаний, исполнительные функции – выполнение хлопка при произнесении исследователем определенной буквы), речи (повторение за исследователем цельных предложений и серия самостоятельного воспроизведения слов на одну букву в течение 1 минуты), абстрактного мышления (нахождение сходства между предметами), отсроченного воспроизведения и ориентировки во времени, месте, личности. Время проведения исследования – до 10 минут. Максимальное количество баллов – 30; нормальный уровень – 26 и больше, менее 26 баллов – умеренные когнитивные нарушения [130].

Оценка кратковременной слуховой памяти, утомляемости и активности внимания, путем проведения теста Лурия по стандартной системе

запоминания 10-ти слов [130, 150]. Тест заучивания слов проводился согласно стандартным методикам: пациенту четко и медленно дважды зачитывали 10 слов для запоминания, которые пациент, сразу после прочтения должен повторить, назвав как можно большее количество запомнившихся слов. Далее с 3-го по 6-е повторения слов пациент выполнял самостоятельно, без повторного чтения. Через 60 минут было проведено повторное воспроизведение пациентом сохранившихся в памяти слов, без предварительного прочтения. При выполнении всех попыток воспроизведенные слова фиксировались в специальном бланке, также фиксировались «лишние» слова в специальной колонке. Время проведения исследования – 70-80 минут.

Для оценки психоэмоциональных нарушений всем пациентам проведено исследование по шкалам Спилбергера-Ханина, депрессии Бека, DASS 21.

Для оценивания личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) применялся опросник Спилбергера-Ханина [25,28,130], который является информативным способом самооценки пациентом уровня тревожности на момент исследования. Реактивная тревожность оценивается, как состояние, личностная является устойчивой характеристикой человека. ЛТ характеризует стойкую склонность пациента воспринимать большой круг ситуаций, как угрожающие и реагировать на них состоянием тревоги. Реактивная (или ситуативная) тревожность проявляется нервозностью, беспокойством, напряжением в ответ на определенную развившуюся ситуацию. Иногда к развитию нарушения внимания, тонких координаторных действий может приводить очень высокий уровень ситуативной тревожности. Выявлена корреляционная связь между уровнем ЛТ и наличием невротического конфликта, с эмоциональными срывами, психосоматическими заболеваниями. Шкала самооценки состоит из 2 частей, характеризующих отдельно РТ, что соответствует первым 20 вопросам и ЛТ – вопросами с 21 по 40. Методика проведения теста: применяется опросник,

содержащий 40 высказываний, каждое из которых необходимо оценить по шкале от 1 до 4, где 1 – почти никогда, 2 – иногда, 3 – часто, 4 – почти всегда. Время проведения исследования в пределах 15-20 минут. Критерии оценивания: до 30 баллов – низкая тревожность; 31-45 – умеренная тревожность, 46 и более баллов – высокая тревожность.

Определение эмоционального фона проводилось по опроснику шкалы депрессии Бека [8]. Данная шкала была создана А. Т. Беком в 1961 г. на основе наблюдений, позволивших выявить наиболее значимые клинические симптомы и жалобы пациентов при депрессии. Так был разработан опросник, включающий в себя 21 категорию, каждая из которых имеет 4-5 вариантов ответа. Пациенту необходимо максимально честно выбрать один наиболее подходящий ему дистрактор, соответствующий самочувствию в течение дня исследования либо в течение всей недели накануне его проведения. Общий балл от 0 до 9 – соответствовал отсутствию депрессии, оценка от 10 до 15 баллов – состоянию субдепрессии, 16-29 баллов – соответствовали умеренной депрессии, и оценка от 30 и более баллов классифицировалась, как тяжелая депрессия. Время проведения исследования – 20-30 минут.

Тревогу и депрессию исследовали с помощью шкалы DASS-21 – «депрессия, тревога, стресс» [44,72,115]. Исследование состояло из 7 основных вопросов, ответом на каждый из которых был один из следующих дистракторов: 0 – не относится ко мне; 1 – в некоторой степени или в некоторые моменты времени относится ко мне; 2 – в достаточной степени или достаточно часто относится ко мне; 3 – в значительной степени или большую часть времени относится ко мне.

Оценивание результатов согласно данным шкалы DASS проводилось по 3 категориям: депрессия (Д), тревожность (Т), стресс (С). Нормальным (Normal) результатам соответствовали данным показателям: Д: 0-9, Т: 0-7, С: 0-14. Легкие/слабые нарушения (Mild): Д: 10-13, Т: 8-9, С: 15-18. Умеренные (Moderate) Д: 14-20, Т: 10-14, С: 19-25. Тяжелые нарушения (Severe) – Д: 21-

27, Т: 15-19, С 26-33. Чрезвычайно тяжелые (Extremely severe): Д: 28+, Т: 20+, С: 34+. Время проведения исследования 15 минут.

Для оценки концентрации, безошибочности и вработываемости внимания была применена корректурная проба (тест Бурдона) [8, 25,28,130]. Методика проведения: пациенту предоставлялся бланк с рядами расположенных в произвольном порядке букв. В течение 5 минут больному необходимо было просматривая бланк ряд за рядом подчеркивать буквы А и обводить буквы И, с остановками каждые 60 секунд по команде исследователя «черта». По окончании проведения теста проводился подсчет количества просмотренных знаков, по шаблону проверялось количество допущенных ошибок. Полученные данные сверялись с таблицей. Уровню «отлично» соответствовало более 917 просмотренных знаков и менее 5 допущенных ошибок; уровню «хорошо» - 764-916 просмотренных знаков и от 6 до 15 допущенных ошибок пропусков; уровню удовлетворительно соответствовало 590-763 просмотренных знака и от 16 до 24 ошибок, уровню «неудовлетворительно» менее 589 просмотренных знаков и более 25 ошибок. Оценивались два основных параметра: работоспособность и безошибочность выполнения, оценивание истощения внимания и вработываемости не проводились, так как не являлись целью нашего исследования.

2.4 Инструментальные методы исследования

2.4.1 Нейрофизиологическое исследование

Регистрация биопотенциалов мозга была осуществлена с помощью нейрофизиологического комплекса DX-NT32 и системы Nihon Kohden Corporation EEG-1200K. Наложение ЭЭГ электродов проведено согласно

международной системе «10-20». Схема коммутации 8 канальная, монополярная с общими ушными референтными электродами. Чувствительность ЭЭГ каналов 10 мкВ/мм. Фоновая запись ЭЭГ производилась длительностью 300 секунд. Исходные записи биосигналов сохраняли в цифровом формате, без применения программных средств фильтрации, в файл с расширением EDF (European Data Format). Обработка биосигналов произведена в программном обеспечении, разработанном в среде графического программирования National Instruments LabVIEW. Предобработка биосигналов включает в себя процесс программной фильтрации. Применяются сетевые фильтры ЭЭГ каналов с центральной частотой фильтрации 50 Гц. Также для предобработки ЭЭГ каналов использованы фильтры низких частот, с пороговым значением фильтра в 35 Гц и фильтры высоких частот, со значением 0,1 Гц [20,24,29,38,41,49,64,69,89,117].

Спектральный анализ биосигналов произведен с помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье (БПФ). Анализировали 5 безартефактных эпох длительностью 4 секунды. С целью улучшения качества спектрального анализа была применена оконная функция Ханнинга, перекрытие окна 50%, размер окна 1024 семпла. Разрешение метода составляет 0,1 Гц. Спектр нативного ЭЭГ сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта ритм- 0,5-3,9 Гц, тета – 4-7,9 Гц, альфа 1 – 9,5-11 Гц, альфа суммарно – 8-12,9 Гц, бета 1 – 13-20 Гц, бета 2 – 20,5-35 Гц [29,117].

Нейрофизиологические предикторы, использованные в прототипе (см. выше), были дополнены данными, отражающими функциональную активность нейроглии, нейромедиаторного обмена. Основанием для этого являлись существующие в настоящее время множественные публикации, связывающие активность определенных диапазонов ЭЭГ с функционированием различных медиаторных систем ЦНС: медленные биоэлектрические процессы мозга частотой ниже 1 Гц, рассматриваются как

результат деятельности нейроглиальной популяции (А. И. Ройтбак, 1963; М. Cowen, 1974; Н. Caspers, 1979; Н. А. Аладжалова, 1979; Е. В. Шарова, 2009), как коррелируют процессов метаболизма [38,49,117], связывают с церебральным энергетическим обменом (В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарева, 2003) [117]. В экспериментальных исследованиях показана зависимость возникновения тета-активности 6-7,5 Гц с активацией холинергической системы, тета-активности 5-6 Гц – с активацией серотонинергической системы, а возникновение тета-активности 4-5 Гц – с адренергической активацией (М. К. Багирова, 2006). У человека отмечена связь поведения альфа-составляющих ЭЭГ частотой 11-12 Гц с изменениями уровня активации в дофаминергической системе, а бета 24-25 Гц – в серотонинергической системе ЦНС (С. В. Панюшкина, 2000) [75]. Диапазон 14-16 Гц связывают с деятельностью ГАМК-ергической системы [2]. Поэтому, в настоящем исследовании, проводили оценку абсолютной (АСМ) и относительной (ОСМ) спектральных мощностей. Для оценки уровня серотонинергической активности (СерЭ) определяли показатели спектр-мощность (СМ) в диапазоне 5-6 Гц, холинергической системы (ХС) головного мозга – показатели СМ в диапазоне 6-7,5 Гц, дофаминергической (ДофС) – 11-12 Гц, нейроглии (НГ) – 0-1 Гц соответственно, ГАМК-ергической (ГАМК) – в диапазоне 14-16 Гц [2,38,39,75,117].

Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [74]. Использовали интегральные коэффициенты (k_{fc} , ИК), которые дают возможность провести интегральную оценку спектральной мощности всех частотных диапазонов ЭЭГ и определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ [38,39]. Поэтому, в состав 1 ИК вошли два α - и два β -диапазона. Причем в числителе дроби суммированы патологические ритмы, а в знаменателе – ритмы, характерные для нормы. При этом, β_1 -ритм рассматривается в первом коэффициенте как патологический, а во втором –

как характерный для нормы: 1) $k_{fc} 1 = (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$; 2) $k_{fc} 2 = (\delta + \theta) / (\alpha + \beta_1 + \beta_2)$; 3) $k_{fc} 5 = \beta_1 / \beta_2$; 4) $k_{fc} 11 = \delta / \theta$; 5) $k_{fc} 15 = \alpha / \beta_2$.

При использовании в нашем исследовании данных коэффициентов, мы опирались на данные анализов, описывающих понятие абсолютной нормы и проведенных по алгоритму диагностики реактивности мозга [38,39]. Согласно этим данным именно изменения $k_{fc} 1$ в группах, относящихся к ЭЭГ I типу по классификации Жирмундской – Лосева, определяются максимальными по величине градиентами, что наиболее удобно для сравнения результатов и оптимально характеризует динамику дезорганизации ЭЭГ-паттерна [29,38,39].

Уменьшение численного значения показателя $k_{fc} 5$ (β_1/β_2) свидетельствует о возрастании спектральной мощности β_2 -диапазона.

По изменению показателя 11 – го коэффициента мы можем проследить тенденцию к повышению дезорганизации ритма ЭЭГ за счет увеличения спектральной мощности δ - или θ - ритма.

$k_{fc} 15 = \alpha/\beta_2$ – показатель соотношения АСМ всего альфа-диапазона (8-12 Гц) к полосе высокочастотного β_2 -диапазона (20-35 Гц), который характеризует «корковый» вклад в формирование ЭЭГ-паттерна.

Расчет интегральных коэффициентов производили суммарно, в обеих гемисферах, и по правому и левому полушариям.

2.4.2 Ультразвуковое транскраниальное доплерографическое исследование сосудов основания мозга

Для исследования гемодинамики головного мозга использовали диагностический аппарат Philips HD 11XE (с каналом доплера), по общепринятой методике [59,65,86,105,112,137,151]. При анализе получаемой доплерограммы для последующей оценки линейной скорости кровотока и

других параметров кровотока, помимо аудио и визуальной оценки информации, рассчитывают ряд параметров и индексов: V_{med} – средняя скорость кровотока в систоле; V_{max} – максимальная систолическая амплитуда, отражающая наибольшую систолическую скорость кровотока в точке локации; V_d – конечная диастолическая скорость кровотока.

V_{max} является основным критерием при каротидной доплерографии. Ее увеличение больше нормальных значений свидетельствует о наличии стеноза в зоне локации артерии. Увеличение V_d больше нормальных величин свидетельствует о наличии стеноза, а снижение – об увеличении циркуляторного сопротивления в бассейне лоцируемой артерии. Для характеристики циркуляторного сопротивления рассчитывают индекс Пурсело (RI), который представляет собой отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скоростей к максимальной систолической скорости, также отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. Применяют также индекс Стюарта (ISD) — систолодиастолический показатель, который отражает упруго-эластические свойства сосудов и меняется с возрастом. Он рассчитывается путем вычисления отношения между максимальной и минимальной скоростью кровотока. PI — индекс пульсации (индекс Гослинга), представляет собой отношение разности максимальных систолической и диастолической скоростей к средней скорости, что отражает упруго эластические свойства артерий и снижается с возрастом [105].

2.4.3 Вариабельность сердечного ритма

Исследование показателей вариабельности сердечного ритма проводили с помощью аппарата Ютас ЮМ 200 – запись ЭКГ с точностью до 1 мС. Эта запись применена для расчета показателей вариабельности

сердечного ритма (BCP) согласно рекомендациям Северо-Американского кардиологического сообщества [12,107].

Оценивали 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.

Анализ BCP позволял производить интегральную оценку состояния, активности вегетативной нервной системы, при опосредованном исследовании сердечного ритма. Как следствие проведенного кросс-анализа ЭЭГ и ЭКГ (вариабельности сердечного ритма, а именно активность симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), центрального контура регуляции, позиционированного как надсегментарный уровень регуляции функций ВНС) позволит получить информацию о состоянии как ЦНС, так и ВНС, что определяет собой понятие цереброкардиальных взаимоотношений [124].

2.4.4 Статистические методы исследования

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили следующим образом: сначала проверяли соответствие ряда данных выборки нормальному закону распределения. Характер распределения цифровых данных (по закону нормального распределения или по закону распределения, который отличается от нормального) определяли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) и теста Шапиро-Уилка.

Анализ проводили с использованием программы MedStat, лицензионный паспорт на серийный номер MS 000020. Формирование, хранение, анализ электронной базы данных, статистическая обработка и

визуализация результатов исследований выполнены в лицензионных пакетах: MedStat v. 4 и Microsoft Office [56,92,108].

В случае нормального закона распределения для множественных сравнений применялся метод Шеффе – однофакторный дисперсионный анализ. В случае распределения, отличного от нормального – критерий Крускала-Уоллеса (кКУ) и критерий Данна (кД) для множественных сравнений, для парных сравнений применяли непараметрический критерий Вилкоксона.

Использованы непараметрические критерии доказательства статистически значимых отличий сравниваемых совокупностей величин. Парные сравнения центральных тенденций независимых выборок проводили с использованием W-критерия Вилкоксона (W-W), а двух связанных выборок – с использованием T-критерия Вилкоксона (T-W). Множественные сравнения, в случае, когда количество совокупностей для сравнения было более двух, проводили путем рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса и, при наличии статистически значимого отличия между группами, проводили парное сравнение с использованием критерия Данна. Для оценки плотности корреляционной связи между признаками рассчитывали непараметрические коэффициенты: парной (Кендалла) и ранговой (Спирмена) корреляции [56,92,108].

Оценку влияния определенных факторов на развитие клинических событий – смерти, вида когнитивных нарушений, церебральной недостаточности, были использованы расчеты отношения рисков и шансов развития события, абсолютного и относительного риска развития события в пределах 95% доверительного интервала [56,92,108]. Статистически значимыми считали отличия при условии статистической погрешности, которая не превышает 5% ($p < 0,05$).

Для проведения кластеризации данных в многомерном пространстве признаков используется особый тип нейронных сетей, которые представляют

собой сети, обучающиеся без выходных сигналов («обучение без учителя», которые были предложены Kohonen) – сети Кохонена [56,92,108].

Нейросетевые модели строились с использованием пакета STATISTICA NEURAL NETWORKS [56,92,108].

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

3.1 Общая характеристика больных ХИМ

У всех пациентов проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, установление длительности основного заболевания и особенностей его течения, выявлялись дополнительные неврологические симптомы, которые позволили распределить пациентов на группы с паркинсоническим синдромом, обусловленным ХИМ и без паркинсонического синдрома.

Основными этиологическими факторами развития ХИМ у обследованных пациентов являлись артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение прецеребральных и церебральных артерий, нарушения сердечного ритма, сахарный диабет.

Гипертоническая болезнь выявлена у преобладающего количества больных обеих групп – 84 (86,6%) пациентов, где 42 (87,5%) были отнесены к 1 ГИ и 42 (85,7%) к 2 ГИ. Для пациентов 1 ГИ было характерно наличие АГ II стадии у 27 (56,3%), III – у 15 (31,3%) больных. У пациентов 2 ГИ II стадия диагностирована у 24 (49%), III – у 18 (36,7%) пациентов. Уровень повышения АД в 1 ГИ соответствовал 2 степени у 25 (52,1%) больных, 3 степени – у 17 (35,4%) пациентов. У больных 2 ГИ была выявлена 2 степень АГ у 19 (38,8%) больных и 3 степень – у 23 (46,9%). Для пациентов обеих групп были характерны средний КВР – у 23 (47,9%) больных 1 ГИ и у 16 (32,7%) 2 ГИ, а также высокий КВР – у 19 (39,6%) в 1 ГИ и 26 (53,1%) 2 ГИ.

Атеросклеротическое поражение прецеребральных артерий выявлено у 89 (91,8%) больных ХИМ, в 46 (95,8%) случаях в 1 ГИ и 43 (87,8%) во 2 ГИ.

Начальные признаки атеросклеротического поражения в виде нарушения дифференцировки комплекса интима-медиа на слои выявлены у 24 (50%) больных 1 ГИ и 22 (44,9%) 2 ГИ. АС бляшки, занимающие до 20-25% верифицированы у 21 (10,3%) больного ХИМ, среди которых у 9 (18,75%) в 1 ГИ и у 10 (20,4%) во 2 ГИ. АС бляшки, занимающие до 35% диаметра просвета артериального сосуда, отмечались у 17 (17,5%) пациентов, у 9 (18,75%) в 1 ГИ и у 8 (16,3%) во 2 ГИ. АС бляшки диаметром свыше 50% выявлены только у 5 больных обеих групп, из которых у 2 (4,2%) в 1 ГИ и 3 (6,1%) больных во 2 ГИ. Атеросклеротическое поражение не выявлено у 8 пациентов с ХИМ, где 5 (10,4%) больных отнесены к 1 ГИ и 3 (6,1%) к 2 ГИ.

В 1 ГИ у 7 (14,5%) пациентов в анамнезе имел место перенесенный инфаркт миокарда, у 9 (18,4%) во 2 ГИ. Нарушения сердечного ритма, наиболее часто диагностированные в виде фибрилляции предсердий либо экстрасистолической желудочковой аритмии, выявлены в 1 ГИ – у 11 (22,9%), во 2 ГИ – у 9 (18,3%) больных. Указание на перенесенный мозговой инсульт в анамнезе, давностью процесса более 2 лет выявлено у 28 (28,8%) больных, где 11 (22,9%) больных в 1 ГИ и 17 (34,7%) больных во 2 ГИ. Для пациентов 1 ГИ наиболее частой локализацией нарушения мозгового кровообращения являлось поражение в бассейнах каротидных артерий, а именно правой или левой средней мозговых артерий у 8 (16,6%) больных. Реже в 1 ГИ диагностирован ишемический инсульт в вертебробазилярной системе у 3 (6,25%) пациентов. Во 2 ГИ у 11 (22,4%) больных имел место ишемический инсульт в вертебробазилярной системе, у 6 (12,2%) – поражение в системе каротидных артерий. По данным анамнеза транзиторные ишемические атаки диагностированы у 14 (29,1%) пациентов 1 ГИ и у 19 (38,8%) 2 ГИ. Сахарный диабет II типа диагностирован у 16 (16,5%) больных ХИМ, где 7 (14,5%) пациентов отнесены к 1 ГИ, 9 (18,4%) к 2 ГИ. Средняя длительность заболевания составила 5 (3,1-5,7) лет. Средний уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом – 7,2 (6,3- 8,9) ммоль/л.

3.1.1 Клинико-неврологическая характеристика больных ХИМ

В клинической картине пациентов с ХИМ в обеих группах исследования преобладали жалобы на головокружение – у 46 (47,4%) больных, цефалгию – у 71 (73,2%), нарушение памяти – у 74 (76%), снижение концентрации внимания – у 73 (75,2%) пациентов, раздражительность – у 85 (87,6%) больных. Нарушение сна было выявлено у 54 (55,6%) исследуемых, замедленность движения отмечалась у 40 (41,2%) пациентов, слабость в конечностях у 17 (17,5%) больных и дрожь в дистальных отделах конечностей отмечена у 2 (2,1%) пациентов (рисунок 3.1).

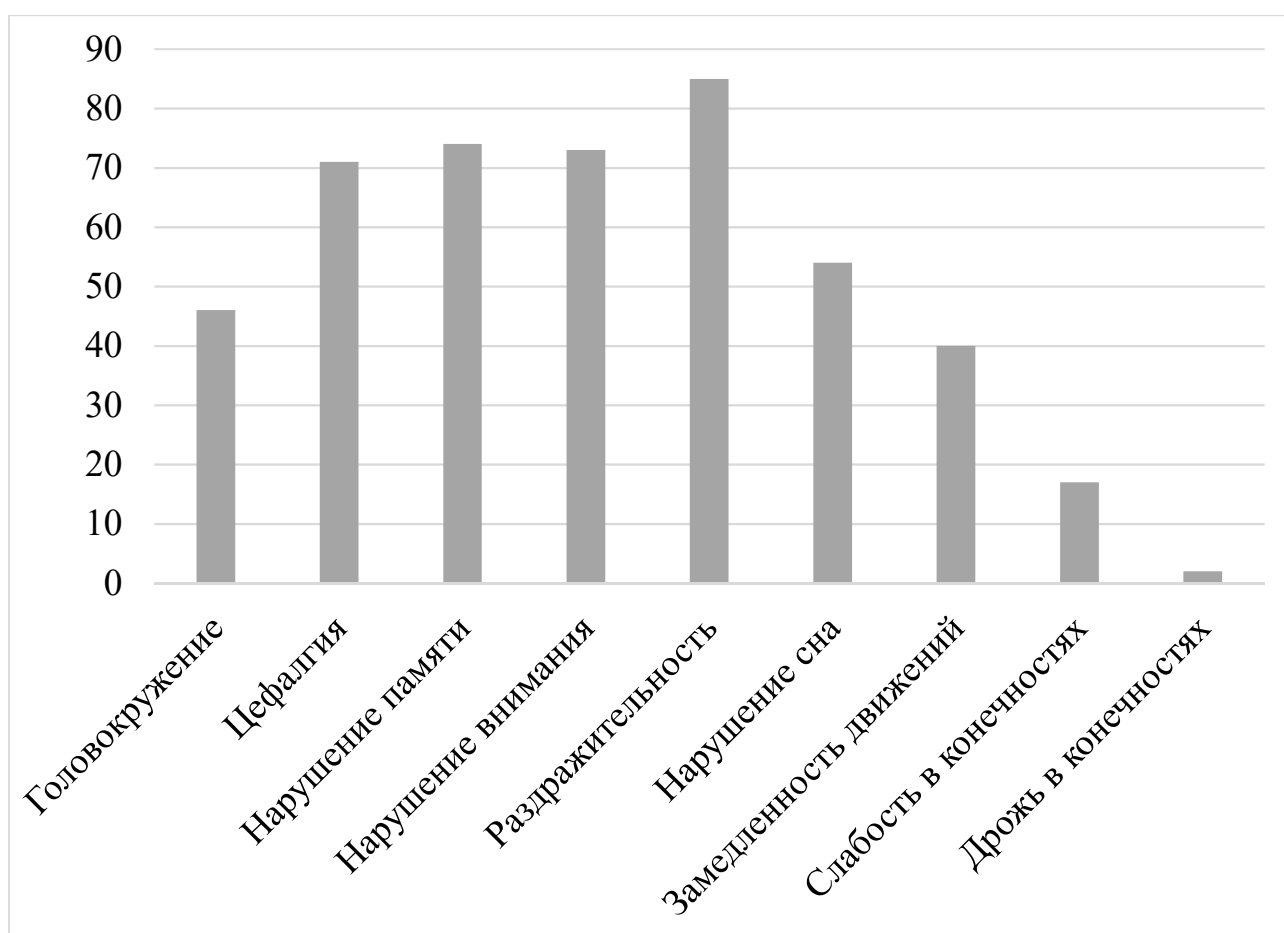


Рисунок 3.1 – Основные жалобы пациентов с ХИМ

При проведении неврологического осмотра у наблюдаемых больных в обеих группах выявлены нарушения в двигательной сфере в виде легких центральных парезов у 17 (17,5%) больных, где 8 (16,7%) принадлежали 1 ГИ, 9 (18,4%) к 2 ГИ.

Поражение черепных нервов в виде центрального пареза лицевого нерва обнаружено у 14 (14,4%) больных, где 7 (14,5%) отнесены к 1 ГИ и 7 (14,2%) пациентов к 2 ГИ. Двигательные нарушения отмечались в 78 (80,4%) случаях, в 1 ГИ – у 37 (77,1%) пациентов, во 2 ГИ – у 51 (85,54%) больного и проявлялось в виде повышения глубоких сухожильных рефлексов у 74 (76,2%) пациентов, симптомов орального автоматизма – у 51 (52,6%) больного. У 50 (51,5%) пациентов с ХИМ определяли патологические кистевые знаки, с наибольшей частотой встречаемости – симптомы Вартенберга у 48 (49,5%), Бехтерева у 45 (46,4%), Якобсона-Ласка 33 (34%), патологические стопные знаки – у 42 (43,3%) пациентов, среди которых наиболее часто выявлялись симптомы Бабинского – у 39 (40,2%) и Штрюмпеля – у 32 (32,9%). Нарушение мышечного тонуса диагностировано у 52 (53,6%) больных. Расстройство температурной чувствительности по сегментарному диссоциированному типу («полукуртки слева») было выявлено у 1 пациентки 1 ГИ. Координаторные нарушения выявлены у 82 (84,5%) больных. Шаткость в позе Ромберга отмечена у 52 (53,6%), интенция при выполнении пальценосовой пробы – у 42 (48,8%) больных, дискоординация при проведении пяточно-коленной пробы – у 19 (19,6%) пациентов. Нарушений со стороны вегетативной нервной системы при оценке индекса Кердо, ортостатической пробы не было выявлено ни у одного больного с ХИМ. У 48 (49,5%) обследованных был выявлен паркинсонический синдром, для которого были характерны следующие симптомы: брадилалия – у 25 (52%), брадикинезия – у 27 (56,25%), латеро- и ретропульсия – у 26 (54,2%), симптом «топтанья» и микробазия – у 30 (62,5%) обследованных, поза «просителя» – у 26 (54,1%) пациентов, ахейрокинез – у 23 (47,9%) больных, повышение мышечного тонуса по

пластическому типу (феномен Негро) при оценке тонуса верхних у 29 (60,4%) и у 39 (81,25%) при проверке тонуса нижних конечностей. Положительный симптомом Нойка-Ганева – у 48 (49,5%) пациентов, двусторонний тремор покоя – у 2 (2,1%) больных. При проведении серии быстрых смен положения в пространстве («сесть» - «встать» - «повернуться вокруг на 360» - «наклон вперед») у 35 (36%) пациентов было отмечено замедление, что нами трактовалось, как положительный тест Фурнье (рисунок 3.2).

Таким образом, характерными проявлениями паркинсонического синдрома у наблюдаемых больных ХИМ были: брадилалия, постуральная неустойчивость, поза «просителя», ахерокинез, мышечная ригидность, однако, тремор покоя был нетипичным – только у 2 (2,1%) больных (рисунок 3.2).

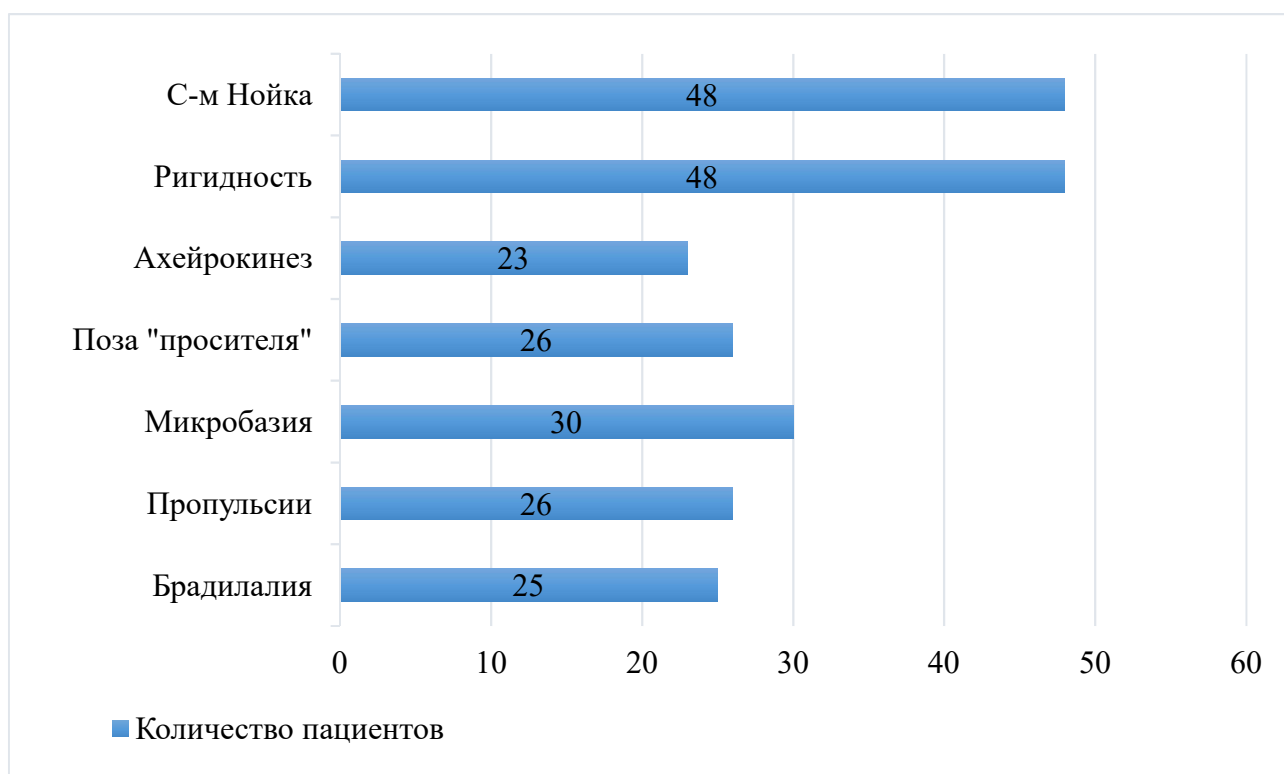


Рисунок 3.2 – Основные симптомы паркинсонизма у больных ХИМ

При определении стадии моторного дефекта у пациентов с паркинсоническим синдромом по Хен-Яр у 27 (56,3%) пациентов оценка соответствовала 2,5 стадии, у 21 (43,75%) – 3 стадии процесса. 1 стадия у обследованных пациентов не выявлена.

Оценка выраженности паркинсонического синдрома по шкале MDS-UPDRS нами не проводилась, поскольку отсутствовали такие симптомы, как постуральный тремор и тремор покоя, а также проявления вегетативных нарушений, которые являются важной составляющей идиопатической болезни Паркинсона.

При сравнении в 1 и 2 ГИ значимых различий частоты встречаемости неврологических изменений нами выявлено не было (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Основные неврологические синдромы больных ХИМ

Неврологические синдромы, n, %	1 ГИ 48, (100%)	2 ГИ 49, (100%)	Множествен- ные сравнения по критерию Крускало- Уолиса
Когнитивные нарушения	34; (70,8%)	39; (79,6%)	$p \geq 0,05$
Нестабильность эмоционального фона	32; (66,6%)	40; (81,6%)	$p \geq 0,05$
Двигательные нарушения,	8; (16,7%)	9; (18,4%)	$p \geq 0,05$
Нарушения со стороны черепных нервов	7; (14,5%)	7; (14,2%)	$p \geq 0,05$
Пирамидная недостаточность	37; (77,1%)*	49; (100%)*	$p \geq 0,05$
Экстрапирамидные расстройства	48; (100%)	0; (0%)	$p \leq 0,05$
Расстройство чувствительности	1; (2,1%)	0; (0%)	$p \geq 0,05$
Нарушения статики и координации	40; (83,3%)	42; (85,7%)	$p \geq 0,05$
Вегетативные нарушения,	0; (0%)	0; (0%)	$p \geq 0,05$

Примечание: * – значимые различия ($p \leq 0,05$) формы распределения двух выборок (1 и 2 ГИ) по критерию хи-квадрат Пирсона.

Исключение составило значимое ($p \leq 0,05$, критерий Крускало-Уолиса) превалирование экстрапирамидных нарушений у пациентов 1 ГИ. Также выявлены значимые различия ($p \leq 0,05$) формы распределения двух выборок (1 и 2 ГИ) по критерию хи-квадрат для показателя «Пирамидные нарушения» (таблица 3.1).

3.1.2 Нейропсихологическая характеристика наблюдаемых больных ХИМ

При оценке когнитивных функций по МоСА в 1 ГИ у 32 (66,7%) больных выявлены умеренные когнитивные нарушения. У остальных 16 (33,3%) – оценка составила от 26 до 29 баллов, что соответствовало отсутствию когнитивных нарушений.

Во 2 ГИ умеренные когнитивные нарушения (20-26 б.) по результатам МоСА выявлены у 17 (34,7%) больных. Когнитивные нарушения отсутствовали у 32 (65,3%) пациентов. Наиболее часто совершаемые ошибки были зафиксированы в блоках памяти, счета, речи, чтения и письма в обеих группах, средний балл в 1 ГИ составлял $Me (ДИ \pm 95\%) = 26 (24-27)$, во 2 ГИ – $26 (23-28)$, значимых различий не выявлено (рисунок 3.3).

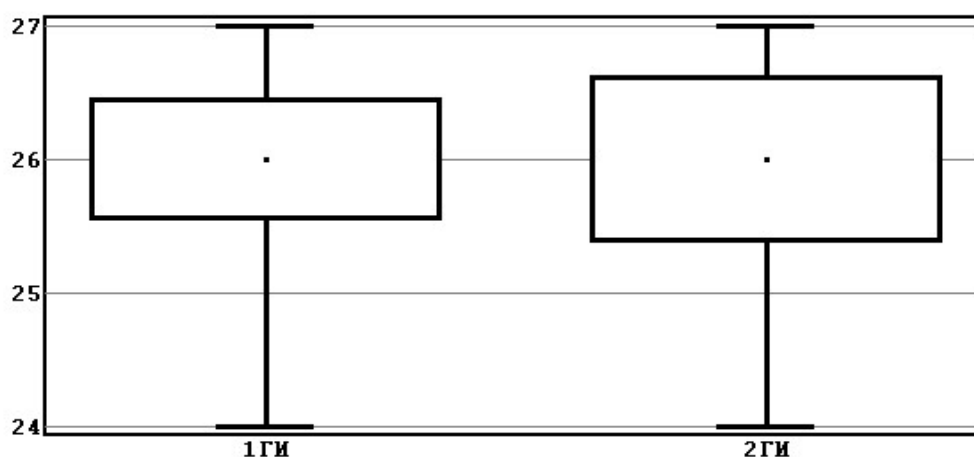


Рисунок 3.3 – Оценивание по шкале МоСА у больных ХИМ

При исследовании когнитивных нарушений по КШОПС (MMSE) в 1 ГИ «преддементные» нарушения диагностированы у 33 (68,75%) пациентов, где легкие имели место у 17 (35,4%), умеренные – у 16 (33,3%) пациентов.

Во 2 ГИ «преддементные» когнитивные нарушения выявлены у 23 (46,9%) больных, среди которых легкие встречались у 15 (30,6%), умеренные – у 8 (16,3%) больных.

