

ТИПИ РЕАКЦІЙ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА ЗОВНІШНІ СТИМУЛИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Цереброваскулярні захворювання, одним з найпоширеніших видів яких є церебральний атеросклероз (ЦА), з його наслідками у вигляді гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), в різному ступені вираженості виявляються у переважній більшості населення розвинених країн світу у старшому і похилому віці [1—3]. Холестеринова теорія ЦА, з урахуванням значення ліпопротеїдів високої та низької щільності (ЛПВЩ та ЛПНЩ) як переносників та модифікаторів процесу інфільтрації судин холестерином, на сьогодні домінує [3—7]. У випадках так званого «раннього» розвитку ЦА продовжується вивчення зв'язків цього процесу зі стресом, факторами спадковості, особливостями нервової діяльності. Проблема впливу центральної нервової системи на розвиток ЦА привертає все більшу увагу з обговоренням можливості модифікації тривимірного стану ЛПВЩ та ЛПНЩ і підвищення рівня холестерину у крові при стресових реакціях або неадекватних нейрональних дизрегуляторних станах [5—8], які модулюють нозогенез як в умовах здоров'я, так і при патологічних станах [8]. Типізація реакцій нервової системи основана на клінічних, нейрофізіологічних, нейропсихологічних характеристиках, при цьому передбачається можливість виділення значно більшої кількості типів функціонування, ніж вважалося раніше [9]. При цьому недостатньо вивченими залишаються функціональні стани нервової системи на різних етапах атеросклеротичного процесу, гострих ішемічних порушень та відновлення після церебральних ішемічних подій, типи реакцій центральної нервової системи (ЦНС) на патологічний процес та нейрофізіологічні механізми, що його ініціюють та модифікують, внаслідок чого діагностичне, прогностичне значення різних функціональних типів та станів ЦНС при ЦА не враховується як вагомий фактор нозології. Вивчення окреслених питань в рамках проблеми впливу ЦНС в нозогенезі ЦА означає можливість оцінки компенсаторних можливостей та прогнозу розвитку несприятливих станів, що незаперечно має актуальність у вивченні патогенетичних процесів при ЦА.

Метою даної роботи було виділення типів реакцій нервової системи на зовнішні стимули у пацієнтів з ЦА, які переносили ГПМК, та оцінка кореляцій з нейрофізіологічними характеристиками стовбурових неспецифічних структур та кори мозку як можливими маркерами розвитку ГПМК.

Проведено дослідження у групі 564 пацієнтів з ЦА у віці від 50 до 70 років, які переносили ГПМК ішемічного характеру. Всі досліджені не менше одного разу в житті були госпіталізовані у відділення судинної патології мозку внаслідок ГПМК (ТІА або ішемічних інсультів), тобто мали ускладнення ЦА. У 214 (37,9 %) пацієнтів діагностовано ГПМК у системі середньої мозкової артерії, у 350 (62 %) — у вертебробазиллярному басейні (ВББ). Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні згідно зі стандартами надання допомоги при ГПМК. Додатково до стандартів (в рамках науково-дослідної теми за номером держреєстрації 0104U004053) проведено дослідження спонтанної коркової нейрональної активності методом електроенцефалографії (ЕЕГ), нейропсихологічне тестування

з оцінкою індивідуальних реакцій на стрес. Дослідження викликаної коркової активності проведено методом зорових викликаних потенціалів (ЗВП), нейрональні характеристики стовбурових реакцій вивчено методом слухових викликаних потенціалів мозкового стовбура (СВПМС). Стовбурову викликану активність вивчали при стимуляції з частотою 10 Гц бінаурально та моноаурально, період реєстрації 20 мс, накопичення стимулів не більше 1000 (при задовільній якості було достатньо 400—600 відповідей для усереднення). Функціональні проби при нейрофізіологічному дослідженні полягали в проведенні фотостимуляції, проби неспецифічної активації та електростимуляції короткостроковими суббольтовими електричними імпульсами, поданими за допомогою медичного стимулятора (виробництво О. Т. Е. Biomedica), при цьому оцінювався комплекс нейрофізіологічних реакцій на зовнішні подразники.

