

Зміни церебрального кровопостачання під впливом у хворих на гіпертонічну дисциркуляторну

Проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) має велике медико-соціальне значення, адже за останні 10 років темпи зростання ЦВЗ збільшилися вдвічі і посідають друге місце серед причин смертності. Найбільш поширеним є хронічне порушення мозкового кровообігу – дисциркуляторна енцефалопатія (ДЕ), що найчастіше зустрічається в осіб працездатного віку [1, 2].

Визнаним провідним етіологічним чинником церебральної мікроангіопатії, що лежить в основі ДЕ, є артеріальна гіпертензія [3-5]. Іншими найпоширенішими факторами розвитку ДЕ вважають атеросклероз великих і середніх мозкових судин, цукровий діабет, артеріальну гіпотензію, порушення венозного відтоку, підвищення в'язкості крові, серцеву недостатність, дисфункцію щитоподібної залози (ЩЗ) [6].

Після аварії на ЧАЕС у 1986 р. патологія ЩЗ посідає перше місце серед усіх ендокринопатій в Україні. За даними МОЗ України, за останні 5 років у нашій країні кількість хворих на дисфункцію ЩЗ збільшилась у 5 разів, 3,5 млн осіб перебувають на диспансерному обліку, 70% населення страждають на дефіцит йоду. Найбільш поширеною формою тиреоїдної дисфункції є гіпотиреоз, який спостерігають у 6% жінок та 2,5% чоловіків [7]. Гіпофункція ЩЗ потенціє серцево-судинні фактори ризику, насамперед атерогенну дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, порушення гемодинаміки, ендотеліальну дисфункцію, гіперкоагуляцію. Проявом ендотеліальної дисфункції у хворих на гіпотиреоз є ДЕ. Клінічні ознаки підсилюються при поєднанні ДЕ з артеріальною гіпертензією. Патологічні зміни, що формуються на всіх структурно-функціональних рівнях судинної системи мозку, спричиняють дефіцит локального мозкового кровотоку та енергії. У зв'язку з цим головним вектором лікування, окрім судинної, є нейропротекторна терапія.

У наш час велику увагу приділяють фармакологічним засобам, які забезпечують комплексний вплив, зокрема мають властивості мембранопротекції та антиоксидантної дії [8]. Серед них виділяють цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін), який належить до групи нуклеотидів та є незамінним попередником фосфотидилхоліну, головного фосфоліпіда усіх клітинних мембран, включаючи нейрональні мембрани [9]. Надзвичайно важливим є те, що цитиколін (Цераксон) має нейрометаболічний, нейромедіаторний, антиагрегантний ефекти [10, 11].

Експериментальні дані показують, що цитиколін здійснює плейотропний вплив при ішемії мозку. Перш за все, цитиколін збільшує ресинтез фосфоліпідів клітинної мембрани (мембранотропна дія), сприяє стабілізації та репарації мембран нейронів і їхніх органел, особливо мітохондрій. Крім

того, цитиколін сприяє відновленню й інших фосфоліпідів клітинних мембран, очевидно, шляхом зниження виділення арахідонової кислоти та запобігання активації фосфоліпази А2. Мембранотропний ефект препарату може бути пов'язаний з його здатністю до відновлення активності Na^+/K^+ -насосів [12]. Крім того, цитиколін може підвищувати рівень глутатіону й глутатіонредуктази й тим самим – активність антиоксидантної системи. Нейропротекторний ефект може бути пов'язаний зі зниженням викиду глутамату, що послаблює ішемічний каскад на його ранній стадії [13].

В експерименті, проведеному при спільному застосуванні цитиколіну й тромболітику, знижувалася смертність тварин порівняно з тромболітичною терапією, що продемонструвало здатність цитиколіну зменшувати реперфузійне пошкодження головного мозку [12, 13].

Для ефективного лікування судинних захворювань головного мозку принципово важливим є отримання детальної інформації про стан мозкової гемодинаміки і її регуляцію. Усі патологічні судинні процеси умовно поділяються на дві групи. До першої належать пошкодження, які викликають розвиток органічних змін стінки й просвіту судини і мають об'єктивні ультразвукові еквіваленти (стенозуючий і нестенозуючий атеросклероз, гіпертонічна ангіопатія та ін.), до другої групи – процеси, за яких розвиваються як органічні, так і функціональні ураження судинної системи, що не мають об'єктивних візуальних ультразвукових еквівалентів (функціональний та органічний вазоспазм, вазодилатація).