Нарушений в когнитивной сфере не было выявлено у 15 (31,25%) больных 1 ГИ и у 26 (53,1%) во 2 ГИ. Наиболее часто совершаемые ошибки были зафиксированы в блоках памяти, счетных операций, речи, чтения и письма.

По данным шкалы MMSE для 2 ГИ типичным было преобладание легких когнитивных нарушений над умеренными, значимое ($p \leq 0,05$) доминирование отсутствия когнитивных нарушений по сравнению с 1 ГИ. Данные оценивания по КШОПС представлены на рисунке 3.4.

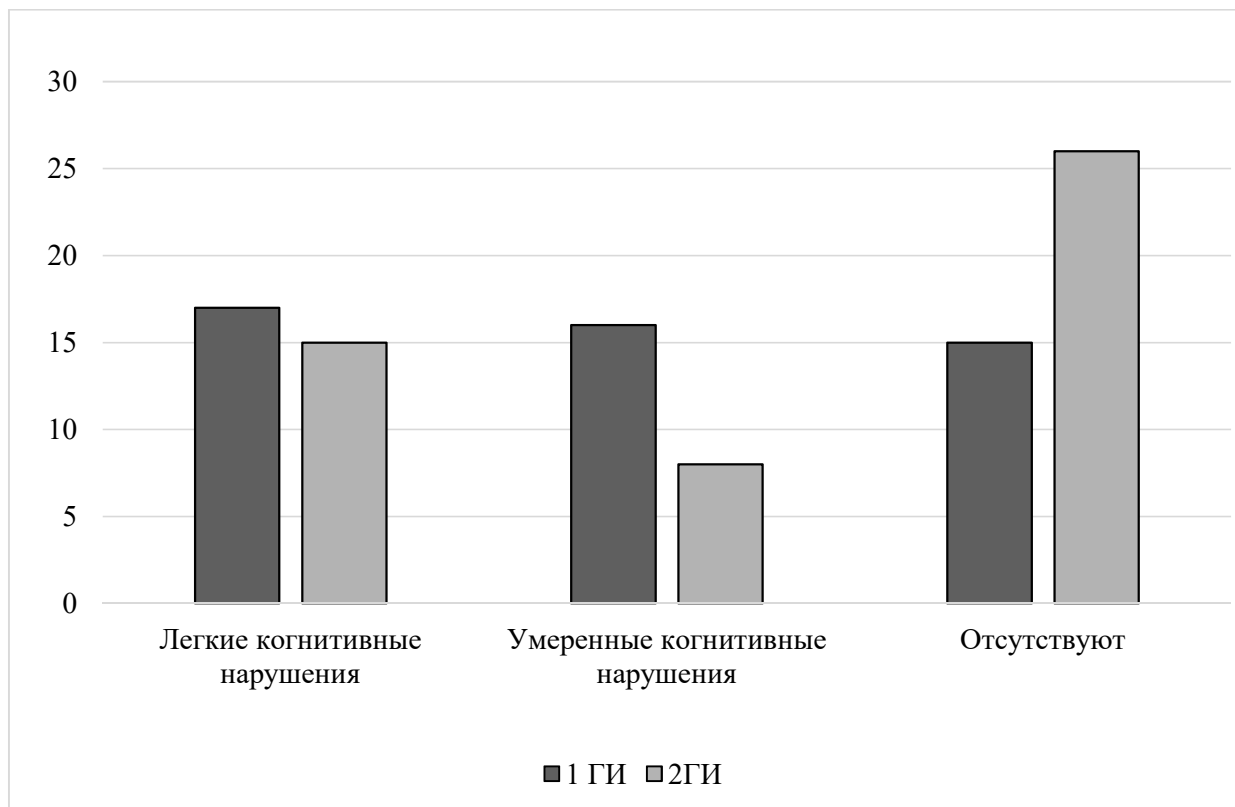


Рисунок 3.4 – Оценивание по шкале MMSE (КШОПС)

Значимые различия в группах исследования при парных сравнениях были выявлены только для показателей, характеризующих «блок памяти» (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Результаты MMSE у больных ХИМ

Результат MMSE Блоки оценивания/ показатели	Группы		Парные сравнения критерий Хи- квадрат
	1 ГИ n; Me (ДИ±95%)	2 ГИ n; Me (ДИ±95%)	
Ориентация	10 (10-10)	10 (9-10)	P=0,217
Память	3 (2-3)	3 (3-3)	P=0,003
Счетные операции	2 (2-5)	2 (1-5)	P=0,897
Общий показатель когнитивной продуктивности	29 (24-30)	29 (26-30)	P=0,597

При выполнении корректурной пробы (тест Бурдона) у всех пациентов с ХИМ оценивались 2 основных параметра – работоспособность и безошибочность. В 1 ГИ выявлены следующие результаты: работоспособность оценивалась уровнем «отлично» – у 3 (6,25%) пациентов, «хорошо» – у 3 (6,25%), «удовлетворительно» – у 16 (33,3%), «неудовлетворительно» – у 26 (54,2%) пациентов.

Концентрация внимания – «безошибочность» выполнения – в 1 ГИ была оценена следующим образом: уровнем «отлично» – у 21 (43,8%) пациента, «хорошо» – у 15 (31,3%), «удовлетворительно» – у 11 (22,9%), «неудовлетворительно» – у 1 (2,1%) больного.

Во 2 ГИ результаты теста Бурдона были следующими: при оценке работоспособности с уровнем «отлично» – у 12 (24,4%) пациентов, «хорошо» – у 5 (10,2%), «удовлетворительно» – у 10 (20,4%), «неудовлетворительно» – у 22 (44,9%) больных. Безошибочность выполнения была оценена следующим образом: с уровнем «отлично» – у 6 (12,2%) больных, «хорошо» – у 15 (30,6%), «удовлетворительно» – у 16 (32,3%), «неудовлетворительно» – у 12 (24,5%) больных (рисунок 3.5).

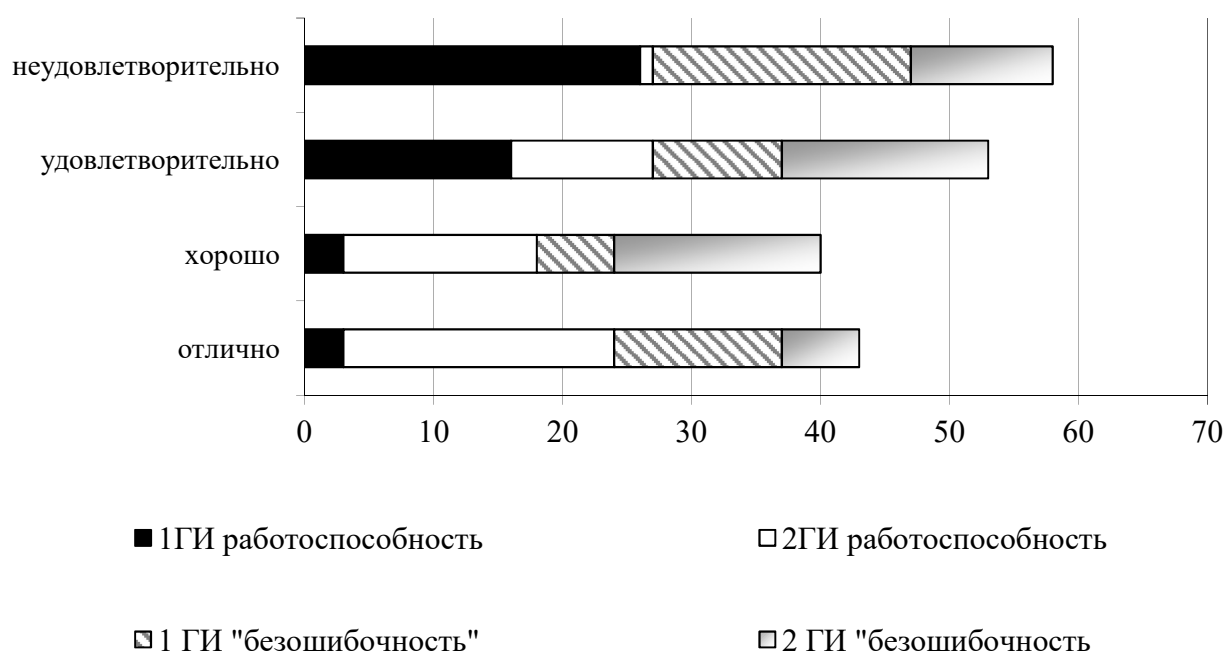


Рисунок 3.5 – Результаты корректурной пробы (тест Бурдона) в 1 и 2 ГИ.

Тест Лурия выявил снижение качества продуктивности запоминания и кратковременной слуховой памяти у 45 (93,75%) пациентов 1 ГИ и у всех больных 2 ГИ.

У 45 (93,75%) пациентов 1 ГИ при выполнении теста Лурия отмечено снижение количества воспроизведенных слов при первом повторении – 5 (3-6), при норме 7 (5-9), данный показатель характеризует состояние слуховой кратковременной памяти. При воспроизведении через 1 час отмечено увеличение количества воспроизведенных слов до 8 (5-9), при норме 9-10 слов. Удержанные и воспроизведенные слова через 1 час свидетельствовало о качестве долговременной слуховой памяти.

При выполнении теста Лурия у всех пациентов 2 ГИ отмечено снижение количества воспроизведенных слов при первом повторении – 4 (3-8), при норме 7 (5-9), что косвенно характеризовало снижение слуховой кратковременной памяти. При воспроизведении через 1 час отмечено увеличение количества воспроизведенных слов до 7 (6-10), при норме 9-10 слов, данный показатель характеризует снижение долговременной слуховой

памяти. При сравнении результатов теста Лурия в обеих группах отмечается тенденция ($p \geq 0,05$, критерий Вилкоксона) к более качественному запоминанию у пациентов 1 ГИ. При сравнении формы распределения двух выборок по критерию хи-квадрат выявлено, что при повторении через 1 час распределения показателей-баллов по тесту Лурия – отличаются на уровне значимости $p < 0,001$, причем у пациентов 1 ГИ качество долговременной слуховой памяти выше, чем у пациентов 2 ГИ больных ХИМ (рисунок 3.6).

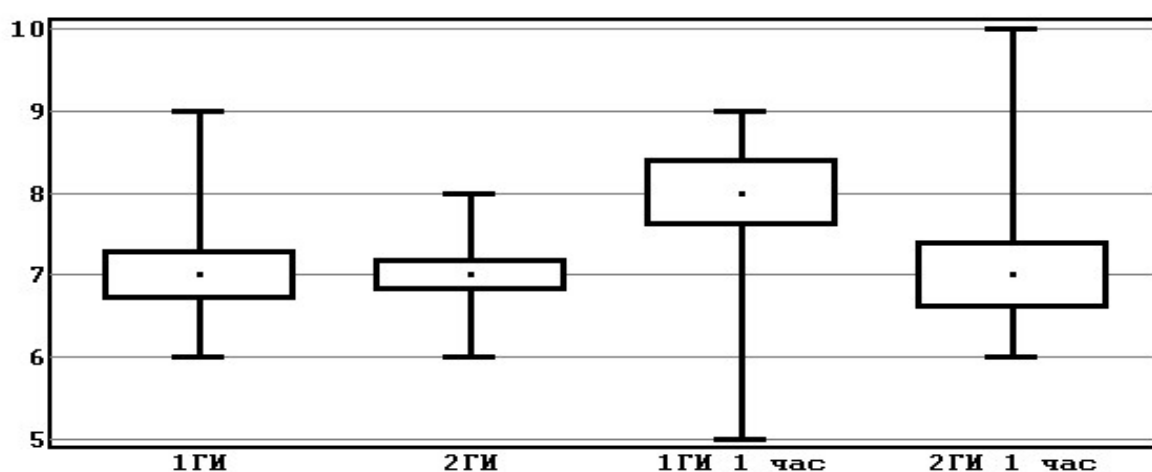


Рисунок 3.6 – Результаты теста Лурия в 1 и 2 ГИ при первом повторении и повторении через 1 час.

При проведении опроса по шкале тревожности Спилбергера-Ханина в 1 ГИ у 28 (58,3%) пациентов оценка РТ соответствовала умеренному уровню (31-45 баллов), у 20 (41,7%) пациентов соответствовала выраженному уровню (от 46 и более баллов). Высокий уровень ЛТ наблюдался у 40 (83,3%) пациентов. У 8 (16,7%) пациентов наблюдалась умеренная выраженность ЛТ.

При оценивании тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина во 2 ГИ выявлены следующие изменения: у 40 (81,6%) пациентов оценка РТ соответствовала умеренному уровню (31-45 баллов), у 9 (18,36%) пациентов соответствовала выраженному уровню (от 46 и более баллов). Высокий уровень ЛТ наблюдался у 41 (83,7%) пациента, у 8 (16,3%) обследуемых

наблюдалась умеренная выраженность ЛТ (рисунок 3.7). Легкий уровень тревожных нарушений отсутствовал в обеих группах исследования.

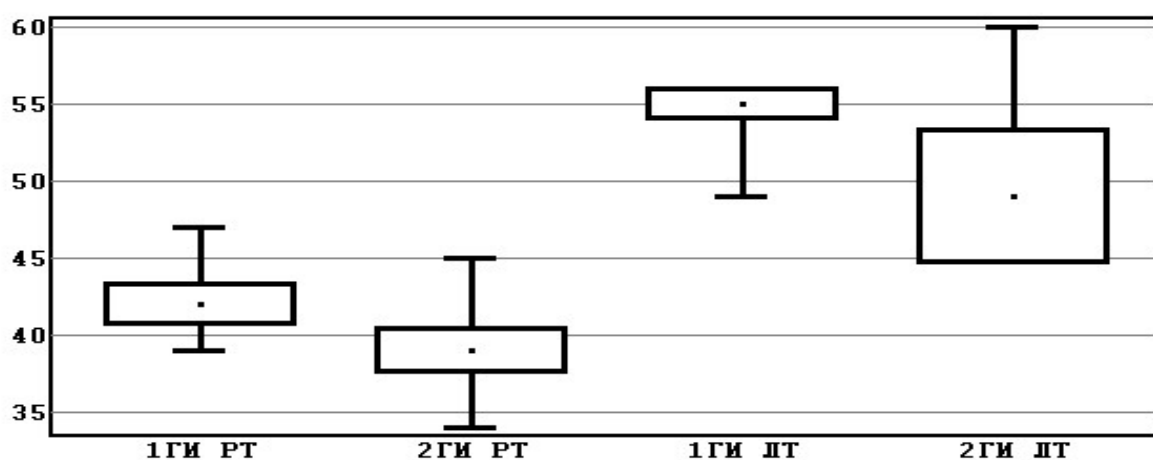


Рисунок 3.7 – Результаты оценивания по оСХ, уровни РТ и ЛТ у больных ХИМ в 1 и 2 ГИ.

При проведении оценивания по шкале DASS-21 в 1 ГИ нарушения выявлены у 27 (56,3%) пациентов, во 2 ГИ - у 38 (77,6%) больных.

У пациентов 1 ГИ по шкале DASS-21 средняя оценка соответствовала 9 (8-9), что характеризовало легкое беспокойство больных. Средняя оценка баллов в подшкале стресса соответствовала $Me (\pm DI 95\%) = 15 (10-15)$, что соответствовало умеренной трудности расслабления, нервного возбуждения и легкой взволнованности, раздражительности/большей реактивности и нетерпеливости пациентов. Средняя оценка баллов в 1 ГИ подшкале тревоги соответствовала $Me (\pm DI 95\%) = 8 (7-8)$, что соответствовало легкой степени вегетативного возбуждения и ситуационной тревоги у пациентов. Средняя оценка баллов в подшкале депрессии соответствовала $Me (\pm DI 95\%) = 9 (8-9)$, что соответствовало легкой степени дисфории, отсутствия интереса к жизни, ангедонии и инерции пациентов 1 ГИ (таблица 3.3) [43,70,92].

У пациентов 2 ГИ по шкале DASS-21 средняя оценка соответствовала 9 (8-11), что, вероятно, было связано с легким (8-9 баллов зафиксировано у 24 пациентов, 77,4%) и умеренным (10-11 баллов выявлено у 7 больных, 22,5%)

беспокойством больных. Средняя оценка баллов в подшкале стресса соответствовала $Me (\pm DI 95\%) = 11 (9-14)$, что соответствовало легкой и умеренной трудности расслабления, нервного возбуждения и легкости расстройства/взволнованности, раздражительности и нетерпеливости пациентов. Средняя оценка баллов в подшкале тревоги соответствовала $Me (\pm DI 95\%) = 10 (8-10)$, что соответствовало легкой и умеренной степени вегетативного возбуждения и ситуационной тревоги у пациентов 2 ГИ. Средняя оценка баллов в подшкале депрессии соответствовала $Me (\pm DI 95\%) = 9 (8-10)$, что соответствовало легкой и умеренной степени дисфории, отсутствия интереса к жизни, ангедонии и инерции пациентов во 2 ГИ [43,70,92].

Выявлены значимые различия ($p \leq 0,05$) уровней тревоги и депрессии в обеих ГИ, причем выше они во 2 ГИ (таблица 3.3).

Таблица 3.3 –Результаты исследования по шкале DASS 21

Шкала DASS-21 Блоки оценивания/ показатели	Группы		Парные сравнения критерий Хи- квадрат
	1 ГИ n; Me (ДИ $\pm$ 95%)	2 ГИ n; Me (ДИ $\pm$ 95%)	
Уровень стресса	15 (10-15)	11 (9-14)	P=0,372
Уровень тревоги	8 (7-8)	10 (8-10)	P=0,001
Уровень депрессии	8 (8-9)	9 (8-10)	P=0,033

При оценивании по шкале депрессии Бека в 1 ГИ 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%) больных депрессия не выявлена, признаки субдепрессии выявлены у 11 (22,4%), умеренной депрессии – у 27 (55,1%), тяжелой депрессии – у 6 (12,2%) больных (рисунок 3.8.).

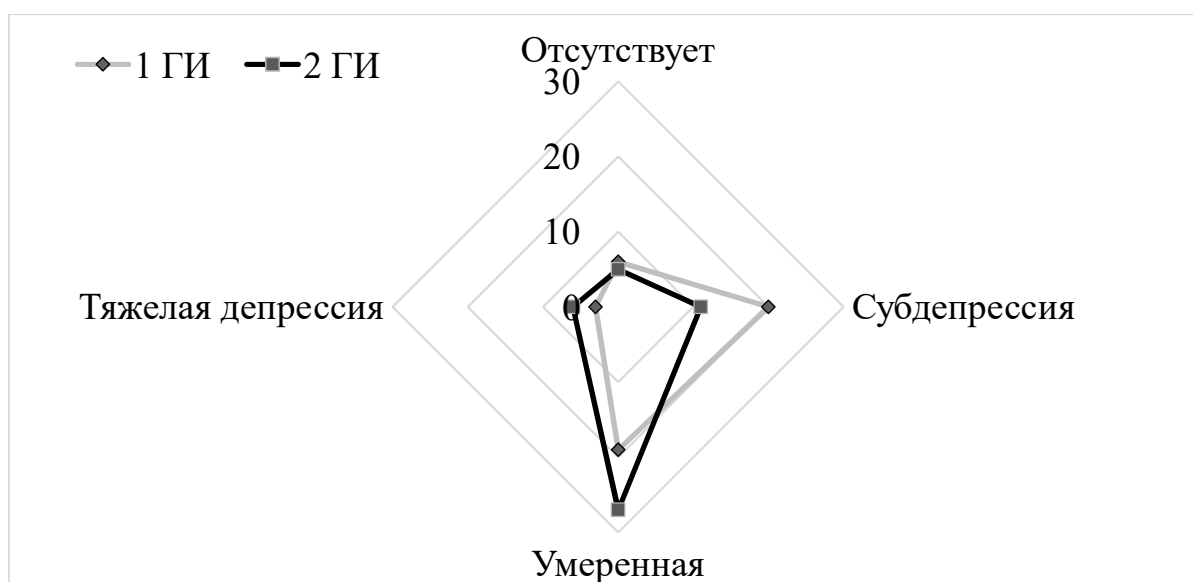


Рисунок 3.8 – Результаты исследования депрессивных нарушений по шкале Бека в обеих группах исследования

При сравнении средних данных ($M \pm \text{ДИ } 95\%$) в обеих группах исследования выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$, критерий Крускало-Уоллиса (кКУ), хи-квадрат Пирсона (χ^2)) показателей в 1 и 2 ГИ – уровней личностной и реактивной тревожности по оСХ, уровня тревоги и депрессии по шкале DASS-21, уровней работоспособности и безошибочности по данным корректурной пробы и числа повторенных слов через 1 час по тесту Лурия. Причем, для пациентов с ПС при ХИМ типичны более высокие показатели реактивной и личностной тревожности (по оСХ), что отражает склонность данных пациентов воспринимать любые ситуации, как угрожающие, и реагировать на них сильной тревогой, напряжением, беспокойством, что может сопровождаться нарушением внимания, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью и быстрой истощаемостью [43,70,92,123,156]. Это согласуется с более низким, по сравнению с данными 2 ГИ, уровнем работоспособности (по результатам корректурной пробы) (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Результаты (в баллах) нейропсихологического исследования у больных ХИМ

Тесты	1 ГИ	2 ГИ
показатели	Me ($\pm$ ДИ 95%)	Me ($\pm$ ДИ 95%)
Шкала MoCA	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) *

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

При вычислении отношения шансов было выявлено, что шанс пройти тест Бурдона с оценкой работоспособности с уровнями «отлично» и «хорошо» был выше ($p \leq 0,05$) во 2 ГИ (отношение шансов (OR)=3,7 (1,3-10,5)). Шанс пройти тест Бурдона с оценкой концентрации внимания – «безошибочности» - с уровнями «отлично» и «хорошо» был выше ($p \leq 0,01$) в 1 ГИ (отношение шансов (OR)=0,13 (0,05-0,34)). 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)).

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ХИМ

4.1 Исследование биоэлектрической активности головного мозга у больных хронической ишемией мозга

Современная ЭЭГ относится к числу наиболее распространенных методов исследования деятельности головного мозга человека в норме и патологии. Неинвазивность и безопасность, отсутствие ограничений по времени исследования и состоянию человека, меньшая стоимость по сравнению с рентгенологическими методами нейровизуализации являются бесспорными достоинствами данного метода. Внедрения методов математического анализа существенно повысили информативность ЭЭГ [20,29,38,49,66,89,117].

Количественный анализ ЭЭГ возможно проводить только при использовании компьютерной записи ЭЭГ [66,72]. Использование параметров кЭЭГ позволяет определять степень соответствия/отклонения параметров конкретной ЭЭГ от среднестатистической нормы, с определенной точностью дает возможность оценить выраженность нормальных или патологических ритмов в отдельных областях коры больших полушарий, их динамику и особенности вызванных реакций на тестовые условия [66,72,73,74,75].

4.1.1 Полуколичественный анализ ЭЭГ больных ХИМ

Полуколичественный анализ проводили с визуальным оцениванием нативных ЭЭГ. При визуальном анализе ЭЭГ все кривые исследуемых добровольцев КГ относились к I типу по классификации Жирмунской-Лосева (клЖЛ) (таблица 4.1) [29].

Таблица 4.1 – Распределение исследуемых ЭЭГ по типам в группах исследования *

Группы	К-во исследован-ий	ЭЭГ					Критерий хи-квадрат
		I тип*	II тип*	III тип*	IV тип*	V тип*	
1 ГИ	48		2; 4,2 (0,4-11,6)% #	8; 16,7 (7,6-28,4)% #	33; 68,6 (55,1-80,9)% #	5; 10,4 (3,5-20,5)% #	p<0,001
2 ГИ	49		2; 4(0,4-11,1)% #	14; 28 (16,6-41,1)% #	31; 62,0 (48,3-74,8)% #	2; 4(0,4-11,1)% #	p<0,001
КГ	21	21 (100%) #					p<0,001
Всего	118	21; 17,8 (11,5-25,2)% #	5; 4,2 (1,4-8,6)% #	22; 18,6 (12,2-26,1)% #	64; 54,2 (45,2-63,1)% #	7; 5,9 (2,4-10,9)% #	p<0,001
Различия в группах исследования©		p≤0,05	p=0,81.	p=0,91.	p=0,73.	p=0,81.	

Примечание: * – по классификации Жирмунской-Лосева; # – Определение доверительного интервала, угловое преобразование Фишера; © - различия в группах исследования по Критерию хи-квадрат

В 1 ГИ исследования 2 (4,2%) кривые были отнесены ко II (гиперсинхронному) типу [29]. К III типу были отнесены 8 (16,7%) кривых, для которых было характерно замедлением основного ритма ЭЭГ. К IV типу

ЭЭГ было отнесено большинство ЭЭГ - 33 (68,6%) кривых. На фоне нерегулярного альфа-волнового ритма среднего индекса для данных кривых были характерны усиление бета активности, наличие «в покое» чаще диффузных множественных медленных волн. У 5 (10,4%) пациентов ЭЭГ-кривые были отнесены к V типу и характеризовались значительной степенью нарушения пространственно-временной организации ЭЭГ-паттерна (рисунок 4.1).

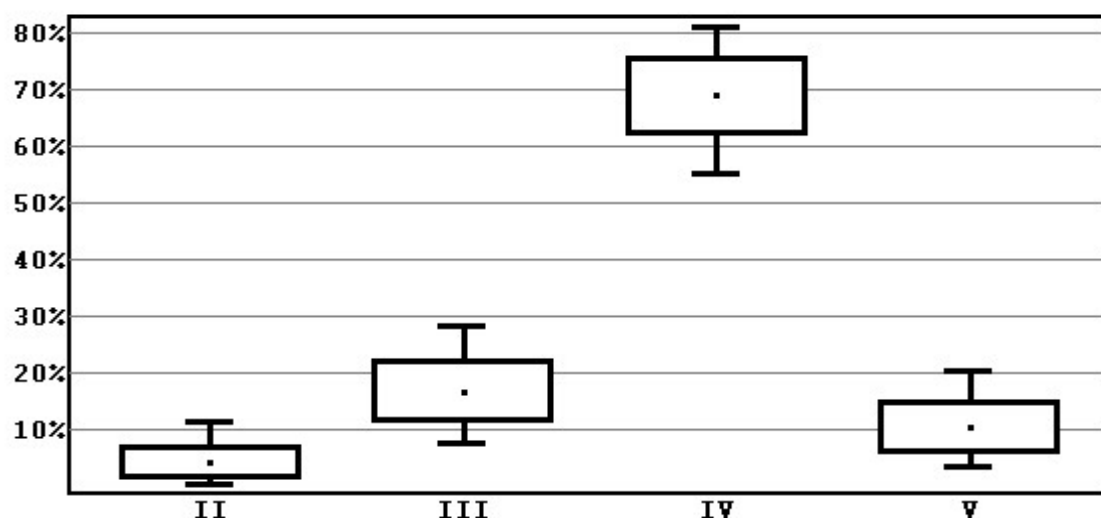


Рисунок 4.1 – Распределение по типам ЭЭГ (классификация Жирмунской-Лосева) у пациентов 1 ГИ.

Во 2 ГИ кривые 3 (6,1%) пациентов были отнесены ко II гиперсинхронному или моноритмичному типу, который характеризовался высоким индексом регулярных колебаний биопотенциалов при «сглаженности» их зональных различий. ЭЭГ кривая характеризовалась преобладанием регулярной средне амплитудной θ -активности (около 5 кол/сек). К III десинхронному типу было отнесено 14 (28%) кривых, которые характеризовались невысоким, низким или очень низким амплитудным уровнем, снижением альфа-активности с увеличением числа бета-колебаний или без такого увеличения, а также наличием некоторого количества медленных волн. Большинство кривых – у 31 (62%) пациента – были

отнесены к IV типу – дезорганизованный тип с преобладанием альфа-активности, для которого характерен нерегулярный по частоте альфа-ритм достаточно высокой амплитуды, а также выявленная усиленная бета-активность и незначительно представленная медленная активность. Во всех наблюдениях альфа-ритм был достаточно выражен, сочетался с медленно-волновой активностью диффузной или локализованной височно-центральной и затылочной локализации. Только 2 кривые (4%) были отнесены к V типу, которой является дезорганизованным, с преобладанием тета- и дельта активности). Структуру ЭЭГ этого типа характеризует плохая выраженность альфа-активности, «бездоминантный» тип кривой (рисунок 4.2).

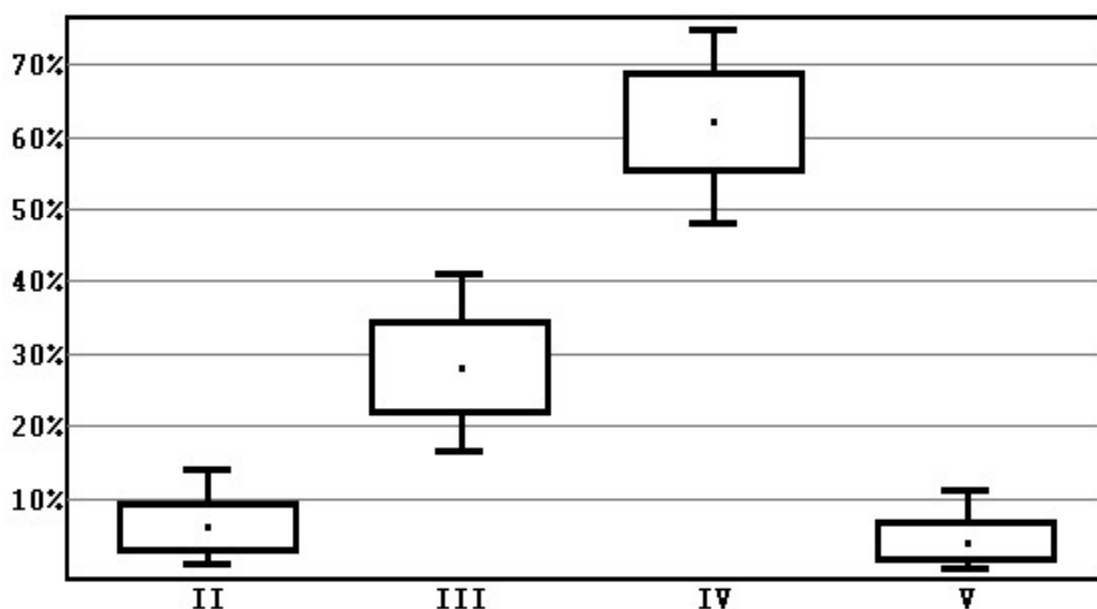


Рисунок 4.2 – Распределение по типам ЭЭГ (классификация Жирмунской-Лосева) у пациентов 2 ГИ.

Таким образом, не было зафиксировано значимых различий частоты встречаемости типов ЭЭГ-паттернов у пациентов 1 и 2 ГИ.

Такое разнообразие вариантов ЭЭГ кривых у пациентов обеих групп предопределяло значительные «внутригрупповые» колебания показателей абсолютной и относительной спектральной мощности.

4.1.2 Особенности относительной спектральной мощности ЭЭГ-диапазонов у больных ХИМ

Были исследованы показатели зонального распределения относительной спектральной мощности (ОСМ, %) во всех исследуемых диапазонах в лобных (Fp_1Fp_2), височных (T_3T_4), центральных (C_3C_4), затылочных (O_1O_2) отделах коры у всех пациентов с ХИМ и здоровых добровольцев КГ.

В КГ все ЭЭГ-ритмы, кроме активности с частотой более 20 Гц – диапазон бета2-ритма, обладают зональностью распределения на конвексительной поверхности скальпа (Приложение А, таблица 1).

Максимальное представительство дельта-активности было зафиксировано в симметричных лобных отделах коры больших полушарий (БП), тета-ритм доминировал в левой лобно-височной области, альфа-активность – в симметричных окципитальных отделах, бета1-ритма – в левой темпорально-центральной области.

Доминирующим у всех здоровых добровольцев был альфа-ритм, субдоминантным – дельта-активность (Приложение А, таблица 1), что связано с достаточно широким возрастным диапазоном КГ (таблица 2.1). Выявлена левосторонняя асимметрия дельта-активности в симметричных темпоральных областях коры у добровольцев КГ.

При ЭЭГ-исследовании у пациентов 1 ГИ были зафиксированы зональные различия ($p \leq 0,05$) дельта-активности, типичные для «нормальной» ЭЭГ. Однако, у пациентов с ХИМ было выявлено значимое доминирование данной активности – максимальных дезорганизационных ЭЭГ-изменений – в лобных отделах билатерально (таблица 4.2). Одновременно выявлено «подравнивание» δ -ОСМ в лобных, височных и окципитальных отведениях (рисунок 4.3).

У пациентов 2 ГИ также ОСМ дельта-активности значимо доминировала в симметричных лобных отведениях. Выявлены значимые

различия уровней δ -ОСМ в лобных и центральных отделах. Минимальный уровень ОСМ δ -активности у данной категории пациентов был зарегистрирован в симметричных окципитальных отведениях.

Таблица 4.2 – Показатели зонального распределения относительной спектральной мощности (ОСМ, %) дельта-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры у пациентов 1 и 2 ГИ

ЭЭГ-отведение	1 ГИ				2 ГИ			
	N Кол-во	Медiana	I квартал	III квартал	N Кол-во	Медiana	I квартал	III квартал
Fp ₁	48	56,56 _{O1 O2}	36,52	66,76	49	56,56 _{O1 O2}	36,52	66,76
Fp ₂	48	57,58 ^O _{1 O2 КГ}	37,13	67,75	49	57,58 ^O _{1 O2 КГ}	37,13	67,75
C ₃	48	22,96	14,88	33,71	49	22,96	14,88	33,71
C ₄	48	23,03	15,12	35,2	49	23,03	15,12	35,2
O ₁	48	14,65 _{Fp1 Fp2 КГ}	11,33	25,74	49	14,65 _{Fp1 Fp2 КГ}	11,33	25,74
O ₂	48	14,82 _{Fp1 Fp2 КГ}	12,5	24,12	49	14,82 _{Fp1 Fp2 КГ}	12,5	24,12
T ₃	48	36,86	21,95	46,79	49	36,86	21,95	46,79
T ₄	48	27,45	22,66	47,1	49	27,45	22,66	47,1

Примечания: Fp1 Fp2 C3 C4 O1 O2 T3 T4 – значимые различия показателей между зонами коры БП ($p < 0,05$) по T критерию Вилкоксона (T-W)); ^{КГ} 1,2 – значимые различия показателей по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ ($p < 0,05$) по W критерию Вилкоксона (W-W); ^{КГx, 1x, 2x} – значимые различия *формы распределения выборок* по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ, ($p < 0,05$) по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Уровень δ -ритма в лобных отделах традиционно связывают не только с местными, корковыми изменениями, но и с активностью восходящих влияний на кору со стороны ретикулярной формации верхнестебельного уровня (таблица 4.2). Таким образом, в обеих ГИ выявлены «традиционные» для клинической ЭЭГ признаки «гипофронтальности» – высокий уровень медленноволновой (δ -диапазона) ЭЭГ-активности в лобно-височных областях коры [20,22,38,66,72,76,89,102,117].

Современные данные подтверждают роль префронтальной коры как ключевой кортикальной области для постурального контроля [131,153], поэтому высокий уровень дезорганизации за счет роста ОСМ δ -диапазона в проекции фронтально-темпоральных отведений (Fp-T), выявленный у пациентов обеих групп исследования, может являться одним из нейрофизиологических предикторов нарушений подсистем постурального контроля пациентов с ХИМ: сенсорной (соматосенсорная, вестибулярная и зрительная афферентация) и центральной (двигательная память и т.д.) [20,22,153].

По данным Т. А. Доброхотовой и Н. Н. Брагиной (1977), диэнцефальные образования больше функционально связаны со структурами правого полушария, выявленная значимая ($p \leq 0,05$) правосторонняя асимметрия дельта-активности в симметричных окципитальных отделах у пациентов 1 ГИ (рисунок 4.3), что следует рассматривать как ЭЭГ-признаки функциональных нарушений при гиперактивации диэнцефального уровня неспецифической регуляции [66,117].