Контрольна група складалась зі 102 пацієнтів порівняного віку, які не переносили церебральних ішемічних подій.

Статистичне оброблення проведено в ліцензованій (включено в дистрибутивний пакет) програмі Excel з використанням вбудованого пакету статистичної обробки даних (дескриптивної статистики з обчисленням середніх значень, середньої стандартної похибки, стандартного відхилення, ексцесивних варіант, асиметрії та інших показників) та значень довірчої ймовірності і коефіцієнтів кореляції у нерівних за кількістю варіант групах.

У всіх досліджених наявність ЦА верифікована комплексно, з застосуванням клінічних методів дослідження та УЗДГ, при цьому оцінювалась наявність морфофункціональних змін церебральних та екстрацеребральних судин. Розподіл за типом ЕЕГ як однієї з ключових характеристик діяльності нервової системи проведено за переважаючою частотою ритму α -діапазону, амплітудними характеристиками, наявністю пароксизмальних феноменів та динамічними характеристиками ритму при фотостимуляції. Дані про динамічні зміни ЕЕГ внаслідок ритмічної фотостимуляції з розподілом за кожним з «класичних» типів ЕЕГ у пацієнтів з ЦА наведені в таблиці 1.

Таблиця 1
Рівень засвоєння зовнішніх ритмів при ЕЕГ у пацієнтів з ЦА

Частота, Гц	Типи ЕЕГ													
	0—4	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
I	«-»	«-»	*	*	*	**	**	*	«-»	«-»	«-»	«-»		
II	«-»	*	*	*	*	*	«-»	«-»	«-»	«-»	«-»	«-»		
III	«-»	«-»	«-»	*	**	**	**	**	*	*	*	*		
IV	*	«-»	*	*	*	«-»	«-»	«-»	«-»	«-»	«-»	«-»		
V	«-»	«-»	«-»	«-»	*	*	«-»	«-»	«-»	«-»	«-»	*		

Примітки: наведені дані змін потужностей спектра у частотних субдіапазонах ЕЕГ (0—14 Гц) при фотостимуляції перемінним ритмом.

Позначка * відповідає критерію довірчої ймовірності $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; «-» для $p > 0,05$.

I — тип ЕЕГ зі збереженою α -активністю, II — з переважанням низькочастотних ритмів, III — гіперсинхронний, VI — з ознаками вогнищевої патології, V — «сплосчені типи» ЕЕГ.

Встановлено, що 371 (65,7 %) пацієнтів групи дослідження відповідають на зовнішні ритмічні стимули зростанням показників потенціалу (мкВ) і в меншому ступені (114, 20,2 %) — зміною частоти (Гц) субдіапазонів спонтанної електричної активності.

