



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

МЕКСИДОЛ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ПО МАТЕРИАЛАМ II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ОЛИМПИАДЫ

Приложение 1 к журналу
«Бюллетень экспериментальной биологии и медицины»
за 2012 год

Москва
Издательство РАМН
2012

УДК 615
ББК 5281
М46

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Председатель:

Середин С.Б. — профессор, д.м.н., академик РАН и РАМН,
директор НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН

Ответственный секретарь:

Незнамов Г.Г. — профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН

Члены экспертного совета:

Воронина Т.А. — профессор, д.м.н.,
зав. лабораторией психофармакологии
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН
Стаховская Л.В. — профессор, д.м.н., кафедра
фундаментальной и клинической неврологии
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Федин А.И. — профессор, академик РАЕН и
Американской академии неврологии,
руководитель Российского центра
нейрореабилитации и эпилепсии
Румянцева С.А. — профессор, д.м.н., кафедра
неврологии факультета усовершенствования врачей
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Гехт А.Б. — профессор, д.м.н., кафедра
неврологии и нейрохирургии Российского
национального исследовательского медицинского
университета им. Н.И. Пирогова, председатель
Европейского совета по эпилепсии
Авакян Г.Н. — профессор, д.м.н., председатель
Противоэпилептической лиги России
Пиравов М.А. — профессор, д. м. н.,
член-корр. РАМН, зам. директора Научного
центра неврологии РАМН, руководитель
отделения нейрореанимации
Танашян М.М. — профессор, д.м.н., зам. директора
Научного центра неврологии РАМН, руководитель
отделения ангионеврологии
Бойко А.Н. — профессор, д.м.н., главный невролог
Департамента здравоохранения г. Москвы,
руководитель Московского городского центра
рассеянного склероза

Еременко А.А. — профессор, д.м.н., зав. отделением
кардиореанимации и интенсивной терапии
Российского научного центра хирургии РАМН
Кузенкова Л.М. — профессор, д.м.н., руководитель
отделения психоневрологии Научного центра
здоровья детей РАМН
Егоров Е.А. — профессор, академик РАЕН,
РАМТН, д.м.н., зав. кафедрой офтальмологии
лечебного факультета Российского национального
исследовательского медицинского университета
им. Н.И. Пирогова
Майчук Ю.Ф. — профессор, д.м.н., Московский
НИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Луцкий М.А. — профессор, д.м.н., главный невролог
Центрального федерального округа
Скоромец А.А. — профессор, академик РАМН,
д.м.н., главный невролог г. Санкт-Петербурга,
зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии
Государственного медицинского университета
им. И.П. Павлова
Волчегорский И.А. — профессор, д.м.н.,
зав. кафедрой фармакологии Челябинской
государственной медицинской академии
Акшулаков С.К. — профессор, д.м.н., директор
Республиканского научного центра нейрохирургии,
Республика Казахстан
Каменова С.У. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой
неврологии Алмаатинского государственного
института усовершенствования врачей, главный
невролог г. Алматы, Республика Казахстан
Кузнецова С.М. — профессор, д.м.н., директор
Украинского гериатрического реабилитационного
центра, Институт геронтологии АМН Украины

М46 Мексидол в клинике и эксперименте (по материалам II Научно-практической олимпиады).
Приложение 1 к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2012 год.
М.: Издательство РАМН, 2012. 272 с.
ISBN 978-5-7901-0113-7

ISBN 978-5-7901-0113-7
© Издательство РАМН, 2012

ТЕРАПИЯ

ПОКАЗАТЕЛИ ЭЭГ И ВРС У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ НАДСЕГМЕНТАРНЫХ ОТДЕЛОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА

Л.П.Ворсин

МУЗ Шпаковская ЦРБ, г. Михайловск

В результате приема мексидола у больных с дисфункцией надсегментарных отделов вегетативной нервной системы нейрофизиологически отображены тенденции: оптимизации мощности церебральных ритмов и повышения степени доминирования мягких парасимпатических влияний над жесткими симпатическими. Синхронность перечисленных электрофизиологических показателей доказывает их взаимосвязанность.