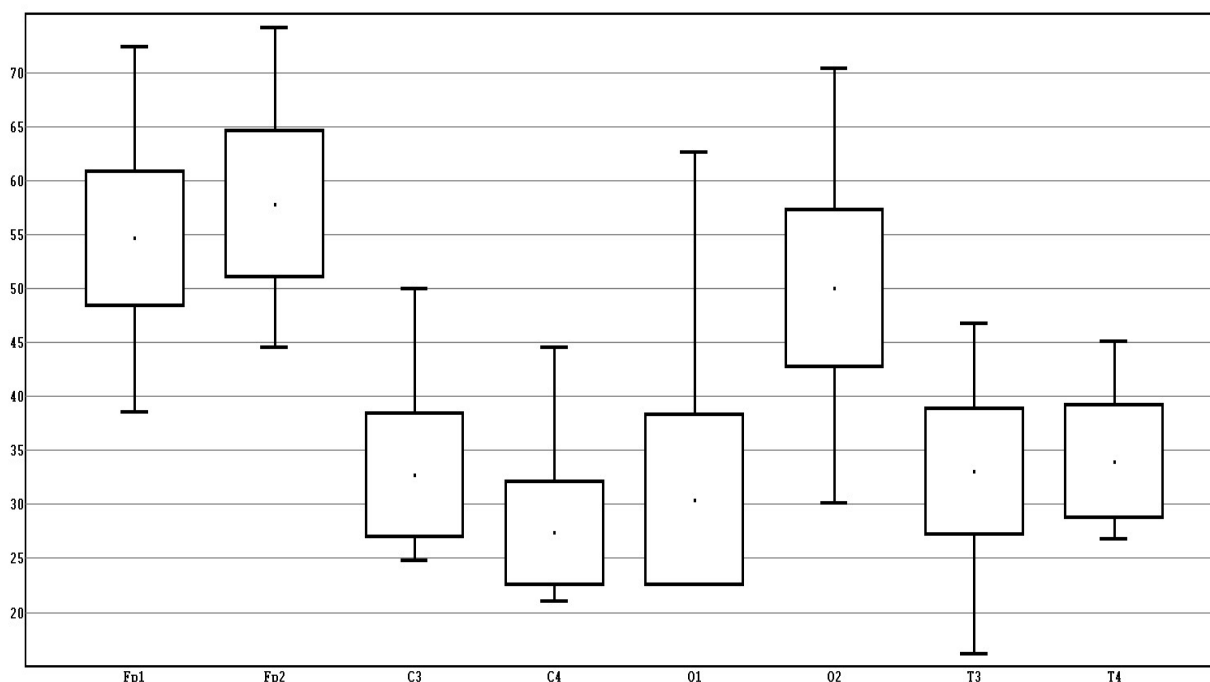


Рисунок 4.3 – Зональное распределение ОСМ, % дельта-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры у больных ХИМ 1 ГИ

В 1 и 2 ГИ при проведении исследования не было зафиксировано зональных различий ОСМ θ -активности. Выявлены тенденции ($p \geq 0,05$) к равномерному повышению тета-мощности при максимальных значимых отличиях ($p \leq 0,05$) от значений КГ в симметричных окципитальных отделах у пациентов 1 ГИ, в левой окципитальной области коры у больных 2 ГИ (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Показатели зонального распределения относительной спектральной мощности (ОСМ, %) тета-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры у пациентов 1 и 2 ГИ

ЭЭГ-отведения	1 ГИ				2 ГИ			
	N Кол-во	Медиана	I квартиль	III квартиль	N Кол-во	Медиана	I квартиль	III квартиль
Fp ₁	48	11,42	8,42	17,5	49	9,91	7,81	22,54
Fp ₂	48	11,93	9,14	16,22	49	18,8	6,86	37,09
C ₃	48	15,36	10,38	16,62	49	15,44	11,26	56,86
C ₄	48	14,53	10,96	16,29	49	15,84	11,02	56,91
O ₁	48	17,21 _{КГ}	12,11	27,55	49	19,64 _{КГ}	9,56	38,43
O ₂	48	15,39 _{КГ}	12,9	20,71	49	12,57	7,24	42,86
T ₃	48	16,64	14,14	26,49	49	23,83	15,85	41,11
T ₄	48	17,46	12,25	20,6	49	20,43	14,2	42,76

Примечания: Fp₁ Fp₂ C₃ C₄ O₁ O₂ T₃ T₄ – значимые различия показателей между зонами коры БП ($p < 0,05$) по T критерию Вилкоксона (T-W)); ^{КГ} 1,2 – значимые различия показателей по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ ($p < 0,05$) по W критерию Вилкоксона (W-W); ^{КГx, 1x, 2x} – значимые различия *формы распределения выборок* по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ, ($p < 0,05$) по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Традиционно тета-ритм связывают с деятельностью кортико-гиппокампальной системы ЦНС. Кроме того, доказана активация ЭЭГ в диапазоне тета-ритма у высоко и низкотревожных испытуемых в ответ на угрожающие и положительные эмоциональные сигналы. Поэтому, выявленную в результате исследования умеренную гиперактивацию θ -ритма у пациентов обеих групп исследования следует рассматривать как ЭЭГ-признаки функциональной недостаточности при гиперактивации лимбико-

гиппокампальной системы неспецифической регуляции ЦНС [20,22,38,66,102,117].

Выявлены значимые различия ОСМ θ -ритма в симметричных височных отведениях у пациентов 1 и 2 ГИ. В 1 ГИ уровень θ -активности в симметричных темпоральных (T_3T_4) отведениях был значимо ниже ($p=0,008$ по W-критерию Вилкоксона, формы распределения выборок отличаются на уровне значимости $p < 0,001$ по критерию хи-квадрат), чем у пациентов 2 ГИ (рисунок 4.4).

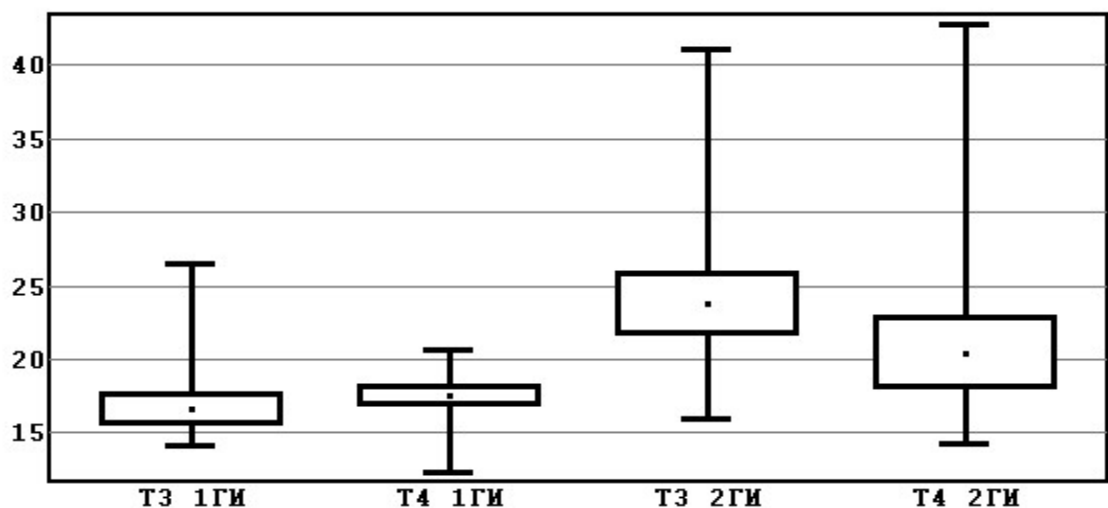


Рисунок 4.4 – Показатели ОСМ, % тета-диапазона в височных (T_3T_4) отделах коры у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) 1 и 2 ГИ.

Учитывая, что ЭЭГ-активность в симметричных височных отделах коры больших полушарий зависит от синхронного функционирования медиобазальных отделов височных долей совместно с образованиями гиппокампальной формации [20,22,38,66,102,117], выявленный рост ($p \leq 0,05$) δ -ОСМ в T_3T_4 отведениях у пациентов без ПС является нейрофизиологическим предиктором более выраженной напряженности лимбико-гиппокампальной системы у пациентов ХИМ 2 ГИ.

У больных 1 ГИ исходно было выявлено инверсирование зональных различий по α -ритму: отсутствие значимых различий показателей в

окципитальных, лобных и центральных отведениях, доминирование ($p < 0,05$) альфа-активности в височных отделах коры (таблица 4.4).

По сравнению с КГ у больных 1 ГИ уровень ОСМ α -диапазона был снижен ($p < 0,05$) в лобных и окципитальных отделах коры. Следует подчеркнуть «сглаженность» α -ОСМ в правой гемисфере. Во 2 ГИ на значимые зональные ($p < 0,05$) различия ОСМ α -активности были зафиксированы только между лобной и височной областями правого полушария.

Таблица 4.4 – Показатели зонального распределения относительной спектральной мощности (ОСМ, %) альфа-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры у пациентов 1 и 2 ГИ

ЭЭГ-отведение	1 ГИ				2 ГИ			
	N Кол-во	Медiana	I квартиль	III квартиль	N Кол-во	Медiana	I квартиль	III квартиль
Fp ₁	48	14,25 ТЗ Т4 КГ	5,52	23,18	49	10,07	7,82	23,1
Fp ₂	48	19,58 ТЗ Т4 КГ 2	10,71	29,38	49	12,1 ^{Т4} 1х	6,01	14,54
C ₃	48	25,54	10	35,3	49	17,68	10,12	31,07
C ₄	48	20,31	13,76	40,84	49	18,96 ^К г	13,39	28,63
O ₁	48	45,78 КГ 2х	19,55	67,41	49	28,1 КГ 1х	5,63	44,4
O ₂	48	27,44 КГ 2х	12,61	49,05	49	13,62 КГ 1х	7,48	29,28
T ₃	48	28,94 Fp1 Fp2	20,43	34,2	49	27,35 ^К г	8,73	30,38
T ₄	48	31,01 Fp1 Fp2	20,39	39,83	49	29,24 Fp2	18,49	32,56

Примечания: Fp1 Fp2 C3 C4 O1 O2 T3 T4 – значимые различия показателей между зонами коры БП ($p < 0,05$) по Т критерию Вилкоксона (T-W)); КГ 1,2 – значимые различия показателей по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ ($p < 0,05$) по W критерию Вилкоксона (W-W); КГх, 1х, 2х – значимые различия *формы распределения выборок* по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ, ($p < 0,05$) по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

По сравнению с КГ уровень ОСМ α -диапазона был понижен ($p < 0,05$) в правой центральной, в левой височной и билатерально в окципитальных областях коры. Различия в группах были выявлены только формы распределения данных в выборках по критерию χ^2 для показателей ОСМ альфа-активности в симметричных окципитальных отведениях и в правой лобной области (таблица 4.4), причем, именно данные 2 ГИ были ниже ($p \leq 0,05$, χ^2), чем в 1 ГИ.

Как известно, нарушение картины пространственного распределения в коре больших полушарий альфа-ритма является наиболее характерной чертой реорганизации ЭЭГ при поражении диэнцефальных отделов [49,117]. Поэтому, более выраженное инверсирование альфа-ритма в ЭЭГ пациентов 2 ГИ позволяет предположить типичные для ХИМ без ПС изменения диэнцефального уровня неспецифической регуляции ЦНС.

Аналогичные изменения ОСМ в альфа1-поддиапазоне были зафиксированы в обеих группах исследования. Уровень ОСМ в диапазоне 9-11 Гц ($\alpha 1$ -) в обеих группах исследования были в 1,5-7 раз ниже ($p \leq 0,05$, кКУ, W-W), чем данные в КГ. Максимальное падение $\alpha 1$ -ОСМ было зафиксировано в лобных и затылочных отведениях у пациентов обеих ГИ.

Инверсированные, не типичные для КГ, зональные различия были выявлены у пациентов 1 ГИ, где альфа1-активность доминировала ($p < 0,05$) в височных отведениях. Для 2 ГИ типичными были только тенденции к доминированию $\alpha 1$ -ОСМ в темпоральных отведениях. У больных 2 ГИ зональные различия выявлены не были. Все показатели ОСМ $\alpha 1$ -поддиапазона у больных 1 ГИ были ниже ($p < 0,05$), чем в КГ. У пациентов 2 ГИ уровни ОСМ $\alpha 1$ -ритма в симметричных центральных и в правом темпоральном отведениях не отличались ($p \geq 0,05$) от значений КГ (таблица 4.5).

Значимые различия в ГИ были выявлены для окципитальных и фронтальных отведений. Уровень ОСМ альфа1-поддиапазона в отведениях O_1O_2 у пациентов 1 ГИ было на 82-135% ниже ($p \leq 0,05$, кКУ, W-W, χ^2), чем во

2 ГИ. Уровень $\alpha 1$ -ОСМ во фронтальных отведениях (Fp_1Fp_2) на 55-90% ниже ($p \leq 0,05$, кКУ, W-W, χ^2), чем во 2 ГИ (рисунок 4.5).

Таблица 4.5 – Показатели зонального распределения относительной спектральной мощности (ОСМ, %) альфа1-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры у пациентов 1 и 2 ГИ

ЭЭГ-отведение	1 ГИ				2 ГИ			
	N Кол-во	Медiana	I квартиль	III квартиль	N Кол-во	Медiana	I квартиль	III квартиль
Fp_1	48	4,9 ^{T3} T4 кГ	3,3	6,9	49	7,6 ^{кГ}	2,4	14,4
Fp_2	48	5,4 ^{T3} T4 кГ	3,0	7,7	49	10,3 ^{кГ}	4,6	17,2
C_3	48	9,9 ^{кГ}	3,9	11,8	49	10,9	4,1	23,8
C_4	48	9,8 ^{кГ}	5,1	15,8	49	7,8	4,9	26,5
O_1	48	9,6 ^{кГ}	2,9	19,1	49	22,6 ^{кГ}	6,4	36,2
O_2	48	6,9 ^{кГ}	3,3	12,8	49	12,6 ^{кГ}	5,1	28,1
T_3	48	13,5 ^{Fp1 Fp2} кГ	5,9	17,1	49	13,4 ^{кГ}	7,9	20,2
T_4	48	13,5 ^{Fp1 Fp2} кГ	6,3	15,9	49	14,9	9,6	23,8

Примечания: $Fp_1 Fp_2 C_3 C_4 O_1 O_2 T_3 T_4$ – значимые различия показателей между зонами коры БП ($p < 0,05$) по T критерию Вилкоксона (T-W)); ^{кГ 1,2} – значимые различия показателей по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ ($p < 0,05$) по W критерию Вилкоксона (W-W); ^{кГx, 1x, 2x} – значимые различия *формы распределения выборок* по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ, ($p < 0,05$) по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

В электрофизиологии общепринятым является положение о множественности генераторов ритмов ЭЭГ и существуют многочисленные данные о функциональной и топографической гетерогенности альфа-ритма.

Альфа-ритм покоя (преимущественно частотой 10/сек), регистрируемый в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами (зрительный генерализованный), доминирующий по амплитуде в задних корковых областях с подвижными эквивалентными дипольными источниками в затылочных отделах полушарий, мы называем в настоящем исследовании $\alpha 1$ -

ритмом. Как известно, $\alpha 1$ -активность генерируется ритмогенными структурами миндалины, медиального таламуса и гипоталамуса [20,22,38,66,102,109,117]. Таким образом, падение $\alpha 1$ -ОСМ, максимально в задних корковых областях, более выраженное в 1 ГИ (рисунок 4.5), является нейрофизиологическим предиктором функциональной недостаточности таламо-гипоталамического уровня неспецифической регуляции ЦНС при ХИМ.

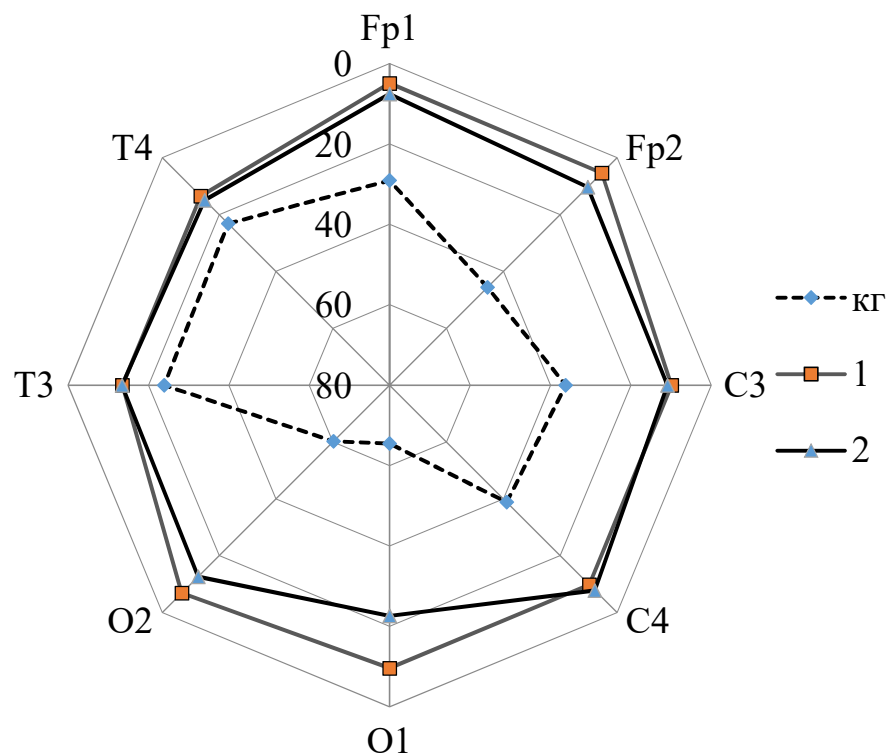


Рисунок 4.5 – Зональное распределение ОСМ, % альфа1-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры в КГ у пациентов с ХИМ.

Примечание: шкала обратная.

Зональное распределение ОСМ бета1-диапазона в КГ характеризовалось максимальным его представительством в височно-центральных областях коры (Приложение А, таблица 1). У больных 1 ГИ отсутствовали зональные различия по $\beta 1$ -ритму, у пациентов 2 ГИ сохранялись «нормальные» тенденции зонального представительства $\beta 1$ - ОСМ. Уровень ОСМ $\beta 1$ -ритма в правом затылочном и билатерально в височных отведениях у пациентов 1 ГИ были выше ($p < 0,05$), чем в КГ (таблица 4.6).

У пациентов 2 ГИ были выявлены значимые ($p < 0,05$) зональные различия ОСМ $\beta 1$ -ритма с максимальным представительством данной активности в проекции височных отведений билатерально и правой центральной области коры. Показатель ОСМ $\beta 1$ -ритма в правой височной области у пациентов 2 ГИ были выше ($p < 0,05$), чем в КГ (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Показатели зонального распределения относительной спектральной мощности (ОСМ, %) бета1-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры у пациентов 1 и 2 ГИ

ЭЭГ-отведения	1 ГИ				2 ГИ			
	N Кол-во	Медiana	I квартал	III квартал	N Кол-во	Медiana	I квартал	III квартал
Fp ₁	48	7,3	2,5	18,7	49	6,53 ^{C4} T3 T4	3,42	12,53
Fp ₂	48	12,4	5,7	20,1	49	7,93 ^{C4} T3 T4	5,46	12,42
C ₃	48	13,3	8,7	17,9	49	16,08	8,96	18,34
C ₄	48	14,9	8,6	18,6	49	17,45 ^{Fp1 Fp2}	12,06	30,27
O ₁	48	11,1	7,9	21,4	49	11,85	5,78	19,29
O ₂	48	11,0 ^{КГ}	8,1	20,6	49	7,89	6,69	11,6
T ₃	48	14,9 ^{КГ}	13,0	20,0	49	12,19 ^{Fp1 Fp2}	11,31	15,94
T ₄	48	19,9 ^{КГ}	13,8	21,2	49	13,69 ^{Fp1 Fp2 КГ}	11,86	18,31

Примечания: Fp1 Fp2 C3 C4 O1 O2 T3 T4 – значимые различия показателей между зонами коры БП ($p < 0,05$) по T критерию Вилкоксона (T-W)); ^{КГ 1,2} – значимые различия показателей по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ ($p < 0,05$) по W критерию Вилкоксона (W-W); ^{КГx, 1x,2x} – значимые различия *формы распределения выборок* по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ, ($p < 0,05$) по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Тенденции к росту, относительно данных КГ, ОСМ $\beta 1$ -ритма в 1 ГИ выявлены преимущественно в правой гемисфере – в проекции правых лобной, височной и затылочной областей. Тенденции к росту, относительно данных КГ, ОСМ $\beta 1$ -ритма во 2 ГИ были зафиксированы в симметричных

центральных отведениях, в меньшей степени – в симметричных височных отделах коры (рисунок 4.6).

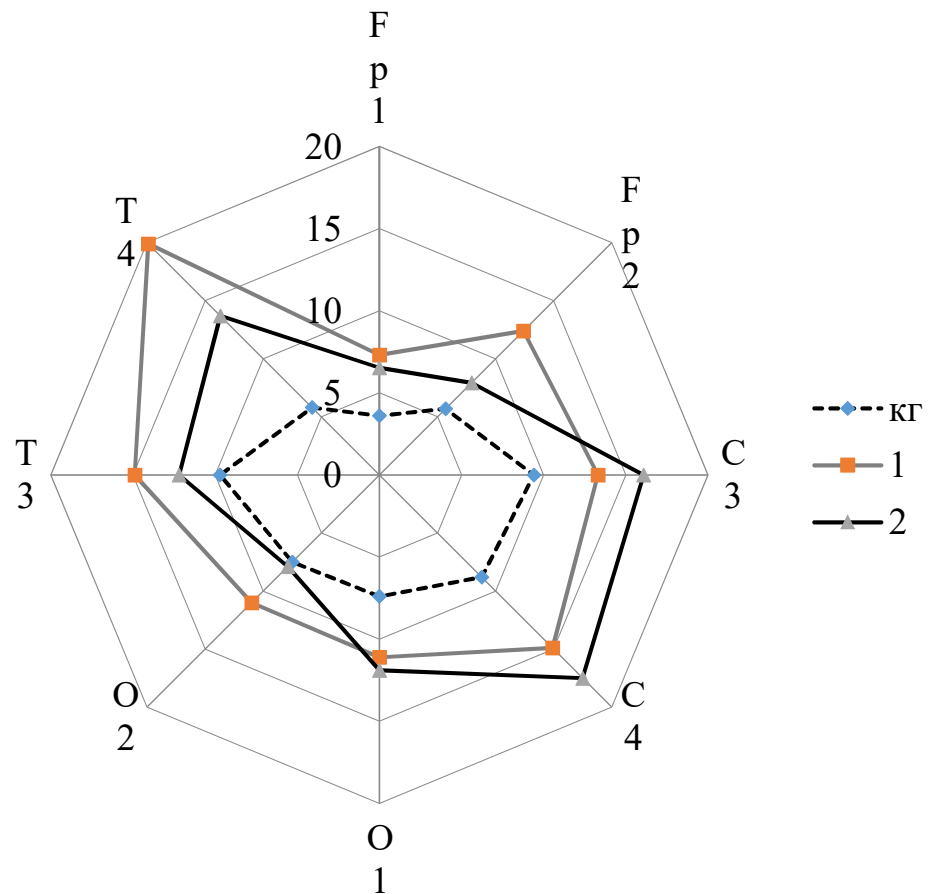


Рисунок 4.6 – Зональное распределение ОСМ, % бета1-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры в КГ у пациентов с ХИМ.

На ЭЭГ пациентов КГ не было выявлено зональности представительства бета 2-активности (Приложение А, таблица 1). Однако у пациентов 1 ГИ выявлены определенные тенденции «зональности», уровень ОСМ β 2-ритма в левой затылочной области ниже ($p < 0,05$), чем во всех исследуемых отделах коры БП. Зонального представительства β 2-ритма у пациентов 2 ГИ не выявлено (таблица 4.7).

Значимых различий с данными в КГ в обеих группах пациентов с ХИМ не было выявлено.

Таблица 4.7 – Показатели зонального распределения относительной спектральной мощности (ОСМ, %) бета2-диапазона в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры у пациентов 1 и 2 ГИ

ЭЭГ-отведение	1 ГИ				2 ГИ			
	N Кол-во	Медiana	I квартиль	III квартиль	N Кол-во	Медiana	I квартиль	III квартиль
Fp ₁	48	3,7	2,4	9,3	49	7,69 ^{КГ_x}	3,2	13,1
Fp ₂	48	7,39 ^{КГ_x}	2,3	10,4	49	9,49 ^{КГ_x}	3,9	12,3
C ₃	48	7,24 ^{O₁}	4,2	12,4	49	8,78 ^{КГ_x}	5,3	11,8
C ₄	48	6,09 ^{КГ_x}	5	9,4	49	9,0 ^{КГ_x}	7,3	12,3
O ₁	48	3,28 ^{СЗТЗ Т4}	2,1	4,4	49	4,7 ^{КГ_x}	3,1	9,0
O ₂	48	4,24	3,1	7,6	49	4,27 ^{КГ_x}	2,9	11,4
T ₃	48	6,91 ^{O₁} КГ _x	5,5	12,2	49	7,73	5,9	19,7
T ₄	48	6,75 ^{O₁} КГ _x	5,8	12,3	49	7,33	5,4	9,2

Примечания: Fp₁ Fp₂ C₃ C₄ O₁ O₂ T₃ T₄ – значимые различия показателей между зонами коры БП ($p < 0,05$) по T критерию Вилкоксона (T-W)); ^{КГ 1,2} – значимые различия показателей по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ ($p < 0,05$) по W критерию Вилкоксона (W-W); ^{КГ_x, 1_x, 2_x} – значимые различия *формы распределения выборок* по сравнению с данными в КГ, 1 и 2 ГИ, ($p < 0,05$) по критерию хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

В результате изучения зонального распределения относительной спектральной мощности в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры у пациентов с хронической ишемией мозга обеих групп исследования было установлено следующее.

По сравнению с уровнями КГ выявлены рост ($p < 0,05$) показателей ОСМ δ -диапазона – билатерально в окципитальных и справа во фронтальном отведении (Приложение А, таблица 1, таблица 4.2) у больных 1 ГИ, в правой окципитальной области у пациентов 2 ГИ. Отмечено значимое уменьшение ($p < 0,05$) уровней ОСМ альфа1- и альфа-частотных диапазонов симметрично в лобных и затылочных областях коры. Данные изменения активности альфа-

частотного диапазона ЭЭГ были связаны с угнетением как узкочастотного компонента α - волнового ритма – поддиапазона (9-11 Гц), так и показателей ОСМ альфа-частотного диапазона ЭЭГ – $\alpha 1$ -частотного диапазона (8-12 Гц) (таблицы 4.4 – 4.5). В височных отделах коры справа (проекция Т₄ отведения) был выявлен рост ($p < 0,05$) показателей ОСМ низкочастотной $\beta 1$ -активности в обеих ГИ. Повышение ОСМ низкочастотной $\beta 1$ -активности отмечено в правой затылочно-височной (О₂Т₄) области и в левом височном отведении у пациентов 1 ГИ (таблица 4.6).

Таким образом, у всех пациентов с ХИМ обеих групп исследования, в отличие от КГ, были выявлены следующие изменения ОСМ: билатеральная активация «патологической» дельта-волновой активности и угнетение альфа-частотного ритма в лобных отделах коры, что следует рассматривать, как нейрофизиологические признаки «гипофронтальности»; максимальное снижение уровня спектр-мощности альфа-ритма билатерально во фронтальных, центральных и затылочных отделах, что следует рассматривать как признаки умеренной таламической недостаточности; повышение ОСМ бета-частотного ритма за счет активации $\beta 1$ -волнового диапазона в темпоральных проекциях, что отражает умеренный рост напряженности в структурах неспецифической регуляции ЦНС на уровне лимбико-гиппокампальных систем, базальных ганглиев; отсутствие достоверных изменений по сравнению с КГ ОСМ тета-диапазона в обеих исследуемых группах.

4.1.3 Интегральный анализ ЭЭГ-паттернов больных ХИМ.

У пациентов с хронической ишемией мозга обеих групп были зафиксированы статистически значимые различия с показателями КГ интегральных коэффициентов (Приложение А, таблица 2). В обеих группах

исследования установлено значимое повышение ($p \leq 0,05$), относительно данных в КГ, значений $k_{fc} 1 = (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$, что отражает выраженную дезорганизацию ЭЭГ-паттерна за счет нарушения функционального взаимодействия между диенцефальными, стволовыми, таламо-гипоталамическими структурами, базальными отделами фронтальной коры (Приложение А, таблица 2).

В обеих ГИ значимые увеличения ($p \leq 0,05$), относительно данных в КГ, было типичным для значений $k_{fc} 2 = (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$ билатерально. Тенденции к росту, по сравнению с данными КГ, $k_{fc} 11$ отражают равномерный рост ОСМ дельта- и тета-диапазонов у больных обеих групп (Приложение А, таблица 2).

Билатеральные изменение – тенденции к снижению ($p > 0,05$) - показателей $k_{fc} 5$ у всех больных с ХИМ отражает равномерный рост абсолютной спектр-мощности (АСМ) высоко- и низкочастотного бета-диапазонов. Значимое билатеральное снижение ($p \leq 0,05$) $k_{fc} 15 = (\alpha / \beta_2)$ для обеих исследуемых групп свидетельствует о нарушении соотношений корково-таламических взаимодействий (Приложение А, таблица 2).

Значимая ($p \leq 0,05$) правополушарная асимметрия показателей $k_{fc} 5$ была зафиксирована только для у больных с ХИМ 1 ГИ исследования (Приложение А, таблица 2).

Значимые ($p \leq 0,05$) различия между параметрами в обеих группах исследования были выявлены только для значений 2 и 5 интегральных коэффициентов в левой гемисфере (Приложение А, таблица 2), что связано с различиями в представительстве β_1 -поддиапазона (таблица 4.6).

4.1.4 Изучение показателей абсолютной спектральной мощности в «узких» диапазонах ЭЭГ, характеризующих активность нейроглиальной и нейромедиаторных систем ЦНС у больных ХИМ

Множественные публикации связывают активность определенных диапазонов ЭЭГ с функционированием различных медиаторных систем ЦНС [20,38,66,72,76,89,102,117]. Медленные биоэлектрические процессы мозга частотой ниже 1 Гц рассматриваются как результат деятельности нейроглиальной популяции, с церебральным энергетическим обменом [117].

В контрольной группе была выявлена зональность с неравномерным представительством АСМ и ОСМ в диапазонах 0,5-1 Гц, 1,01-3 Гц, 4-5 Гц, 5-6 Гц, 6-7,5 Гц, 11-12 Гц, 14-16 Гц, 8-26 Гц и 24-25 Гц. Максимальный уровень спектр-мощности в диапазонах, описывающих уровень нейроглиальной, адрен-, серотонин-, холин-, дофамин- и серотонинергической нейромедиаторной активности, был зафиксирован в окципитальных (O_1O_2) и лобных (Fp_1Fp_2) отведениях. Минимальный уровень спектр-мощности в диапазонах, описывающих глутаматергическую активность (рост уровня активации в диапазоне 1,01-3 Гц при одновременном снижении активности в диапазоне 8-26 Гц) был выявлен в проекции затылочных (O_1O_2) отведений (Приложения А, таблица 3). Для пациентов всех исследуемых групп типичными были: в симметричных лобных областях коры (Fp_1Fp_2) максимально ($p < 0,05$, кКУ) высокие, по сравнению с другими отделами коры, уровни АСМ и ОСМ в узких диапазонах, отражающих нейроглиальную (0,5 – 1 Гц) и глутаматергическую (1,01 – 3 Гц при одновременном падении уровня мощности в диапазоне 8-26 Гц) активность (ГлА); во всех исследуемых отведениях уровни АСМ и ОСМ в диапазонах 0,5-1 Гц, 1,01 – 3 Гц и 4 – 5 Гц значительно превышают ($p < 0,05$, кКУ) значения в КГ; во всех исследуемых отведениях уровни АСМ и ОСМ в диапазонах 6-7,5 Гц (холинергическая активность – (ХА)) и 11-12 Гц

(дофаминергическая активность – (ДА)) значительно ниже ($p < 0,05$, кКУ) значений в КГ;

У всех пациентов с ХИМ были выявлены «традиционные» для клинической электроэнцефалографии ЭЭГ-признаки гипофронтальности в виде исходно повышенного содержания медленноволновой (δ диапазона (0,5-1 Гц, 1,01- 3 Гц)) ЭЭГ-активности в передних областях (с левополушарным акцентом) (Приложения А, таблица 3, 4 и 5).

В лобных областях Fr_1Fr_2 у пациентов 1 ГИ были зафиксированы самые высокие ($p < 0,05$, кКУ) (по сравнению с данными 2 ГИ) значения АСМ и ОСМ в диапазоне, отражающем нейроглиальную (0,5-1 Гц) и нейромедиаторную ГЛА (1,01-3 Гц с синхронным падением активности в полосе 8-26 Гц). Выраженная гипофронтальность у пациентов 1 ГИ проявлялась также резким снижением ($p < 0,05$, кКУ) значения АСМ и ОСМ в диапазоне, характеризующем холинергическую активность. Минимальные корреляты лобной дисфункции, связанные с патологией лобных и префронтальных областей коры и нарушением высших психических функций, таким образом, были зафиксированы во 2 ГИ пациентов (Приложения А, таблица 3, 4 и 5): умеренные нейрометаболические (нейроглиальные) и нейромедиаторные (глутаматергические, прежде всего) изменения и более высокий уровень дофаминергической и холинергической активности. Нами выявлены различия нейроглиальной и нейромедиаторной активности в проекции центральных отведений (C_3C_4) – данные зоны традиционно связывают с активностью диэнцефальных образований и систем среднего мозга [49,66,89,117]. У пациентов 2 ГИ по сравнению с 1 ГИ, в этих отделах был зафиксирован более высокий ($p \leq 0,05$), уровень глутаматергической активности и уровень холинергической активности, не достигающий, однако, значений КГ. Для пациентов 2 ГИ типично было так называемое «разобщение» в центральных отведениях – значимая левосторонняя асимметрия уровней нейроглиальной и адренергической нейромедиаторной активности, правосторонняя асимметрия уровней ГАМК-,

глутамат- и серотонинергической нейромедиаторной активности. Согласно данным Т. А. Доброхотовой и Н. Н. Брагиной (1977) выявлены более тесные функциональные связи диэнцефальных структур с правой, а стволовых - с левой гемисферой мозга [38,49,66,74,89,117]. Такие особенности распределения ритмов могут свидетельствовать о повышенной диэнцефальной активности у больных 2 ГИ (Приложения А, таблица 3, 4 и 5).

В проекции окципитальных отведений (O_1O_2) ЭЭГ-активность отражает уровень функционирования ретикулярной формации ствола. Наиболее выраженные изменения в исследуемых диапазонах были зарегистрированы у больных 2 ГИ: более высокий, по сравнению с данными 1 ГИ, уровень глутаматергической, адренергической, серотонинергической, дофамин- и ГАМК-ергической нейромедиаторной активности, минимальные значения ОСМ 0,5 – 1 Гц (активности нейроглиального пула) билатерально и холинергической (6 – 7,5 Гц) нейромедиаторной активности в проекции правой окципитальной области. Все это нами рассматривалось, как корреляты морфоструктурного поражения и гиперфункции неспецифической регуляции стволового уровня ЦНС [38,49,66,74,89,117].

Минимальные нейромедиаторные показатели в проекции ствола (самый низкий уровень глутамат-, адрен-, серотонин-, дофамин- и ГАМК-ергической активности) были зафиксированы в 1 ГИ, что нами рассматривалось, как корреляты морфоструктурного поражения и гипofункции стволового уровня неспецифической регуляции ЦНС [2,38,49,66,74,89,117] (Приложения А, таблицы 3, 4 и 5).

