



(51) МПК
A61N 1/32 (2006.01)
A61N 2/04 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008121513/14, 29.05.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.05.2008

(45) Опубликовано: 27.08.2009 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ГОРБУНОВ Ф.Е. и др. Влияние сочетанной трансцеребральной магнитной и электромагнитной терапии на состояние мозговой и центральной гемодинамики у больных с мозговым инсультом в ранний период реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1996, №3, с.21-24. SU 897251, 17.01.1982. RU 2006140306, А, 27.05.2008. (см. прод.)

Адрес для переписки:
 121069, Москва, Борисоглебский пер., 9,
 ФГУ "РНЦВМиК", Патентное отд.

(72) Автор(ы):

Пенионжкевич Дарья Юрьевна (RU),
 Горбунов Федор Евдокимович (RU),
 Денисова Наталья Анатольевна (RU),
 Перегончая Ольга Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное учреждение
 "Российский научный центр
 восстановительной медицины и
 курортологии Федерального агентства по
 здравоохранению и социальному развитию
 РФ (ФГУ "РНЦВМиК Росздрави") (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности неврологии. Способ включает введение 2% раствора нооклерин интраназально с помощью синусоидального модулированного тока (СМТ). Для этого используют СМТ частотой модуляции 70 Гц, глубиной модуляции 50%, I и IV родом работы, длительностью полупериодов 3 и 3 секунды, по 6-8 минут каждым родом работы. Сила тока 10-15 мА. Затем последовательно, без временного интервала воздействуют

переменным магнитным полем (ПеМП) на затылочную область. Используют ПеМП напряженностью 25 мТ, продолжительностью воздействия 12-15 минут. Процедуры проводят ежедневно, на курс 12-15 процедур. Способ ускоряет процессы реабилитации, предупреждает развитие осложнений, снижает количество случаев повторных острых нарушений мозгового кровообращения, может быть применен у больных с сопутствующей патологией. 2 ил.

(56) (продолжение):

US 2007167419, A1, 19.07.2007. GREENBERG D.A. Neurogenesis and stroke. CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2007 Oct; 6(5):321-5.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61N 1/32 (2006.01)*A61N 2/04* (2006.01)*A61K 31/197* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2008121513/14, 29.05.2008**(24) Effective date for property rights:
29.05.2008(45) Date of publication: **27.08.2009 Bull. 24**

Mail address:

**121069, Moskva, Borisoglebskij per., 9, FGU
"RNTsVMiK", Patentnoe otd.**

(72) Inventor(s):

**Penionzhkevich Dar'ja Jur'evna (RU),
Gorbunov Fedor Evdokimovich (RU),
Denisova Natal'ja Anatol'evna (RU),
Peregonchaja Ol'ga Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Rossijskij nauchnyj tsentr vosstanovitel'noj
meditsiny i kurortologii Federal'nogo agentstva
po zdravookhraneniju i sotsial'nomu razvitiju RF
(FGU "RNTsVMiK Roszdrava") (RU)****(54) METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS AFTER ACUTE STROKE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns medicine, in particular - neurology. The way includes administration of the 2% Nooclerin solution in an intranasal manner by means of the sinusoidal modulated current (SMC). For this purpose SMC with 70 Hz frequency of modulation, 50% depth of modulation, I and IV mode of work, 3 and 3 seconds duration of half-cycles, 6-8 minutes of each mode of work, 10-15 mA current intensity is used. Then

consistently, without a time interval the occipital area is influenced with a variable magnetic field (VMF). VMF intensity makes 25 mT, duration of influence - 12-15 minutes. The procedures are carried out daily, 12-15 procedures in a course.

EFFECT: acceleration of aftertreatment processes, prevention of complications development, reduction of cerebral circulation repeated acute disturbances.

1 ex, 2 dwg

RU 2 3 6 5 3 8 7 C 1

RU 2 3 6 5 3 8 7 C 1

Изобретение относится к области медицины, в частности неврологии, и может быть использовано в учреждениях практического здравоохранения при лечении больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, на этапах ранней и поздней реабилитации, а также последствий церебрального инсульта.

Острое нарушение мозгового кровообращения является важнейшей медико-социальной проблемой в нашей стране и во всем мире. Заболевания головного мозга - одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидности в Российской Федерации. В среднем в России ежегодно регистрируется около 400-450 тыс. мозговых инсультов, из которых до 200 тыс. заканчиваются летальным исходом, а из выживших пациентов не менее 80% остаются инвалидами разной степени тяжести [Гусев Е.И., Гехт А.Б. 2005].

Начало XXI века ознменовано не только накоплением фундаментальных знаний в области нейроиммунологии и нейроэлементологии, но и началом применения этих знаний на практике согласно концепции метаболической защиты мозга. Прошедшие пять лет принесли новое понимание молекулярных механизмов программированной смерти клетки и ее значения в процессах гистогенеза и атрофии при остром нарушении мозгового кровообращения. Оценка этих механизмов подвела нас к пониманию терапевтических направлений в манипуляции апоптозом и осуществлении грандиозных преобразований тканей биотехнологическими методами. Стало понятно, что микроэлементы (МЭ) способны модулировать программу апоптоза на ранних этапах формирования ишемической болезни мозга, посредством уже известных и пока неизученных механизмов [Kudrin и соавт., 2000; Ruders E., 2007], что дало нам основание для поиска и разработки новых перспективных стратегий терапевтической и превентивной нейропротекции, воздействующей на механизмы эксайтотоксичности, «окислительный стресс» и апоптоз.