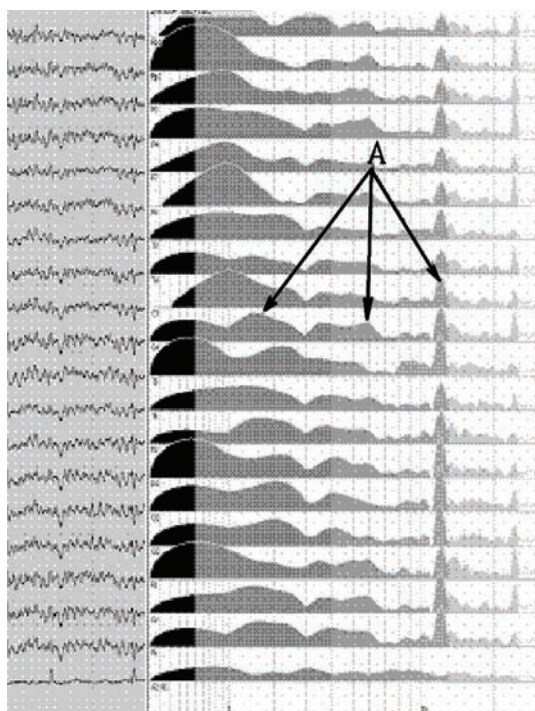
Ця інформація підтверджує багатоплановість нейрональних порушень при ЦА та ГПМК. Значення динамічних змін ритму при зовнішній стимуляції, одним з видів якої може бути фотостимуляція, не є однозначним. При детальному аналізі феноменів змін потужностей ритмів і частотних характеристик EEG виявлено, що 152 (26,9 %) пацієнти з ЦА не виявляли значущої реакції у вигляді «засвоєння» частоти стимуляції як в діапазонах звичайних фізіологічних ритмів, так і низьких та високих частотних діапазонах. При цьому більшість цієї групи (81 пацієнт, 53,2 %) мали знижені амплітудні (мкВ) показники EEG порівняно з групою пацієнтів, у яких встановлена достовірна наявність зміни частоти. У частини пацієнтів всієї групи (59 осіб, 10,8 %) при частотах стимуляції від 8 до 14 Гц з шагом 1 Гц виявлені періоди так званого «повного засвоєння», які були схожі на відомі фотопароксизмальні феномени. При цьому встановлено, що ці EEG-феномени мали взаємозалежності з наявністю динаміки параметрів стовбурової активності при пробах неспецифічної активації. Усереднені дані засвоєння ритмів на вказаних частотах у цих пацієнтів (n = 71) подані у таблиці 2 та у графічному вигляді на рис.1. Методика обчислень цих показників полягала в тому, що на спектрограмі EEG кожного пацієнта за час проведення серій красних спалахів матриці фотодіодів були виділені «максимуми» потужності для δ , θ , α - та β -діапазонів. Далі для цих значень, що були в діапазонах від 1 до 14 Гц (див. рис. 1, позначки «max») проведено обчислення на відповідність нульовій гіпотезі.

Таблиця 2

Усереднені дані динаміки частоти EEG у пацієнтів з ЦА (n = 71) при ритмічній фотостимуляції

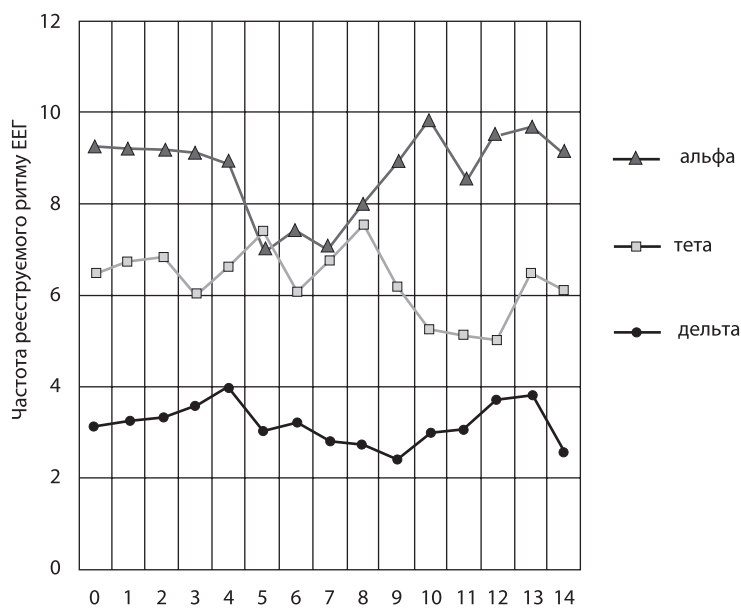
Частота стимуляції, Гц	Усереднені дані динаміки частот EEG на спектрограмі (M ± m)		
	δ -діапазону	θ -діапазону	α -діапазону
0	3,12 ± 0,26	6,52 ± 0,74	9,25 ± 1,23
1	3,24 ± 0,36	6,74 ± 0,56	9,23 ± 1,35
2	3,34 ± 0,52	6,85 ± 0,46	9,2 ± 2,14
3	3,56 ± 0,22	6,01 ± 0,38	9,12 ± 1,85
4	3,94 ± 0,38	6,59 ± 0,91	8,9 ± 2,13
5	3,02 ± 0,21	7,4 ± 0,82	7,01 ± 1,56
6	3,2 ± 0,26	6,12 ± 0,62	7,45 ± 1,34
7	2,84 ± 0,52	6,74 ± 0,34	7,02 ± 1,15
8	2,72 ± 0,19	7,58 ± 0,54	8 ± 2,17
9	2,41 ± 0,23	6,21 ± 0,38	8,94 ± 1,35
10	3,01 ± 0,11	5,24 ± 0,51	9,75 ± 1,34
11	3,08 ± 0,31	5,12 ± 0,7	8,58 ± 1,54
12	3,69 ± 0,21	5,02 ± 0,39	9,54 ± 2,36
13	3,81 ± 0,32	6,49 ± 0,37	9,73 ± 2,08
14	2,51 ± 0,42	6,15 ± 0,41	9,14 ± 1,97