Таким чином, цитиколін завдяки вищевказаним властивостям посідає одне з провідних місць у лікуванні цереброваскулярних захворювань. Бракує досліджень щодо ефективності

застосування нейропротекторної терапії, зокрема цитиколіну, у лікуванні коморбідної патології – ДЕ у разі патології ЩЗ зі зниженою функціональною активністю (гіпотиреозом). Вивчення застосування нейропротекторної терапії у лікуванні хворих на гіпертонічну ДЕ (ГДЕ) та супутній гіпотиреоз дозволить оптимізувати лікувально-реабілітаційні програми для зазначеної групи пацієнтів.

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності лікування цитиколіном хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз шляхом оцінки показників церебральної гемодинаміки.

Матеріали та методи

Проведено клініко-неврологічне обстеження 60 хворих, серед яких:

– перша група (основна) – 30 пацієнтів (середній вік – $60,9 \pm 1,1$; жінок – 29, чоловіків – 1) з ГДЕ та супутнім гіпотиреозом, яким додатково до базисного (стандартного) лікування був призначений цитиколін (Цераксон);

– друга група (порівняння) – 30 пацієнтів (середній вік – $61 \pm 1,1$; жінок – 28, чоловіків – 2) з ГДЕ та супутнім гіпотиреозом, яким проводилося лише базисне лікування.

Цитиколін (Цераксон) призначався у дозі 500 мг в 100 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу 10 днів, а потім по 500 мг у таблетках протягом місяця.

Органічні й функціональні зміни в інтра- та екстракраніальних судинах у обстежуваних хворих досліджували за допомогою УЗ-дуплексної доплерографії зі спектральним аналізом сигналів. За допомогою спектрального аналізу доплерівських сигналів вивчали середню пікову систолічну швидкість кровообігу (V_{ps}), діастолічну швидкість кровообігу (V_{ed}), індекс периферичного



О.Є. Коваленко

опору, RI – resistive index) та пульсаційний індекс (PI – pulsatility index). За отриманими даними оцінювали діапазон функціональних можливостей артеріального русла головного мозку, ступінь вираженості розладів, цереброваскулярну реактивність та функціональну забезпеченість регуляції мозкового кровообігу.

Для оцінки стану церебральної гемодинаміки додатково застосовувалася комп'ютерна реоенцефалографія (КРЕГ). КРЕГ, як відомо, дозволяє непрямо отримати інформацію щодо об'єму кровонаповнення судин мозку, стану тону судин різного калібру, зокрема мікроциркуляторного русла, ступінь змін їхньої еластичності, мозкового судинного опору та венозного відтоку. Використовувалася стандартна методика накладання електродів – у фронтотемпальному (FM) та окципітотемпальному (OM) відведеннях.

Отримані показники були оброблені за допомогою програми Statistica 6.0 із застосуванням параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Як було попередньо нами визначено, у хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз мали місце гемодинамічні зміни у вигляді порушень кровопостачання

Таблиця 1. Показники кровотоку по магістральним артеріям у хворих на ГДЕ та гіпотиреоз при застосуванні базисного лікування та цитиколіну (основна група, n=30)

Лікування		Загальна сонна		Внутрішня сонна		Середня мозкова		Хребтова (V4)		Хребтова (V1-V3)		Базиллярна	
		до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після
V_{ps} , см/с	права	79,70±3,25	68,37±1,67*	64,77±3,07	61,20±0,63	99,60±5,26	100,93±3,32	43,43±0,64	58,53±2,73**	38,43±0,86	33,00±1,80*	63,93±3,82	
	ліва	71,50±3,36	73,37±2,77	65,93±2,01	62,17±0,64	98,90±4,54	98,43±2,60	42,63±0,61	57,33±2,41**	39,50±0,91	34,93±1,37*		63,03±3,22
V_{ed} , мл/хв	права	20,73±0,91	20,77±0,81	28,93±1,53	25,43±0,49*	43,83±3,64	45,03±2,25	14,13±0,47	28,70±1,78**	12,53±0,57	10,77±0,40*	30,07±1,79	
	ліва	20,05±1,41	21,87±0,99	28,60±2,53	25,50±0,48	51,77±5,21	44,73±2,22	13,27±0,63	28,07±1,50**	14,03±0,62	11,43±0,38*		28,13±1,89
RI	права	0,70±0,01	0,70±0,01			0,58±0,01	0,56±0,01	0,66±0,01	0,53±0,01**	0,66±0,01	0,65±0,01	0,57±0,01	0,55±0,01
	ліва	0,70±0,01	0,70±0,01			0,61±0,06	0,56±0,01	0,67±0,01	0,52±0,01**	0,62±0,01	0,65±0,01*		
PI	права					2,18±0,13	1,79±0,14*						
	ліва					2,11±0,13	1,75±0,13*						