Одним из наиболее распространенных способов лечения острого нарушения мозгового кровообращения является медикаментозная терапия. Улучшение перфузии мозга с помощью вазоактивных препаратов, рассматриваемое в конце XX века как приоритетное условие для лечения патологии нейрона при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) стало оцениваться в качестве дополнительного (в ряде случаев абсолютно необходимого) метода лечения. Огромное число экспериментальных и клинических научных работ подтверждает, что нейротрофическая терапия удерживает пальму первенства как приоритетная терапия в неврологии. Препараты, обладающие нейротрофическим действием (содержащие питательные вещества для нейрона), способствуют более значительному восполнению неврологического дефицита, чем лекарства, только улучшающие кровоснабжение тканей мозга [Mastakovich R., 2007]. Именно в направлении метаболической защиты мозга идет поиск новых препаратов-нейропротекторов.

Недостатком медикаментозного способа является то, что характер данного заболевания требует длительного приема лекарственных препаратов. К последним, с течением времени, вырабатывается резистентность. Становится необходимым повышение дозы. Также немаловажным является то, что при введении per os, как известно, многие нейропептиды подвергаются ферментативному расщеплению в желудочно-кишечном тракте. Помимо этого прием целого ряда лекарственных препаратов ограничен наличием противопоказаний к их применению per os, например при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и др.

Также известны методы реабилитации больных после острого нарушения мозгового кровообращения с помощью преформированных лечебных физических

факторов. До настоящего времени проводились работы по изучению влияния э.п.УВЧ [Стрелкова Н.И. 1987], ПеМП, ДМВ [Кочетков А.В. 2001], дарсонвализации в зависимости от локализации, выраженности и распространенности поражения магистральных артерий головы [Горбунов Ф.Е. и соавт. 2004; Кадыков А.С. 2006],
5 оставляя неохваченным глубокие звенья патогенеза развития заболевания, а именно коррекции основных механизмов каскада "эксайтотоксичности", ведущих к развитию стойких ишемических изменений в клетках мозга. Воздействие на это звено может помочь на ранних этапах реабилитации снизить риск и вероятность возникновения
10 стойких нарушений нейрометаболизма, ведущих к началу запуска деструктивных изменений с последующим развитием стойких последствий ОНМК, а при наличии выраженных зон ишемии восполнить дефицит нейротрансмиттеров и улучшить трофическое обеспечение тканей.

Известны в клинической нейрореабилитации факторы электротерапии (ЭТ), такие как синусоидальные модулированные токи (СМТ). В основе ее механизма лечебного действия лежит пространственно-временная модуляция электрохимических процессов цитолеммы нейро- и глиоцитов, приводящая к стабилизации ионного состава межклеточной жидкости и аксоплазмы. При очаговых поражениях мозга эти процессы
15 приводят к активации морфологически сохранных, но интактных нейроцитов (вследствие диашиза) и уменьшению поляризации мембран поврежденных клеток. Суммация этих эффектов приводит к активации тканевого дыхания, повышению синтеза макроэргов, нейромедиаторов и пептидных нейромодуляторов и, в последующем, функциональному восстановлению - растормаживанию
20 функциональных систем ЦНС. Следовательно, запуская естественные процессы гомеостатического регулирования, токи выступают в роли триггера восстановительных процессов в центральной нервной системе (ЦНС). Проведенные исследования раскрывают влияние курсовых воздействий транскраниальных
25 синусоидальных модулированных токов преимущественно на неспецифические - интегративные системы мозга и тесно связанные с ними механизмы нейроэндокринной регуляции, в т.ч. центральной и церебральной гемодинамики, оставляя неохваченными механизмы нейрометаболизма мозга. Однако, несмотря на широкое использование различных преформированных и естественных физических
30 факторов в сочетании с базисной медикаментозной терапией, реабилитация больных дает достаточно скромные результаты. Неудачи в лечении обусловлены не только многообразием патофизиологических реакций, лежащих в основе заболевания, но и частым отсутствием в практической медицине комплексного подхода и патогенетической направленности. Даже при вовремя начатом лечении
35 эффективность его оказывается недостаточной, и заболевание приобретает черты устойчивой патологической системы.

Наиболее близким по технической сущности к предлагаемому изобретению (прототипом) является способ лечения, заключающийся в сочетанном воздействии
40 синусоидальных модулированных токов и лекарственного вещества - лекарственного электрофореза (эуфилин-электрофорез СМТ, ганглерон-электрофорез СМТ, новокаин-электрофорез СМТ) [Масловская С.Г., 1997; Кубалова М.Н., 1999].

Недостатком этого способа является то, что лекарственный электрофорез применявшийся ранее, был направлен доминирующим образом на улучшение общего или коллатерального кровообращения (эуфиллин-электрофорез СМТ, электрофорез
50 никотиновой кислоты СМТ), оставляя неохваченным одно из важных звеньев в патогенезе развития острого нарушения мозгового кровообращения - нарушения

кислотно-щелочного баланса и метаболических процессов в клеточных структурах области поражения, что не обеспечивало стойкого положительного результата, высокой терапевтической эффективности и не позволяло существенно сократить случаи повторных инсультов в последующем.

5 Техническим результатом предлагаемого способа является снижение прогрессирования заболевания, сокращение сроков лечения, возможность применения способа с сопутствующей патологией и значительное сокращение случаев повторных острых нарушений мозгового кровообращения.