При цьому зіставлення з типом реагування на життєві обставини, стресове навантаження, несприятливі емоційні події виявило патологічну спрямованість реакцій. Частина пацієнтів (411 особа, 72,8 %) давала звіт про те, що вони стали відчувати зростання емоційної неврівноваженості,



А)

Динаміка частоти спектрограми ритмів EEG при фотостимуляції у пацієнтів з церебральним атеросклерозом



Б)

Рис.1. А) Спектрограма пацієнта К., 57 років, церебральний атеросклероз, позначка А вказує на «max» значення потужностей ритмів. Б) Усереднені дані динаміки частоти (Гц) і потенціалу (мкВ) EEG у пацієнтів з ЦА при ритмічній фотостимуляції (0—14 Гц)

появу емоційних зривів, до яких раніше не були схильні. Ці дані збігаються з відомими фактами про деформацію емоційних реакцій при ЦА у вигляді підвищеної сльозливості, слабкодухості, епізодів роздратування та невдоволеності. Можливим субстратом таких емоційних проявів є нейрофізіологічна основа у вигляді нестабільності основної частоти роботи мозку, яка вважається стабільним параметром та відображає стійкість та врівноваженість роботи нервової системи. Порушення форми спонтанної активності у пацієнтів з полегшеними проявами «дрейфу» ритму ЕЕГ спостерігались у вигляді деформації з «загостренням», поодинокими або груповими гострими хвилями, характеризувалися зменшенням або відсутністю модуляції ритму на ЕЕГ, краніотопічними невідповідностями та іншими умовно патологічними феноменами. Можливість спільних ланок патогенезу цих проявів з елементами судомного генезу не виключена, але тільки у 14 (2,4 %) пацієнтів з даної групи було можливо виявити клінічні відповідності пароксизмальним станам (судоми при гіпертермії, однократні судомні пароксизми без доказаного зв'язку з зовнішніми подіями, стани, що близькі за характеристиками до пароксизмальних).

У 215 (38,1 %) обстежених під час застосування методу СВПМС були виражені ознаки функціональних або (вірогідно до границь застосування методу) структурних порушень стовбурового рівня. У 395 (96,1 %) пацієнтів з високими значеннями стресового навантаження була знижена реактивність при застосуванні активуючих проб під час дослідження СВПМС. Зіставлення параметрів стовбурової відповіді з реакціями, переважає пов'язаними з відгуком кори мозку на зовнішні стимули, виявило певні кореляції між стовбуровими інтегративними показниками та характером кіркової нейродинаміки. Реакція на пробу неспецифічної активації проявлялась у групі пацієнтів з ЦА зростанням амплітуди СВПМС на межі довірчої ймовірності при ОНМК у ВББ (у 153, 43,7 %) та достовірно при гемісферних ГПМК (візуально визначалась у 179 осіб, або у 83,6 %). Так, різниця за амплітудними показниками 2—5 компонента стовбурової відповіді при ОНМК у ВББ (нейроанатомічна відповідність — від вентральних і дорсальних слухових ядер до рівня чотиригорбикового тіла) становила 0,054 за критерієм довірчої вірогідності, що не дозволяло відкинути нульову гіпотезу. Невизначена динаміка також спостерігалась в обох групах. У цілому по групі під впливом даної проби зареєстровано достовірне зростання амплітуд 1—5 компонентів СВПМС з $p < 0,05$, що також спостерігалось у контрольній групі, в якій зростання А було більш визначеним і візуально реєструвалось у 28 (90,3 %) пацієнтів. У підгрупі досліджених пацієнтів з відсутніми або зниженими стовбуровими реакціями на активацію оцінка засвоєння фотостимулів виявила достовірні (коефіцієнт кореляції $r = +0,62$; $p < 0,05$) відмінності від підгрупи пацієнтів, у яких ступінь засвоєння ритмів при фотостимуляції був вищим. Дані результати надають підставу вважати, що ритмогенні структури, розташовані в мезенцефальних та дієнцефальних відділах мозку, зазнають впливу несприятливих факторів при розвитку ЦА та церебральних кризових подій, але мають складну систему регуляції свого стану, яка залежить від багатьох факторів інтрацеребрального гомеостазу. Отримані результати також свідчать про наявність постійного впливу ретикулярної формації в забезпеченні нейрофізіологічних проявів компенсаторних та адаптаційних реакцій стовбурових структур