В проекции темпоральных отведений (T_3T_4), ЭЭГ-активность отражает уровень функционирования лимбико-гиппокампальных структур, минимальные нейромедиаторные нарушения (самый низкий уровень глутаматергической, холинергической, дофаминергической, ГАМК-ергической активности) и более высокий уровень активности нейроглии были зафиксированы во 2 ГИ исследования, что свидетельствовало об умеренном уровне поражения лимбико-гиппокампальных структур. У

больных 1 ГИ (Приложения А, таблицы 3, 4 и 5) отличия данных показателей от уровня КГ были более выраженными. Таким образом, по данным кЭЭГ мы выяснили, что для 1 ГИ более типичны морфофункциональные, в том числе и нейромедиаторные, изменения на стволовом и лимбико-гиппокампальном уровне, для 2 ГИ – нарушения на диэнцефальном уровне неспецифической регуляции. Следует отметить, что все значения ОСМ «узких диапазонов», отражающие активность нейроглиальной и нейромедиаторной активности, статистически значимо отличались от показателей в КГ (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Показатели относительной спектральной мощности (ОСМ, %) узких диапазонов у пациентов 1 и 2 ГИ

ЭЭГ-отведения	1 ГИ				2 ГИ			
	N Кол-во	Медiana	I квартиль	III квартиль	N Кол-во	Медiana	I квартиль	III квартиль
Fr ₁	48	16,9	9,9	27,7	49	7,85	5,75	13,25
Fr ₂	48	24,5 ²	22,2	34,7	49	33,45 ¹	31,55	52,3
C ₃	48	2,9	2,5	3,3	49	2,95	2,3	3,55
C ₄	48	2,9	2,2	3,3	49	2,55	2	3,05
O ₁	48	3,6 ²	2,9	4,1	49	4,1 ¹	3,9	5,05
O ₂	48	2,5 ²	2	2,9	49	4,75 ¹	3,35	5,6
T ₃	48	1,7 ²	1,5	1,9	49	2,45 ¹	2	2,9
T ₄	48	14,9	13,4	16,9	49	14,25	10,2	16,05

Примечания: Fr₁ Fr₂ C₃ C₄ O₁ O₂ T₃ T₄ – значимые различия показателей между зонами коры БП, ($p < 0,05$), T критерий Вилкоксона (T-W)); КГ^{1,2} – значимые различия показателей сравнению с данными КГ, 1 ГИ и 2 ГИ, ($p < 0,05$), W критерий Вилкоксона (W-W); КГ^x, 1^x, 2^x – значимые различия *формы распределения выборок* по сравнению с данными КГ, 1 и 2 ГИ, ($p < 0,05$), критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Интересно, что уровень ОСМ в диапазоне 0,5-1 Гц во всех исследуемых симметричных отделах коры был значительно выше ($p \leq 0,05$) в 1 ГИ (Приложения А, таблица 3, 4 и 5, таблица 4.8).

Как известно, патоморфологическая картина ХИМ характеризуется участками ишемически измененных нейронов или их выпадения с развитием глиоза [49,60,66,119], что объясняет чрезмерную активность ЭЭГ в диапазоне 0,5-1 Гц, у больных обеих ГИ по сравнению с КГ.

Полученные нами нейрофизиологические результаты (Приложения А, таблицы 3, 4 и 5, таблица 4.8) согласуются с данными множества публикаций последних лет, полученными методами нейровизуализации, о поражении (разрежение) белого вещества головного мозга (лейкоареозе) у данного контингента пациентов [49,60,66,119]. Как известно, в основе лейкоареоза лежат утрата миелина, аксональное поражение и развитие глиоза, что и приводит к разобщению связей коры головного мозга и подкорковых ганглиев, кортико-стриато-паллидо-таламических связей, играющих важную роль в обеспечении когнитивных функций [4,7,9,10,35,117,119].

Уровень ОСМ «узких диапазонов», усреднено для обеих гемисфер, статистически значимо ($p \leq 0,05$) отличался в 1 и 2 ГИ для нескольких диапазонов (таблица 4.8): спектр-мощность 0,5-1 Гц (нейроглиальная активность), 1-3 Гц («медленноволновая» составляющая глутаматергической активности ЦНС), 6-7,5 Гц (холинергическая нейромедиаторная активность), 11-12 Гц (дофаминергическая активность), 14-16 Гц (ГАМК-ергическая активность) и 24-25 Гц («высокочастотная» составляющая серотонинергической нейромедиаторной активности).

Как известно, высокий уровень глутамата и дисбаланс возбуждающих и тормозных медиаторов ЦНС является проявлением инициирования патобиохимического каскада церебральной ишемии с механизмом хронической («метаболической») эксайтотоксичности [2,38,49,58,66,74,89,100,117].

Значимый рост ($p \leq 0,05$), по сравнению с данными КГ, «медленноволновой» и «высокочастотной» компоненты ЭЭГ-показателей глутаматергической активности у пациентов обеих групп исследования отражает этот патофизиологический механизм ХИМ (Приложение А таблица 3, 4 и 5, таблица 4.8, рисунок 4.7).

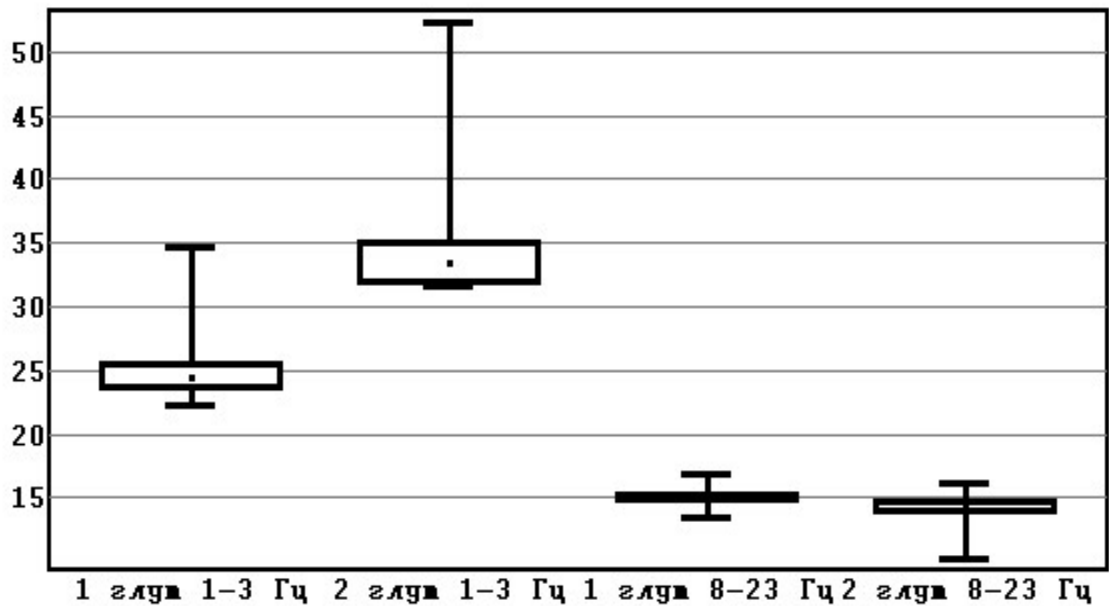


Рисунок 4.7 – Уровень активности в диапазоне 1 – 3 Гц («медленноволновая» составляющая глутаматергической активности ЦНС) и в диапазоне 8 – 23 Гц (высокочастотная составляющая показателей глутаматергической активности ЦНС) в 1 ГИ и 2 ГИ, $p \geq 0,05$, парные сравнения критерий Данна, критерий Вилкоксона (W-W).

Следует отметить более высокие показатели ЭЭГ-активности в диапазонах, отражающих функционирование глутаматергической нейромедиаторной системы ЦНС [38,39,49,72], были зарегистрированы у пациентов 2 ГИ, без ПС (рисунок 4.7).

Это согласуется с более высокими показателями ОСМ в диапазоне 11-12 Гц (рисунок 4.8, таблица 4.8) – нейрофизиологический показатель дофаминергической активности – у пациентов 2 ГИ по сравнению с больными ХИМ с ПС.

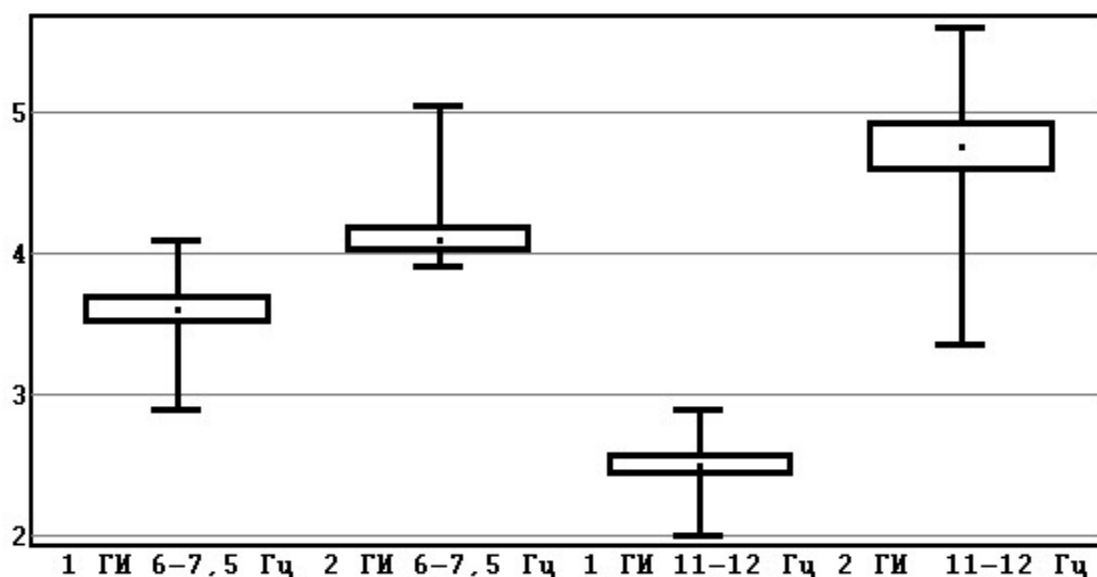


Рисунок 4.8 – Уровень активности в диапазонах 6-7,5 Гц (холинергическая активность ЦНС) и 11-12 Гц (дофаминергическая активность ЦНС) в 1 и 2 ГИ, $p \leq 0,05$, парные сравнения критерий Данна, критерий Вилкоксона (W-W).

Существуют различные, в том числе и экспериментальные, данные [55,58,60,63,100,117] о связи дисфункции дофаминергической системы ЦНС с изменениями активности кортикостриатной глутаматергической системы. Причем, дисфункция обмена дофамина в условиях хронической ишемии носит фазовый характер, с первичной активацией синтеза дофамина и последующим снижением компенсаторных возможностей нейронов [35,55,58,60,63,100,119]. Поэтому, изменения нейрональных механизмов синтеза и высвобождения нейротрансмиттеров, выявленных методом кЭЭГ, в 1 и 2 ГИ отражают различную степень их декомпенсации, причем ПС при ХИМ можно считать признаками более выраженного разобщения глио-нейрональных взаимоотношений и максимальной нейротрансмиттерной недостаточности (рисунки 4.7, 4.8 и 4.9, таблица 4.8).

Для 1 ГИ типичным был более высокий ($p \leq 0,05$), чем во 2 ГИ, уровень ОСМ в диапазоне 24-25 Гц – высокочастотный компонент ЭЭГ, связанный с

активностью серотонинергической нейромедиаторной системы (Приложения А, табл. 3, 4 и 5, рисунок 4.9, таблица 4.8).

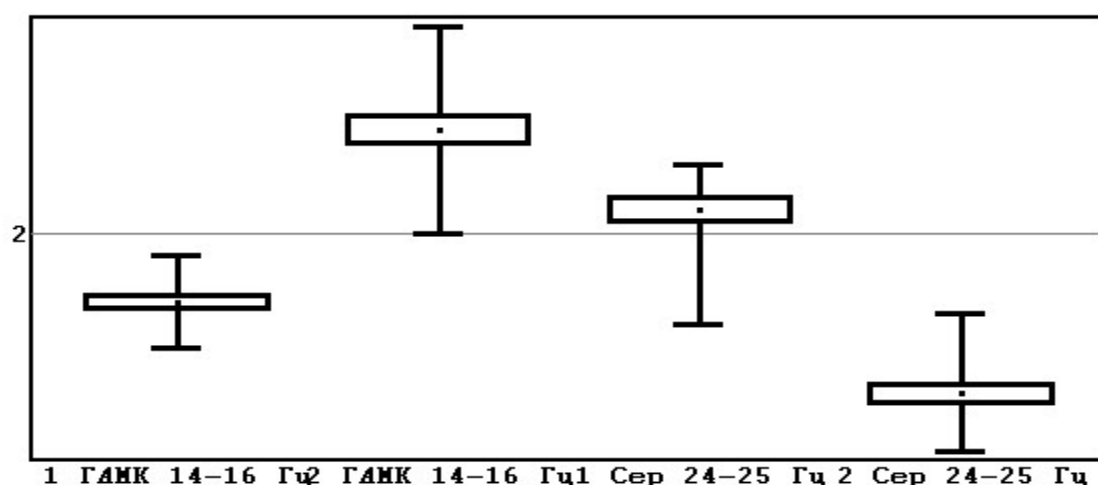


Рисунок 4.9 – Уровень активности в диапазоне 14-16 Гц (ГАМК-ергическая активность ЦНС) и в диапазоне 24-25 Гц (серотонинергическая активность ЦНС) в 1 и 2 ГИ, $p \leq 0,05$, парные сравнения критерий Данна, критерий Вилкоксона (W-W).

Резкое падение ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными КГ и 1 ГИ, выявленное у пациентов ХИМ без ПС, может быть связано с различиями преимущественной дисфункции или гибели серотониновых 5-HT-рецепторов. Как известно, в условиях ХИМ плотность рецепторов подтипа 5HT1-рецепторов снижается преимущественно в коре и гиппокампе, максимально до 70%, а 5HT2-рецепторов – в коре и гипоталамусе, не более, чем на 50% [55,58,60,63,100]. Учитывая, что давно доказано специфическое влияние некорковых регуляторных структур мозга, например, при поражении стволовых структур и гиппокампа в большей степени нарушаются связи левого полушария, а при диэнцефальной патологии – правого, по данным Болдыревой (2000) и Шаровой (2009), выявленная правосторонняя асимметрия ($p \leq 0,05$) ОСМ в диапазоне 24-25 Гц у больных 2 ГИ отражает

более выраженные нарушения на диэнцефальном и гипоталамическом уровнях неспецифической регуляции у больных ХИМ без ПС.

4.2 Результаты исследования биоэлектрической активности с помощью ЭЭГ с непрерывным вейвлет - (wavelet) преобразованием у больных ХИМ

По данным Г. Н. Крыжановский (2003) в патогенезе любой энцефалопатии ключевую роль играют формирование устойчивых патологических систем мозга, которые представляют собой новую патологическую интеграцию, образованную из первично и вторично измененных образований, деятельность которой имеет дизадаптивное или прямое патогенное значение для организма [49,117]. Как известно, ЭЭГ позволяет оценивать функциональное состояние ЦНС, все уровни интеграции в норме и патологии.

Для анализа электроэнцефалограммы (ЭЭГ) используются как традиционные статистические методы и методы анализа Фурье, так и более современные методы вейвлет-анализа [49,85,97,127]. В случае вейвлет-анализа распространено использование методов как непрерывного [49,85,97,127], так и дискретного вейвлет-анализа [85,97]. Вейвлет-преобразование способно предоставить двумерную развертку исследуемого одномерного сигнала, при этом его частота и координата рассматриваются как независимые переменные. Применение вейвлет-преобразования позволяет существенно расширить возможности цифровой обработки случайных сигналов, создавать эффективные алгоритмы сжатия и шумоочистки сигналов.

С помощью метода кЭЭГ с вейвлет (wavelet) преобразованием стационарного сигнала [49,85,97,127] рассмотрим формирование и

разрушение устойчивых патологических систем мозга у пациентов ХИМ с преобладанием ПС и без него.

ЭЭГ здоровых добровольцев после вейвлет преобразования (рисунок 4.10) характеризовалась «минимальным частотным и амплитудным разнообразием» с выраженным доминированием мощности в альфа-диапазоне, что является признаками функциональной целостности и стабильности единой центральной нервной системы с таламической активностью в качестве основного пейсмекера.

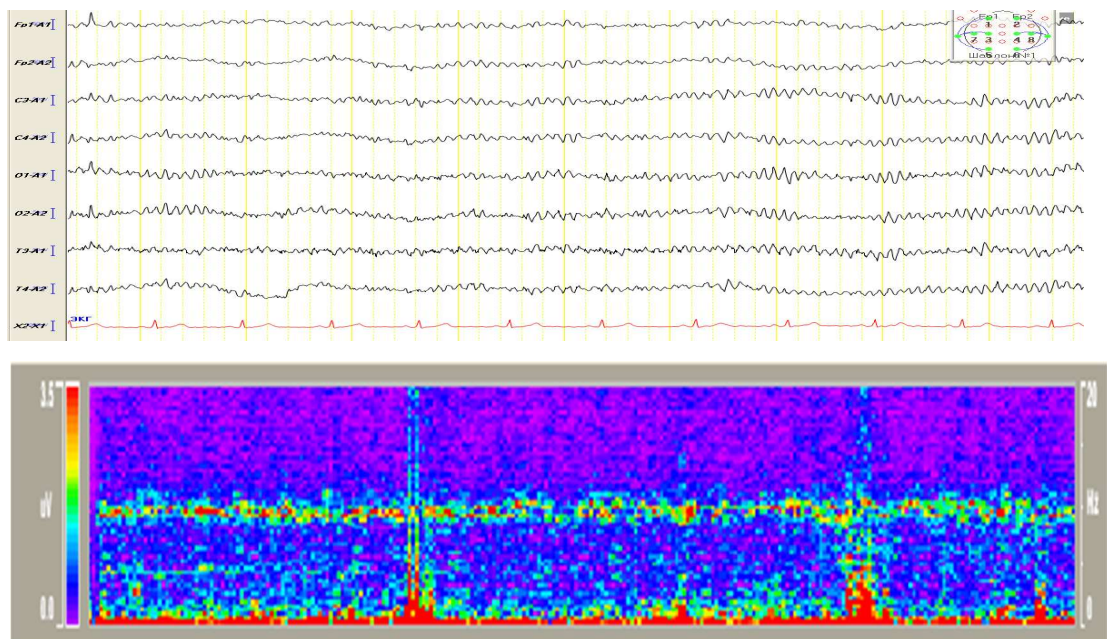
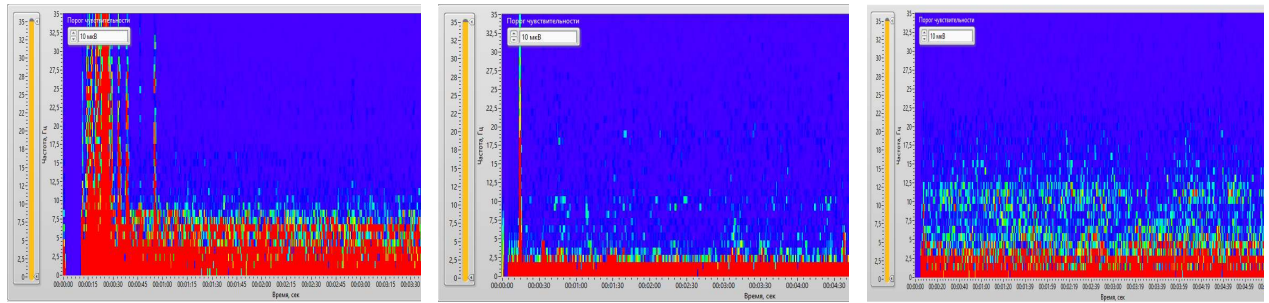


Рисунок 4.10 – ЭЭГ-нативная кровая здорового добровольца К., муж., 31 год; вейвлет-график: доминирует спектральная мощность альфа-ритма в диапазоне (10-11 Гц) в период 15 минут записи

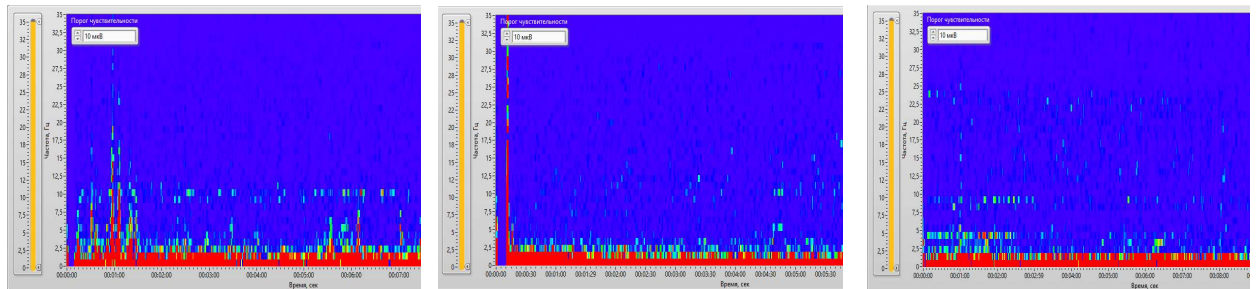
У пациентов ХИМ выявлены 4 группы ЭЭГ, характеризующиеся особенностями вейвлет-графиков (рисунок 4.12).

1 группа (wavelet 1) характеризовалась высоким уровнем дезорганизации ЭЭГ паттерна с незначительным разнообразием и доминированием в медленноволновом дельта-диапазоне с ее максимальным амплитудным и минимальным частотным графическим представительством

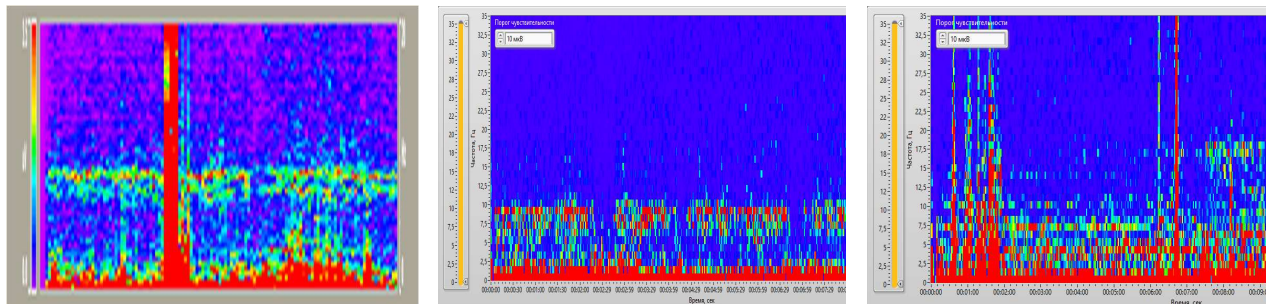
(рисунок 4.11а). По данным ряда авторов, уменьшение частотного диапазона следует рассматривать как проявление исключения из пула ЦНС микросистем нейронов [49,85,97,127], признаки разрушения старой системы и процесс формирования новой, более низкоорганизованной, то есть патологической системы.



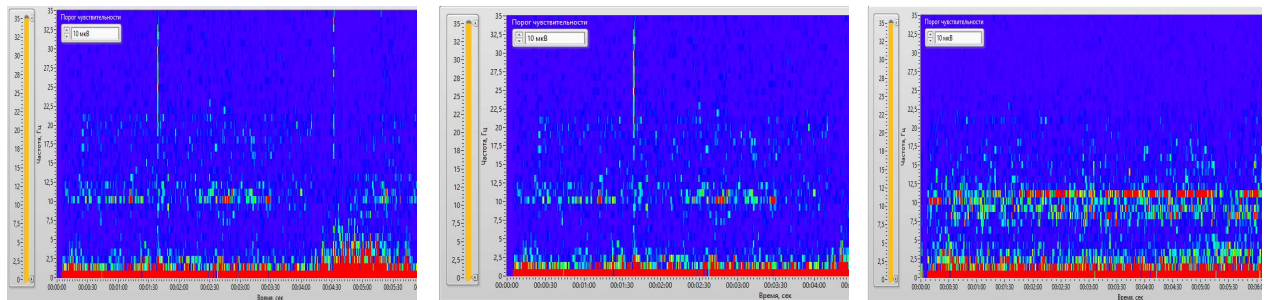
wavelet 1 а



wavelet 2 б



wavelet 3 в



wavelet 4 г

Рисунок 4.11 – Вейвлет - анализ ЭЭГ пациентов с ХИМ

Интересно, что графики типа wavelet 4 чаще встречались у пациентов 2 ГИ, графики типа wavelet 3 – чаще у пациентов 1 ГИ.

2 группа (wavelet 2) характеризовались достаточно высоким уровнем дезорганизации ЭЭГ паттерна с отсутствием разнообразия, доминированием дельта- и тета-активности с минимальным амплитудным и частотным графическим представлением (рисунок 4.11 б). Нестационарные фрагменты со снижением, как их частотного диапазона, так и удельной мощности ЭЭГ-сигнала, следует интерпретировать как выраженное превалирование синхронизации активности клеточного пула, порождающего волны ЭЭГ, одновременно с ограничением объема нейронных ансамблей (микросистем нейронов), вовлеченных в формирование ЭЭГ [49,85,97,127].

Для 3 группы (wavelet 3) типичными были умеренный уровень дезорганизации с доминированием в дельта- и субдоминированием в тета- или альфа диапазонах с выраженным амплитудным и частотным графическим представлением этих ритмов, что следует расценивать как одновременное реципрокное функционирование нескольких субсистем (рисунок 4.11 в) [49,127].

Для 4 группы (wavelet 4) характерным было умеренный уровень дезорганизации с незначительным разнообразием и доминированием в медленноволновом дельта- диапазоне с минимальными амплитудным и частотным графическим представлением, обязательные признаки активации в диапазоне бета-ритма (рисунок 4.11 г) [49,85,97,127].

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ БОЛЬНЫХ ХИМ

5.1 Показатели ультразвукового транскраниального доплерографического исследования в группах обследуемых

По данным множества исследований последних лет [6,18,23,86,122,137,151] при проведении транскраниальной доплерографии у пациентов с ХИМ, по сравнению со здоровыми лицами, выявляется двустороннее снижение линейной и систолической скорости кровотока, как в каротидных, так и в вертебробазилярном бассейне. Наличие гипоперфузии мозга, выявляемое при транскраниальной доплерографии, составляет патогенетическую основу основных психоневрологических проявлений хронической ишемии мозга [23,65,67,105]. Для выявления различий в 1 и 2 ГИ исследовали данные УЗ ТКДГ.

5.1.1 Изучение церебральной гемодинамики в КГ

При проведении исследования пациентов КГ уровни систолической скорости, индексов пульсации и сопротивления соответствовали параметрам нормы [6,18,23,67,105,122,137] (Приложение Б, табл. 1). Как типично для «нормальных» показателей, уровень систолической скорости кровотока (V_{ps}) в артериях, относящихся к каротидным бассейнам (КБ), т.е. в бассейнах среднемозговой (СМА) и переднемозговой (ПМА), выше ($p \leq 0,05$), чем в артериях, относящихся к ВББ. Интересны значимые различия в различных

бассейнах уровней индекса пульсации (PI, Gosling), характеризующего циркуляторное сопротивление в бассейне лоцируемой артерии. Этот показатель характеризует результирующее вязкости крови, внутричерепного давления, тонуса резистивных сосудов пияльно-капиллярной сосудистой сети [23,65,67,86,105]. У здоровых добровольцев свмый высокий уровень PI в бассейне ПМА билатерально (Приложение Б, таблица 1).

5.1.2 Показатели мозгового кровотока в бассейнах каротидных артерий у больных ХИМ

Для пациентов 1 и 2 ГИ (Приложение Б, таблицы 1, 2 и 3) типичными были умеренное снижение ($p < 0,05$) показателей систолической скорости кровотока в каротидном бассейне (ПМА и СМА) и умеренный рост ($p \leq 0,05$, χ^2 ; W-W) циркуляторного сопротивления во всех лоцируемых артериях. В СМА и ПМА значения систолодиастолического соотношения не имели значимых различий с соответствующими показателями КГ. Гемодинамические изменения были зафиксированы у всех пациентов обеих групп исследования.

По данным ТКДГ в каротидных бассейнах типичным было: снижение систолической скорости кровотока (V_{ps}), максимально в переднемозговой артерии (ПМА) больше слева, 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.

Был выявлен рост циркуляторного сопротивления – повышение PI до 1 – у 19 (39,6%) больных, до 1,2 – у 25 (52,1%), до 1,4 - у 5 (10,4%) 1 ГИ, до 1 – у 34 (68%), до 1,2 – у 16 (32%) 2 ГИ.

У пациентов с ХИМ шанс легкого роста циркуляторного сопротивления (до 1 по IR) в бассейне правой переднемозговой артерии был

выше ($p \leq 0,05$) в группе пациентов без ПС (отношения шансов (OR) = 19,8(2,8-142,1)). В 1 ГИ преобладал, таким образом, средний (до 1,2) рост IR (Приложение Б, таблицы 1, 2 и 3, рисунок 5.1).

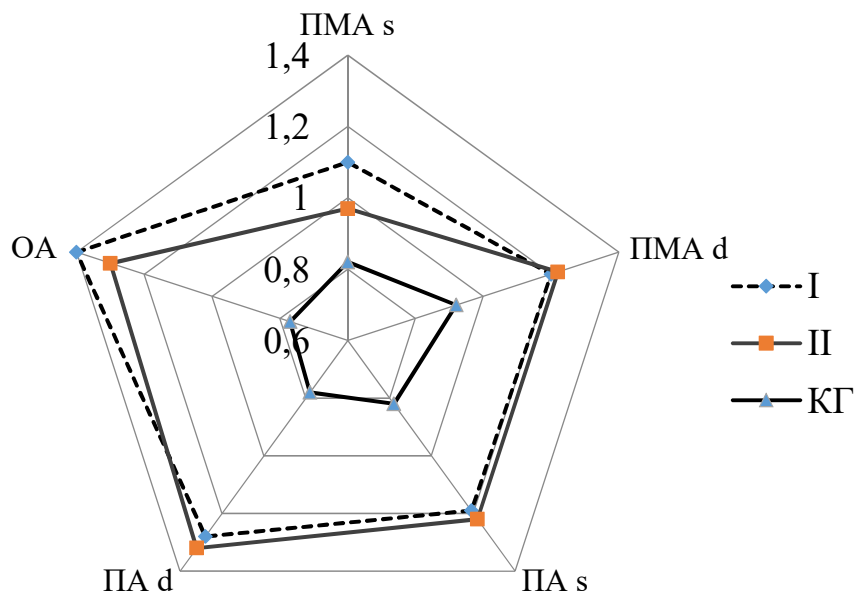


Рисунок 5.1 – Уровни PI у здоровых добровольцев, в 1 и 2 ГИ

5.1.3 Показатели мозгового кровотока в вертебробазилярном бассейне у больных ХИМ

У пациентов с ХИМ обеих групп были выявлены отличия в уровнях систолической скорости и индексах Пурселло и Стюарта (критерий χ^2 $p \leq 0,05$; W-критерий Вилкоксона, $p < 0,05$) от показателей КГ.

В ВББ дефицит кровотока у всех пациентов обеспечивается резким падением Vps. Например, дефицит кровенаполнения с Vps ПА справа до 30 см/сек выявлен у 15 (31,3%) больных 1 ГИ и у 4 (8%) пациентов 2 ГИ. Таким образом, риск резкого падения систолической скорости кровотока до 30 см/сек в бассейне правой позвоночной артерии был выше ($p \leq 0,05$) в 1 ГИ

((RR) = 3,9(1,4-10,9)). До 40 см/сек V_{ps} ПА справа уменьшалась у 20 (41,7%) пациентов 1 ГИ и у 7 (12%) больных 2 ГИ. Легкое снижение систолической скорости кровотока до 50 см/сек в правой ПА было зарегистрировано у 13 (27,1%) больных 1 ГИ и у 38 (77,5%) пациентов 2 ГИ (Приложение Б, таблицы 1, 2 и 3, рисунок 5.2).

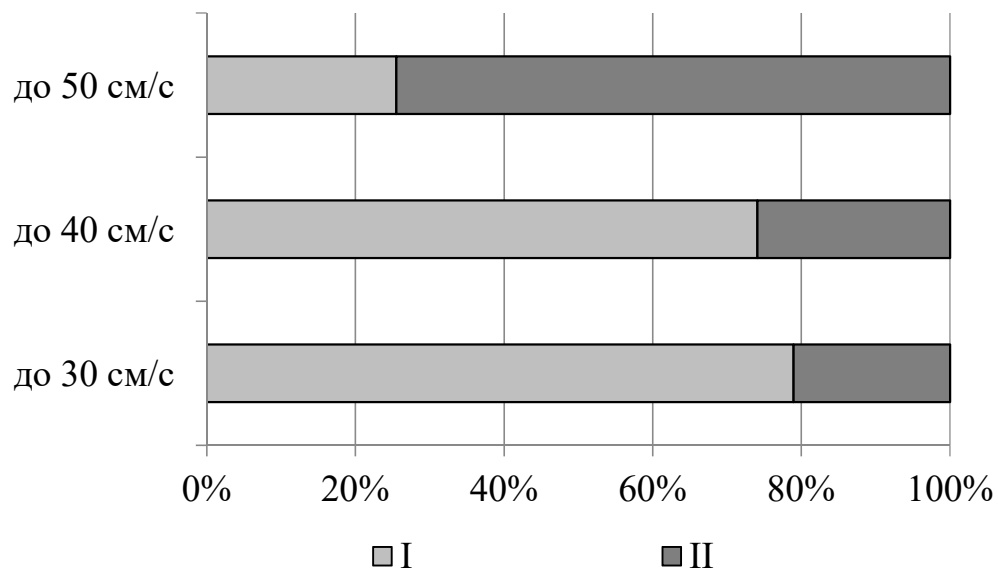


Рисунок 5.2 – Частота замедления кровотока до 50, 40 и 30 см/с в позвоночных артериях в 1 и 2 ГИ

Различная степень дефицита кровенаполнения сочеталась с умеренным вазоспазмом (рост PI до 1,2 – у 24 (50%) пациентов 1 ГИ и у 26 (52%) больных 2 ГИ; PI до 1,4 – у 10 (20,8%) пациентов 1 ГИ и у 20 (40%) больных 2 ГИ; PI до 2 – у 14 (29,2%) больных 1 ГИ и у 4 (8%) пациентов 2 ГИ).

В обеих группах выявлено ускорение кровотока в бассейне основной артерии (ОА). V_{ps} ОА до 80 см/сек выявлена у 11 (22,9%) больных 1 ГИ и у 9 (18%) во 2 ГИ, до 100 см/сек V_{ps} ОА увеличилась у 14 (29,2%) больных 1 ГИ и у 15 (30%) во 2 ГИ. Значимое ускорение V_{ps} ОА – более 101 см/сек – было зафиксировано у 9 (18,8%) пациентов 1 ГИ и у 5 (10%) 2 ГИ. «Нормальный» уровень кровотока, не отличающийся от показателей КГ, был выявлен только у 14 (29,2%) пациентов 1 ГИ и у 20 (42%) 2 ГИ на фоне выраженного роста

циркуляторного сопротивления – RI до 1,4 (0,86-1,9) в 1 ГИ и до 1,3 (0,9-1,4) в 2 ГИ (таблица 5.14, Приложение Б, таблицы 1, 2 и 3).

Таблица 5.1 – Уровни показателей артериального кровотока в позвоночных артериях (ПА) справа и слева по данным УЗ транскраниального доплерографического исследования сосудов в 1 и 2 ГИ

Показатели мозгового кровотока	КГ	1 ГИ	W-критерий Вилкоксона	КГ	2 ГИ	W-критерий Вилкоксона
Данные	Me (ДИ±95)	Me (ДИ±95)		Me (ДИ±95)	Me (ДИ±95)	
N	21	48		21	49	
V _{ps} D, (см/с)	61,9 (60-72)	43 (38-52) ^{КГ 2}	p <0,05	61,9 (60-72)	62 (61-75) ¹	P >0,05
V _{ps} S, (см/с)	62(60-73)	55 (40-59) ^{КГ}	p <0,05	62 (60-73)	62 (42-69)	P >0,05
PI D	0,82 (0,79-0,85)	1,2 (0,97-1,5) ^{КГ}	p <0,05	0,82 (0,79-0,85)	1,2 (0,97-1,5)	p <0,05
PI S	0,78 (0,74-0,82)	1,3 (0,85-2,0) ^{КГ}	p <0,05	0,78 (0,74-0,82)	1,3 (0,85-1,9)	p <0,05
IR D	0,52 (0,5-0,55)	0,65 (0,64-0,68) ^{КГ 2}	p <0,05	0,52 (0,5-0,55)	0,6 (0,58-0,65) ¹	p <0,05
IR S	0,51 (0,48-0,55)	0,67 (0,65-0,69) ^{КГ 2}	p <0,05	0,51 (0,48-0,55)	0,62 (0,57-0,66) ¹	p <0,05
ISD D	2,15 (2,13-2,17)	2,53 (2,0-3,0)	P >0,05	2,15 (2,13-2,17)	2,2 (1,4-3,7)	P >0,05
ISD S	2,14 (2,13-2,18)	2,5 (2,2-2,6) ^{КГ}	p <0,05	2,14 (2,13-2,18)	2,6 (1,5-3,6)	P >0,05

Примечания: ^{КГ} – статистически значимые различия (p≤0,05, критерий Крускало-Уоллиса, парные сравнения критерий Дана) с показателями контрольной группы, ^{1 2} – статистически значимые различия (p≤0,05, критерий Крускало-Уоллиса, парные сравнения критерий Дана) с показателями 1 и 2 ГИ.