10 Указанный технический результат достигается тем, что пациенту вводят препарат нооклерин 2% интраназально путем синусоидальных модулированных токов, частотой модуляции 70 Гц, глубиной модуляции 50%, I и IV родом работы, длительностью полупериодов 3 и 3 секунды, по 6-8 минут каждым родом работы, силой тока 10-15 мА, затем последовательно, без временного интервала воздействуют

15 переменным магнитным полем на затылочную область, напряженностью магнитного поля 25 мТ, продолжительностью 12-15 минут, ежедневно, на курс 12-15 процедур. С целью усиления вазоактивного и нейротропного лечебного действия нового отечественного препарата «Нооклерин» выбран метод введения его посредством интраназального электрофореза синусоидальными модулированными токами (СМТ), так как именно импульсные токи обладают центральным вазорегулирующим механизмом, а также стимулирующим влиянием на ретикулярную формацию ствола мозга, что связано как с фоновой частотой (5000 Гц). Синусоидальные модулированные токи способствуют (в выпрямленном режиме) более глубокому и

25 пролонгированному депонированию вещества. Интраназальное введение элементсодержащих препаратов и нейропептидов имеет гораздо большие перспективы. Отсутствие ферментов, расщепляющих нейропептиды, на слизистой оболочке носа, хорошее всасывание микроэлементов в комплексе с нейропептидами обеспечивает быстрый транспорт нейротрофической композиции препаратов в мозг, что позволяет экономично и эффективно использовать небольшие дозы на 1 сеанс физиотерапии. Также нами учитывается, что общий метаболический контроль за группами микро- и макроэлементов осуществляется путем изменения валентности (состояние окисления) данных элементов и их взаимодействия с возможными

35 лигандами. Нами доказано повышение темпа нейропластических процессов при прямом и опосредованном воздействии на структуры центральной нервной системы двух патогенетически обоснованных лечебных физических факторов, одновременно влияющих на ведущие механизмы поражения «органов-мишеней»: нарушения регуляции функции церебральной гемодинамики; патологические изменения гемостаза, реологии и микроциркуляции крови; свободно-радикальные, аутоиммунные процессы и др. В этом направлении, для усиления воздействия электрофореза СМТ, мы использовали метод трансцеребральной физиотерапии таким фактором, как

45 переменное магнитное поле (ПеМП), что, в свою очередь, помогло изменить фармакологическую активность веществ, вводимого при электрофорезе, увеличить и ускорить поступления этого вещества в организм посредством влияния данных физических факторов на различные ткани и органы, суммации однонаправленных и нивелированием разнонаправленных их действий

50 Клинически установлено, что ПеМП оказывает противоотечное, противовоспалительное, сосудорасширяющее действие, улучшает местное кровообращение, трофику и регенерацию тканей, снижает коагулирующую

активность мозга [Данилова Д.П. и соавт. 1986]. Под влиянием ПеМП на область проекции головного мозга повышается активность холинэстеразы в различных отделах мозга, что способствует более интенсивному разрушению ацетилхолина. При кратковременной экспозиции (12-15 минут) и небольшой индукции (25 мТ) ПеМП в проекции очага поражения в головном мозге улучшается функциональная активность сохранившихся нейронов, усиливается микроциркуляция в тканях. В данном случае применение нооклерина как антиацидемического средства помогло воздействовать непосредственно на механизмы нейрометаболической защиты за счет повышения активности антиоксидантных ферментов в ткани мозга; применение Нооклерина - ноотропного препарата, обладающего нейромодуляторной и нейротропной активностью, позволило активировать окислительно-восстановительные процессы в мозге и энергетический метаболизм.

Опытным путем (по итогам проведения физико-химического эксперимента) нами установлены оптимальные параметры проведения электрофореза нооклерина.

Определение содержания нооклерина (N-ацилглутамат диметиламинэтанола) проводилось путем потенциометрического титрования растворами щелочей (0.1 М раствор гидроксида натрия). Ниже приводятся интегральная (фиг.1) и дифференциальная (фиг.2) кривые, из которых видно: 1) точка эквивалентности на интегральной кривой находится при $pH=6,85$, что подтверждает предположение о существовании N-ацилглутамат диметиламинэтанола в растворе в диссоциированном состоянии; 2) на дифференциальной кривой наблюдается четко выраженный пик, соответствующий точке эквивалентности; 3) концентрация препарата, вычисленная по результатам титрования, для исходного раствора совпадает с указанной на упаковке. Поэтому можно считать, что данная методика подходит для определения содержания нооклерина.

Нами установлено, что водный раствор Нооклерина (N-ацилглутамат диметиламинэтанола) имеет кислую среду (pH растворов в зависимости от разбавления колеблется от 3,25 до 3,90). Это доказывает, что в растворе деанола ацеглумат присутствует в ионизированном состоянии. Образующийся при диссоциации анион в электрическом поле перемещается от катода к аноду, т.е. раствор, подвергаемый транспортному переносу через мембрану, следует помещать на катод.

Исследование устойчивости препарата в поле синусоидального модулированного тока регистрировали спектры поглощения до и после воздействия СМТ от аппарата «Амплипульс-4» в различных режимах, при разных родах работы (I р/р, II р/р, III р/р, IV р/р) с максимальной силой тока в течение разного времени (3, 5, 10, 15 мин) при постоянной частоте (70 или 100 Гц), глубине модуляций (100%) и длительности полупериодов 3, 3 сек.

Было установлено, что после воздействия СМТ спектр поглощения раствора димефосфона остается идентичным нативному раствору препарата. Это свидетельствует о том, что в поле СМТ препарат не подвергается физико-химическим изменениям.