на зовнішню стимуляцію, в даному дослідженні — на пробу неспецифічної активації.

На підставі отриманих даних є можливим виділення таких типів нейрональної реактивності у пацієнтів з ЦА, що перенесли ГПМК: лабільний тип зі збереженими енергетичними характеристиками ретикулярної формації, лабільний зі слабкістю аферентної неспецифічної активації та лабільний з високою пароксизмальною готовністю, торпідний тип з наявністю симптомів пароксизмального кола та торпідний з загальним зниженням неспецифічної активації (який можливо трактувати також як тип реакцій з недостатньою динамічністю нейрональних процесів або тип загального енергетичного зниження). Ці типи діяльності можуть мати додаткові характеристики переважаючої слабкості як тормозної, так і активуючої аферентації. Враховуючи відомі класифікації типів діяльності центральної нервової системи, можливе і доцільне часткове зіставлення з ними, при цьому вважаємо, що запропонований поділ має практичну спрямованість внаслідок того, що враховує становбурових структур та факторні показники нейрональних реакцій в інтегративних фазах оброблення інформації мозком.

Таким чином, можливо обговорювати наявність загально-мозкових механізмів, які відповідні за такі фундаментальні ланки діяльності ЦНС, як реактивність або лабільність, динамічність нервових процесів. Ці дані свідчать про кореляцію низької нейрональної реактивності на рівні стовбура мозку з низькими показниками динамічності, активності ритмогенних структур. Важливим питанням також є зв'язок нейродинамічних процесів з регуляцією церебральної гемодинаміки. Прояснення цього питання означає можливість впливу на церебральну гемодинаміку за рахунок корекції нейрональної діяльності, що на практиці використовується емпірично шляхом призначення нейротропних, ноотропних, транквілізуючих препаратів, блокаторів центральних α -адренорецепторів та інших, але подальше виявлення основних патофізіологічних та нейродинамічних процесів, які беруть участь в забезпеченні регуляції гемодинаміки, є незаперечно перспективним.

Таким чином, проведене клініко-нейрофізіологічне дослідження викликаних та спонтанних нейрональних реакцій кори головного мозку та неспецифічних стовбурових структур в умовах впливу зовнішніх факторів подраження у 564 пацієнтів з церебральним атеросклерозом, що перенесли церебральні ішемічні події, дозволило встановити, що 65,7 % пацієнтів групи дослідження відповідають на зовнішні ритмічні стимули зростанням показників потенціалу і в меншому ступені (20,2 %) зміною частоти субдіапазонів спонтанної електричної активності.

У пацієнтів з церебральним атеросклерозом, що мали виражені ознаки функціональних або структурних порушень стовбурового рівня (виявлені у 38,1 %), реєструвались більш торпідні типи реакцій як стовбура, так і кори мозку на зовнішні стимули.

Несприятливі типи реакцій неспецифічних церебральних структур виявлені у 96,1 % пацієнтів з ознаками стрес-залежного реагування, що є можливим спільним впливом цих факторів в патогенезі загально-мозкової дезадаптації.