Риск значительного (более 101 см/сек) ускорения кровотока в бассейне основной (базальной) артерии был выше ($p \leq 0,05$) в группе пациентов с ПС ((RR)= 5,0 (2,08-12,04)) (рисунок 5.3).

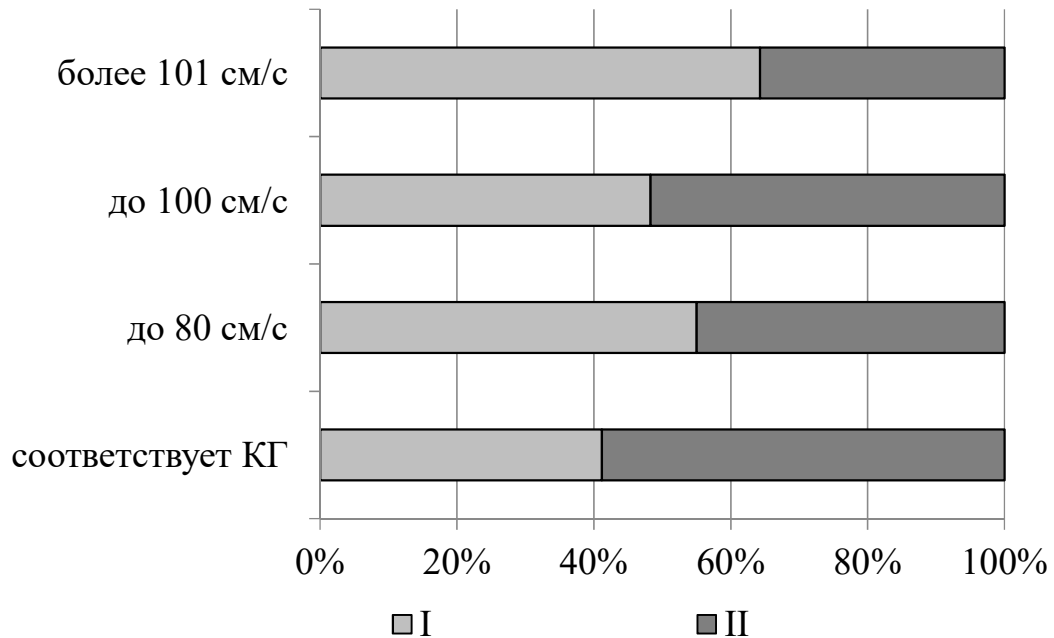


Рисунок 5.3 – Частота ускорения кровотока до 80, 100, более 101 см/с и нормального уровня кровенаполнения в основной артерии в 1 и 2 ГИ

Таким образом, в ВББ были выявлены умеренные увеличения ($p \leq 0,05$, χ^2 ; W-W), по сравнению с КГ, показателей индексов (V_{ps}/V_{pd} , PI, IR) на фоне значимого роста ($p < 0,05$) систолической скорости кровотока в бассейне основной (базальной) артерии (ОА) (таблица 5.14, Приложение Б, таблицы 1, 2 и 3).

Усиление гемоциркуляции может быть ответом на активацию нейронов в зоне поражения, увеличению энергетических затрат нейронов в области их повышенной активности, что приводит к увеличению скорости локального кровотока в этой зоне.

Увеличение энергетических затрат нейронов в области их повышенной активности приводит к увеличению скорости локального кровотока в этой зоне (нейроваскулярное сцепление, neurovascular coupling) [6,105,137,151].

5.2 Показатели вариабельности сердечного ритма у добровольцев и больных ХИМ

Известно, что наиболее часто поражаемыми церебральными структурами при ХИМ являются гиппокамп, таламус, перикаллозальные области, чечевицеобразное ядро, некоторые участки теменной и височной коры, т.е. отделы мозга, которые в большей степени ответственны за формирование надсегментарных вегетативных нарушений [12,59,62,86,107,120,122,124].

У пациентов с ХИМ обеих групп исследования возрастает уровень эрготропных влияний (таблица 5.2). Статистически значимое уменьшение ($p \leq 0,05$), по сравнению с КГ, доли LF и HF в структуре спектра было выявлено в обеих группах исследования. Значимое увеличение ($p \leq 0,05$) соотношения LF/HF было типично для пациентов 1 ГИ. Выявлено значимое снижение ($p \leq 0,05$) HF (%) и HF (мс^2). Все это указывает на угнетение активности сегментарных систем, преимущественно за счет парасимпатического отдела.

Общая мощность спектра (total power, TP) – это суммарная площадь под кривой на спектрограмме, которая отражает мощность колебаний с частотой от 0,003 до 0,5 Гц (Malik M., 1996; Sztajzel J., 2004; Acharya U. et al., 2006), т.е. общую вариабельность сердечного ритма – доминировала у пациентов 1 ГИ (таблица 5.2). Высокочастотные колебания (high frequency, HF), или быстрые волны – это колебания с частотой 0,15-0,4 Гц, отражающие активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга, значимо снижены ($p \leq 0,05$) в обеих ГИ. Уровни низкочастотных колебаний сердечного ритма (low frequency, LF), или медленных волн – колебаний с частотой в диапазоне 0,04-0,15 Гц, отражающих активность симпатических центров продолговатого мозга, значимо увеличивались ($p \leq 0,05$) в 1 ГИ и имели тенденции к росту ($p \geq 0,05$)

во 2 ГИ. Очень низкочастотные колебания (very low frequency, VLF), или очень медленные волны – колебания с частотой 0,003-0,05 Гц и периодом колебаний более 30 сек – отражающие прямое или косвенное влияние на ритм сердца адреналина и норадреналина немедиаторного происхождения, ангиотензина II и других активных веществ, были увеличены ($p \leq 0,05$) в обеих группах (таблица 5.2), высокий по сравнению с нормой уровень VLF можно трактовать как гипердаптивное состояние.

Таблица 5.2 – Уровни показателей вариабельности сердечного ритма в контрольной группе и в группах исследования

Величина	1 ГИ	2 ГИ	КГ
	Me (ДИ $\pm$ 95%)	Me (ДИ $\pm$ 95%)	Me (ДИ $\pm$ 95%)
Общая энергия, общая мощность спектра (total power, TP), мс ²	8 520,4 (8059-61815) ^{кГ2}	157,9 (154-462) ^{кГ1}	3466 (2025-5089)
Высокочастотные колебания (high frequency, HF), мс ²	6034,4 (5116,9-30844,8) ^{кГ2}	64,8 (48,7-155,4) ^{кГ1}	1170 (900-1786)
Низкочастотные колебания сердечного ритма (low frequency, LF), мс ²	4431 (2685,2-33872,2) ^{кГ2}	68,5 (55,6-232,6) ^{кГ1}	975 (502-1254)
HF, %	34,3 (30,8-36,8) ^{кГ}	36,8 (29,2-44,8) ^{кГ}	54 (50-62)
LF, %	36,4 (35,9-36,8) ^{кГ2}	30,3 (18,8-31,5) ¹	29 (25-35)
VLF, %	22,4 (12,9-33,7) ^{кГ}	26,3 (25,9-52,8) ^{кГ}	10 (8-15)
LF/HF	1,37 (0,62-1,68) ^{кГ}	1,41 (1,37-3,53)	1 (1,5-2,0)

Примечания: ^{кГ} – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$, критерий Крускало-Уоллиса, парные сравнения критерий Дана) с показателями контрольной группы, ^{1,2} – статистически значимые различия ($p \leq 0,05$, критерий Крускало-Уоллиса, парные сравнения критерий Дана) с показателями 1 и 2 групп.

Различия в группах параметров ВСР были выявлены для: 1) Общей мощности спектра, которая была значительно выше ($p \leq 0,05$) в 1 ГИ; 2) Высокочастотных колебаний (high frequency, HF), мс², которые

превалировали ($p \leq 0,05$) в 1 ГИ, что связано с особенностями холинергических влияний на формирование ритма сердца; 3) Низкочастотные колебания сердечного ритма (low frequency, LF), мс^2 , которые были выше ($p \leq 0,05$) в 1 ГИ, признаки гиперактивации симпатических влияний на формирование ритма сердца, в том числе и через барорефлекс; 4) Доли низкочастотных колебаний сердечного ритма (low frequency, LF), %, которые доминируют ($p \leq 0,05$) в 1 ГИ, что отражает гиперактивацию, в частности, системы адренергической регуляции сосудистого тонуса.

Таким образом, ХИМ характеризуется снижением активности как автономного, так и центрального контура регуляции, уменьшением эрготропной активности и значительным угнетением как парасимпатического, так и симпатического отдела сегментарных систем.

5.3 Изучение цереброкардиальных взаимодействий у больных ХИМ

Роль «центрального контура» регуляции variability сердечного ритма, в отличие от «здорового мозга» КГ, в условиях ХИМ у пациентов обеих групп исследования смещалась от вегетативных центров продолговатого мозга (рисунок 5.4): в область диэнцефальных образований; в зону таламуса; в гипоталамическую область.

Об этом свидетельствуют: средние и высокие прямые корреляционные связи между параметрами ВРС (TP, HF, LF, VLF) и:

- уровнями мощности альфа 1-поддиапазона («таламического ритма»), максимально в проекции центральных отделов коры;
- активностью дофаминергических нейромедиаторных структур ЦНС, максимально в зонах проецирования диэнцефальных и таламических образований (C_3C_4 , T_3T_4);

Также были выявлены средние обратные корреляционные связи между параметрами ВРС (ТР, HF, LF, VLF) и:

- уровнями мощности дельта-диапазона (медленноволновая активность), максимально в проекции окципитальных отделов коры;
- активностью нейроглиального пула ЦНС, максимально в зонах проецирования стволовых образований (O_1O_2).

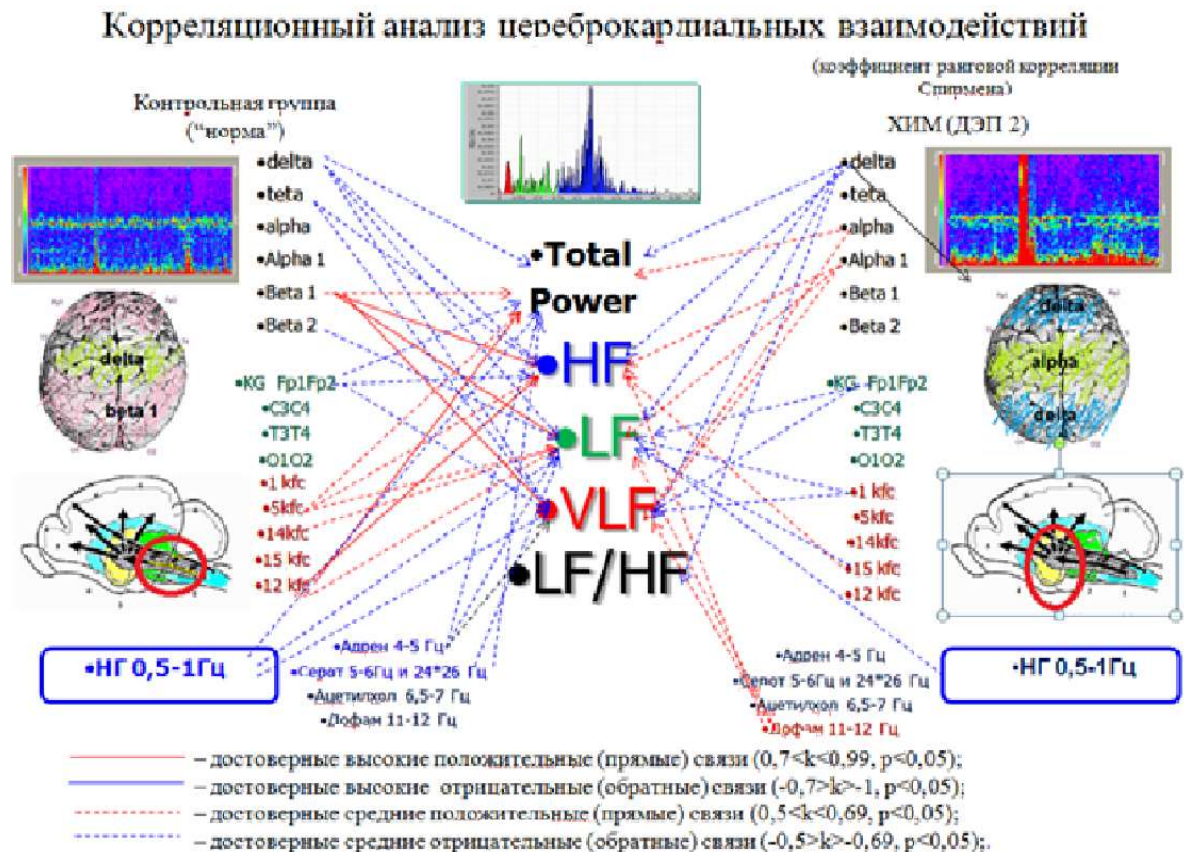


Рисунок 5.4 – Корреляционный анализ цереброкардиальных взаимодействий в норме и при хронической ишемии мозга

Выявлены прямые корреляции между показателями LF, отражающих влияния на сердечный ритм со стороны симпатических центров продолговатого мозга, и уровнями ОСМ в диапазоне 0,5-1 Гц (активность нейроглии), преимущественно в проекции лобных отведений.

ГЛАВА 6

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА И НЕЙРОСЕТЕВОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА6.1 Корреляционный анализ нейропсихологических,
нейрофизиологических и гемодинамических показателей больных ХИМ

На первом этапе подготовки к нейросетевому моделированию ХИМ был проведен корреляционный анализ всех полученных параметров исследования. Использовали коэффициент ранговой корреляции Кендалла (τ) и коэффициент Спирмена (ρ). Линейный коэффициент корреляции Пирсона не вычисляли, так как распределения переменных были отличны от нормального.

В результате корреляционного анализа уровней ЭЭГ-диапазонов, описывающих активность нейроглиального пула и нейромедиаторных систем ЦНС было выявлено, что для пациентов 1 ГИ выявлены высокие прямые корреляционные связи (ВПКС, коэффициент корреляции Кендалла $\tau = (0,7-1)$) между показателями адренергической и холинергической ($\tau = 0,76$), дофаминергической (11-12 Гц) и серотонинергической ($\tau = 0,84$) нейромедиаторной активности (НМА), между дофамин- и холинергической НМА ($\tau = 0,82$). Плотных корреляционных связей между НГ и НМА у пациентов в 1 ГИ выявлено не было (таблица 6.1).

Во 2 ГИ были выявлены ВПКС между показателями нейроглиальной активности (0,5-1 Гц) и холинергической НМА (6-7,5 Гц) ($\tau = 0,75$), нейроглиальной и адренергической (4-5 Гц) ($\tau = 0,78$) НМА. Уровень ВПКС между холин- и дофаминергической (11-12 Гц) активностью ($\tau = 0,85$) не отличался от данных в 1 ГИ. ВПКС между серотонин- (24-25 Гц) и

адренергической НМА ($\tau=0,82$) были типичными только для 2 ГИ (таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Плотность корреляционных связей между параметрами ОСМ в диапазонах, описывающих нейроглиальную и нейромедиаторную активность ЦНС у пациентов 1 и 2 ГИ

Показатели	НГ	Адр	Сер	Х	Доф	ГАМК	Сер
ОСМ 0,5-1 Гц (нейроглиальная активность) (НГ)		0,78 ²		0,75 ²			
ОСМ 4-5 Гц (адренергическая активность) (Адр)	0,78 ²			0,76 ¹		0,5 ¹ 0,13 ²	0,82 ²
ОСМ 5-6 Гц (серотонинергическая активность) (Сер)							
ОСМ 6-7,5 Гц (холинергическая активность) (Х)	0,75 ²	0,76 ¹			0,82 ¹ 0,85 ²		
ОСМ 11-12 Гц (дофаминергическая активность) (Доф)							0,84 ¹
ОСМ 14-16 Гц (ГАМК-ергическая активность) (ГАМК)		0,5 ¹ 0,13 ²					
ОСМ 24-25 Гц (серотонинергическая активность) (Сер)		0,82 ²			0,84 ¹		

Примечание: ^{1 2} – для 1 и 2 ГИ.

В результате корреляционного анализа нейрофизиологических (ЭЭГ) и гемодинамических параметров было выявлено, что для пациентов 1 ГИ при первичном обследовании типичны ВПКС ($\tau=(0,7-1)$) между показателями ОСМ в диапазонах дельта- и тета-активности и уровнями индекса пульсации (PI) ($\tau=0,85$ и $0,88$, соответственно), индекса циркуляторного сопротивления (IR) ($\tau=0,75$ и $0,8$, соответственно), систолидиастолического соотношения (V_{ps}/V_{pd}) ($\tau=0,8$ и $0,84$, соответственно) в бассейнах правой и левой

позвоночных (ПА) артерий (таблица 6.2). Выявлены средние прямые корреляционные связи (СПКС, коэффициент корреляции Кендалла $\tau=(0,3-0,7)$) между показателями ОСМ в диапазоне бета 2-активности и уровнями PI ($\tau=0,56$), IR ($\tau=0,42$), Vps/Vpd ($\tau=0,6$) в бассейне правой ПА. Следует отметить зафиксированные в 1 ГИ высокие обратные КС (ВОКС, коэффициент корреляции Кендалла τ от $(-0,75)$ до (-1)): между ОСМ в поддиапазоне альфа1-активности и PI ($\tau=-0,72$), IR ($\tau=-0,8$), Vps/Vpd ($\tau=-0,88$) в бассейне правой среднемозговой артерии (СМА); между ОСМ в диапазоне бета1-ритма и PI ($\tau=-0,8$), IR ($\tau=-0,82$), Vps/Vpd ($\tau=-0,85$) в бассейне правой СМА; между ОСМ в диапазоне бета1-ритма и PI ($\tau=-0,75$), IR ($\tau=-0,78$), Vps/Vpd ($\tau=-0,8$) в бассейне правой ПА (таблица 6.2).

Для пациентов 2 ГИ типичными были только ВОКС между уровнем ОСМ в поддиапазоне альфа1- ритма и PI ($\tau=-0,72$), IR ($\tau=-0,75$), Vps/Vpd ($\tau=-0,78$) в бассейне правой СМА (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Плотность корреляционных связей между параметрами нейрофизиологических и гемодинамических показателей у пациентов 1 и 2 ГИ

Показатели	ОСМ δ	ОСМ θ	ОСМ $\alpha 1$	ОСМ $\beta 1$	ОСМ $\beta 2$
PI Индекс пульсации	0,85 1ПАd 1 ПAs	0,88 1ПАd 1 ПAs	-0,72 ^{1СМА d} -0,72 ^{2СМА d}	-0,75 1ПАd	0,56 1ПАd
IR Индекс циркуляторного сопротивления	0,75 1ПАd 1 ПAs	0,8 1ПАd 1 ПAs	-0,8 ^{1СМА d} -0,75 ^{2СМА d}	-0,78 1ПАd	0,42 1ПАd
Vps/Vpd Систолодиастолическое соотношение	0,8 1ПАd 1 ПAs	0,84 1ПАd 1 ПAs	-0,88 ^{1СМА d} -0,78 ^{2СМА d}	-0,8 1ПАd	0,6 1ПАd

Примечания: ^{1 2} – для 1 и 2 ГИ; ПАd – позвоночная артерия справа, ПAs – позвоночная артерия слева, СМА d – среднемозговая артерия справа, СМА s – среднемозговая артерия слева.

В результате корреляционного анализа нейропсихологических, нейрофизиологических и гемодинамических показателей было установлено, что в 1 ГИ превалировали средние прямые и обратные КС между бальными показателями используемых шкал и ЭЭГ, УЗ ТКДГ и ВСР параметрами.

По нашему мнению, наиболее интересными были выявленные СОКС: между показателями шкалы депрессии Бека и уровнями ОСМ тета- и альфа-диапазонов в проекции левой лобной (Fp_1) ($\tau=-0,45-(-0,5)$), правой височной (T_4) ($\tau=-0,35-(-0,48)$) и симметрично в центральных (C_3C_4) ($\tau=-0,45-(-0,56)$) областях коры больших полушарий (рисунок 6.1).

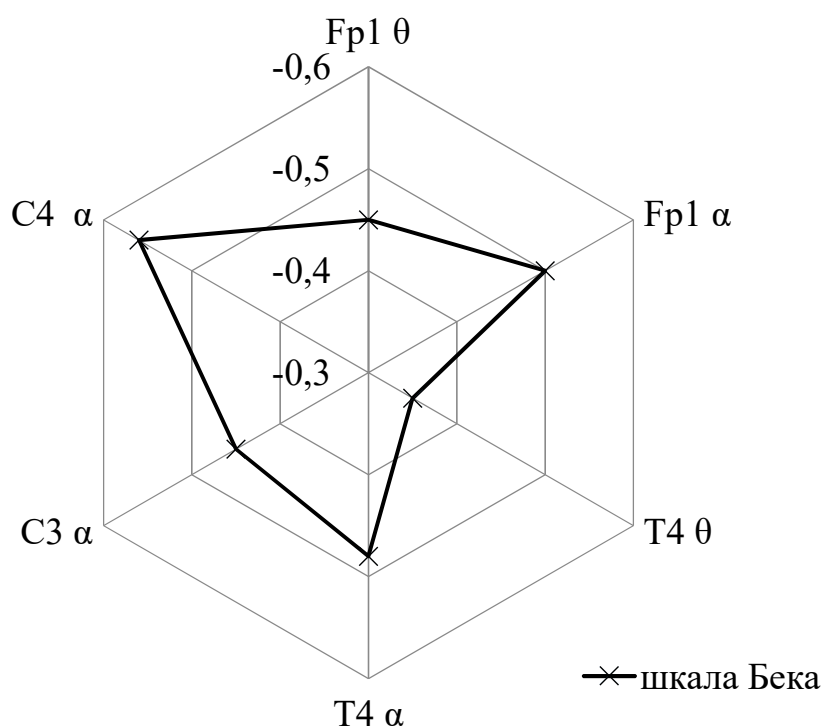


Рисунок 6.1 – Плотность корреляционных связей между параметрами (баллы) шкалы Бека и уровнями спектр-мощности в различных отведениях ЭЭГ у пациентов 1 ГИ. **Примечания:** Fp_1 – левая лобная область, T_4 – правая височная область, $C_3 C_4$ – центральные области слева и справа.

Не менее показательными были СОКС между показателями реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина и уровнями ОСМ тета-активности в проекции симметричных височных (T_3T_4) ($\tau=-0,3-(-0,39)$) и

центральных (C_3C_4) ($\tau=-0,34$ - $(-0,39)$) отведений, правой лобной (Fp_2) области ($\tau=-0,4$) и значениями 5 ИК (β_1/β_2) в правой и левой гемисферах ($\tau=-0,5$ и $-0,6$, соответственно) (рисунок 6.2).

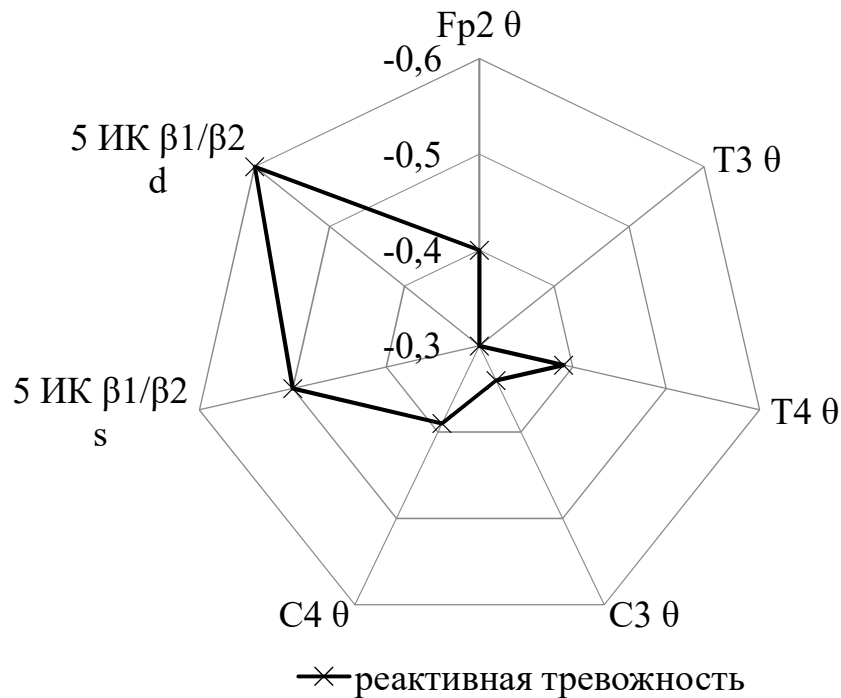


Рисунок 6.2 – Плотность корреляционных связей между показателями реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина (баллы) и уровнями спектр-мощности и интегральных коэффициентов в различных отведениях ЭЭГ у пациентов 1 ГИ. **Примечания:** Fp_2 – правая лобная область, $T3$ $T4$ – левая и правая височная область, $C3$ $C4$ – левая и правая центральные области.

Выявлены также СОКС между показателями работоспособности по тесту Бурдона и уровнями ОСМ в диапазонах бета1- ($\tau=-0,45$) и бета2- ($\tau=-0,55$) ритма, преимущественно в передних, 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) ($\tau=-0,38$) вариабельности сердечного ритма; между показателями «безошибочности» по тесту Бурдона

и уровнями симпато-вагусного баланса (LF/HF) variability сердечного ритма ($\tau=-0,45$) и показателями шкалы депрессии Бека ($\tau=-0,6$) (рисунок 6.3).

В 1 ГИ также были зафиксированы ВОКС между уровнем «безошибочности» по тесту Бурдона и показателями PI ($\tau=-0,78$) в бассейне правой СМА; и значениями PI ($\tau=-0,85$) в бассейне основной (базальной) артерии (ОА) (рисунок 6.3).

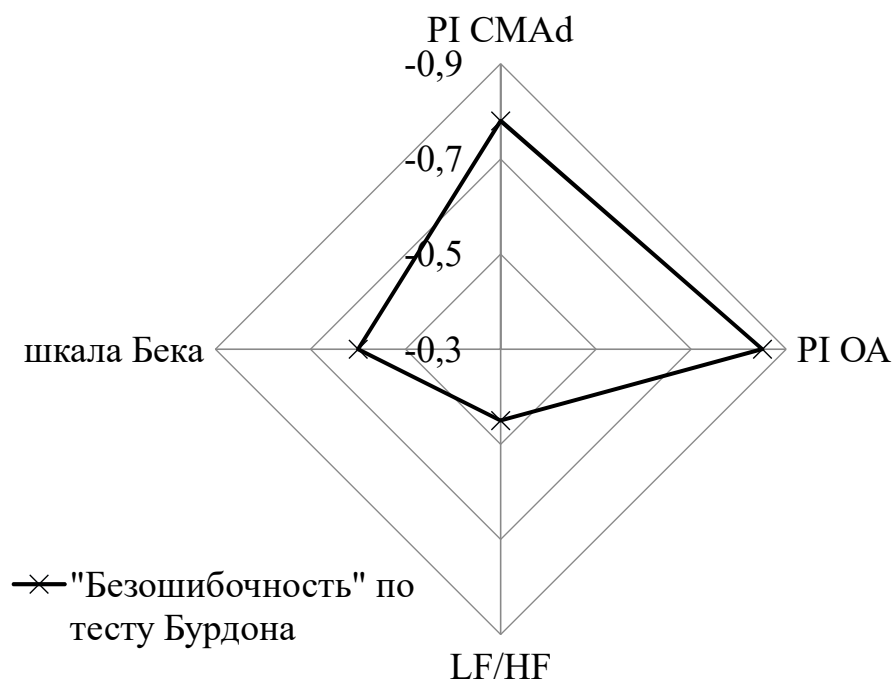


Рисунок 6.3 – Плотность корреляционных связей между показателями «безошибочности» по тесту Бурдона и уровнями гемодинамических параметров, баллами по шкале Бека.

Примечания: IP CMAd – индекс пульсации в бассейне правой СМА; PI OA– индекс пульсации в бассейне ОА; LF/HF – симпато-вагусный индекс ВСР.

Во 2 ГИ ВПКС выявлены не были, превалировали СОКС, интересны СОКС между показателем личностной тревожности и параметрами Монреальской шкалы оценивания когнитивного дефицита ($\tau=-0,38$).

6.2 Нейросетевое моделирование ХИМ

При проведении кластеризации испытуемых в многомерном пространстве признаков коэффициентов, показателей спектральной мощности и когерентности важным является условие их независимости (отсутствия высоких прямых или обратных корреляционных связей). Поэтому на первом этапе был проведен корреляционный анализ значений полученных коэффициентов (ранговая корреляция Кендалла).

В результате корреляционного анализа для значений всех изучаемых параметров, которые включали в себя 210 параметров результатов нейропсихологических, нейрофизиологических, гемодинамических, цереброкардиальных показателей был выделен набор 18 взаимно-некоррелированных признаков. К ним отнесены: значения интегральных коэффициентов (ИК) (всего 4 для правого и левого полушария) и показателей относительной спектральной мощности (всего 7 показателей для правой и левой гемисферы), показателей мозгового кровотока (всего 4), показатели баллов при оценке уровня когнитивных нарушений по шкале Бека, корректурной пробы (всего 2) и возраст. Каждый из этих признаков представлял группу параметров, высоко коррелированных между собой (коэффициент корреляции Кендалла $\tau > 0,75$ или $\tau < -0,75$).

Нами были выделены следующие группы взаимно-некоррелированных признаков:

- 1) группа коэффициента ИК 1 $med - (\delta + \theta + \beta_1) / (\alpha + \beta_2)$ усреднено для всех отведений – показатель соотношения степени активации неспецифических регуляторных систем головного мозга стволового и лимбического уровней с формированием адекватных таламо-кортикальных взаимодействий в обеспечении достаточного тонуса коры;
- 2) группа коэффициента ИК 5 $med - (\beta_1 / \beta_2)$ усреднено для всех отведений – показатель перераспределения внутри бета-частотного ЭЭГ-диапазона пика

абсолютной спектральной мощности, отражающий степень участия в формировании тонуса коры подкорковых структур, входящих в состав холинергической системы (например, хвостатого ядра);

3) группа показателя ОСМ δS – абсолютной спектральной мощности дельта-волнового (0,5-4 Гц) диапазона во всех отведениях левого (S) полушария, которую у здорового человека традиционно связывают с функциональным состоянием срединных, и, прежде всего, стволовых отделов головного мозга;

4) группа показателя ОСМ $\alpha 1 med$ - абсолютной спектральной мощности альфа 1-волнового (9-11 Гц) диапазона во всех отведениях обоих полушарий, которую традиционно связывают у здорового человека с функциональным состоянием главного пейсмейкера ЭЭГ – таламуса (таламический альфа1-ритм);

5) группа показателя ОСМ θS – абсолютной спектральной мощности тета - волнового (5-7 Гц) диапазона во всех отведениях левого (S) полушария, которую у здорового человека традиционно связывают с функциональным состоянием срединных, и, прежде всего, диэнцефальных отделов головного мозга;

6) группа показателя ОСМ $\beta 1 med$ – абсолютной спектральной мощности бета1-волнового (менее 20 Гц) диапазона во всех отведениях обоих полушарий, которую традиционно связывают у здорового человека с функциональным состоянием базальных ганглиев, структур дна третьего желудочка, с активностью ГАМК-ергической нейромедиаторной активности ЦНС и т.д.;

7) группа уровня относительной спектральной мощности в диапазоне 0,5-1 Гц усреднено для всех отведений – показатель степени активности нейроглиального компонента количественной ЭЭГ;

8) группа уровня относительной спектральной мощности в диапазоне 1,05-6 Гц усреднено для всех отведений – показатель степени активности

глутаматергической нейромедиаторной системы ЦНС по данным количественной ЭЭГ;

9) группа уровня относительной спектральной мощности в диапазоне 6,5-7 Гц усреднено для всех отведений – показатель степени активности холинергической нейромедиаторной системы ЦНС по данным количественной ЭЭГ;

10) группа уровня относительной спектральной мощности в диапазоне 11-12 Гц усреднено для всех отведений – показатель степени активности дофаминергической нейромедиаторной системы ЦНС по данным количественной ЭЭГ;

11) группа показателя мозгового кровотока – систолическая скорость (V_{ps}) в бассейне позвоночной артерии (ПА) билатерально;

12) группа показателя мозгового кровотока – индекс пульсации (IP) в бассейне основной;

13) группа показателя мозгового кровотока – систолическая скорость (V_{ps}) в бассейне передне (ПМА) и среднемозговой (СМА) артерий справа;

14) группа показателя вариабельности сердечного ритма – спектральная мощность с частотой 0,15—0,04 Гц (период колебаний 6,7—25 с) — низкочастотный (LF — low frequency) или вегетативный диапазон, который связан с активностью симпатических центров продолговатого мозга;

15) группа показателя вариабельности сердечного ритма – спектральная мощность с частотой 0,4—0,15 Гц (период колебаний 2,5—6,7 с) — высокочастотный HF — high frequency или дыхательный диапазон, который отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга;

16) группа показателя «количество баллов» по шкале депрессии Бека;

17) группа показателя «количество баллов» при проведении корректурной пробы;

18) группа показателя «возраст пациента».

Для проведения кластеризации данных в многомерном пространстве признаков нами использовался особый тип нейронных сетей, которые представляют собой сети, обучающиеся без выходных сигналов («обучение без учителя», которые были предложены Kohonen) – сети Кохонена [56,93,108].

Нейросетевые модели созданы с использованием пакета STATISTICA NEURAL NETWORKS [56,93,108].

Для построения автоматической классификации параметров по результатам исследования электрической активности мозга в состоянии спокойного бодрствования была создана нейронная сеть Кохонена с 210 нейронами (210 показателей спектральной мощности ЭЭГ для протокола записи ЭЭГ «спокойное бодрствование», интегральных коэффициентов, параметров мозгового кровотока, количественные характеристики (баллы) нейропсихологического тестирования, клинико-неврологических данных, возраст) во входном слое и двумя нейронами в выходном. Оптимальное количество различных кластеров, в которые проводится классификация, вычислялось с помощью процедуры расчета коэффициента контрастности разбиения [56]. Результаты анализа указывают на аномально высокое значение показателя контрастности в случае разбиения множества на 2 кластера.

Результаты исследования пациентов с ХИМ, при проведении кластеризации в многомерном пространстве признаков параметров нейропсихологического тестирования, коэффициентов, спектральной мощности ЭЭГ и показателей мозгового кровотока может дифференцироваться только на два нейрона в выходном слое и таким образом может быть разделена на две группы (кластера).

Первый кластер (C1 1) включал 47 (48,5%) пациентов. В него вошли результаты исследования 44 (91,7%) пациентов, отнесенных к 1 ГИ, с преобладанием паркинсонических нарушений, и только 3 (6,3%) больных, отнесенных ко 2 ГИ, без ПС. Второй кластер (C1 2) включал 50 (51,5%)

пациентов. В него вошли результаты исследования 4 (8,3%) больных, отнесенных к 1 ГИ, с паркинсоническими нарушениями, и 46 (93,9%) больных, отнесенного ко 2 ГИ исследования (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – 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 (1,1-3,2)
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 (1,5-2,1)
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.