Исследование подвижности препарата в поле синусоидального модулированного тока проводилось в двухкамерной тefлоновой ячейке с двумя впаянными электродами. Полупроницаемой мембраной служил пищевой целлофан.

При равных условиях опыта максимальное количество димефосфона проникало через мембрану при I и IV р/р и увеличивалось при удлинении времени действия тока. При этом установлено, что максимальное количество препарата вводится при использовании 2%.

Нооклерин под воздействием синусоидальных модулированных токов не разрушается, проникает через полупроницаемую мембрану и это является доказательством возможности использования препарата для проведения электрофореза СМТ в клинике. Оптимальными параметрами являются:
 5 выпрямленный режим СМТ, I и IV роды работы, частота модуляции 70 Гц, глубина 50%, продолжительность воздействия 12-15 минут. Нооклерин вводится с катода 2% раствором.

Описание способа лечения:

10 Раствор Нооклерина в электрическом поле перемещается от катода к аноду, т.е. раствор, подвергаемый транспортному переносу через мембрану, следует помещать на катод. В поле СМТ препарат не подвергается физико-химическим изменениям. Максимальное количество препарата вводится при использовании 2% раствора.

15 Нооклерин-электрофорез СМТ интраназально (НЭ) (параметры СМТ определены в собственном физико-химическом эксперименте): положение больного лежа на спине; ватные турунды смачиваются 2% раствором нооклерина и вводятся в полость носа раздвоенным электродом с катода, на шейный отдел позвоночника (уровень С₆-D₃) располагают прокладку площадью 50 см (5×10), смоченную дистиллированной
 20 водой - анод. Процедуру проводят от аппарата «Амплипульс-5» в выпрямленном режиме СМТ, при частоте модуляции 70 Гц, глубине 50%, I и IV p/p, длительность полупериодов 3 и 3 с, по 8 минут каждым родом работы. Сила тока дозируется по появлению выраженного, но неболезненного ощущения вибрации и покалывания и составляет 10-15 мА. Процедуры назначают ежедневно, на курс лечения 12-15
 25 процедур. Последовательно, без временного интервала применяется переменное магнитное поле (ПеМП) от аппарата «Полюс-1» (Россия) с параметрами: напряженность магнитного поля - 25 мТ, цилиндрический индуктор, контактно, локализация индуктора - затылочная, экспозиция - 15 мин. Курс лечения - 12-15
 30 ежедневных процедур.

Пример осуществления способа:

Пример №1

35 Больная 1946 г.р. (61 год), находилась в ФГУ «РНЦВМ и К» Росздрава в неврологическом отделении с диагнозом:

Цереброваскулярная болезнь. Острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой средней мозговой артерии (от 15.02.2006). Умеренно выраженный левосторонний гемипарез. Моторная афазия. Ранний восстановительный период. Гипертоническая болезнь III ст. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз.
 40 Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Хр. Гастрит. Хр. бескаменный холецистит. Дивертикул нисходящей и сигмовидной кишки. Эссенциальная тромбоцитемия, состояние ремиссии. Полиостеоартроз с поражением мелких суставов кистей, узловая форма.

45 Поступила с жалобами на слабость и нарушение функций движения в левых конечностях, нарушение речи, эмоциональную лабильность, частые головные боли, головокружения, перепады артериального давления, общую слабость.

Анамнез: считает себя больной последние 10 лет, когда впервые были зафиксированы высокие цифры артериального давления (до 190/100). Специального
 50 лечения не получала. К врачу не обращалась. Последние годы возросла нагрузка на работе (преподаватель английского языка в ВУЗе), появились частые головокружения, головные боли не купирующиеся анальгетиками. Ухудшилось зрение. Артериальное давление постоянно удерживалось выше уровня нормы.

Неоднократно обращалась по месту жительства к врачу, на фоне амбулаторного лечения улучшения не отмечалось. Утром 15 сентября 2007 года, накануне работы ощутила резкую слабость в левых конечностях, нарушилась речь, возникла сильная слабость. Срочно бригадой скорой помощи была госпитализирована в районную
 5 больницу с диагнозом: Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. В стационаре 21 день получала комплексную инфузионную терапию, на фоне которой у больной возникло обострение соматических заболеваний (хр. гастрит, хр. бескаменный холецистит). Была выписана домой. В стационар ФГУ
 10 «РНЦВМ и К» поступила на 41 день с момента развития ОНМК для реабилитации.

Объективные данные при поступлении: Состояние удовлетворительное. Телосложение мезоморфное. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. Выраженный гипергидроз кистей и стоп. Лимфатические узлы не увеличены. Форма грудной клетки коническая. ЧД-19 в мин по смешанному типу. Дыхание везикулярное,
 15 хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 70 уд. в мин., удовлетворительного наполнения и напряжения. АД - 140/85 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно-болезненный при глубокой пальпации. Печень пальпируется на 1.5 см. ниже края реберной дуги, безболезненная. Желчный пузырь в точках проекции
 20 безболезненный.

Неврологический статус: Сознание ясное, ориентирована в месте и времени. Симптом Горнера справа. Горизонтальный нистагм \Leftrightarrow I ст. Реакции зрачков на свет снижены. Элементы моторной афазии. Девиация uvula вправо. Левосторонний умеренно выраженный спастический гемипарез. Сухожильные и периостальные
 25 рефлексy D<<S гиперактивные. Левосторонняя гемианестезия. В позе Ромберга неустойчива. Пальценосовую и коленопяточную пробы выполняет не точно слева. Вегетативная нервная система: выраженный гипергидроз и акроцианоз кистей и стоп. Дермографизм бледно розовый, возникает через 1 сек. Орто статическая проба отрицательная. Тремор пальцев рук.
 30

Консультация кардиолога: Гипертоническая болезнь III ст. ИБС. Постинфарктный кардиосклероз.