Ключевые слова: мексидол, надсегментарные отделы, вегетативная нервная система, церебральный ритм, электрическая активность головного мозга

Дисфункции надсегментарных отделов (ДНО) ВНС, преимущественно в форме синдрома вегетосудистой дистонии (ВСД), распространены крайне широко [4]. Изменения вегетативной регуляции способствуют масштабным изменениям на органном и системном уровнях [2]. Приводятся данные о возможном нарушении окислительно-восстановительных процессов в клетках таламолимбико-ретикулярного комплекса при расстройствах надсегментарных отделов ВНС [3,5]. В связи с этим и с учетом основных эффектов мексидола представляется обоснованным применение этого препарата при лечении расстройств из ряда ВСД. Также представляется интересным изучить показатели вегетативного обеспечения [10] и электрической активности головного мозга [6,8] у лиц с синдромами ДНО ВНС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 50 человек в возрасте 25-42 года (5 мужчин, средний возраст $27.0 \pm$

2.4 года и 45 женщин, средний возраст 24.0 ± 3.2 года) с синдромами ДНО ВНС в виде ВСД. Диагноз ВСД был выставлен в соответствии со Стандартом (протоколом) обследования и лечения кардиологической патологии, рекомендованным Министерством здравоохранения Ставропольского края. ДНО ВНС имело 2 клинические формы: вегетативно-эмоциональный синдром конституционального характера диагностировался у 25 человек, психофизиологическая ВСД — также у 25 человек.

Критерии включения в исследование:

- информированное согласие пациента;
- диагноз ВСД;
- отсутствие приёма психоактивных препаратов.

Критерии исключения из исследования:

- наличие сопутствующего соматического заболевания;
- наличие сопутствующего нервно-психического заболевания;
- признаки недостаточного социального комплайенса;
- отказ от участия в исследовании.

Контрольную группу составили 50 человек здоровых добровольцев в возрасте 26-45 лет (10

Адрес для корреспонденции: bzhezinsky@rambler.ru.
Ворсин Л.П.

мужчин и 40 женщин). По возрасту контрольная группа распределилась следующим образом: 25-35 лет — 30 человек (60%), 35-45 лет — 20 человек (40%).

Определение функционального состояния ВНС проводили методом анализа вариабельности ритма сердца (ВРС). Выполнялись на аппарате «Поли-Спектр-3» (программа анализа «Поли-Спектр», «НейроСофт»). Показатели ВРС анализировали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по электростимуляции и электрофизиологии [13].

Определяли следующие наиболее объективные показатели ВРС [10].

1) временные показатели:

- SDNN — среднее квадратичное отклонение (стандартное отклонение всех $R-R$ интервалов, σ , СКО, CLV, SDRR) — интегральный показатель, преимущественно отражающий суммарный эффект влияния на синусовый узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС;
- $rMSSD$ (квадратный корень суммы разностей последовательных $R-R$ интервалов) — аналог показателя SDNN;
- $pNN50$ — процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более чем на 50 мс;

2) спектральные показатели:

- HF (мощность волн высокой частоты в диапазоне 0.4-0.15 Гц) — отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга;
- LF (мощность волн низкой частоты в диапазоне 0.15-0.04 Гц) — отражает активность симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного);
- VLF (мощность волн очень низкой частоты в диапазоне 0.0400-0.0033 Гц) — отражает активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечного ритма;
- LF/HF (коэффициент вагосимпатического баланса) — отношение мощности волн низкой частоты (LF) к мощности волн высокой частоты (HF).

Регистрацию и анализ ЭЭГ проводили по общепринятой в клинической электроэнцефалографии методике. ЭЭГ записывали на анализаторе электрической активности мозга с топографическим картированием «Энцефалан-131-01» версия 4.2 («Медиком ЛТД»). Процедура исследования

включала запись фоновой ЭЭГ (или ЭЭГ покоя) и запись ЭЭГ (19 каналов, полоса пропускания 0.3-30.0 Гц, частота дискретизации 125 Гц) при функциональных нагрузках: открывание и закрытие глаз, ритмическое звуковое раздражение 6 Гц, ритмическое световое раздражение в диапазоне 3-25 Гц, гипервентиляция трижды в течение 2 мин. Калибровочный сигнал составлял 50 мкВ, скорость записи — 3 см/с. Электроды располагались по международной схеме «10-20», ЭЭГ регистрировали монополярно с объединенным ушным электродом.

Мексидол назначали по 2 мл (100 мг) внутримышечно в течение 10 дней, затем по 1 табл. (125 мг) 2 раза в день в течение 30 дней [5].