После проведения множественных парных сравнений (критерий Данна (кД)) было выявлено отличие при сравнения данных количественной ЭЭГ 1 и 2 кластеров ($p \leq 0,05$) 1 kfc, 11 fc в правой гемисфере, 15 kfc билатерально (рисунки 6.4 – 6.6), что связано с асимметрией преимущественно медленноволновой ЭЭГ-активности (Глава 4).

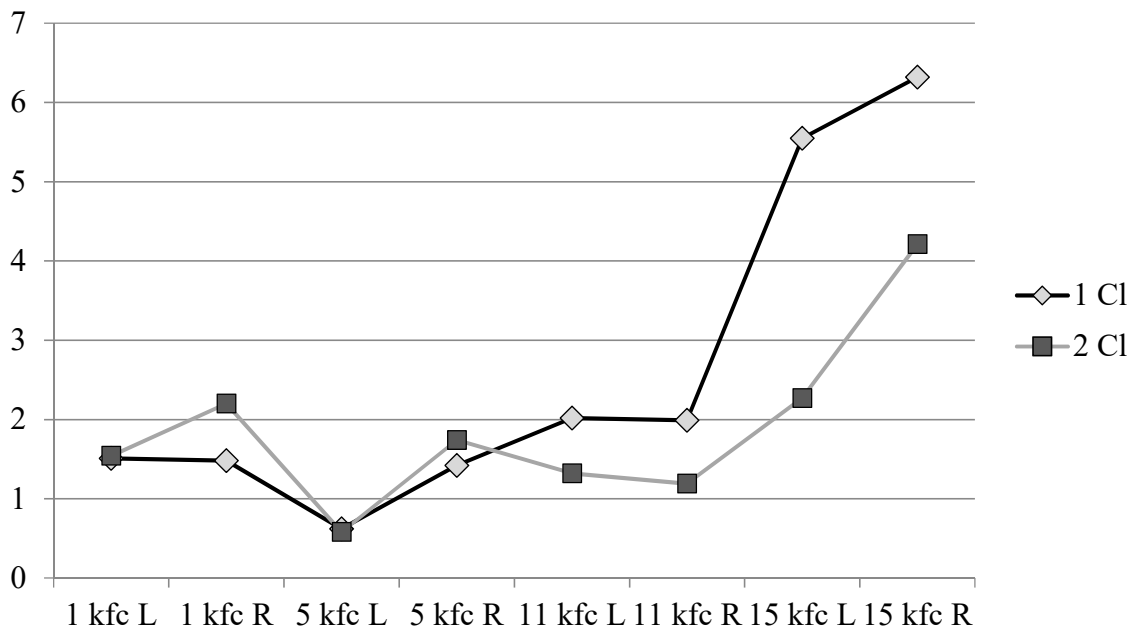


Рисунок 6.4 – Различия показателей интегральных коэффициентов в левой (L) и правой (R) гемисферах в двух кластерах (Cl).

Интересны выявленные значимые различия ($p \leq 0,05$) уровней 1 kfc в правой и левой гемисферах у пациентов, чьи данные были отнесены ко 2 кластеру (рисунок 6.5), причем уровень 1 ИК был выше в правой гемисфере за счет доминирования медленноволновой активности справа.

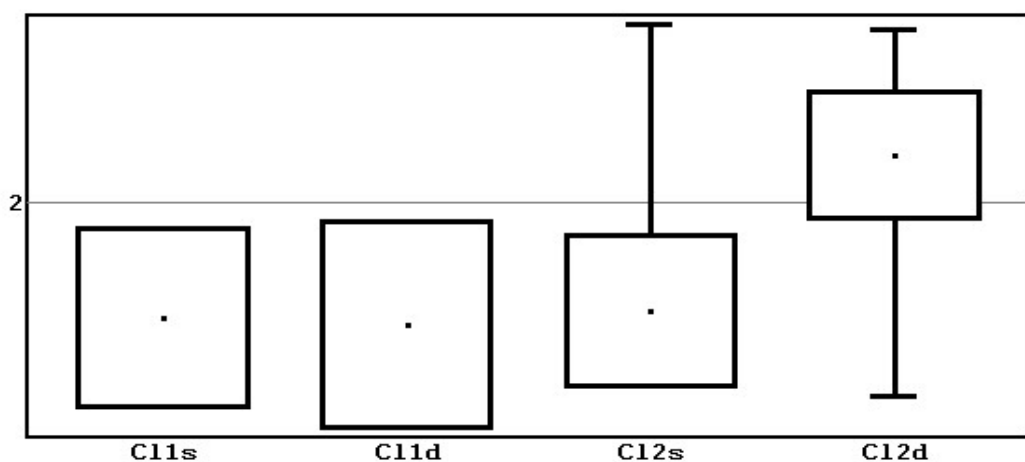


Рисунок 6.5 – Различия показателей 1 интегрального коэффициента справа (d) и слева (s) в 1 и 2 кластерах (Cl).

Аналогичные значимые различия ($p \leq 0,05$) в правой и левой гемисферах были выявлены для уровней 15 кГц у пациентов, чьи данные были отнесены ко 2 кластеру (рисунок 6.6).

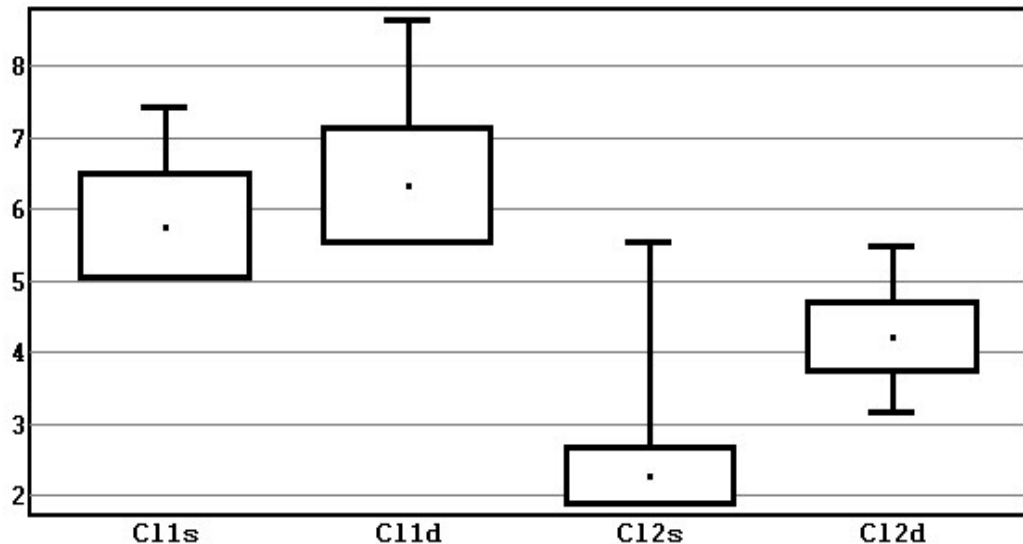


Рисунок 6.6 – Различия показателей 15 ИК справа (d) и слева (s) в 1 и 2 кластерах (C1).

Причем уровень 15 ИК был выше в правой гемисфере за счет доминирования альфа-активности справа. Значения 15 ИК у пациентов, отнесенных к 1 кластеру, значительно превышают ($p \leq 0,05$) показатели 2 кластера.

Значимые различия (кД, $p \leq 0,05$) индексов спектр-мощности (% ОСМ) в кластерах были типичны как для медленноволновой (δ - и θ -активности) (рисунок 6.7), так и для $\alpha 1$ - и $\beta 1$ -поддиапазонов высокочастотной ЭЭГ-активности (рисунок 6.8).

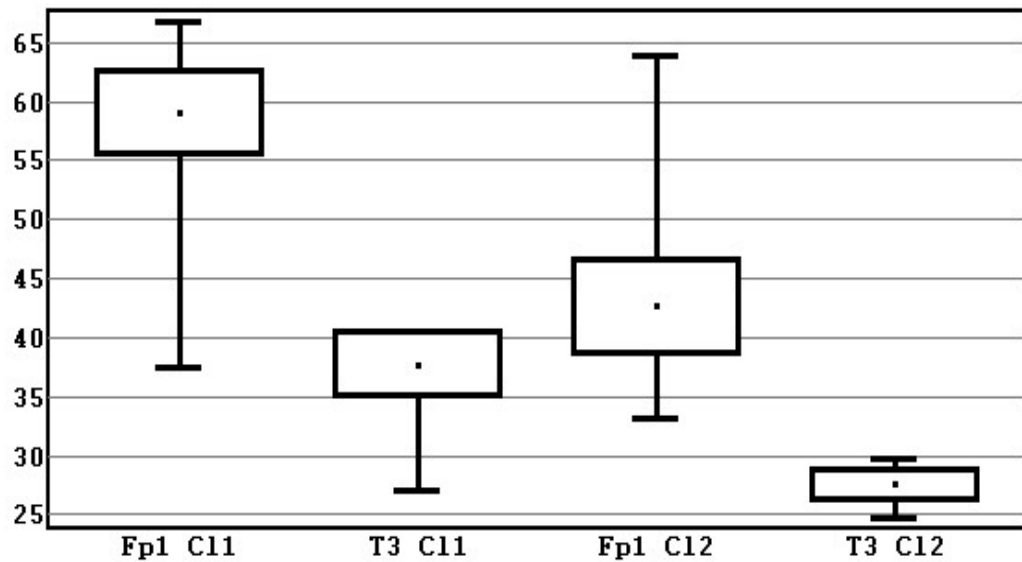


Рисунок 6.7 – Различия показателей относительной спектральной мощности (%) в диапазоне медленноволновой δ -активности в отведениях левой гемисферы в 1 и 2 кластерах (Cl).

Причем, значения ОСМ в диапазоне медленноволновой δ -активности в левой лобно-височной области были значительно выше ($p \leq 0,05$) в 1 кластере (рисунок 6.7).

Доказано значимое доминирование ($p \leq 0,05$) $\alpha 1$ -активности в ЭЭГ пациентов, чьи данные отнесены к 1 кластеру и доминирование ($p \leq 0,05$) $\beta 1$ -ритма в ЭЭГ пациентов, чьи данные отнесены ко 2 кластеру (рисунок 6.8).

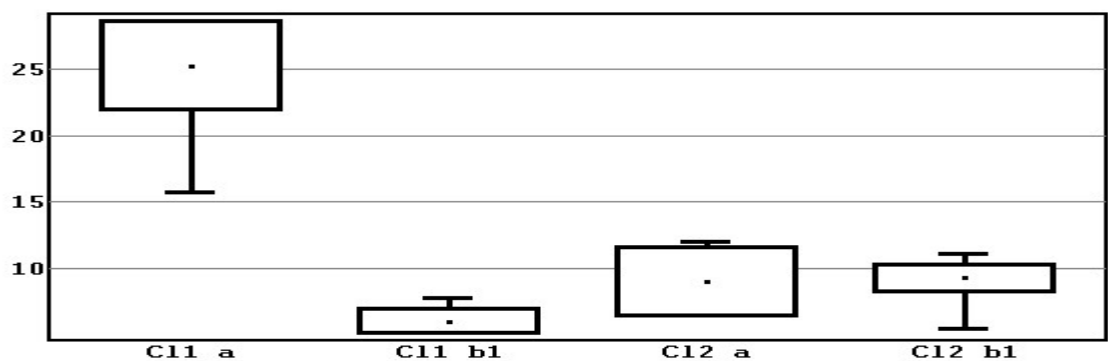


Рисунок 6.8 – Различия показателей относительной спектральной мощности (%) $\alpha 1$ - (a) и $\beta 1$ - (b1) диапазонов в двух кластерах (Cl).

Выявлены значимые различия (кД, $p \leq 0,05$) ОСМ в диапазонах, отражающих нейроглиальную (0,5-1 Гц) и глутаматергическую (1,01-3 Гц) активность ЦНС (рисунок 6.9).

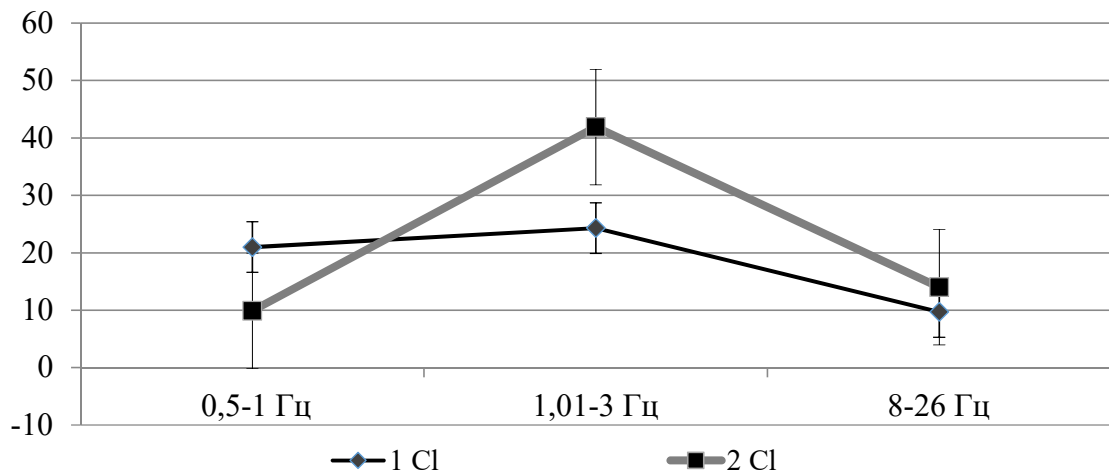


Рисунок 6.9 – Различия показателей относительной спектральной мощности в «узких диапазонах», отражающих нейроглиальную (0,5-1 Гц) глутаматергическую (рост индекса 1,01-3 Гц при падении в зоне 8-26 Гц) активность в двух кластерах (Cl).

Для 1 кластера во всех исследуемых отделах коры, максимально в «передних» областях коры, были выявлены более высокие значения ОСМ в диапазоне 0,5-1 Гц, отражающие уровень нейроглиальной активности. Глутаматергическая активность ЦНС, которая связана с ростом уровня ОСМ 1,01-3 Гц при одновременном падении ОСМ в диапазоне 8-26 Гц, напротив, была выше у пациентов, отнесенных ко 2 кластеру (рисунок 6.9).

В результате кластерного анализа были выявлены более выраженные различия (кД, $p = 0,01$) уровней ОСМ в диапазонах, отражающих серотонин- (5-6 Гц) и дофаминергическую (11-12 Гц) нейромедиаторную активность ЦНС (рисунок 6.10). Для пациентов, чьи данные были отнесены к 1 кластеру, типичной была недостаточность в адрен-, серотонин- (5-6 Гц), дофамин- и ГАМК-ергической НМА (рисунок 6.10).

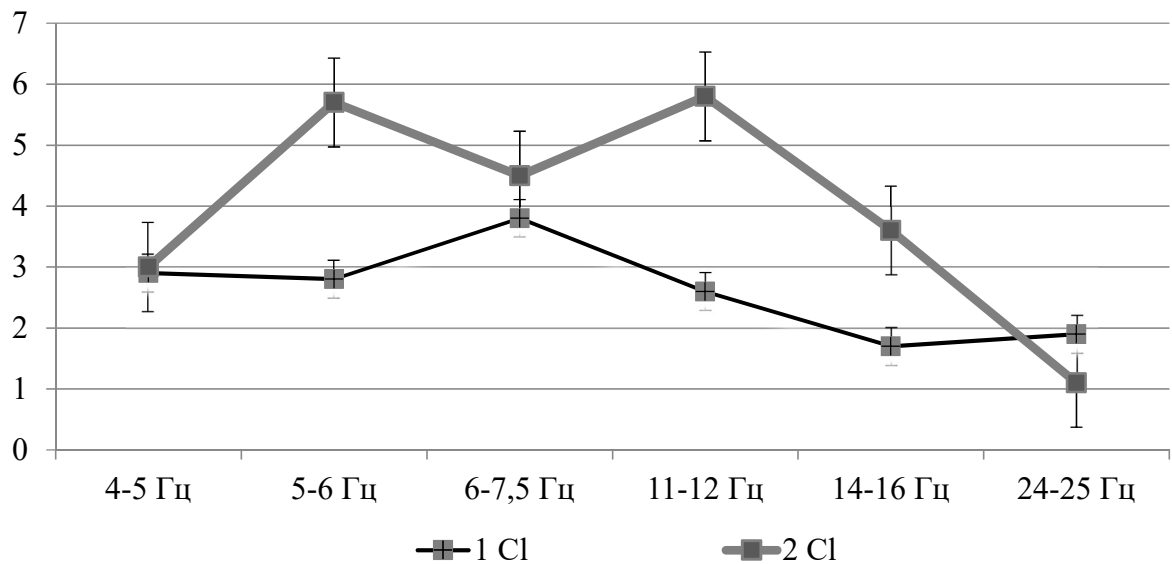


Рисунок 6.10 – Различия показателей ОСМ в «узких диапазонах», отражающих адренергическую (4-5 Гц), серотонинергическую (5-6 Гц и 24-25 Гц), холинергическую (6-7,5 Гц), дофаминергическую (11-12 Гц) и ГАМК-ергическую (14-16 Гц) активность в кластерах.

Значимые различия между данными в двух кластерах (кД, $p \leq 0,05$) показателей variability сердечного ритма были выявлены только для мощности 0,15—0,04 Гц (низкочастотный (LF — low frequency)) (рисунок 6.11), для мощности 0,4—0,15 Гц (высокочастотный (HF — high frequency)) различия были недостоверными ($p = 0,053$) (рисунок 6.11). Доказано значимое доминирование ($p \leq 0,05$) LF в ВСР пациентов, чьи данные отнесены ко 2 кластеру и доминирование ($p \leq 0,05$) HF в ВСР пациентов, чьи данные отнесены к 1 кластеру (рисунок 6.11).

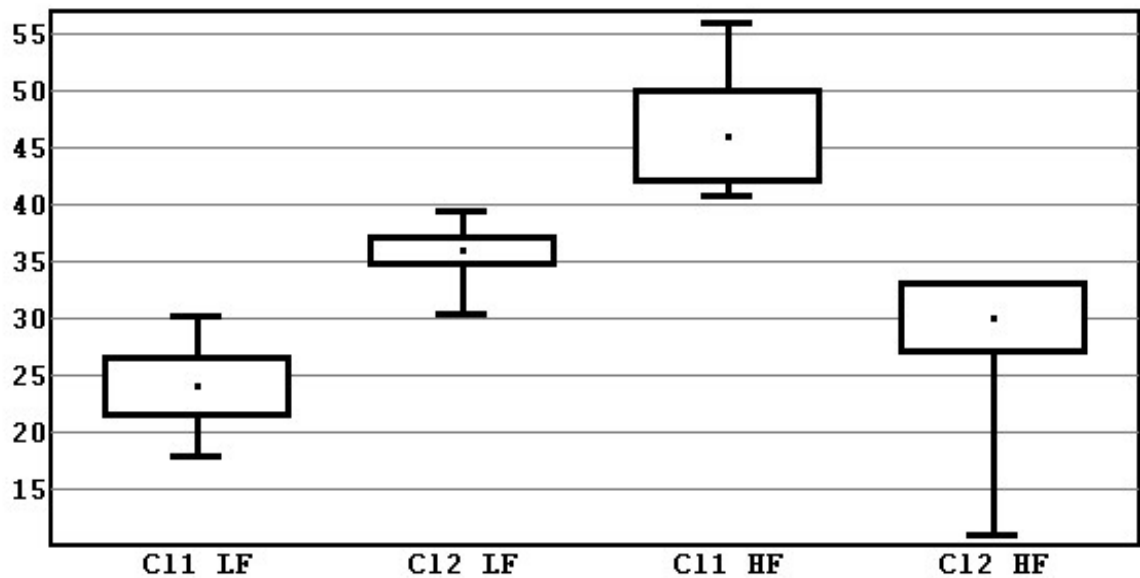


Рисунок 6.11 – Различия показателей относительной спектральной мощности (%) LF и HF в двух кластерах (Cl).

Значимые различия (кД, $p \leq 0,05$) показателей скорости кровотока по данным транскраниального доплерографического исследования были выявлены для правосторонних параметров систолической скорости в каротидном бассейне – в переднемозговой и среднемозговой артериях – и в вертебробазилярном бассейне - в позвоночной артерии (рисунок 6.12).

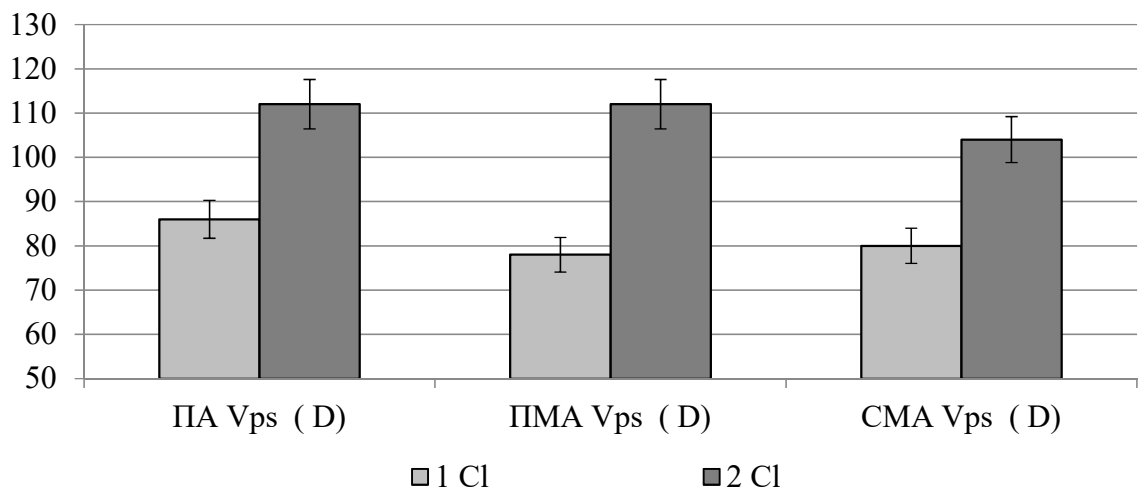


Рисунок 6.12 – Различия показателей систолической скорости кровотока в 2-х кластерах (Cl). **Примечания:** ПА – позвоночная артерия, ПМА – переднемозговая артерия, СМА – среднемозговая артерия, D – справа.

Для пациентов, чьи данные были отнесены к 1 кластеру, характерным было падение V_{ps} в правых ПА, ПМА и СМА.

Значимо различались (кД, $p \leq 0,05$) уровни индекса пульсации (IP) в бассейне левой среднемозговой артерии и в бассейне основной (базальной) артерии. Причем, для больных, чьи данные были отклассифицированы в 1 кластер, типичными были: минимальный вазоспазм в левом каротидном бассейне (СМА S), максимально выраженный рост циркуляторного сопротивления в основной артерии и в правой ПА и умеренные изменения эластических свойств сосудистой стенки в бассейне левой ПМА (рисунок 6.13).

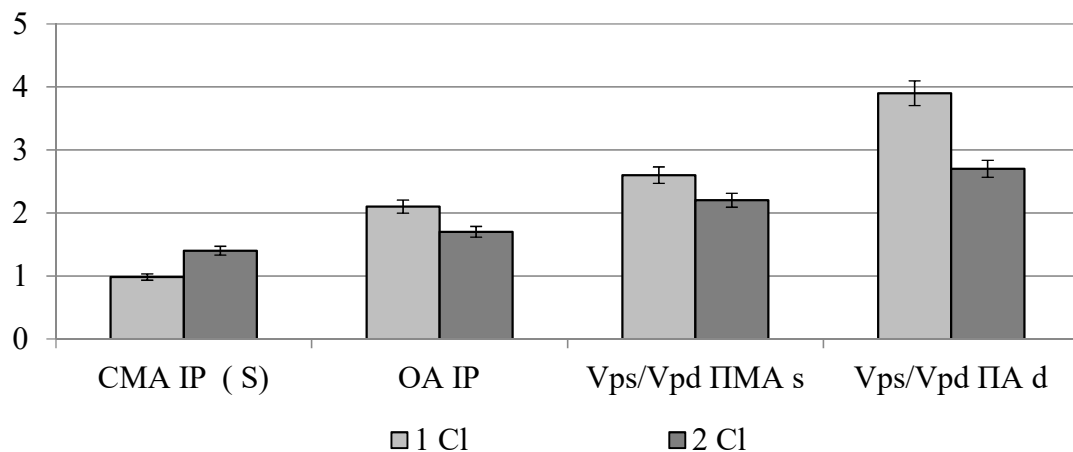


Рисунок 6.13 – Различия показателей индексов ТКДГ в сосудах каротидных и вертебробазилярного бассейнов в 2-х кластерах (Cl).

Примечания: IP – индекс пульсации, V_{ps}/V_{pd} – систолиадиастолическое соотношение (индекс Стюарта), s - слева, d – справа, ПМА – переднемозговая артерия, СМА – среднемозговая артерия, ПА – позвоночная артерия, ОА – основная артерия.

По сравнению с Cl 2, данные пациентов, отнесенные к Cl 1, характеризовались следующими количественными отличиями: преобладание пациентов пожилого возраста; повышенной реактивной и личностной тревожностью (более 40 баллов по оСХ) (рисунок 6.14).

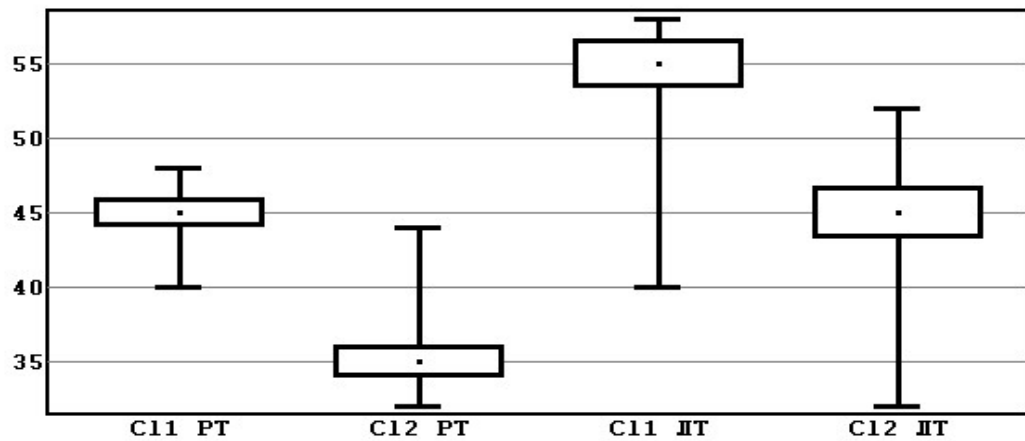


Рисунок 6.14 – Различия показателей РТ и ЛТ по шкале Спилбергера-Ханина час в двух кластерах.

Также для пациентов, отнесенных к 1 C1 типичным было: низкий уровень депрессии по шкале DASS 21 – не более 9 баллов; низкий уровень работоспособности (не более 620 знаков при корректурной пробе, шкалы Бурдона) при более высоком уровне безошибочности (до 20 ошибок при корректурной пробе) (рисунок 6.15); лучшее повторение слов через час после проведения теста Лурия – не менее 6 слов.

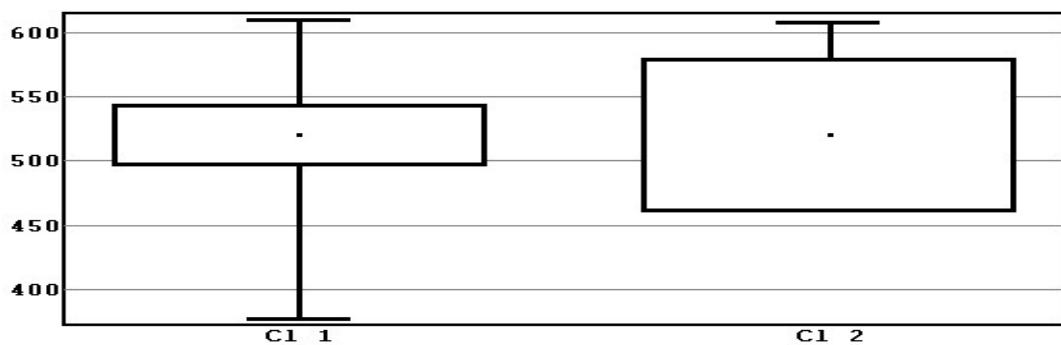


Рисунок 6.15 – Различия показателей шкалы Бурдона – количество знаков, показатель работоспособности в двух кластерах (C1).

Также для 1 кластера типичным был более высокий уровень дезорганизации ЭЭГ-паттерна за счет доминирования медленноволновой ЭЭГ-активности δ -диапазона, максимально в «передних», лобно-височных

отделах коры, больше слева (ОСМ δ S Ме (ДИ $\pm$ 95%)=40 (15-55)) (таблица 6.4).

Таблица 6.4 – «Математические модели» ХИМ

Параметры/кластеры Ме(ДИ $\pm$ 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)	$p \geq 0,05$
Корректирующая проба Работоспособность (кол-во знаков)	520 (377-620)	612 (551-1012)	$p \leq 0,05$
Корректирующая 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)	$p \leq 0,05$
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.

Таким образом, в результате кластерного анализа нами были разработаны математические модели ХИМ с ПС и без такового.

Для С1 1 типичным было: более высокий, чем в С1 2, уровень ОСМ $\alpha 1$ - (более 12%) и более низкий уровень ОСМ $\beta 1$ - (менее 8%), более высокий уровень ОСМ в диапазоне, отражающем нейроглиальную активность (ОСМ 0,5-1 Гц усреднено Ме (ДИ $\pm$ 95%) = 21 (14-25)) – более 14%, что являлось проявлением микроглиоза (таблица 6.4).

Также, математическая модель 1 кластера характеризовалась более низким уровнем 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.

Кроме того, у пациентов, чьи данные были отнесены к 1 кластеру, были зафиксированы более низкие значения показателя низкочастотной мощности LF (не более 30%) при более высоком уровне мощности HF (более 30%) за счет доминирующих влияний на ВСР парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга; значимый дефицит кровотока в каротидном (V_{ps} СМА билатерально Ме (ДИ $\pm$ 95%)= 80 (75-90)) и умеренное ускорение кровотока в вертебробазилярном (V_{ps} ПА справа Ме (ДИ $\pm$ 95%) = 86 (80-90)) бассейнах справа, признаки легкого вазоспазма (по данным индекса пульсации, систолодиастолического соотношения) в каротидном бассейне (IP СМА слева Ме (ДИ $\pm$ 95%) = 0,98 (0,75-1,0)) при выраженном нарушении эластических свойств сосудистой стенки, вазоспазме в бассейне основной артерии (IP ОА Ме (ДИ $\pm$ 95%) = 2,1 (2-2,8); V_{ps}/V_{pd} (индекс Стюарта) ОСМ ПА справа Ме (ДИ $\pm$ 95%) = 3,9 (3,5-4)) (таблица 6.4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних десятилетий проблема цереброваскулярной патологии приобретает все большее значение. Данная тенденция связана с омоложением ХИМ, вследствие повышения частоты выявляемости артериальной гипертензии и атеросклеротического поражения прецеребральных и церебральных артерий. Сосудистый паркинсонизм занимает второе место по частоте в структуре паркинсонического синдрома, после идиопатической болезни Паркинсона и, по данным различных исследований, диагностируется в 3-6% всех случаев паркинсонического синдрома. Клинические проявления сосудистого паркинсонизма отличаются от типичных форм паркинсонизма более ранним нарушением функции ходьбы, а также прогрессированием когнитивных и нейропсихологических нарушений.

В исследовании приняли участие 118 человек, все обследуемые были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Всем обследуемым было проведено комплексное клинико-неврологическое, нейропсихологическое и инструментальное обследование.

Выявлено, что основными этиологическими факторами развития ХИМ в обеих группах были артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение прецеребральных и церебральных артерий. Нарушения сердечного ритма и сахарный диабет выявлены в значительно меньшем проценте случаев. Пациенты с ишемическим инсультом в анамнезе чаще выявлялись во 2 ГИ. Преходящие нарушения мозгового кровообращения были выявлены с практически одинаковой частотой в обеих группах, с тенденцией к увеличению во 2 ГИ. Нами установлены основные клинические особенности для каждой группы пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения.

По данным превденного нейровизуализационного исследования головного мозга на догоспитальном этапе у пациентов обеих групп диагностировано расширение субарахноидальных пространств, наличие единичных мелкоочаговых изменений в веществе головного мозга. Статистически значимых различий ($p \geq 0,05$, кКУ) в локализации и размерах очагового поражения головного мозга у пациентов 1 и 2 ГИ не выявлено.

При оценке клинической картины у больных обеих групп было выявлено превалирование жалоб на головную боль и головокружение системного характера, нарушение памяти и концентрации внимания, а также нестабильность эмоционального фона. При оценке неврологического статуса у больных обеих групп с равной частотой выявлены двигательные нарушения, поражения черепных нервов в виде центрального прозопареза.

Для больных ХИМ с паркинсоническим синдромом было характерно повышение мышечного тонуса по пластическому типу, явления постуральной нестойчивости, ахейрокинез и брадилалия, брадикинезия. Нарушения ходьбы были ведущими для пациентов данной группы, что позволило нам, на основании клинической картины, данных анамнеза заболевания и жизни, результатов нейровизуализационного исследования диагностировать сосудистый паркинсонизм (согласно критериям Международной группы, 2004 г.).

Для пациентов с ХИМ без паркинсонического синдрома в клинической картине доминировали нарушения в коррдинаторной сфере в виде шаткости в позе Ромберга и нарушения при выполнении координаторных проб.

При оценке нейропсихологических нарушений 1 ГИ при исследовании когнитивных функций по шкале МоСА для пациентов 1 ГИ, в сравнении со 2 ГИ, характерно было наличие более низкого балла по шкале и большей частоты выявляемости умеренных когнитивных нарушений. По шкале КШОПС «преддементные» нарушения были более характерны для пациентов 1 ГИ, однако встречались более чем в 60% в 1 ГИ и более, чем в 45% случаев 2 ГИ. Вероятно, что большее количество пациентов с наличием когнитивных

нарушений по результатам шкалы MMSE связано с ее большей специфичностью, однако менее высоким уровнем чувствительности. По результатам теста Бурдона выявлено снижение работоспособности у пациентов в 1 ГИ и падение «безошибочности» во 2 ГИ, что свидетельствует об изменении концентрации и устойчивости внимания.

При проведении теста запоминания 10 слов (тест Лурия) верифицировано снижение качества продуктивности запоминания и кратковременной слуховой памяти у большинства больных 1 ГИ и у всех больных 2 ГИ. По результатам шкалы DASS-21 тревожные нарушения в большем числе случаев выявлены во 2 ГИ. По результатам шкалы Спилбергера-Ханина тревожные нарушения, характеризующиеся умеренным и высоким уровнями, были выявлены у всех больных обеих групп.

По данным оценивания по шкале депрессии Бека депрессивные нарушения, преимущественно субдепрессия и умеренная депрессия были выявлены в обеих группах исследования.

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.

У больных 1 и 2 ГИ 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 среднемозговыми, диэнцефальными, стволовыми и таламо-гипоталамическими структурами. Выявленное значимое билатеральное снижение ($p < 0,05$, кКУ) $k_{fc} 15 = (\alpha / \beta 2)$ в обеих исследуемых ГИ, что 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 (β_1/β_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.

В обеих группах выявлены «традиционные» для клинической ЭЭГ признаки «гипофронтальности» – высокий уровень медленноволновой (δ -диапазона) ЭЭГ-активности в лобно-височных областях коры. Для пациентов 2 ГИ, в отличие от 1 ГИ, было типично «разобщение» в центральных отведениях, а также минимальные нейромедиаторные показатели в проекции ствола выявлены для уровней Глутамат-, Адрен-, Сер-, Доф- и ГАМК-ергической НМА, что является коррелятом морфоструктурного поражения и гиподисфункции стволового уровня неспецифической регуляции ЦНС.