Наряду с глубоким клинико-неврологическим обследованием больной выполнены: УЗДГ, РЭГ, исследовался электролитный состав сыворотки крови,
 35 β -адренореактивность клеточных мембран и гемореологические свойства крови, измерение осмолярности электролитов сыворотки крови, определение липидов крови, а также комплексное психологическое тестирование с оценкой результатов по современной системе РХ.

У наблюдаемой больной выявлена характерная тенденция к замедлению темпа умственной деятельности и снижению ее качества, быстрая истощаемость в процессе обследования, что находило свое отражение в увеличении количества ошибок при выполнении корректурной пробы Шульте и теста Лурия. Изменения памяти сочетались с колебаниями работоспособности. Указанные изменения укладывались в
 45 картину депрессии и ипохондрии (по шкалам СМОЛ). Анализ данных методики САН выявил незначительное снижение по шкалам «Самочувствие» (3 балла), «Активность» (4 балла) и «Настроение» (3 балла). При этом показатели по всем шкалам САН свидетельствует о негативной оценке своего самочувствия, активности и
 50 настроения.

Оценка вегетативного статуса: индекс Кердо - 6 усл.ед.

Оценка гемодинамики: на ультразвуковой доплерографии (УЗДГ): CS=CD=25 м/с; (сонные артерии) OS=9 м/с, OD=12 м/с - реакции вялые, спастического типа,

(позвоночные артерии) VS=16 м/с; VD=22 м/с; КА=28%. Дефицит кровообращения в бассейнах левой позвоночной артерии на фоне признаков умеренной венозной дисциркуляции в вертебробазилярной системе.

На термографии (ТГ) отмечается заметное снижение регионарного кровообращения слева

C1-4 D=S=34.2°C

C5-D2 D=33.2, S=32.5°C}0.7 D>S

Плечи D=33.0, S=32,5°C}0.5 D>S

Электролиты сыворотки крови: кальций 1.8 ммоль/л (N=2.1-3.0); фосфор неорганический 0.4 ммоль/л (N=0.8-1.6), натрий 130.0 ммоль/л (N=135.0-155.0), калий 4.3 ммоль/л (N=3.0-5.5), магний 0.6 ммоль/л (N=0.78-1.00).

β-АРМ показатель адренореактивности: 85 усл.ед (N=2-20).

Коагулограмма: время рекальцификации - 152, толерантность плазмы к гепарину - 752, содержание фибриногена - 3,8, фибринолитическая активность - 100%.

Исследование изменений осмолярности: Носм.=245 мосм/л (норма 285 мосм/л).

Больной назначено лечение: нооклерин-электрофорез СМТ интраназально от аппарата «Амплипульс-4» в выпрямленном режиме, частота модуляции 70 Гц, глубина 50%, I и IV р/р, длительность полупериодов 3 и 3 секунды, по 7,5 минут каждым родом работы. Сила тока дозировалась по появлению выраженного, но неболезненного ощущения вибрации и покалывания и составляла 10-15 мА.

Процедуры назначали ежедневно, 12 процедур. С последующим (без временного интервала) назначением ПеМП от аппарата «Полус-1» (Россия) с параметрами: напряженность магнитного поля - 25 мТ, цилиндрический индуктор, контактно, локализация индуктора - теменная или затылочная, экспозиция - 15 мин. Курс лечения - 12-15 ежедневных процедур.

Переносимость процедур была хорошая. В процессе лечения, начиная с 4-5 процедуры, у пациентки прослеживалась положительная динамика, которая характеризовалась снижением интенсивности головных болей, шума в ушах, параксизмов головокружения. На 5-7 процедурах регрессировали головные боли, улучшился сон. К концу курса лечения положительные сдвиги приобретали более выраженный и стойкий характер.

Под влиянием проведенного лечения (по пробе Шельте и тесту Лурия) отмечалось повышение внимания, увеличение качества умственной деятельности, возрос объем восприятия вербальной информации. Улучшение психоэмоционального состояния больной выражалось в снижении или полном исчезновении эмоциональной лабильности, улучшении настроения и ночного сна, что подтверждалось показателями психологического тестирования по шкале Спилбергера и тесту САН, где их значения восстановились до уровня здоровых людей. По данным тестов «Память» и «Внимание» показатели увеличились на 2 балла. Тестирование по личностному опроснику Кеттелла также дало сдвиги в сторону нормализации. При исследовании вегетативной нервной системы параметры парасимпатического и симпатического тонуса изменились и начали нормализовываться уже через 5-7 дней от начала лечения и к концу лечения ВИ стал равен 0.

После курса лечения нами установлены особенности достоверных изменений определенных показателей как при функциональных, так и при лабораторных исследованиях.

Мы наблюдали изменение показателя β-адренореактивности клеточных мембран во время лечения и после завершения курса (показатель β-адренореактивности

клеточных мембран опустился до 20 у.ед.), что говорит о положительном влиянии на кальциево-натриевые каналы, которые активно участвуют в проницаемости цитоплазматических мембран.

5 По данным доплерографии экстракраниальных отделов МАГ после курса лечения происходило включение коллатералей, преимущественно за счет передних (ПСА) и задних соединительных артерий (ЗСА) Виллизиева круга, а также развитие церебрального гемодинамического резерва (ЦГР) в бассейнах сонных артерий. (На УЗДГ $CS=CD=25$ м/с; (сонные артерии) $OS=OD=12$ м/с - реакции адекватные, (позвоночные артерии) $VS=20$ м/с; $VD=22$ м/с; все соединительные артерии функционируют, признаки развития коллатерального кровообращения).