Результаты исследований подвергали вариационно-статистической обработке [12] с использованием описательной статистики. Вычисляли критерий t Стьюдента, различия считали статистически достоверными при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных с ДНО ВНС отмечалась тенденция к доминированию симпатического отдела ВНС (табл. 1) в виде тенденции к снижению показателей HF (мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в %) при одновременном достоверном повышении показателей VLF и LF (мощность спектров низко- и сверхнизкочастотного компонентов вариабельности, % от суммарной мощности колебаний), однако не у всех больных, а лишь у 39 человек (79%). У оставшихся 11 человек (21%) наблюдалась нормоваготония.

У больных с ДНО ВНС на фоне панической атаки у 40 человек (80% от общего числа исследуемых) имели место признаки доминирования симпатического отдела (табл. 1) в виде:

- выраженного снижения показателей SDNN;
- умеренного снижения показателей $pNN50$;
- умеренного повышения показателей $rMSSD$.

У оставшихся в группе наблюдения 20 человек, как и в случае со спектральным анализом, отмечалась нормоваготония.

В контрольной группе при оценке показателей спектрального анализа ВРС и временного анализа можно было говорить о балансе отделов ВНС с преобладанием вагонормотонии в 100% случаев.

По результатам спектрального анализа ВРС показано, что в группе наблюдения у пациентов с ДНО ВНС отмечаются признаки повышения влияния симпатической нервной системы. Аналогичные результаты получены при анализе вре-

Таблица 1. Средние значения показателей ВРС после лечения ($M \pm m$)

| Показатель | Контрольная группа | | Пациенты с ДНО ВНС | |
|----------------------|--------------------|----------------|--------------------|-----------------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| HF, мс ² | 988.69±173.68 | 988.92±179.30 | 610.04±99.05* | 1617.68±35.00 ⁺ |
| LF, мс ² | 1084.39±238.89 | 1069.60±225.24 | 1675.0±148.0* | 1287.08±122.77 |
| VLF, мс ² | 946.37±94.05 | 948.21±93.66 | 2392.38±132.17** | 1601.39±122.97 ⁺ |
| LF/HF | 1.11±0.25 | 1.10±0.24 | 2.83±0.58 | 0.84±0.24 ⁺ |
| SDNN, мс | 67.39±3.85 | 67.92±3.96 | 55.60±2.50* | 72.89±3.20 ⁺ |
| RMSSD, мс | 54.78±8.70 | 54.21±8.52 | 40.39±2.92* | 54.45±5.11 |
| pNN50, % | 31.16±5.66 | 31.57±4.56 | 23.51±3.51 | 32.08±3.29 |

Примечание. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ по сравнению с контрольной группой; ⁺ $p < 0.05$ по сравнению с данными до лечения.

менных показателей ВРС: у пациентов с ДНО ВНС преобладали симпатические показатели.

В связи с вышеизложенным представлялось логичным найти еще подтверждения взаимосвязи надсегментарных отделов ВНС и показателей функционирования ЦНС. Объективным и экономически целесообразным методом для этой цели является метод определения суммарной электрической активности мозга с помощью электроэнцефалографа.

Выявлено, что в группе больных с ДНО ВНС индекс мощности патологических волн θ - и δ -диапазонов был почти в 1.5 раза выше, чем в группе контроля (табл. 2). Индекс мощности нормальных α -волн, наоборот, был в 1.2 раза ниже, чем в контрольной группе. Это свидетельствует об имеющихся место нейродинамических нарушениях, сопутствующих патологии надсегментарных отделов ВНС.

Корреляционный анализ позволил установить наличие обратной связи между показателем VLF ВРС больных с ДНО ВНС и величиной индекса

мощности их α -ритма ($r = -0.54$; $p < 0.05$). Кроме того, между LF в группе наблюдения и величиной индекса мощности β -ритма выявлена статистически значимая отрицательная связь ($r = -0.27$; $p < 0.05$).

Корреляционный анализ свидетельствует о том, что усиление симпатикотонии ослабляет мощность α - и β -активности ЭЭГ.

Между уровнем LF и величиной индекса мощности θ - и δ -ритмов отмечены выраженные прямые корреляции (0.60 и 0.56 соответственно при $p < 0.05$). Это может указывать на то, что наличие симпатикотонии достоверно усиливает мощность медленно-волновой активности на ЭЭГ.