При вейвлет-анализе ЭЭГ у всех больных с ХИМ зафиксировано снижение и выраженное однообразие частотного диапазона, что нами расценивалось, как признаки исключения из пула ЦНС микросистем нейронов, разрушение старой системы ЦНС и формирования более низкоорганизованной, «патологической» системы ХИМ. Для больных с ПС, в отличие от пациентов без экстрапирмидных нарушений, при исследовании гемодинамических показателей при проведении ТКДГ были более характерны правостороннее снижение систолической скорости и нарастание левосторонней асимметрии кровотока в каротидном бассейне, которое сопровождалось снижением эластических свойств сосудов с максимальным ростом циркуляторного сопротивления в бассейне основной артерии.

Корреляционный анализ уровней ЭЭГ-диапазонов, описывающих активность нейроглиального пула и нейромедиаторных систем ЦНС показал, что для пациентов 1 ГИ характерны высокие прямые корреляционные связи (ВПКС) между показателями Адрен- и Х ($\tau=0,76$), Доф (11-12 Гц) и Сер ($\tau=0,84$) НМА, между Доф- и Х НМА ($\tau=0,82$); ВПКС между показателями ОСМ в диапазонах дельта- и тета-активности и уровнями индекса циркуляторного сопротивления, индекса пульсации, систолодиастолического

соотношения в бассейнах правой и левой ПА; ВОКС между ОСМ в поддиапазоне альфа1-активности и в бассейне правой СМА; между ОСМ бета1- ритма и в бассейне правой СМА; между ОСМ бета1- ритма и PI, IR, Vps/Vpd в бассейне правой ПА. Для 1 ГИ характерны были СОКС между показателями ШБ и уровнями ОСМ тета- и альфа-диапазонов в проекции левой лобной, симметрично в центральных областях коры; между показателями реактивной тревожности по оСХ и уровнями ОСМ тета-активности в проекции симметричных височных и центральных отведений; между показателями работоспособности по тесту Бурдона и уровнями ОСМ бета1- и бета2-ритмов, в лобно-височных областях коры; между показателями работоспособности по тесту Бурдона и уровнями высокочастотной «парасимпатической» компоненты и симпато-вагусного баланса ВСР; между показателями «безошибочности» по тесту Бурдона и уровнями симпато-вагусного баланса, показателями шкалы депрессии Бека. У больных 1 ГИ 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. Для пациентов 2 ГИ типичными были только ВОКС между уровнем ОСМ альфа1-ритма и PI ($\tau=-0,72$), IR ($\tau=-0,75$), Vps/Vpd ($\tau=-0,78$) в бассейне правой СМА.

При проведении кластеризации данных исследуемых в многомерном пространстве признаков использовался тип нейронных сетей, которые обучаются без выходных сигналов («обучение без учителя») – сети Кохонена. Согласно результатам исследования, всех больных ХИМ могли быть дифференцированы только на два нейрона в выходном слое, и были разделены на два кластера. Первый кластер (C1 1) включал 47 пациентов, из них 44 пациентов (91,7%), отнесенных к 1 ГИ, с ПС при ХИМ. Второй кластер (C1 2) включал 50 пациентов, из которых 46 (93,9%) больных отнесены к 2 ГИ с ХИМ без ПС.

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.

Для больных ХИМ с ПС, составивших большинство С1 1, в сравнении с С1 2, выявлено: преобладание 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; более высокий уровень ОСМ $\alpha 1$ - и более низкий уровень ОСМ β -, более высокий уровень ОСМ в диапазоне, отражающем нейроглиальную активность, что являлось проявлением микроглиоза; более низкий уровень ОСМ в диапазонах, отражающих недостаточность глутамат-, адрен-, дофамин- и ГАМК-ергической НМА ЦНС; более низкие значения показателя низкочастотной мощности LF, при более высоком уровне мощности HF за счет доминирующих влияний на ВСР парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга; значимый дефицит кровотока в каротидном и умеренное ускорение кровотока в вертебробазилярном бассейнах справа, признаки легкого вазоспазма в каротидном бассейне, при выраженном нарушении эластических свойств сосудистой стенки, вазоспазме в бассейне основной артерии.

Таким образом, полученные результаты позволяют определить 18 основных показателей, достаточных для оценивания состояния пациентов с паркинсоническим синдромом, обусловленным ХИМ и являются

прогностическими критериями, которые могут влиять на развитие данного синдрома.

ВЫВОДЫ

1. В диссертационном исследовании представлено теоретическое обоснование и новое решение актуальной задачи – изучение клинικο-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. Психоэмоциональные 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, которые 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 гипофункции 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 вертебробазилярного 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 корректурную 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем пациентам с ХИМ необходимо проводить нейропсихологическое исследование, включающее шкалы МоСА, MMSE, корректурную пробу, тест Лурия, а также исследование психоэмоциональных нарушений при помощи шкалы Спилбергера-Ханина, шкалы депрессии Бека, DASS 21, ввиду высокой чувствительности данных тестов, что позволит более точно оценить степень и тяжесть клинического течения заболевания.

Всем пациентам с ХИМ рекомендовано проведение ультразвукового транскраниального доплерографического исследования сосудов основания мозга, для уточнения характера и степени гемодинамических нарушений с целью ранней диагностики цереброваскулярной патологии.

Больным с паркинсоническим синдромом, обусловленным ХИМ рекомендовано исследование функционального состояния головного мозга, с применением метода интегрального количественного анализа биоэлектрической активности мозга и метода исследования «узких» диапазонов, что позволит на ранних этапах выявлять степень недостаточности нейромедиаторных систем.

Предложено использование нейросетевой модели ХИМ, которая позволяет на основании основных показателей – балльной оценки тестов оценивания (Монреальской когнитивной шкалы, краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), теста Бурдона, теста Лурия, опросника тревожности Спилбергера-Ханина, шкал депрессии Бека и DASS 21, 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
МРТ	– магнитная резонансная томография
МКТ	– мультисрезовая компьютерная томография
НИР	– научно-исследовательская работа
ХИМ	– хроническая ишемия мозга
АСМ	– абсолютная спектральная мощность
ОСМ	– относительная спектральная мощность
ДЭП	– дисциркуляторная энцефалопатия
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЦНС	– центральная нервная система
ЭЭГ	– электроэнцефалограмма
ЭКГ	– электрокардиограмма
МоСА	– 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Александрова, Г. А. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть I. [Электронный ресурс] / Г. А. Александрова, А. В. Поликарпов, Н. А. Голубев. –Москва, 2018. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiysbornik-2017-god>, свободный (Дата обращения: 01.02.2020).
- 2 Арутюнян, А. В. Роль взаимодействий холинергической и ГАМК-ергической систем в патогенезе длительных бессознательных состояний при тяжелых отравлениях нейротоксикантами [Текст] : дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 ; защищена 01.2016 / Арутюнян Анна Врежевна; Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2016. – 127 с.
- 3 Антипенко, Е. А. Роль стресс-протективной терапии в течении хронической ишемии головного мозга [Текст] / Е. А. Антипенко; М. Ю. Максимова, П. А. Солдатов // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 95 – 102.
- 4 Антипенко, Е. А. Хроническая ишемия мозга [Текст] / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Медицинский совет – 2016. – №19. – С. 38-43.
- 5 Ахметжанов, В. К. Болезнь Паркинсона. критерии диагностики. дифференциальная диагностика[Текст] / В. К. Ахметжанов, Ч. С. Шашкин., Т. Т. Керимбаев // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. –№ 4 (45). – С.18-25.
- 6 Бабиянц, А. Я. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования [Текст] / А. Я. Бабиянц, Я. А. Хананашвили // Журнал фундаментальной медицины и биологии. –2018. – Т. 7, № 3. – С. 46-54.

- 7 Балабан, П. С. Молекулярные механизмы модификации памяти. [Текст] / П. С. Балабан // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2017. – Т. 67, № 2. – С. 131-140.
- 8 Балашова, Е. Ю. Временная перспектива нейропсихологической диагностики: путь к будущему через сложное настоящее [Текст] / Е. Ю. Балашова // Психологические исследования. – 2016. – Т. 9, № 50. – С. 2.
- 9 Беленичев, И. Ф. Нейропротективные эффекты при модуляции глутатионовой системы головного мозга: влияние на летальность, неврологический дефицит, оксидативный стресс в условиях экспериментальной ОНМК [Текст] / И. Ф. Беленичев, Е. С. Литвиненко // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 2, т. 3 (130). – С. 94-99.
- 10 Биомаркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии головного мозга [Текст] / Воскресенская О. Н. [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 5. – С. 41-43.
- 11 Боголепова, А. Н. Современные подходы к терапии хронической ишемии мозга [Текст] / А. Н. Боголепова // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. – 2019. – № 1 (Прил.). – Р. 7-11.
- 12 Бодров, И. Г. Типология вегетативной адаптации к когнитивной нагрузке по динамике вариабельности сердечного ритма [Текст] / И. Г. Бодров, А. Ю. Шишелова, Р. Р. Алиев // Экспериментальная психология. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 78–93. doi:10.17759/exppsy.2018110306
- 13 Бурчинский, С. Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии [Текст] / С. Г. Бурчинский // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 1 (71). – С. 101-105.
- 14 Влияние возрастных, гендерных, комобридных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на субъективное когнитивное снижение [Текст] / Н. Н. Яхно [и др.] // Неврологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 184-189.
- 15 Влияние эссенциальной артериальной гипотензии на формирование хронической ишемии мозга [Текст] / И. Н. Долгова [и др.] // Клиническая неврология – 2016. – N 2. – С. 3-5.

- 16 Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности [Текст] / Т. В. Островая [и др.] // Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга : материалы всероссийской конференции с международным участием, 24-26 июня 2014 г. – Санкт-Петербург-Колтуши, 2014. – С. 17.
- 17 Воронков, Д. Н. Количественная оценка изменений отростков астроцитов стриатума при моделировании паркинсонизма [Текст] / Д. Н. Воронков [и др.] // – 2015. – N 10. – С. 513-518.
- 18 Гипертонические кризы и цереброваскулярная патология [Текст] / М. А. Кравченко [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – Приложение 3 (67). – С. 84-85.
- 19 Голубев, В. Л. Атипичный паркинсонизм. Лекция [Текст] / В. Л. Голубев // Медицинский Совет. – 2015. – № 10. – С. 45-49.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-10-45-49>
- 20 Гурская, В. Н. Количественная электрофизиологическая характеристика нейродегенерации при энцефалопатиях различного генеза [Текст] / О.Е. Гурская, В.Н. Цыган, А.В. Миролубов // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2018. . – №1 (61). – С. 7-12.
- 21 Гусев, Е. И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга [Текст] / Е. И. Гусев, А. С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – Т. 3, № 1. – С. 4-8.
- 22 Дамулин, И. В. Корковые связи, синдром «разобщения» и высшие мозговые функции [Текст] / И. В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – № 11. – С. 107–111.
- 23 Дамулина, А. И. Клинико–нейровизуализационные сопоставления при сосудистых умеренных когнитивных нарушениях [Текст] / А. И. Дамулина, А. С. Кадыков, Р. Н. Коновалов // Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського. – 2014. – N 2 (2). – С. 63-68.

- 24 Дерябина И. Н. Характеристика биоэлектрической активности головного мозга у женщин пожилого возраста с разной степенью когнитивных нарушений [Текст] / И. Н. Дерябин // Экология человека. – 2016. – № 10. – С. 51-56.
- 25 Диагностика и лечение когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга: результаты Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ДИАМАНТ [Текст] / В. А. Парфенов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – № 6. – С. 15-23.
- 26 Доронина, О. Б. Гетерогенность клинических проявлений и биомаркеры атипичного паркинсонизма [Текст] / О.Б. Доронина, Л. И. Афтанас, К. С. Доронина // Нервные болезни – 2017. – № 2 – С. 35-38.
- 27 Дубенко, Е. А. Патогенетическая терапия когнитивных расстройств и деменции с доказанной эффективностью [Текст] / Е. А. Дубенко, В. И. Коростий // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 1 (87), – С. 109- 114.
- 28 Емелин, А. Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни – что между нормой и деменцией? [Текст] / А. Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 7(1). – 94–98.
- 29 Жирмунская, Е. А. Клиническая электроэнцефалография [Текст] / Е. А. Жирмунская. – Москва, 1991. – 80 с.
- 30 Житкова, Ю. В. Морфофункциональные основы развития сосудистых когнитивных и эмоциональных расстройств [Текст] / Ю. В. Житкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 40-45.
- 31 Загускин, С. Л. Хронодиагностика и хронотерапия когнитивных нарушений атеросклеротического генеза у пожилых людей [Текст] / С. Л. Загускин, Д. В. Бакузова // Клиническая медицина. – 2015. – № 10. – С. 39-43.
- 32 Захаров, В. В. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений [Текст] / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // Consilium medicum. Неврология и ревматология. – 2015. – № 1. – С. 5-10.

- 33 Захаров, В. В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга (клинический разбор) [Текст] / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // Медицинский совет. – 2018. – № 18. – С. 44-49.
- 34 Захаров, В. В. Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая [Текст] / В. В. Захаров, Н. В. Ванина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 55-61.
- 35 Захарова, И. А. Антитела к нейромедиаторам при болевых и психоэмоциональных стресс-синдромах [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.03 : защищена 25.02.2010 / Захарова Ирина Александровна; Науч.-исслед. ин-т общ. патологии и патофизиологии РАМН. – Москва, 2009. – 24 с.
- 36 Изменения коннективности головного мозга у больных с нарушениями вербальной оперативной памяти при дисциркуляторной энцефалопатии [Текст] / В. Ф. Фокин [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – №5. – С.56-62.
- 37 Исакова, Е. В. Алгоритм диагностики и терапии цереброваскулярных болезней в практике амбулаторного врача [Текст] / Е. В. Исакова // Consilium Medicum. – 2017. – № 2. – С. 84-89.
- 38 Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с хронической ишемией мозга [Текст] / Т. В.Черний [и др.] // Журнал неврології ім.. Б.М. Маньковського. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 15-23.
- 39 Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза [Текст] / В. И. Черний [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 4 (75). – С. 45-56.
- 40 Карабань, И. Н. Сосудистый паркинсонизм: возможность и/или объективная реальность. [Текст] / И. Н. Карабань // Международный неврологический журнал. – 2016. – № 3 (81). – С. 28-36.

- 41 Кижеватова, Е. А. Анализ ЭЭГ-отведений испытуемых с дисциркуляторной энцефалопатией методом многомерного шкалирования [Текст] / Е. А. Кижеватова, А. И. Новикова // Молодой исследователь Дона. – 2017. – № 1 (4). – С. 66-72.
- 42 Климов, А. В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения [Текст] / А. В. Климов, А. В. Денисов, О. В. Иванова // Молодой ученый. – 2018. – № 50. – С. 86-90.
- 43 Клиническая психология [Текст] : в 4 т: учебник для студ. высш. учеб. заведений / под ред. А. Б. Холмогоровой. Т. 1. Общая патопсихология / А. Б. Холмогорова. – Москва : Издательский центр «Академия», 2010. – 464 с.
- 44 Когнитивные нарушения при сосудистых заболеваниях головного мозга (обзор литературы) [Текст] / Н. Н. Усова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 4 (42). – С. 34-39.
- 45 Когнитивные нарушения у лиц среднего возраста и факторы риска цереброваскулярных заболеваний [Текст] / Е. В. Гнедовская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 6, вып. 2. – С. 27-31.
- 46 Когнитивные расстройства у коморбидных пациентов с хронической ишемией мозга и гипофункцией щитовидной железы [Текст] / Т. Колдова [и др.] // Врач. – 2019. – Т. 30, № 11. – С. 75–79. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-11-18>
- 47 Копчак, О. О. Когнітивні, психоемоційні та клінічні особливості при судинній патології головного мозку і метаболічному синдромі у осіб різного віку [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.01.15; захищена 2016 р. / Копчак Оксана Олегівна; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. – Київ, 2016. – 36 с.
- 48 Коррекция окислительного стресса у больных хронической ишемией головного мозга [Текст] / О. А. Горошко [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 7. – С. 549-553. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-7-549-553

- 49 Кротов, Ю. Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия [Текст] / Ю. Д. Кротов. – Донецк: Издательство «Заславский А.Ю.», 2010. – 512 с.
- 50 Кулеш, А. А. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика [Текст] / А. А. Кулеш, В. В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 68-75.
- 51 Курапин, Е. В. Результаты 10-летнего опыта работы регионального центра помощи больным паркинсонизмом и экстрапирамидной патологией в Ярославле и Ярославской области. [Текст] / Е. В. Курапин, М. А. Быканова., Н. В. Трофимова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – № 12 (2). – С. 12–21.
- 52 Лапин, И. П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакологии [Текст] / И. П. Лапин // Тревога и обсессии. – Москва : Изд. РАМН, 1998. – С. 12-20.
- 53 Левин, О. С. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии — можно ли в старые мехи налить молодое вино? [Текст] / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова, Т. А. Полякова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6. Спецвыпуск. – С. 13-26.
- 54 Левин, О. С. Сосудистый паркинсонизм [Текст] / О. С. Левин. – Москва : МЕДпресс-информ, 2015. – 95 с.
- 55 Лобзин, С. В. Влияние дисфункции холинергической системы головного мозга на состояние когнитивных функций (обзор литературы) [Текст] / С. В. Лобзин, М. Г. Соколова, С. А. Налькин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 53–58.
- 56 Лях, Ю. Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 155-167.

- 57 Мазурчак, М. Д. Клинический протокол диагностики и лечения хронической ишемии мозга [Текст] / М. Д. Мазурчак, М. Г. Абдрахманова. – Москва, 2015. – 48 с.
- 58 Македонская, М. И. Флуоресцентные твердофазные индикаторные системы для определения нейромедиаторов и их метаболитов в биологических объектах [Текст] : автореф. дис. ... канд. хим. наук : 02.00.02 : защищена 15.05.2019 / Македонская Мария Игоревна; Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2019. – 24 с.
- 59 Максимова, М. Ю. Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебробазилярной системы [Текст] / М. Ю. Максимова, М. А. Пирадов // РМЖ. – 2018. – № 7. – С. 4-8.
- 60 Маньковский, Н. Б. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии / Н. Б. Маньковский, С. М. Кузнецова // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. – 2013. – № 2. – С. 5-13.
- 61 Мищенко, Т. С. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией [Текст] / Т. С. Мищенко, И. В. Здесенко, В. Н. Мищенко // Международный неврологический журнал. – 2015. – Т. 75, № 5. – С. 55-64.
- 62 Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга [Текст] / М. М. Танащян [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 12. – С. 61-67.
- 63 Мустафаева, Э. Ш. Аномалии нейротрансмиттеров при развитии детского аутизма [Текст] / Э. Ш. Мустафаева, К. Д. Малый // Синергия наук. – 2018. – № 21. – С. 226-231.
- 64 Назаров, А. И. Сравнение частотных компонент ЭЭГ и кожного потенциала (количественный анализ) [Текст] / А. И. Назаров // Экспериментальная психология. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 95–109. doi:10.17759/exppsy.2018110207

- 65 Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика [Текст] / З. А. Суслина [и др.]. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
- 66 Нейропротекция и нейропластичность [Текст] / И. Ф. Беленичев [и др.]. – Киев : Логос, 2015. – 512 с.
- 67 Нестерова, М. В. Диагностика и терапия сосудистой и смешанной деменции [Текст] / М. В. Нестерова // Медицинский совет. – 2016. – № 11. – С. 37-40.
- 68 О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. [Текст] / О. Н. Воскресенская [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – N 1. – С.32-36.
- 69 Обухов, К. Ю. Методы электроэнцефалографической диагностики патологий головного мозга с применением алгоритмов машинного обучения [Текст] : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 05.11.17 / защищена 03.10.19. / Обухов Константин Юрьевич, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) – Санкт-Петербург, 2019. – 18 с.
- 70 Орлова, Е. А. Клиническая психология [Текст] / Е. А. Орлова, Н. Т. Колесник. – Москва : Юрайт, 2014. – 368 с.
- 71 Особенности биоэлектрической активности головного мозга у женщин пожилого возраста с высоким уровнем личностной тревожности [Текст] / Ю. С. Джос [и др.] // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Сер.: Мед.-биол. науки. – 2014. – № 4. – С. 21-31.
- 72 Острая и хроническая ишемия мозга. Постишемические когнитивные нарушения. Концепция нейропластичности [Текст] : учебное пособие / В. И. Черний, И. А. Андропова, Т. В. Черний. – Киев, 2018. – 318 с.
- 73 Островая, Т. В. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (Тиоцетам) [Текст] / Т. В. Островая, В. И.

Черний, И. А. Андропова // Международный неврологический журн. – 2007. – № 2 (12). – С. 53-62.

74 Островая, Т. В. Методы математического анализа электрической активности мозга человека, укладывающейся в понятие “норма” [Текст] / Т. В. Островая // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2001. – Т. 10, № 3. – С. 272-276.

75 Панюшкина, С. В. Электроэнцефалографические закономерности динамики нейромедиаторных процессов у больных с невротическими расстройствами [Текст] : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 03.00.13 ; защищена 2000 / Панюшкина Светлана Викторовна; НИИ психиатр. им. Сербского. – Москва, 2000. – 48 с.

76 Параметры ЭЭГ состояний покоя коррелируют с данными УЗДГ МАГ и когнитивными нарушениями у пациентов с хронической ишемией мозга и инсультом различной латерализации [Текст] / Г. В. Портнова [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2016. – N 6. – С. 698-709.

77 Парфенов, В. А. Когнитивные расстройства [Текст] / В. А. Парфенов, В. В. Захаров, И. С. Преображенская. – Москва, 2014. – 192 с.

78 Патогенез хронических расстройств мозгового кровообращения [Текст] / П. Р. Камчатнов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т. 12, вып. 2. – С. 70-77.

79 Пилипович, А. А. Умеренные когнитивные расстройства: роль Пронорана в их коррекции [Текст] / А. А. Пилипович // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2.3 (Неврология и Ревматология). – С. 38-42.

80 Пирадов, М. А. Инсульт : пошаговая инструкция [Текст] / М. А. Пирадов, М. Ю. Максимова, М. М. Танащян. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272 с.

81 Платов, М. П. Головная боль у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: диагностика и лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе [Текст] / М. П. Платов, О. В. Косивцова //

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 102-106.

82 Подрезова, Л. А. Психические нарушения у пожилых терапевтических больных [Текст] / Л. А. Подрезова, Т. Р. Маркина, Ю. В. Сейку // Альманах клинической медицины. – 2014. – Вып. 35. – С. 89-93.

83 Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США [Текст] / И. В. Самородская [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 15-24.

84 «Предумеренные» (субъективные и легкие) когнитивные расстройства [Текст] / Н. Н. Яхно [и др.] // Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22, № 4. – Р. 198-204.

85 Применение дискриминантного анализа показателей энцефалограммы в диагностике когнитивных нарушений у больных с ишемией головного мозга [Текст] / Д. В. Бакузова [и др.] // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2016. – № 1. – Р. 41-44.

86 Проблемы диагностики и лечения пациентов с вертебрально-базиллярной недостаточностью [Текст] / П. Р. Камчатнов [и др.] // Лечебное дело. – 2017. – № 3. – С. 68-75.

87 Путилина, М. В. Современные представления о болезни мелких сосудов головного мозга [Текст] / М. В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 11. – С. 65-73. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911911165>

88 Путилина, М. В. Хроническая ишемия головного мозга, ассоциируемая с феноменом Рейно [Текст] / М. В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 90-96. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151156190-96>,

89 Ранние нейрофизиологические признаки хронической ишемии мозга [Текст] / И. Н. Долгова [и др.] // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”. – 2017. – Vol. 19, N 6. – С. 42-44.

- 90 Рачин, А. П. Депрессивные и тревожные расстройства [Текст] / А. П. Рачин, Е. В. Михайлова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 106 с.
- 91 Салмина, А. Б. Воспаление и старение мозга / А.Б. Салмина [и др.] // Вестн. РАМН. – 2015. – № 1. – С. 17–25.
- 92 Серебрякова, Т. А. Психология стресса [Текст] : учебное пособие / Т. А. Серебрякова. – Н.Новгород: ВГИПУ, 2007. – 143 с.
- 93 Середа, А. П. Рекомендации по оформлению дизайна исследования [Текст] / А. П. Середа, М. А. Андрианова // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 3. – Р. 165-184. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184.
- 94 Скоромец, А. А. Неврологический статус и его интерпретация [Текст] : учебное руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец ; под редакцией проф. М. М. Дьяконова. – 3-е изд. – Москва : МЕД-пресс-информ, 2013. – 256 с.
- 95 Смулевич, А. Б. Дифференциальная диагностика психических расстройств в неврологической практике. Часть 2. [Текст] / А. Б. Смулевич, Д. В. Романов, И. В. Дамулин // Психические расстройства в общей медицине. – 2018. – № 03-04. – С. 4-13.
- 96 Соловьева, А. П. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях [Текст] / А. П. Соловьева, Д. В. Горячев, В. В. Архипов // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 218-230.
- 97 Сотников, П. И. Выбор оптимальных частотных диапазонов сигнала электроэнцефалограммы в интерфейсе мозг-компьютер [Текст] / П. И. Сотников // Наука и образование. – 2015. – № 6. – С. 217-234.
- 98 Сравнительная характеристика показателей смертности и летальности от ишемического и геморрагического инсультов в России [Текст] / П. А. Мачинский [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 3 (51). – С. 101–118. – DOI 10.21685/2072-3032-2019-3-10

- 99 Ставровская, А. В. Повреждение черной субстанции и экспериментальный паркинсонизм [Текст] / А. В. Ставровская [и др.] // Паркинсонизм и черная субстанция. – Москва : Атмосфера, 2019. – С. 209-232.
- 100 Старчина, Ю. А. Недементные когнитивные нарушения: роль нейрометаболической терапии [Текст] / Ю. А. Старчина, В. В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2017. – Т. 31. – Р. 8-18.
- 101 Статинова, Е. А. Современный взгляд на роль основных факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения [Текст] / Е. А. Статинова, С. А. Реброва // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 27, № 2. – С. 85-90.
- 102 Сушкова О. С., Система скрининговой ранней диагностики паркинсонизма на основе анализа параметров мониторинга сигналов многоканальных электроэнцефалограмм, электромиограмм и мышечного тремора [Текст]: автореф. дис. ... канд. техн. наук : 05.11.17 / защищена 28.06.17. / Сушкова Ольга Сергеевна , Московский государственный технический университет имени Н.Э.Баумана – Москва, 2017. – 18 с.
- 103 Табеева, Г. Р. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ» [Текст] / Г. Р. Табеева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – № 9 (3). – С. 36–41.
- 104 Труфанов, Е. А. Дифференциальный диагноз паркинсонических синдромов (обзорная статья) [Текст] / Е. А. Труфанов, О. Н. Суховерская, Ю. И. Головченко // East European Journal of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – 2015. – Vol. 1, No. 1. – С. 20-44.
- 105 Ультразвуковая доплерография в диагностике стеноокклюзирующих поражений экстра- и интракраниальных артерий головного мозга [Текст] / В. А. Пятикоп [и др.] // Эндоваскулярна нейрорентгенохірургія. – 2015. – № 4(14). – С. 9-15.

- 106 Федин, А. И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга [Текст] / А. И. Федин // *Consilium Medicum*. – 2016. – № 2. – С. 8-12.
- 107 Халепо, О.В. Состояние вегетативной регуляции у больных пожилого и старческого возраста с различными формами сердечно-сосудистой патологии [Текст] / О.В. Халепо [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2019. - Т. 18, № 2. – С. 135-143
- 108 Холматова, К. К. Экспериментальные исследования в медицине и здравоохранении: планирование, обработка данных, интерпретация результатов [Текст] / К. К. Холматова, О. А. Харьковская, А. М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2016. – № 11. – С. 50-58.
- 109 Хомская, Е. Д. Нейропсихология [Текст] / Е. Д. Хомская. – 4-е издание. – Санкт-Петербург : Питер, 2005. – 496 с.
- 110 Хроническая недостаточность мозгового кровообращения: описание клинического случая [Текст] / В. В. Захаров [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88, № 4. – С. 93-99. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688493-99>
- 111 Хроническая недостаточность мозгового кровообращения [Текст] / В. И. Скворцова [и др.] // *Неврология. Национальное руководство* / под ред. Гусева Е. И., Коновалова А. Н., Скворцовой В. И. – 2-е изд., перераб и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 220-235.
- 112 Хронические цереброваскулярные заболевания: вопросы диагностики и лечения [Текст] / И. А. Щукин [и др.] // *Consilium Medicum*. – 2016. – № 2. – С. 85-94
- 113 Хронические цереброваскулярные заболевания: применение винпоцетина в неврологической практике; (материалы «Круглого стола») [Текст] / В. А. Парфенов [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2018. – № 4. – С. 139-145.
- 114 Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений [Текст] / М. М. Танащян [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2016. – № 9. – С. 106-110.

- 115 Целенаправленная медикаментозная коррекция когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга [Текст] / Т. В. Черний [и др.] // Журнал неврології ім. Б.М.Маньковського. – 2018. – № 1 (6). – С. 5-16.
- 116 Черевашенко, Л. А. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у пациентов с хронической ишемией головного мозга и их коррекция в условиях курорта [Текст] / Л. А. Черевашенко, А. А. Серебряков // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – № 3. – С. 68-72.
- 117 Шарова, Е. В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга [Текст] / Е. В. Шарова // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. – 2009. – Т. 5, № 1-2. – С. 49-58.
- 118 Шутеева, Т.В. Способы коррекции когнитивных и эмоциональных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией [Текст] / Т. В. Шутеева // Трудный пациент – 2015. – Т. 13., №5 – 6. – С. 18-21.
- 119 Экспериментальный паркинсонизм при моделировании повреждения астроцитов стриатума [Текст] / А. В. Ставровская [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 28-33.
- 120 Экспертное значение вертеброгенных факторов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (по результатам факторного анализа) [Текст] / И. М.Старовойтова [и др.] // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2018. – N 1-2. – С. 44-49.
- 121 Экстрапирамидные расстройства вчера, сегодня, завтра [Текст] : сборник статей / под ред. проф. О. С. Левина. – 2-е изд. – Москва, 2015. – 408 с.
- 122 Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения

(исследование ЭДЕЛЬВЕЙС) [Текст] / И. Н. Самарцев [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – № 1. – С. 36-47.

123 A continuum of executive function deficits in early subcortical vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [Text] / F. K. Sudo [et al.] // Dement Neuropsychol. – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 371-380.

124 Almeida-Santos, M.A. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart [Text] / M.A. Almeida- Santos, J.A. Barreto-Filho, J.L. Oliveira et al. // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2016. - № 63. - C.1-8.

125 Arterial stiffness and dementia pathology Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-PET Study [Text] / T. M. Hughes [et al.] // Neurology. – 2018. – Vol. 90, № 14. – P. 1-9.

126 Association of ideal cardiovascular health with vascular brain injury and incident dementia [Text] / M. P. Pase [et al.] // Stroke. – 2016. – Vol. 47, N 5. – P. 1201-1206.

127 Beta-band oscillations in the supplementary motor cortex are modulated by levodopa and associated with functional activity in the basal ganglia [Text] / J. W. Chung [et al.] // Neuroimage Clin. – 2018. – Vol. 19. – P. 559-571.

128 Caproni, S. Movement disorders and cerebrovascular diseases: from pathophysiology to treatment [Text] / S. Caproni, C. Colosimo // Expert. Rev. Neurother. – 2017. – Vol. 17. – P. 509–519. doi: 10.1080/14737175.2017.1267566

129 Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia [Text] / Z. Walker [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. – 2018. – Vol. 45, Issue 9. – P. 1534–1545.

130 Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis [Text] / K. K. Tsoi [et al.] // JAMA Intern Med. – 2015. – Vol. 175, № 9. – P. 1450-1458. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152

131 Combining SPECT and Quantitative EEG Analysis for the Automated Differential Diagnosis of Disorders with Amnestic Symptoms [Text] / Y. Höller [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2017. – № 9. – P. 290.

- 132 Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement [Text] / P. Sachdev [et al.] // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 2014. – Vol. 28, N 3. – P. 206-218.
- 133 Dimpfel W. Neurophysiological Biomarker of Mild Cognitive Impairment [Text] / W. Dimpfel // *Advances in Alzheimer's Disease.* – 2014. – N 3. – P. 64-77.
- 134 EEG Microstates Change in Response to Increase in Dopaminergic Stimulation in Typical Parkinson's Disease Patients [Text] / J. I. Serrano [et al.] // *Front Neurosci.* – 2018. – № 12. – C. 714.
- 135 Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study [Text] / F. Peng [et al.] // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2014. – Vol. 15. – P. 904-910.
- 136 Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts [Text] / Us. Saeed [et al.] // *Transl Neurodegener.* – 2017. – № 6. – P. 8.
- 137 Impaired Cerebral Haemodynamics in Vascular Depression: Insights From Transcranial Doppler Ultrasonography [Text] / V. Puglisi [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2018. – № 9. – P. 316.
- 138 Is the time ripe for new diagnostic criteria of cognitive impairment due to cerebrovascular disease? Consensus report of the International Congress on Vascular Dementia working group [Text] / R. Perneczky [et al.] // *BMC Medicine.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 162.
- 139 Kariuki-Nyuthe, C. Anxiety and related disorders and physical illness [Text] / C. Kariuki-Nyuthe, D. J. Stein // *Comorbidity of Mental and Physical Disorders : key Issues Mental Health* / ed. by N. Sartorius, R.I.G. Holt, M. Maj. – Basel : Karger, 2015. – Vol. 179. – P. 81-87.
- 140 Koliatsos, V. E. A Clinical Approach to Cognitive Impairment [Text] / V. E. Koliatsos // *Focus (Am. Psychiatr. Publ.)* Fall. – 2016. – Vol. 14, № 4. – P. 437-447.

- 141 Korczyn, A. D. Vascular Parkinsonism—characteristics, pathogenesis and treatment [Text] / A. D. Korczyn // Nat. Rev. Neurol. – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 319-326.
- 142 Levin, O. S. Cognitive Impairment and Other Non-Motor Symptoms in Patients with Vascular Parkinsonism [Текст] / O. S. Levin [et al.] // The Journal of Alzheimers Disease and Parkinsonism. – 2017. – №7 (5). – С. 385. doi: 10.4172/2161-0460.1000385)
- 143 Localizing parkinsonism based on focal brain lesions [Text] / Juho Joutsa [et al.] // BRAIN. – 2018. – Vol. 141. – P. 2445-2456.
- 144 Miche, J-P. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? [Text] / J-P. Miche // Korean J. Fam. Med. – 2016. – Vol. 37, № 5. – P. 263-266.
- 145 Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology [Text] / K. Pal [et al.] // The International Journal for Research in Social and Genetic Epidemiology and Mental Health Services. – 2018. – Vol. 53, № 11, – P. 1149-1160. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1581-3>
- 146 Moretti, D. V. The Contribution of EEG to the Diagnosis of Dementia [Text] / D. V. Moretti [et al.] // J. Biomedical Science and Engineering. – 2014. – № 7. – P. 546-562. <http://dx.doi.org/10.4236/jbise.2014.78056>
- 147 Moretti, D. V. Theta and Alpha EEG Frequency Interplay in Subjects with Mild Cognitive Impairment: Evidence from EEG, MRI, and SPECT Brain Modifications [Text] / D. V. Moretti // Front Aging Neurosci. – 2015. – Vol. 7. – P. 1-14.
- 148 Murley, A. G. Neurotransmitter deficits from frontotemporal lobar degeneration [Text] / A. G Murley, J. B Rowe // Brain. – 2018. – Vol. 141, № 5. – P. 1263-1285.