В свою очередь, отмечена тенденция к улучшению венозного оттока и снижению асимметрии венозного кровообращения (по данным РЭГ).

15 Также наблюдалось изменение коагулирующих свойств крови, свидетельствующих об антиагрегантном действии метода, что способствует улучшению регионарной и центральной гемодинамики. Время рекальцификации - 112, толерантность плазмы к гепарину - 435, содержание фибриногена - 4,2, фибринолитическая активность - 20%;

Изменились показатели электролитов сыворотки и осмолярности крови после курса 20 лечения: кальций 2.8 ммоль/л; фосфор неорганический 1.2 ммоль/л, натрий 135.0 ммоль/л, калий 5.0 ммоль/л, магний 1.0 ммоль/л. Осмолярность - 285 мосм/л.

Нормализация показателей уровня натрия, кальция и калия зависимо пропорциональна общим изменениям метаболизма в тканях за счет увеличения проницаемости клеточных мембран, уменьшения процессов перекисного окисления и, как следствие этого, восстановления микромолекулярного звена в тканевом метаболизме, что свидетельствует о результате лечения предлагаемым способом, в нормализации биоэлементного гомеостаза важных ингредиентов живой материи мозга, которые, входя в состав нуклеиновых кислот, ферментов, витаминов и гормонов, помимо специфического биотического действия, проявляют свою активность через неспецифическое участие в разнообразных биохимических и физиологических процессах (поддержании потенциала при возбуждении клетки, транспорте ионов и многое др.). Особое значение биоэлементы приобретают в механизмах биологической адаптации, учитывая их влияние на различные уровни - молекулярный, клеточный и организм в целом. Многие ионы контролируют физиологические параметры внутриклеточных посредников через прямое и опосредованное воздействие на разнообразные типы регуляторных систем клеток и их ферменты, часть из которых выполняет важную для организма антиоксидантную функцию.

40 Больная наблюдалась в течение 2 лет. Сравнительные катамнестические наблюдения выявили, что клинко-гемодинамические, микроциркуляторные и коагуляционные эффекты данного метода лечения сохраняются длительно.

45 Предлагаемый способ лечения был апробирован на 120 больных в возрасте от 42 до 65 лет на этапе реабилитации после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, из них: полушарные ишемические (92%), геморрагические ЦИ (2%), а также стволые ишемические (6%) инсульты.

50 У 64 больных основной сопутствующей патологией была ишемическая болезнь сердца, в т.ч. у 16 перенесенный инфаркт миокарда. У 14 больных были признаки сахарного диабета II типа без декомпенсации. 76 пациентов в анамнезе имели хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, из них у 13 была язвенная болезнь желудка вне обострения.

В связи со специфическими задачами этапов реабилитации мы проводили оценку на уровнях «повреждение» и «инвалидность». На уровне «повреждение» количественная оценка моторно-сенсорного дефицита проводилась по модифицированной шкале ФМА, позволяющей оценить маркеры моторной дисфункции руки, ноги, объема пассивных движений и боли, координации, баланса, походки и сенсорных нарушений. Степень спастичности мышц определяли по 6-балльной шкале MAS. Оценка нейropsychологического состояния проводилась тестами краткосрочной вербальной памяти; корректурным (по P. Bourdonet); зрительно-образной памяти и зрительно-моторной координации (по R.Wexler). Данные использовались для оценки на уровне «повреждение» дефицита когнитивных функций - внимания, умственной концентрации и работоспособности, краткосрочной и долгосрочной памяти, воспроизведения. Электрогенез мозга оценивали методом ЭЭГ по классификации Жирмунской Е.А. и Лосева В.С. Наряду с фоновой ЭЭГ проводили тесты с гипервентиляцией, аудио- и фотостимуляцией. Регистрация биопотенциалов в моно- и биполярных отведениях (система «10-20») и их обработка в реальном масштабе времени проводились на полиграфе «Nichon Kohden» (Япония).

Состояние экстракраниальных отделов магистральных артерий головы (МАГ) определяли доплерфлоуметром фирмы «Спектрмед» (Россия) с использованием общепринятых методических приемов.

Представляют интерес результаты исследования, подтверждающие выраженные изменения со стороны симпатoadреналовой системы (САС), где среднегрупповая величина бета-адренореактивности клеточных мембран (β -АРМ) у больных до лечения ($23,2 \pm 0,14$ ед.) была в два раза больше нормы. Анализ процентного распределения величины β -АРМ выявил, что число лиц с величинами больше 20 ед. составляет 58%. Также интересна зависимость показателя β -АРМ от пола и возраста пациентов. Так, величины β -АРМ у мужчин заметно превышали показатель β -АРМ у женщин данной возрастной группы, в то время как сам показатель β -АРМ с возрастом снижался и у мужчин и у женщин. Большой процент лиц с повышенными величинами β -АРМ вполне обоснован, так как в генезе острого нарушения мозгового кровообращения ведущую роль отводят повышенной активности САС.