* Достовірні різниця ($p < 0,05$) між показниками обох груп.

** Достовірні різниця ($p < 0,001$) між показниками обох груп.

та клінічної медицини ДУС, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

нейропротекторної терапії цитиколіном енцефалопатію та супутній гіпотиреоз

Таблиця 2. Показники кровотоку по магістральним артеріям у хворих на ГДЕ та гіпотиреоз при застосуванні базисного лікування (контрольна група, n=30)

Лікування	Загальна сонна		Внутрішня сонна		Середня мозкова		Хребтова (V4)		Хребтова (V1-V3)		Базиллярна		
	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	до	після	
Vps, см/с	права	77,33±3,34	65,60±1,74*	65,43±3,32	63,67±2,19	100,07±5,76	99,33±3,48	63,63±3,63	62,43±3,30	37,67±1,88	33,20±1,28*	70,73±4,16	66,87±3,86
	ліва	74,20±3,87	68,43±3,03	68,90±3,99	67,07±2,58	105,93±5,43	97,67±3,72	62,63±3,36	59,93±3,05	39,73±1,81	35,07±1,59*		
Ved, мл/хв	права	20,63±0,86	20,90±0,71	25,63±1,35	24,63±1,56	42,87±3,77	44,23±2,12	29,83±1,66	28,30±1,80	11,77±0,54	12,30±0,54	30,23±1,96	29,90±1,93
	ліва	21,36±1,37	22,10±1,04	25,70±1,52	27,43±1,36	54,03±5,45	45,37±2,51	27,43±1,86	26,87±1,76	14,77±0,81	13,93±0,85		
RI	права	0,69±0,01	0,66±0,01*			0,57±0,01	0,56±0,01	0,54±0,01	0,53±0,01	0,63±0,01	0,62±0,01	0,58±0,01	0,55±0,01
	ліва	0,70±0,01	0,67±0,01*			0,57±0,01	0,56±0,01	0,55±0,01	0,52±0,01*	0,61±0,01	0,62±0,01		
PI	права					2,04±0,14	2,35±0,76						
	ліва					1,93±0,13	2,24±0,70						

* Достовірна різниця (p<0,05) між показниками обох груп.

головного мозку як судинами каротидного, так і вертебрально-базиллярного басейнів, що виявлялось у зниженні церебральної реактивності в загальній сонній, середній мозковій та хребтових артеріях, і було одним з обґрунтувань вибору лікування [15, 16]. Після проведеного лікування у обстежених хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз із застосуванням базисної терапії та цитиколіну (Цераксону) спостерігалось достовірне покращення як систолічної, так і діастолічної швидкостей кровообігу (Vps) в артеріях каротидного і вертебрально-базиллярного басейнів (від p<0,05 до p<0,001 у різних судинах). Достовірні позитивні зміни стосувалися й індексу периферичного опору (RI) — після лікування покращився (p<0,001) у хребтових артеріях двобічно на рівні V4 та V1-V3. Пульсацийний індекс (PI) достовірно покращився після лікування в обох середніх мозкових артеріях (p<0,05), що представлено в таблиці 1.

При застосуванні базисного лікування у хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз (контрольна група) позитивні гемодинамічні зміни церебрального кровопостачання спостерігалися

з меншою достовірністю, ніж у хворих основної групи, що представлено в таблиці 2.