При визуальном качественном анализе ЭЭГ-изменения у больных с ДНО ВНС (при отчетливом преобладании симпатической вегетативной регуляции над парасимпатической) в основном характеризовались тенденцией к гиперсинхронизации базового ритма либо дизритмией со вспышками генерализованных билатерально-синхронных медленных волн.

Таблица 2. Индекс мощности до и после лечения ($M \pm m$)

| Показатель ЭЭГ | Контрольная группа | | Группа наблюдения | |
|----------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------|
| | первое тестирование | второе тестирование | до лечения | после лечения |
| α -Ритм | 67.68±11.41 | 67.62±11.44 | 55.90±18.4 | 58.42±18.7 |
| β -Ритм | 12.255±3.63 | 12.52±3.59 | 13.58±5.47 | 14.78±7.41 |
| θ -Ритм | 9.14±4.88 | 9.11±4.81 | 14.39±7.89 | 13.35±9.16 |
| δ -Ритм | 10.66±4.93 | 10.62±4.88 | 14.94±7.73 | 14.94±7.73 |

Таким образом, можно предположить, что наличие ДНО ВНС при активации симпатического звена ВНС определяет тенденцию к гиперсинхронизации основного ритма ЭЭГ.

При анализе спектральных и временных показателей ВСР у больных с ДНО ВНС после курса мексидола отмечена тенденция к уменьшению значений показателей, отражающих симпатическое доминирование, и увеличению показателей, характеризующих парасимпатическое доминирование (табл. 1). Косвенно свидетельствуют о тенденции к снижению симпатической активности и повышению роли парасимпатического отдела в вегетативном обеспечении функций в группе больных с ВСД на фоне панических атак повышение показателя HF и снижение показателей LF, VLF и LF/HF. Среди временных характеристик показательны при этом значения rMSSD (в 1.35 раза выше, чем до лечения, и практически равен rMSSD в контрольной группе) и pNN50 (в 1.39 раза выше, чем до лечения, и практически равен pNN50 в контрольной группе). А показатель SDNN после курса лечения превысил показатель до лечения в 1.3 раза и даже незначительно превысил SDNN в контрольной группе. Таким образом, показатели rMSSD и pNN50 у больных с ВСД после курса лечения обнаруживают тенденцию к нормотоническим, а показатель SDNN — даже к ваготоническим (по сравнению с имеющимися данными литературы и результатами сравнения с контрольной группой).

Оценивая итоги состояния ВНС в контрольной группе после курса энтеросорбента, можно сделать вывод о сохраняющейся в ней нормотонии с балансом отделов ВНС.

При повторном тестировании ЭЭГ в контрольной группе показатели индекса мощности основных церебральных волн не претерпели существенных изменений и остались на прежнем уровне (табл. 2). В группе больных с ДНО ВНС индекс мощности патологических волн θ - и δ -диапазонов после лечения остался практически на прежнем уровне, обнаружена лишь тенденция к увеличению представительства нормальных α - и β -волн (табл. 2).

В ходе исследований нейродинамической активности головного мозга, проведенных после курса лечения в группе наблюдения, установлено, что:

1. Нормальная картина БЭАГМ зарегистрирована у 14 человек (28%), принимавших мексидол, что значительно больше, чем до лечения. При этом доминировал α - или β -ритм с сохраненными зональными различиями и нормальными амплитудными значениями (α -ритм — 60-100

мкВ, β -ритм — 25-30 мкВ). Функциональные пробы вызывали хорошую реакцию активации (десинхронизации). Все эти испытуемые относились к группе с преобладанием парасимпатической регуляции по данным ВСР.

2. У 18 человек (36%), принимавших мексидол, изменения на ЭЭГ были в виде диффузной дезорганизации полиморфного характера, т.е. дизритмии. Она характеризовалась полиморфной α -, β - и θ -активностью с амплитудой не более 40-50 мкВ. Отмечалось характерное ослабление α -волн с появлением низкоамплитудных β -волн в лобной и теменной областях, которые наслаивались на α - или θ -волны. Другими словами, изменения ЭЭГ в этой группе характеризовались уменьшением количества α -волн и увеличением компоненты низкоамплитудных быстрых волн, а также уменьшением периода α -волн, увеличением количества θ - и δ -волн. Отмечался сдвиг частотного спектра в сторону медленных волн — индекс мощности θ -волн доходил до 20-25%, δ -волн — до 25-30%. Имела место сглаженность регионарных различий ритмики и снижение реактивности на все виды функциональных проб.