В подтверждение механизма метаболической дезорганизации в патогенетическом звене цереброваскулярной патологии нами проведена работа по изучению электролитов сыворотки крови. Нами установлено, что у 42% больных содержание кальция в плазме крови в среднем на 15% превышало верхнюю границу нормы, что коррелировало со степенью активности системы гемостаза. Подобный дисметаболизм мы связывали со стресс-реакцией на ишемию, для которой характерны повышенная паратгормонзависимая резорбция кальция из основных его депо и одновременно увеличение реадсорбции в почечных канальцах, что вызвано необходимостью поддержания стресс-напряжения в цикле гемостаз - пероксид водорода - перекисного окисления липидов (ПОЛ). Одновременно у 37% понижалась концентрация магния (в среднем на 29% по сравнению с нижней границей нормы), что указывало на фактор активного его потребления в процессе энергетического обеспечения высокого уровня метаболизма, необходимого для поддержания системы адаптации. В тоже время это оказывало редуцирующее влияние на свойственные магнию эффекты (торможение нервно-мышечной передачи и, как следствие, седативное действие; больные становятся апатичными, сонливыми, вялыми, что указывало на развитие связанного с недостатком Mg^{2+} энергетического дефицита).

Повышенное содержание калия в сыворотке крови отмечалось у 68,6% больных.

Подобный дисбаланс в сочетании с достаточно низким уровнем в плазме крови фосфора (до 0,6 ммоль/л у 9% больных) является определяющим фактором активации наферментативного звена перекисного окисления липидов. Выявленную диссоциацию можно объяснить особенностями участия этих элементов в формировании ишемических нарушений, протекающих (в связи с преобладанием катаболических процессов) на фоне усиления прооксидантной активности калия и снижения концентрации фосфора в плазме крови (у 75%), что ограничивает тормозное влияние данного биоэлемента на активацию перекисного окисления липидов.

Все исследования были проведены до и после курса лечения (через 14 дней). Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере типа IBM/PC с использованием русскоязычной версии пакета программ «БИОСТАТ» (Stanton A. Glantz).

На фоне проводимого лечения, в целом, отмечена хорошая переносимость процедур при практически полном отсутствии непосредственных побочных эффектов. Исключение составляли больные с большим очагом поражения полушарной/мозжечковой локализации, а также больные с выраженной церебральной венозной дисциркуляцией (4 больных) или мягкой внутрочерепной гипертензией (ВЧГ).

Отмечался регресс негрубых психоэмоциональных нарушений, в особенности депрессивного круга, в виде повышения идеомоторной активности, расширения сферы интересов, улучшения профессиональной мотивации, социальной адаптации и др. Очевидно, что сочетание нооклерина с трансцеребральной электротерапией позволяет расширять спектр клинической эффективности препарата. Это является весьма перспективным с точки зрения дальнейшего изучения сочетанных воздействий в целях повышения когнитивного потенциала и коррекции психоэмоциональных нарушений при патологии ЦНС.

Нейрофизиологические данные ЭЭГ свидетельствовали об отсутствии отрицательных изменений биоэлектрической активности мозга после курса лечения у больных с мелкоочаговым полушарным поражением. У 86% таких больных уменьшались явления межполушарной асимметрии ($p < 0,02$, хиквадрат), а у 75% редуцировала патологическая медленно-волновая и повышалась альфа-ритмика ($p < 0,1$). Полученные данные свидетельствуют о выраженном, под влиянием лечения предлагаемым способом, влиянии данного метода лечения на синхронизирующие системы мозга, прежде всего на таламокортикальную.

При исследовании вегетативной нервной системы (по данным индекса Кердо) параметры парасимпатического и симпатического тонуса у большинства больных изменились и начали нормализовываться уже через 5-7 дней от начала лечения, у 86 пациентов показатели приблизились к норме и у 2% вегетативный индекс стал равен 0.

В подтверждение этого показатель β -АРМ, который до лечения был в два раза больше нормы, после проведенного курса лечения изменился и достиг нормальных величин у большинства больных (93%). На основании этого мы можем предположить, что МЭ СМТ влияет на механизмы САС и общий вегетативный профиль в целом, что является одним из основных звеньев в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения.

Помимо этого, зарегистрированы изменения в показателях гемодинамики. После курса лечения отмечалось увеличение скорости кровотока и снижение асимметрии в бассейне общей сонной и позвоночной артерий. Например, в бассейне общей сонной артерии асимметрия снизилась с $27,0 \pm 0,52\%$ до $13,2 \pm 0,38\%$ ($p < 0,05$).

Однако основным и, пожалуй, наиболее значимым является изменение показателей

электролитов сыворотки и коагулирующих свойств крови после курса лечения. На 14 день отмечался существенный сдвиг к нормализации электролитного баланса.

Практически у всех больных (98%) уровень фосфора и натрия стал соответствовать нормальным, что нами расценивается как следствие фармакологического действия нооклерина. Нормализация показателей уровня кальция и магния в данном случае 5
зависимо пропорциональна общим изменениям метаболизма в тканях за счет увеличения проницаемости клеточных мембран, уменьшения процессов перекисного окисления и, как следствие этого, восстановления микромолекулярного звена в 10
тканевом метаболизме.

Также сочетанное применение нооклерина и трансцеребральной электротерапии ПеМП сопровождается улучшением показателей тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в виде снижения агрегации тромбоцитов (АгТр).

На основании интегральной оценки результатов лечения, включавшей динамику 15
клинической симптоматики и данных клинико-лабораторных методов исследования, терапевтическая эффективность применения способа лечения у больных после острого нарушения мозгового кровообращения с неврологическим дефицитом легкой и средней степени составила 89,6%.