- 149 Nuclear Imaging in the Diagnosis of Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes [Text] / R. Buchert [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. – 2019. – Vol. 116, № 44. – P. 747-754.
- 150 Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis [Text] / A. J. Mitchell [et al.] // Acta Psychiatr Scand. – 2014. – Vol. 130, № 6. – P. 439-451.
- 151 Smajlovic, Dz. Transcranial Brain Sonography in Parkinson's Disease and Other Parkinsonian Disorders: a Hospital Study from Tuzla, Bosnia and Herzegovina [Text] / Dz. Smajlovic, Omer C. Ibrahimagic // Med. Arch. – 2017. – Vol. 71, № 4. – C. 261-264.
- 152 The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis study: Subclinical intracranial atherosclerosis as predictor of long-term vascular events [Text] / Anna Planas-Ballvé [et al.] // Atherosclerosis. – 2019. – Vol. 282. – P. 132-136.
- 153 The role of prefrontal cortex during postural control in Parkinsonian syndromes a functional near-infrared spectroscopy study [Text] / J. R. Mahoney [et al.] // Brain Res. – 2016. – № 1633. – P. 126-138.
- 154 The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study [Text] / O. A. Skrobot [et al.] // Alzheimers Dement. – 2017. – T. 13, № 6. – P. 624-633.
- 155 Therapeutic interventions for vascular parkinsonism: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Miguel-Puga [et al.] // Front Neurol. – 2017. – № 8. – P. 481. doi: 10.3389/fneur.2017.00481
- 156 Vascular cognitive impairment [Text] / W. M. Van der Flier [et al.] // Nat Rev Dis Primers. – 2018. – № 4. – P. 18003.
- 157 Vascular Cognitive Impairment Neuropathology Guidelines (VCING): The contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment [Text] / O. A. Skrobot [et al.] // Brain. – 2016. – Vol. 139. – P. 2957-2969.
- 158 Vascular Parkinsonism: deconstructing a syndrome [Text] / J. A. Vizcarra [et al.] // Mov Disord. – 2015. – Vol. 30. – P. 886–894. doi: 10.1002/mds.26263

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 1 – Показатели зонального распределения относительной спектральной мощности (ОСМ, %) в лобных, височных, центральных, затылочных отделах коры в КГ

Диапазоны ЭЭГ-паттерна	Дельта, 0,5-3,9 Гц	Тета, 4-7,9 Гц	Альфа 1, 9-11 Гц	Альфа S, 8-12,9 Гц	Бета 1, 13-20 Гц	Бета 2, 20,5-35 Гц	Множественные сравнения критерий Кроскалло-Уоллиса
Показатели	Me (±95%)	Me (±95%)	Me (±95%)	Me (±95%)	Me (±95%)	Me (±95%)	
Fp ₁	31,7 (12,6-45,1) ^{O1 O2}	16,73 (5,9-17,1) ^{O1 O2}	29,1 (23,8-41,4) ^{O1 O2}	40,8 (30,3-47,5) ^{O1 O2 1 2}	3,6 (3,0-6,17) ^{T3 T4 C3 C4}	3,9 (1,8-4,08)	P≤0,05
Fp ₂	28,8 (21,5-34,8) ^{O1 O2 1}	9,6 (6,6-15,5)	45,6 (30,6-49,4) ^{O1 O2}	58,6 (37,9-59) ^{O1 O2 1 2}	5,7 (3,8-6,3) ^{T3 T4 C3 C4}	4,0 (2,5-5,29)	P≤0,05
C ₃	21,7 (16,4-22,6) ^{O1 O2}	11,1 (6,0-28,4) ^{O1 O2}	36,2 (15,2-59,0)	52,9 (23,6-68,5) ^{O1 O2}	9,4 (5,6-18,9) ^{Fp1 Fp2}	4,7 (3,3-7,26)	P≤0,05
C ₄	19,7 (18,5-20,7) ^{O1 O2}	9,7 (6,1-29,1)	38,8 (16,9-56,5)	56,5 (25,8-65,3) ^{O1 O2 2}	8,8 (4,9-17,3) ^{Fp1 Fp2}	5,2 (3,5-6,83)	P≤0,05
O ₁	7,8 (6,4-13,6) ^{Fp1 Fp2 C3 C4 T3 T4 1}	5,6 (5,4-6,1) ^{Fp1 Fp2 C3 C4 T3 T4 1 2}	65,5 (36,6-65,7) ^{Fp1 Fp2 T3 T4}	75,2 (71,4-76,6) ^{Fp1 Fp2 C3 C4 T3 T4 1 2}	7,4 (5,5-9,8)	3 (1,8-3,7)	P≤0,05
O ₂	10,5 (6,8-11,8) ^{Fp1 Fp2 C3 C4 T3 T4 1 2}	8,1 (6,8-12,5) ^{Fp1 Fp2 C3 C4 T3 T4 1}	60,2 (32,1-72,4) ^{Fp1 Fp2 T3 T4}	72,8 (65,3-79,2) ^{Fp1 Fp2 C3 C4 T3 T4 1 2}	7,5 (4,8-8,5)	1,6 (1,3-4,65)	P≤0,05
T ₃	18,8 (13,3-33,9) ^{O1 O2 T4}	20,3 (13,3-28,01) ^{O1 O2}	23,9 (19,5-39,6) ^{O1 O2}	38,3 (27,1-48,4) ^{O1 O2 2}	9,7 (5,2-13,5) ^{Fp1 Fp2}	8,8 (2,8-21,76)	P≤0,05
T ₄	33,2 (29,5-43,8) ^{O1 O2 T3}	13,4 (12,4-32,0) ^{O1 O2}	23,2 (14,0-34,6) ^{O1 O2}	32,6 (22,3-47,7) ^{O1 O2}	5,8 (5,3-6,01) ^{Fp1 Fp2}	4,6 (4,5-6,3)	P≤0,05

Примечание: ^{Fp1 Fp2 C3 C4 O1 O2 T3 T4} – значимые различия показателей между зонами коры БП, ($p < 0,05$), Т критерий Вилкоксона, (Т-W)); ^{1 2} – значимые различия показателей по сравнению с данными в 1 и 2 групп, ($p < 0,05$), W критерий Вилкоксона (W-W) (сравнения с таблицами 4.3. – 4.15.).

Таблица 2 – Значения интегральных коэффициентов у больных с хронической ишемией мозга 1 ГИ и 2 ГИ

Интегральные коэффициенты	1 ГИ	2 ГИ	КГ	P≤0,05, критерий Крускало-Уоллиса, множественные	P≤0,05, W критерий Данна, парные сравнения КГ и 1-й	P≤0,05, W критерий Данна, парные сравнения КГ и 2-й
	Медиана, (ДИ (95%))	Медиана, (ДИ (95%))	Медиана, (ДИ (95%))			
kfc_1a (D)	2,5 (1,7–3,6)	2,02 (1,5–3,7)	0,94 (0,9–1,0)	$p < 0,001$.	$p < 0,001$	$p < 0,001$.
kfc_1a (S)	2,2 (1,5–4,8)	1,5 (1,1–3,3)	0,93 (0,89–0,9)	$p < 0,001$.	$p < 0,001$	$p < 0,001$.
kfc_2 (D)	1,05 (0,4–1,7)	1,5 (0,95–1,8)	0,69 (0,65–0,7)	$p < 0,05$.	$p < 0,001$	$p < 0,05$.
kfc_2 (S)	0,98 (0,6–1,6) ²	1,5 (1,3–4,0) ¹	0,7 (0,7–0,72)	$p < 0,05$.	p=0,25	p=0,481
kfc_5a (D)	1,5 (1,0–2,1) *#	1,9 (1,3–3,3) *	2,04 (2,0–2,1)	$p < 0,05$.	p=0,07	p=0,168
kfc_5a (S)	0,6 (0,4–0,8) # ²	0,6 (0,4–2,3) * ¹	1,53 (1,5–1,6)	$p < 0,05$.	$p = 0,021$	$p = 0,05$
kfc_11 (D)	2,9 (2,5–4,9) *	2,3 (0,6–4,9) *	1,23 (1,2–1,3)	$p < 0,05$.	$p < 0,001$	$p < 0,001$
kfc_11 (S)	2,7 (2,1–6,2) *	2,7 (1,5–5,3) *	2,19 (1,8–2,2)	$p < 0,05$.	$p < 0,001$	$p < 0,001$
kfc_15 (D)	1,7 (1,4–4,1)	1,7 (0,9–7,6)	7,85 (7,8–7,9)	$p < 0,05$.	p=0,154	$p = 0,05$
kfc_15 (S)	2,2 (1,5–5,9)	3,8 (0,9–9,8) *	7,69 (7,6–7,7)	$p < 0,05$.	p=0,064	$p = 0,05$

Примечания # – достоверность различий показателей в правой и левой гемисферах ($p < 0,05$, T критерий Вилкоксона, (T-W)); критерий хи-квадрат Пирсона) * – отсутствие достоверных различий с КГ ($p < 0,05$, W критерий Вилкоксона, (W-W)); ^{1 2} - достоверность различий показателей в 1 и 2 ГИ ($p < 0,05$, W критерий Вилкоксона, (W -W))).

Таблица 3 – Абсолютная спектральная мощность (мкВ/ $\sqrt{\text{Гц}}$) и относительная спектральная мощность (%) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейроглиальную и нейромедиаторную активность у исследуемых КГ

Отвед.	Fp ₁		Fp ₂		C ₃		C ₄		O ₁		O ₂		T ₃		T ₄	
Показат.	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ
	Me ($\pm$ ДИ 95%)															
0,5-1 Гц	47,8 (7,1- 138,3)	22,6 (19,2- 66,80)	27,0 (4,2- 80,6)	19,8 (13,7- 32,2)	4,9 (0,25- 26,2)	1,2 (0,5- 4,7)	4,9 (0,3- 26,6)	1,12 (0,56- 4,62)	11,5 (2,15- 31,5)	6,7 (3,4- 19,3)	10,9 (2,2- 40,7)	6,4 (4,1- 11,9)	11,9 (2,6- 24,3)	6,8 (4,5- 22,8)	13,5 (1,7- 57,7)	8,2 (5,6- 10,7)
1,01-3 Гц	4,4 (2,5- 7,07)	3,6 (3,3- 5,6)	4,5 (1,9- 7,3)	4,3 (2,9- 6,1)	1,35 (0,19- 4,3)	0,77 (0,35- 2,04)	1,28 (0,2- 4,1)	0,79 (0,31- 1,87)	12,7 (3,9- 28,9)	10,2 (4,8- 19,3)	13,4 (3,8- 30,6)	11,2 (6,4- 19,1)	8,2 (1,9- 19,3)	6,18 (4,0- 11,8)	6,1 (1,7- 19,4)	4,4 (2,3- 7,3)
4-5 Гц	2,5 (1,1- 5,2)	1,9 (1,7- 3,2)	2,2 (0,75- 8,05)	1,45 (0,91- 2,2)	0,55 (0,06- 1,99)	0,17 (0,075- -0,96)	0,53 (0,08- 1,83)	0,15 (0,08- 0,95)	2,4 (0,4- 6,1)	1,6 (1,2- 3,4)	3,7 (1,3- 7,2)	2,13 (1,72- 6,72)	2,4 (0,49- 5,4)	2,1 (0,85- 3,9)	1,9 (0,52- 5,6)	1,2 (0,83- 2,5)
5-6 Гц	2,1 (1,4- 3,2)	1,9 (1,6- 2,8)	1,92 (0,83- 4,9)	1,52 (1,1- 2,2)	0,47 (0,04- 2,18)	0,24 (0,08- 0,47)	0,47 (0,04- 2,2)	0,26 (0,05- 0,47)	2,6 (0,68- 8,6)	1,6 (0,89- 3,6)	4,4 (0,63- 10,9)-	2,4 (0,98- 8,5)	2,3 (0,83- 6,3)	1,53 (1,0- 2,9)	2,3 (0,32- 8,5)	1,5 (0,81- 2,6)
6-7,5 Гц	3,4 (0,97- 8,)	2,6 (1,9- 4,3)	4,2 (1,06- 14,7)	2,26 (1,42- 5,1)	1,32 (0,07- 6,15)	0,56 (0,15- 1,47)	1,3 (0,07- 6,13)	0,5 (0,13- 1,5)	6,6 (0,7- 30,3)	3,1 (2,1- 5,9)	7,7 (0,56- 18,7)	4,9 (2,4- 13,7)	5,1 (0,55- 17,6)	2,4 (1,5- 7,3)	5,7 (0,95- 14,7)	3,9 (1,9- 9,1)
11-12 Гц	3,3 (0,45- 6,9)	3,5 (1,4- 4,5)	3,7 (1,38- 6,13)	3,9 (1,58- 5,6)	1,11 (0,08- 4,4)	0,4 (0,15- 1,65)	1,1 (0,08- 4,2)	0,42 (0,13- 1,6)	7,1 (3,84- 13,9)	5,7 (4,2- 5,8)	10,6 (4,6- 22,9)	9,5 (6,8- 12,2)	2,4 (0,95- 7,1)	1,6 (1,5- 2,3)	3,3 (1,2- 7)	2,5 (1,25- 5,2)
14-16 Гц	3,4 (2,0- 9,2)	3,6 (3,0- 6,2)	5,9 (4,8- 9,3)	5,7 (3,8- 6,3)	9,8 (6,0- 22,4)	9,0 (5,0- 12,4)	7,9 (3,5- 20,2)	8,1 (4,5- 15,2)	6,2 (4,2- 11,8)	7,2 (5,2- 8,8)	7,0 (3,2- 9,0)	7,2 (4,2- 8,0)	10,2 (5,0- 12,5)	9,2 (5,0- 12,5)	7,5 (5,0- 10,0)	5,5 (5,0- 6,0)
8-26 Гц	4,4 (2,5- 7,07)	3,6 (3,3- 5,6)	4,5 (1,9- 7,3)	4,3 (2,9- 6,1)	1,35 (0,19- 4,3)	0,77 (0,35- 2,04)	1,28 (0,2- 4,1)	0,79 (0,31- 1,87)	12,7 (3,9- 28,9)	10,2 (4,8- 19,3)	13,4 (3,8- 30,6)	11,2 (6,4- 19,1)	8,2 (1,9- 19,3)	6,18 (4,0- 11,8)	6,1 (1,7- 19,4)	4,4 (2,3- 7,3)
24-25 Гц	2,5	1,9	2,2	1,45	0,55	0,17	0,53	0,15	2,4	1,6	3,7	2,13	2,4	2,1	1,9	1,2

	(1,1-5,2)	(1,7-3,2)	(0,75-8,05)	(0,91-2,2)	(0,06-1,99)	(0,075-0,96)	(0,08-1,83)	(0,08-0,95)	(0,4-6,1)	(1,2-3,4)	(1,3-7,2)	(1,72-6,72)	(0,49-5,4)	(0,85-3,9)	(0,52-5,6)	(0,83-2,5)
--	-----------	-----------	-------------	------------	-------------	--------------	-------------	-------------	-----------	-----------	-----------	-------------	------------	------------	------------	------------

Таблица 4 – Абсолютная спектральная мощность (мкВ/ $\sqrt{\Gamma}$ ц) и относительная спектральная мощность (%) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейроглиальную и нейромедиаторную активность у пациентов 1 ГИ

Отвед.	Fp ₁		Fp ₂		C ₃		C ₄		O ₁		O ₂		T ₃		T ₄	
Показат.	AC М	OC М	AC М	OC М	AC М	OC М	AC М	OC М	AC М	OC М	AC М	OC М	AC М	OC М	AC М	OC М
	Me ($\pm$ ДИ 95%)															
0,5-1 Гц	267, 0 (108, 9- 633, 0) кг↑	34,2 (15,8 - 89,8) C3 2 кг↑	301, 5 (150, 9- 731, 4) кг↑	29,7 (7,9- 33,5) 2 3 кг↑	64,1 (34,9 - 156, 9) кг↑	8,5 (4,2- 15,5) Fp1 кг↑	75,7 (36,7 - 148, 4) кг↑	6,3 (4,6- 9,2) O1 O2 кг↑	164, 5 (87,5 - 307, 2) кг↑	22,4 (10,4 - 33,7) C4 кг↑	152, 8 (74,9 - 257, 9) кг↑	25,7 (8,4- 35,5) C4 кг↑	103, 7 (52,8 - 193, 5) кг↑	11,3 (6,2- 15,5) кг↑	103, 1 (73,1 - 168, 0) кг↑	11,5 (6,9- 18,8) 3 кг↑
1,01-3 Гц	380, 5 (352, 8- 737, 7) кг↑	42,4 (28,0 - 53,6) кг↑	388, 5 (207, 5- 509, 2) кг↑	45,6 (28,9 - 63,9) кг↑	68,0 (52,2 - 105, 5) кг↑	25,8 (16,9 - 30,0) 1 кг↑	70,5 (41,2 - 130, 5) кг↑	21,3 (17,3 - 25,1) 1 кг↑	150, 6 (80,2 - 387, 5) кг↑	17,7 (10,8 - 24,7) 1 кг↑	158, 7 (100, 5- 258, 5) кг↑	23,1 (9,5- 38,9) 1 кг↑	159, 5 (120, 5- 160, 5) кг↑	23,1 (15,1 - 34,2) кг↑	192, 4 (67,9 - 273, 5) кг↑	27,0 (18,4 - 35,7) кг↑
4-5 Гц	19,3 (11,7 - 35,3)	3,3 (1,7- 4,2) кг↑	22,5 (20,3 - 41,3)	2,9 (2,2- 4,8) кг↑	19,3 (12,8 - 27,9)	2,4 (1,8- 3,4) кг↑	16,7 (12,4 - 22,2)	2,4 (2,2- 4,9) ³ кг↑	29,5 (14,6 - 42,9)	3,8 (1,7- 6,5) ² кг↑	18,1 (13,3 - 33,1)	2,9 (1,7- 4,6) ³ кг↑	21,4 (17,7 - 30,6)	2,5 (2,5- 3,5) кг↑	17,3 (12,2 - 37,7)	3,2 (1,9- 3,7) кг↑

	кг↑		кг↑		кг↑		кг↑		кг↑		кг↑		кг↑		кг↑	
5-6 Гц	18,1 (15,3 - 42,9) кг↑	3,3 (2,1- 3,8)	22,2 (19,6 - 33,4) кг↑	3,2 (2,2- 4,5)	14,3 (13,1 - 23,0) кг↑	1,9 (1,5- 3,9) кг↓	22,9 (14,9 - 29,1) кг↑	3,75 (2,3- 4,7)	21,1 (12,6 - 34,9) кг↑	2,2 (1,8- 6,6) ³ кг↓	19,6 (12,6 - 27,6) кг↑	2,2 (2,1- 3,8) ³ кг↓	25,8 (17,1 - 30,1) кг↑	2,9 (2,2- 4,1) кг↓	18,3 (9,1- 27,8) кг↑	2,8 (1,7- 3,1) кг↓
6-7,5 Гц	45,4 (30,3 - 67,4) кг↑	4,3 (3,3- 5,4) C3, C4 кг↓	32,9 (25,5 - 52,8) кг↑	4,1 (3,2- 5,0) C3, C4 кг↓	28,5 (15,3 - 39,8) кг↑	2,4 (1,9- 4,6) Fp1, Fp2 кг↓	21,8 (17,7 - 46,4) кг↑	2,7 (1,8- 3,3) Fp1, Fp2 кг↓	47,6 (25,9 - 105, 1) кг↑	5,5 (3,9- 7,6) кг↓	40,7 (17,1 - 62,7) кг↑	5,1 (3,0- 5,8) кг↓	26,2 (17,3 - 44,9) кг↑	3,1 (2,3- 4,7) кг↓	29,4 (19,5 - 66,4) кг↑	3,0 (2,7- 4,9) кг↓
11-12 Гц	16,0 (9,41 - 18,2) 2 кг↑	1,9 (1,4- 2,5) ² кг↓	16,3 (12,7 - 26,2) кг↑	2,8 (1,9- 3,3) ² кг↓	11,7 (7,9- 20,2) кг↑	1,8 (1,3- 2,9) кг↓	19,2 (10,5 - 50,2) кг↑	3,0 (1,7- 6,7) ² кг↓	25,3 (9,9- 56,6) кг↑	2,3 (1,3- 5,6) ² 3 кг↓	16,4 (9,1- 20,6) кг↑	2,1 (1,2- 2,5) ² кг↓	26,7 (10,6 - 45,1) кг↑	4,2 (1,9- 5,5) ² кг↓	16,0 (11,7 - 30,4) кг↑	2,6 (1,6- 4,6) ² кг↓
14-16 Гц	6,0 (5,41 - 16,2) 2 кг↑	1,6 (1,4- 2,5) ² кг↓	6,3 (2,7- 26,2) кг↑	1,8 (1,4- 3,3) ² кг↓	11,7 (8,9- 20,2) кг↑	1,8 (1,3- 2,9) кг↓	9,2 (6,5- 30,2) кг↑	2,0 (1,7- 6,7) ² кг↓	15,3 (9,9- 46,6) кг↑	1,3 (1,1- 5,6) ² 3 кг↓	6,4 (4,1- 10,6) кг↑	1,1 (1,0- 2,5) ² кг↓	16,7 (10,6 - 45,1) кг↑	2,2 (1,9- 5,5) ² кг↓	16,0 (11,7 - 30,4) кг↑	1,6 (1,2- 4,6) ² кг↓
8-26 Гц	119, 5 (70,0 - 175, 0) кг↑	13,5 (9,6- 30,5) O1, O2, T3, T4	112, 5 (81,8 - 211, 7) кг↑	15,7 (11,4 - 29,7) O1, O2, T3, T4	134, 9 (63,2 - 215, 9) кг↑	11,4 (10,3 - 21,5) O1, O2, T3, T4	134, 9 (80,1 - 248, 5) кг↑	13,3 (9,4- 21,4 3) O1, O2, T3, T4	211, 3 (113, 3- 382, 9) кг↑	31,4 (23,8 - 53,3) Fp1, Fp2, C3, C4,	130, 2 (62,8 - 273, 1)	17,8 (10,9 - 32,8) Fp1, Fp2, C3, C4, 1	147, 3 (76,9 - 254, 2) кг↑	14,2 (11,4 - 24,8) Fp1, Fp2, C3, C4,	129, 6 (69,9 - 194, 0) кг↑	16,0 (10,1 - 21,6) Fp1, Fp2, C3, C4,

										кг↑		кг↑				
24-25 Гц	8,1 15,3- 42,9) кг↑	2,3 (2,1- 3,8)	12,2 (9,6- 33,4) кг↑	2,2 (2,02 -4,5)	4,3 (3,1- 23,0) кг↑	0,9 (0,5- 3,9) кг↓	12,9 (10,9 - 29,1) кг↑	2,75 (2,3- 4,7)	11,1 (9,6- 34,9) кг↑	1,2 (0,8- 6,6) кг↓	9,6 (2,6- 27,6) кг↑	2,2 (2,1- 3,8) кг↓	15,8 (13,1 - 30,1) кг↑	1,9 (1,2- 4,1) кг↓	8,3 (6,1- 27,8) кг↑	1,9 (1,7- 3,1) кг↓

Таблица 5 – Абсолютная спектральная мощность (мкВ/√Гц) и относительная спектральная мощность (%) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейроглиальную и нейромедиаторную активность у пациентов 2 ГИ

Отвед.	Fp1		Fp2		C3		C4		O1		O2		T3		T4	
Показат.	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ	АСМ	ОСМ
	Me (±ДИ 95%)															
0,5-1 Гц	314,5 (152, 8- 637,7) кг↑	18 (11- 41) C3, C4, T3, T4 1 кг↑	238,3 (117, 9- 509,2) кг↑	21,0 (14,7 - 36,1) C3, C4, T3, T4 1 кг↑	58,0 (32,1 - 101,9) кг↑	5,7 (2,9- 8,2) Fp1, Fp2 кг↑	50,9 (31,2 - 108,8) кг↑	4,8 (2,8- 6,7) Fp1, Fp2 O1, O2 3 кг↑	131,4 (56,8 - 347,9) кг↑	8,5 (5,3- 17,1) C4 кг↑	118,7 (63,8 - 257,9) кг↑	8,2 (5,1- 17,8) C4 кг↑	59,7 (33,8 - 121,5) кг↑	5,8 (5,2- 10,8) Fp1, Fp2 кг↑	97,5 (47,9 - 177,7) кг↑	7,5 (4,3- 14,3) Fp1, Fp2 кг↑
1,01-3 Гц	347,0 (100, 9- 533,0) кг↑	54,6 (38,6 - 72,4) кг↑	382,4 (100, 8- 631,4) кг↑	57,8 (44,6 - 74,2) 3 кг↑	90,1 (54,8 - 176,9) кг↑	32,7 (24,8 - 50,0) 2 кг↑	95,7 (56,5 - 178,5) кг↑	27,3 (21,0 - 44,5) 2 кг↑	204,5 (107, 5- 320,2) кг↑	30,4 (26,3 - 62,7) кг↑	192,5 (100, 6- 277,5) кг↑	50,0 (30,1 - 70,4) 2 кг↑	143,5 (90,5 - 203,5) кг↑	33,0 (16,2 - 46,8) кг↑	133,5 (93,5 - 198,0) кг↑	33,9 (26,9 - 45,1) 3 кг↑
4-5 Гц	35,8	3,7	31,5	3,4	16,5	2,0	22,1	2,3	34,0	4,6	30,3	3,4	19,2	2,5	24,6	2,3

	(26,6 - 56,5) кг↑	(2,3- 4,4) кг↑	(21,3 - 48,4) кг↑	(2,5- 4,4) кг↑	(11,2 - 29,9) кг↑	(1,5- 3,0)	(14,4 - 29,6) кг↑	(1,7- 3,6)	(22,1 - 60,1) кг↑	(2,9- 6,4) кг↑	(21,1 - 43,8) кг↑	(2,8- 4,9) кг↑	(15,8 - 35,4) кг↑	(1,9- 4,5) кг↑	(16,1 - 39,8) кг↑	(2,0- 4,2) кг↑
5-6 Гц	32,7 (21,8 - 41,3) кг↑	3,0 (2,2- 4,4) C3, C4	25,5 (18,1 - 36,8) кг↑	3,1 (2,2- 3,7) C3, C4 3	17,4 (13,4 - 23,7) кг↑	1,9 (1,2- 2,6) Fp1, Fp2	17,6 (13,4 - 25,2) кг↑	2,0 (1,4- 2,7) Fp1, Fp2	29,5 (16,3 - 51,1) кг↑	3,4 (2,0- 4,4) ³	25,5 (18,5 - 37,8) кг↑	2,9 (2,3- 4,4)	18,1 (14,5 - 30,1) кг↑	2,2 (1,7- 3,3) кг↓	21,3 (13,9 - 26,9) кг↑	2,0 (1,5- 3,4) кг↓
6-7,5 Гц	32,8 (20,0 - 62,0) кг↑	4,8 (2,8- 6,3) кг↓	31,7 (26,4 - 59,7) кг↑	3,2 (2,2- 4,5) кг↓	30,4 (19,1 - 42,5) кг↑	4,1 (2,2- 4,6) C4 кг↓	30,1 (21,8 - 55,2) кг↑	4,1 (3,0- 6,1) C3 кг↓	37,9 (19,3 - 56,3) кг↑	5,5 (2,7- 6,3) ³ кг↓	31,4 (17,4 - 58,3) кг↑	3,7 (2,6- 5,3) ³ кг↓	30,3 (19,1 - 55,8) кг↑	4,1 (3,1- 7,1) кг↓	34,9 (14,9 - 62,2) кг↑	5,3 (2,6- 5,9) кг↓
11-12 Гц	26,3 (17,3 - 79,9) 1 кг↑	3,4 (2,9- 7,4) ¹ кг↓	35,3 (18,6 - 123,3) кг↑	4,2 (2,8- 11,1) 1	24,9 (11,6 - 86,8) кг↑	3,3 (2,4- 6,1) кг↓	29,8 (18,2 - 95,8) кг↑	3,1 (2,6- 11,7) 1 3 кг↓	75,9 (33,8 - 361,8) кг↑	12,8 (5,4- 45,1) 1	37,1 (19,9 - 136,4) кг↑	5,3 (3,2- 16,9) 13	52,9 (23,5 - 84,9) кг↑	5,9 (3,6- 9,9) ¹	40,4 (17,8 - 86,8) кг↑	5,3 (3,5- 8,0) ¹
14-16 Гц	16,0 (9,41 - 18,2) 2 кг↑	1,9 (1,4- 2,5) ² кг↓	16,3 (12,7 - 26,2) кг↑	2,8 (1,9- 3,3) ² кг↓	11,7 (7,9- 20,2) кг↑	1,8 (1,3- 2,9) кг↓	19,2 (10,5 - 50,2) кг↑	3,0 (1,7- 6,7) ² кг↓	25,3 (9,9- 56,6) кг↑	2,3 (1,3- 5,6) ² 3 кг↓	16,4 (9,1- 20,6) кг↑	2,1 (1,2- 2,5) ² кг↓	26,7 (10,6 - 45,1) кг↑	4,2 (1,9- 5,5) ² кг↓	16,0 (11,7 - 30,4) кг↑	2,6 (1,6- 4,6) ² кг↓
8-26 Гц	68,6 (49,6	9,7 (7,9-	97,8 (60,7	13,4 (12,9	77,0 (52,5	10,6 (6,8-	114,9 (58,9	22,7 (13,7	99,5 (63,6	16,3 (5,2-	61,6 (51,1	8,5 (5,3-	91,8 (68,1	15,1 (11,1	92,9 (69,2	15,8 (11,4

	- 92,9) кг↑	13,5) Fp2 кг↓	- 106,8) кг↑	- 22,1) Fp1	- 176,8) кг↑	17,2) C4	- 204,4) кг↑	- 28,8) C3	- 263,2) кг↑	42,0) 3 кг↓	- 67,7) кг↑	12,5) 2 3 кг↓	- 173,2) кг↑	- 22,3)	- 139,3) кг↑	- 18,7)
24-25 Гц	12,7 (11,8 - 431,3) кг↑	1,0 (0,9- 4,4) C3, C4	15,5 (8,1- 36,8) кг↑	1,1 (0,95 -3,7) C3, C4	7,4 (3,4- 23,7) кг↑	1,0 (0,72 -2,6) Fp1, Fp2 кг↓	7,7 (3,4- 25,2) кг↑	1,5 (1,4- 2,7) Fp1, Fp2 кг↓	9,5 (6,3- 51,1) кг↑	1,4 (1,0- 4,4)	15,5 (8,5- 37,8) кг↑	1,9 (1,3- 4,4)	8,1 (4,5- 30,1) кг↑	1,2 (0,7- 3,3) кг↓	1,3 (3,9- 26,9) кг↑	1,8 (1,5- 3,4) кг↓

Примечания для таблиц Приложения А 2., 3 и 4: * - - значимые различия ($p \leq 0,05$) показателей в группе исследования и КГ по Т критерию Вилкоксона; критерию хи-квадрат Пирсона; # - значимые различия ($p \leq 0,05$) показателей в 1-й и 2-й группах по Т критерию Вилкоксона; критерию хи-квадрат Пирсона; Ng Adr Ser Ser2 Ach Doph GAMC — значимые различия ($p \leq 0,05$, критерий Крускало-Уоллиса, парные сравнения - критерий Данна) уровней активности между показателем АСМ в диапазоне 0,5-1 Гц (нейроглиальной активности); АСМ в диапазоне 4-5 Гц (адренергической нейромедиаторной активности); АСМ в диапазоне 5-6 Гц и 24-25 Гц (серотонинергической нейромедиаторной активности); АСМ в диапазоне 6-7,5 Гц (холинергической нейромедиаторной активности); в диапазоне 11-12 Гц (дофаминергической нейромедиаторной активности); диапазоне 14-16 Гц (ГАМК-ергическая нейромедиаторная активность)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

Таблица 1 – Уровни показателей артериального кровотока по данным УЗ транскраниального доплерографического исследования сосудов в контрольной группе добровольцев

КГ	Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	Индекс пульсации справа (PI)	Индекс пульсации слева (PI)	Индекс циркуляторного сопротивления справа (IR)	Индекс циркуляторного сопротивления слева (IR)	Систоло-диастолическое соотношение справа (Vps / Vpd)	Систоло-диастолическое соотношение слева (Vps / Vpd)
Показатели	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)
СМА	96,8 (88-114) ^{ПА ОА}	98,9 (82,7-107,5) ^{ПА ОА}	0,84 (0,82-0,87) ^{ПМА}	0,81 (0,79-0,83) ^{ПМА}	0,55 (0,45-0,59)	0,45 (0,42-0,55)	2,21 (2,18-2,22)	2,2 (2,2-2,21)
ПМА	89 (70-111,8) ^{ПА ОА}	86,4 (73,6-97,5) ^{ПА ОА}	0,82 (0,78-0,85) ^{СМА ПА ОА}	0,92 (0,87-0,97) ^{СМА ПА ОА}	0,53 (0,47-0,55)	0,47 (0,45-0,55)	2,21 (2,2-2,23)	2,2 (2,18-2,21)
ПА	58,5 (52,7-67,2) ^{ПМА СМА}	58 (52,8-66) ^{ПМА СМА}	0,82 (0,79-0,85) ^{ПМА}	0,78 (0,74-0,82) ^{ПМА}	0,52 (0,5-0,55)	0,51 (0,48-0,55)	2,15 (2,13-2,17)	2,14 (2,13-2,18)
ОА	61,8 (46,5-70) ^{ПМА СМА}		0,77 (0,73-0,83) ^{ПМА}		0,48 (0,45-0,55)		2,18 (2,16-2,2)	

Примечания: СМА – среднемозговая артерия, ПМА – переднемозговая артерия, ПА – позвоночная артерия, ОА – основная (базальная) артерия. ^{СМА ПА ОА ПМА} – значимые различия с показателями в бассейнах СМА, ПМА, ПА и ОА

Таблица 2 – Динамика показателей УЗ транскраниального исследования сосудов у пациентов 1 ГИ

1 ГИ	Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	Индекс пульсации справа (PI)	Индекс пульсации слева (PI)	Индекс циркуляторного сопротивления справа (IR)	Индекс циркуляторного сопротивления слева (IR)	Систоло-диастолическое соотношение справа (Vps / Vpd)	Систоло-диастолическое соотношение слева (Vps / Vpd)
Показатели	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)
СМА	90 (68-100)	75 (67-85)	1,16 (0,8-1,17)	1,1 (0,85-1,4)	0,70(0,68-0,73)	0,70(0,69-0,73)	2,4 (2,1-2,7) ^{КГ}	2,5 (2,1-2,5) ^{КГ}
ПМА	63 (60-75)	60 (58-66)	1,1 (0,91-1,16)	1,2 (1,1-1,5)	0,57(0,55-0,62)	0,58(0,55-0,64)	2,6 (2,2-2,9) ^{КГ}	2,5 (2,4-3,1) ^{КГ}
ПА	43 (38-52)	55 (40-59) ^{КГ}	1,2 (0,97-1,5)	1,3 (0,85-2,0)	0,65(0,64-0,68)	0,67(0,65-0,69)	2,5 (2,0-3,0)	2,5 (2,2-2,6)
ОА	85 (43-105)		1,4 (0,86-1,9)		0,69(0,68-0,73)		3,1 (2,4-4,2)	

Таблица 3 – Динамика показателей УЗ транскраниального исследования сосудов у пациентов 2 ГИ

2 ГИ	Систолическая скорость кровотока справа Vps (D)	Систолическая скорость кровотока слева Vps (S)	Индекс пульсации справа (PI)	Индекс пульсации слева (PI)	Индекс циркуляторного сопротивления справа (IR)	Индекс циркуляторного сопротивления слева (IR)	Систоло-диастолическое соотношение справа (Vps / Vpd)	Систоло-диастолическое соотношение слева (Vps / Vpd)
Показатели	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)	Медиана (±ДИ 95%)
СМА	94 (78-106)	79 (77-85)	0,96 (0,8-1,2)	1,15 (0,85-1,4)	0,71(0,7-0,73)	0,69(0,68-0,73)	2,59 (2,3-3,2)	2,07 (1,9-2,4) кг2
ПМА	62 (56-73)	62 (61-69)	0,97 (0,91-1,0)	1,2 (1,1-1,4)	0,59(0,56-0,6)	0,6(0,57-0,62)	2,4 (2,3-3,17)	2,09 (1,6-3,33) кг1
ПА	62 (51-75)	62 (42-69) кг	1,2 (0,97-1,5)	1,3 (0,85-1,9)	0,6(0,58-0,66)	0,62(0,57-0,67)	2,2 (1,4-3,74) ^{кг}	2,6 (1,5-3,8)
ОА	87 (63-95)		1,3 (0,9-1,4)		0,69 (0,68-0,73)		2,4 (2,13-3,35)	

Примечания для ПРИЛОЖЕНИЯ Б, таблиц 2и 3: ^{кг} – отсутствие различий ($p > 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы (W-критерий Вилкоксона), ¹ – статистически значимое различие с показателями 2-й группы ($p < 0,05$ - W-критерий Вилкоксона. Двусторонняя критическая область)