3. У 14 человек (28%), принимавших мексидол, ЭЭГ-паттерн характеризовался тенденцией к гиперсинхронизации основного ритма при сохранении условно-нормальных частотно-амплитудных характеристик — доминирование α -ритма с амплитудой до 100 мкВ, β -ритм с амплитудой до 20-30 мкВ. Амплитуда медленных волн не превышала амплитуду фона. При этом наблюдался некоторый сдвиг частотного спектра в сторону медленных волн в виде нарастания индекса мощности θ -ритма до 10-15%, δ -ритма — до 15-20%. Это отличает данный паттерн (после терапии) от паттерна предыдущей серии опытов (до лечения), где вышеуказанные параметры были на 5-10% ниже. Данный факт расценивается нами как косвенное свидетельство вовлеченности (и даже, вероятно, активации) именно надсегментарных отделов ВНС в ответ на терапевтические воздействия мексидола.

4. У 4 человек (8%), принимавших мексидол, фоновая ЭЭГ имела характеристики, казалось бы, присущие пациентам контрольной группы, однако при методической провокации (функциональная проба — гипервентиляция) отмечались вспышки, а также периоды генерализованных билатерально-синхронных волн в диапазоне δ - и θ -частот (пароксизмальная активность). Амплитуда вспышек достигала 250-350 мкВ. Общее количество медленных волн было увеличено по сравнению с предыдущей серией опытов — индекс мощности θ - и δ -волн увеличился до 30-35%.

Представителей этого типа паттерна ЭЭГ, чья нейродинамическая картина была неблагополучной, после проведенной терапии стало меньше почти в 2 раза. Однако у пациентов с оставшейся пароксизмальной активностью по-прежнему доминировали признаки симпатической вегетативной иннервации [1].

По данным корреляционного анализа, после курса мексидола регистрировалась положительная корреляция между показателем LF и мощностью β -ритма ($r=0.41$, $p<0.05$). Связь расценивалась как заметная. До лечения регистрировалась зависимость с противоположным знаком ($r=-0.27$, $p<0.05$). Также отмечалась положительная корреляция между показателем LF и мощностью δ -ритма ($r=0.50$, $p<0.05$). Связь расценивалась как выраженная. И снова подобная зависимость ($r=0.56$, $p<0.05$) была зарегистрирована у всех больных до лечения. Тем не менее факт явного улучшения паттерна ЭЭГ на фоне нормализации показателей ВРС уже свидетельствует об эффективности проведенного лечения.

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования объективизировали снижение напряженности симпатического отдела ВНС при ДНО ВНС после приёма мексидола, а также десинхронизацию электрической активности головного мозга.

В результате приема мексидола у больных с ДНО ВНС нейрофизиологически отображены тенденции оптимизации мощности церебральных

ритмов и повышения степени доминирования мягких парасимпатических влияний над жесткими симпатическими [7]. Синхронность перечисленных электрофизиологических показателей ЦНС доказывает их взаимосвязанность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса. М., 2003.
2. Вегетативные расстройства / Под ред. А.М.Вейна. М., 1998.
3. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. М., 2007.
4. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова М.Н. Заболевания вегетативной нервной системы. М., 1991.
5. Воронина Т.А. // Фарматека. 2009. № 6. С. 35-38.
6. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. М., 2000.
7. Данилов Г.Е., Брындина И.Г., Исакова Л.С. и др. // Арх. клин. и экспер. мед. 2000. Т. 9, № 1. С. 71-74.
8. Заболотных В.А., Поворинский А.Г. Практический курс классической клинической электроэнцефалографии. СПб., 1998.
9. Клименко В.М., Цикунов С.Г. // Институт экспериментальной медицины на рубеже тысячелетий. Достижения в области биологии и медицины: Сб. науч. тр. СПб., 2000. С. 38-66.
10. Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Чабан Т.И. // Вестн. аритмол. 2000. № 16. С. 17-19.
11. Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса / Под ред. Е.В.Науменко. Новосибирск, 1990.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2002.
13. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. // Br. Heart J. 1994. Vol. 71. P. 1-2.