Таким чином, доведено, що завдяки застосуванню цитиколіну (Цераксону) у лікуванні хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз поліпшується кровозабезпечення головного мозку, переважно за рахунок покращення еластичності судинної стінки та зниження периферичного опору судин.

Беручи до уваги міжпівкульну особливість впливу ноотропних та вазоактивних препаратів на мозковий кровообіг [14], аналіз показників КРЕГ у хворих, які приймали цитиколін, показав, що у фронтостойдальних відведеннях мало місце достовірне зниження (p<0,001) тонуусу артерій в обох півкулях головного мозку й покращення венозного відтоку в лівій півкулі. В окципітостойдальних відведеннях достовірно покращилося пульсове артеріальне кровонаповнення в лівій півкулі головного мозку й венозний відтік у правій півкулі (p<0,05), знизився до того підвищений тонуус артерій в обох півкулях головного мозку (p<0,001) (табл. 3, 4).

Аналіз показників КРЕГ у хворих, які приймали базисне лікування в

Таблиця 3. Характеристика показників реоенцефалографії у фронтостойдальних відведеннях у хворих на ГДЕ та гіпотиреоз при застосуванні базисного лікування й цитиколіну (основна група, n=30)

Показники	Справа			Зліва		
	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P
Пульсове артеріальне кровонаповнення PI (б/р)	0,85±0,07	0,79±0,04	p>0,05	0,67±0,04	0,73±0,03	p>0,05
Еластичність магістральних артерій t (с)	0,16±0,002	0,16±0,002	p>0,05	0,15±0,001	0,16±0,002	p>0,05
Тонус артерій ПТК (б/р)	22,52±1,65	14,79±0,62	p<0,001	24,73±1,39	14,71±0,57	p<0,001
Венозний відтік (б/р)	0,49±0,03	0,55±0,02	p>0,05	0,49±0,02	0,58±0,03	p<0,001

Таблиця 4. Характеристика показників реоенцефалографії в окципітостойдальних відведеннях у хворих на ГДЕ та гіпотиреоз при застосуванні базисного лікування й цитиколіну (основна група, n=30)

Показники	Справа			Зліва		
	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P
Пульсове артеріальне кровонаповнення PI (б/р)	0,63±0,05	0,72±0,04	p>0,05	0,54±0,04	0,67±0,02	p<0,05
Еластичність магістральних артерій t (с)	0,16±0,002	0,16±0,001	p>0,05	0,15±0,002	0,16±0,001	p>0,05
Тонус артерій ПТК (б/р)	25,03±0,79	13,67±0,52	p<0,001	26,18±0,84	12,76±0,60	p<0,001
Венозний відтік (б/р)	0,50±0,02	0,58±0,02	p<0,05	0,61±0,04	0,63±0,02	p>0,05

Таблиця 5. Характеристика показників реоенцефалографії у фронтостойдальних відведеннях у хворих на ГДЕ та гіпотиреоз при застосуванні базисного лікування (контрольна група, n=30)

Показники	Справа			Зліва		
	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P
Пульсове артеріальне кровонаповнення PI (б/р)	0,79±0,05	0,75±0,03	p>0,05	0,68±0,05	0,65±0,05	p>0,05
Еластичність магістральних артерій t (с)	0,16±0,001	0,16±0,001	p>0,05	0,15±0,004	0,16±0,002	p>0,05
Тонус артерій ПТК (б/р)	26,79±0,80	25,12±1,00	p>0,05	27,47±0,68	22,46±0,89	p<0,05
Венозний відтік (б/р)	0,51±0,04	0,52±0,03	p>0,05	0,52±0,02	0,55±0,03	p>0,05

Таблиця 6. Характеристика показників реоенцефалографії в окципітостойдальних відведеннях у хворих на ГДЕ та гіпотиреоз при застосуванні базисного лікування (контрольна група, n=30)

Показники	Справа			Зліва		
	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P
Пульсове артеріальне кровонаповнення PI (б/р)	0,65±0,04	0,69±0,04	p>0,05	0,53±0,04	0,55±0,03	p>0,05
Еластичність магістральних артерій t (с)	0,16±0,002	0,16±0,002	p>0,05	0,15±0,002	0,15±0,002	p>0,05
Тонус артерій ПТК (б/р)	24,71±0,75	23,05±0,46	p>0,05	25,63±0,81	20,50±1,39	p<0,05
Венозний відтік (б/р)	0,50±0,02	0,52±0,02	p>0,05	0,63±0,03	0,63±0,02	p>0,05

фронтостойдальних та в окципітостойдальних відведеннях, показав лише достовірне зниження (p<0,05) підвищеного тонуусу артерій у лівій півкулі головного мозку (табл. 5, 6).