Наявність поліфакторно обумовлених дезадаптаційних церебральних реакцій при ішемічних порушеннях мозку потребують патогенетично обґрунтованих

способів їх корекції в межах первинної та вторинної профілактики інсультів.

Подальші дослідження цієї проблеми доцільні в напрямку визначення механізмів впливу патологічних реакцій центральних відділів головного мозку на розвиток гострих церебральних порушень, зокрема, при церебральному атеросклерозі.

Список літератури

1. Міщенко Т. С. та співавт. Структура факторів ризику мозкового інсульту в деяких регіонах України за даними реєстру інсульту / Т. С. Міщенко, Л. А. Лапшина, І. В. Реміняк, І. В. Здесенко, О. В. Дмитрієва, І. О. Лапшина // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15 (50), додаток. — С. 87.
2. Міщенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Судинні захворювання головного мозку. — 2006. — № 1. — С. 3—7.
3. Мищенко Т. С., Песоцкая Е. В. Патогенетические механизмы атеротромботического инсульта // Український вісник психоневрології. — 2007. — Т. 15, вип. 1(50). — С. 25—27.

4. Волошин П. В., Малахов В. О., Завгородня Г. М. Стан ендотеліальної системи при хронічній та гострій цереброваскулярній патології // Там само. — 2007. — Т. 15, вип. 1 (50), додаток. — С. 27—28.

5. Zadelaar S., Kleemann R. et al. Mouse Models for Atherosclerosis and Pharmaceutical Modifiers // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 1706—1721.

6. Sheps D. S., McMahon R. P. et al. Mental Stress-Induced Ischemia and All-Cause Mortality in Patients with Coronary Artery Disease: Results from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 1780—1784.

7. Dalager S., Paaske W. P. et al. Artery-Related Differences in Atherosclerosis Expression: Implications for Atherogenesis and Dynamics in Intima-Media Thickness // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 2698—2705.

8. Truelsen T., Nielsen N., Boysen G., Gronbaek M. Self-Reported Stress and Risk of Stroke: The Copenhagen City Heart Study // *Ibid.* — 2003. — Vol. 34. — P. 856—862.

9. Miklewska A., Kaczmarek M., Strelau J. The relationship between temperament and intelligence: Cross-sectional study in successive age groups // *Personality and Individual Differences.* — 2006. — Vol. 40. — P. 643—654.

Надійшла до редакції 13.03.2009 р.

А. В. Погорелов

Типы реакций центральной нервной системы на внешние стимулы у пациентов с церебральным атеросклерозом

Днепропетровская государственная медицинская академия (г. Днепропетровск)

Проведено исследование 564 пациентов с церебральным атеросклерозом с целью оценки нейрофизиологических характеристик ответов центральных и стволовых структур головного мозга при модально-специфической стимуляции как возможного маркера готовности к церебральным ишемическим событиям. Установлено, что динамика как спектральных частот электроэнцефалограммы, так и уровня биопотенциалов при ритмической стимуляции возможна преимущественно в α - и θ -диапазонах. Выявлены связи и зависимости стволочной вызванной активности, поздних компонентов корковых вызванных зрительных потенциалов и частотного рисунка спонтанной биоэлектрической активности у пациентов с церебральными ишемическими событиями. Обсуждается значение выявленных состояний в патогенезе церебральных нарушений и их прогностическое значение.

О. V. Pogorelov

Reactions types of central nervous system on external stimuli for patients with cerebral atherosclerosis

Dnipropetrovs'k state medical academy (Dnipropetrovs'k)

Investigation of 564 patients with cerebral atherosclerosis, with the purpose of estimation of neurophysiological characteristics of central nervous systems and brain stem structures answered at modal-specific stimulation as a possible marker of readiness to the cerebral ischemic events was carried out. It is set that dynamics of spectral frequencies of electroencephalogram and biopotentials are possible mainly in alpha and theta ranges. Connections and dependences of the brain stem evoked activity, late components of the visual potentials were evoked and changes of the frequency picture of spontaneous bioelectric activity for patients with cerebral ischemic events were revealed. The significance of these states in pathogenesis of cerebral disorders and their prognostic value are discussable.