Таким чином, за даними КРЕГ, включення до базисної терапії цитиколіну у хворих на ГДЕ та супутній гіпотиреоз зумовлює достовірне покращення мозкового кровообігу за рахунок зниження тонуусу мозкових судин в каротидному та вертебрально-базиллярному басейнах, покращення венозного відтоку, на відміну від хворих, яким було застосоване тільки базисне лікування.

Висновки

Допплерографічні та реоенцефалографічні показники стану церебральної гемодинаміки свідчать, що включення до комплексу базисного лікування хворих на гіпертонічну ДЭ із супутнім гіпотиреозом нейропротекторної терапії, а саме цитиколіну (Цераксону), поліпшує показники мозкового кровообігу. Це, вірогідно, слід пов'язати з покращенням функції ендотелію та центральних регуляторних механізмів кровообігу, що розкриває шляхи подальших досліджень, а зазначений

комплексний лікувально-реабілітаційний підхід заслуговує на широке застосування в клінічній практиці.

Література

1. Камчатнов Л.Р. Дисциркуляторная энцефалопатия // Здоров'я України. — 2006. — № 19 (152). — С. 26-27.
2. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // Нейро News. — 2008. — № 3. — С. 76-78.
3. Бархатов Д.Ю., Глютова Н.А., Коновалов Р.Н., Федін П.А., Гурьев М.Н., Танашян М.М. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Международный неврологический журнал. — 2011. — № 7 (45). — С. 37-42.
4. Paglieri C., Bisbocci D., DiTullio M.A. et al. Arterial hypertension: a cause of cognitive impairment and of vascular dementia. Clin. Exp. Hypertens. 2004; 26: 277-285.
5. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению дисциркуляторной энцефалопатии //

Международный неврологический журнал. — 2012. — № 1 (47). — С. 117-124.

6. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. — 6-е изд. — М.: Мед-пресс-информ, 2008. — 1080 с.
7. Мігченко О.І., Романов В.Ю., Логвиненко А.О., Гвоздик М.В., Чуласька І.В. Серцево-судинний ризик на тлі дисфункції щитоподібної залози // Здоров'я України. — 2012. — № 20 (297). — С. 27-29.
8. Виничук С.М. Новые возможности патогенетической коррекции ишемических повреждений ткани головного мозга: взгляд и проблему / С.М. Виничук // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 2 (70). — С. 5-9.
9. Островая Т.В. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины / Т.В. Островая, В.И. Черный // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 2 (9). — С. 48-52.
10. Клинуненко Е.Н. Нейропротекция: настоящее и будущее / Е.Н. Клинуненко, Е.А. Емельянова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2008. — Т. 4, № 1. — С. 328 с.
11. Adibhatla R.M. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher // Neurochem. Res. — 2005. — № 1 (30). — P. 15-23.
12. Secades J., Lorenzo J. Citicoline: Pharmacological and Clinical Review, 2006 Update Methods Find ExpClinPharmacol 2006, 27 (Suppl. B): P. 1-56.
13. Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитиколіном в остром периоде церебрального инсульта // Врач. — 2007. — № 12. — С. 25-28.
14. Кузнецова С.М. Кардиоэмболический инсульт: патогенез, клиника, терапия / С.М. Кузнецова // Здоров'я України. — 2012. — № 7 (284). — С. 32-33.
15. Коваленко О.Е., Литвин О.В. Особенности церебральной гемодинамики у хворих на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію та супутній гіпотиреоз // Журнал «Сімейна медицина». — 2013. — № 2. — С. 15-18.
16. Коваленко О.Е., Литвин О.В. Особенности мозгового кровообігу у хворих з гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією та супутнім гіпотиреозом // Збірник наукових праць НМА-ПО імені П.Л. Шупика. — К.: 2012. — Вып. 21. — Кн. 3. — С. 83-87.