На основании вышеизложенного следует сказать, что предлагаемый способ 20
является клинически высокоэффективным, физиологически обоснованным и рациональным методом лечения больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, так как он способствует существенному улучшению восстановления 25
нарушенных функций. Динамика клинических симптомов и результаты инструментальных методов исследования свидетельствуют об улучшении нейротрофических процессов в тканях, регионарного кровообращения и микроциркуляции, электролитного баланса и восстановлении нарушенного 30
метаболизма, что достигается путем сочетанного воздействия синусоидальных модулированных токов, ПеМП и нооклерина, обладающего не только антигипоксантным действием, но и являющегося веществом, активирующим 35
метаболические механизмы регуляции кислотно-щелочного баланса, что, в свою очередь, за счет депонирования в зоне поражения ведет к ускорению процессов реабилитации и предупреждению развития осложнений. Предлагаемый способ 40
расширяет показания к лечению больных с тяжелыми формами течения, с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени и почек. Анализ отдаленных результатов позволяет достоверно 45
установить снижение количества случаев возникновения повторных острых нарушений мозгового кровообращения, сроки реабилитации значительно сократились, что делает данный способ экономически выгодным. Данный способ 50
хорошо переносится больными, не вызывает обострений и отрицательных реакций, обладает ярко выраженным воздействием. Благоприятно воздействует на общее самочувствие, вселяет оптимизм по поводу прогноза своего заболевания. Высокая лечебно-профилактическая эффективность способа, его хорошая переносимость, удобство и простота проведения процедур, наличие широкого диапазона отечественной аппаратуры и сети кабинетов физиотерапии позволяют рекомендовать его не только для специализированных реабилитационных стационаров, но и 50
значительно шире - для лечебно-профилактических учреждений, в том числе для амбулаторной практики и санаторно-курортных условий.

Формула изобретения

Способ лечения больных после острого нарушения мозгового кровообращения, включающий воздействие синусоидальными модулированными токами, отличающийся тем, что пациенту вводят препарат нооклерин 2% интраназально путем синусоидальных модулированных токов, частотой модуляции 70 Гц, глубиной модуляции 50%, I и IV родом работы, длительностью полупериодов 3 и 3 с, по 6-8 мин 5 каждым родом работы, силой тока 10-15 мА, затем последовательно, без временного интервала воздействуют переменным магнитным полем на затылочную область, напряженностью магнитного поля 25 мТ, продолжительностью 12-15 мин, ежедневно, 10 на курс 12-15 процедур.

15

20

25

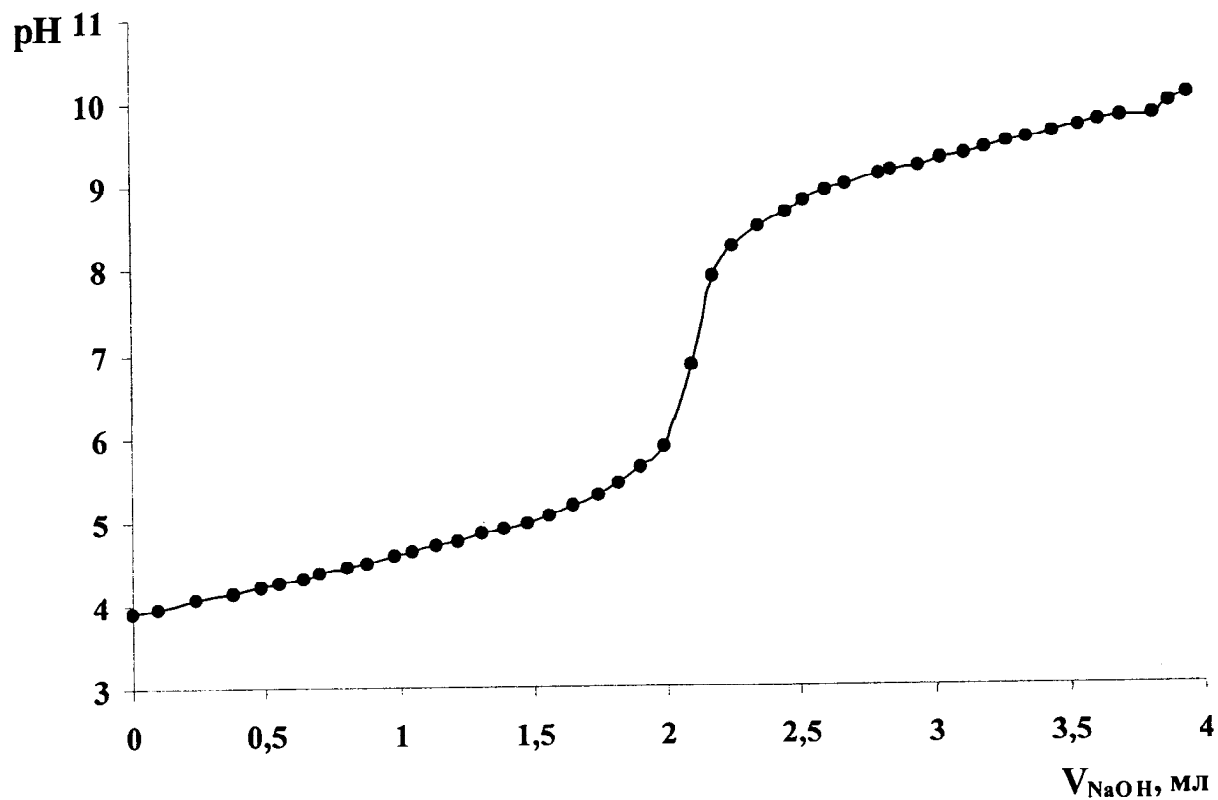
30

35

40

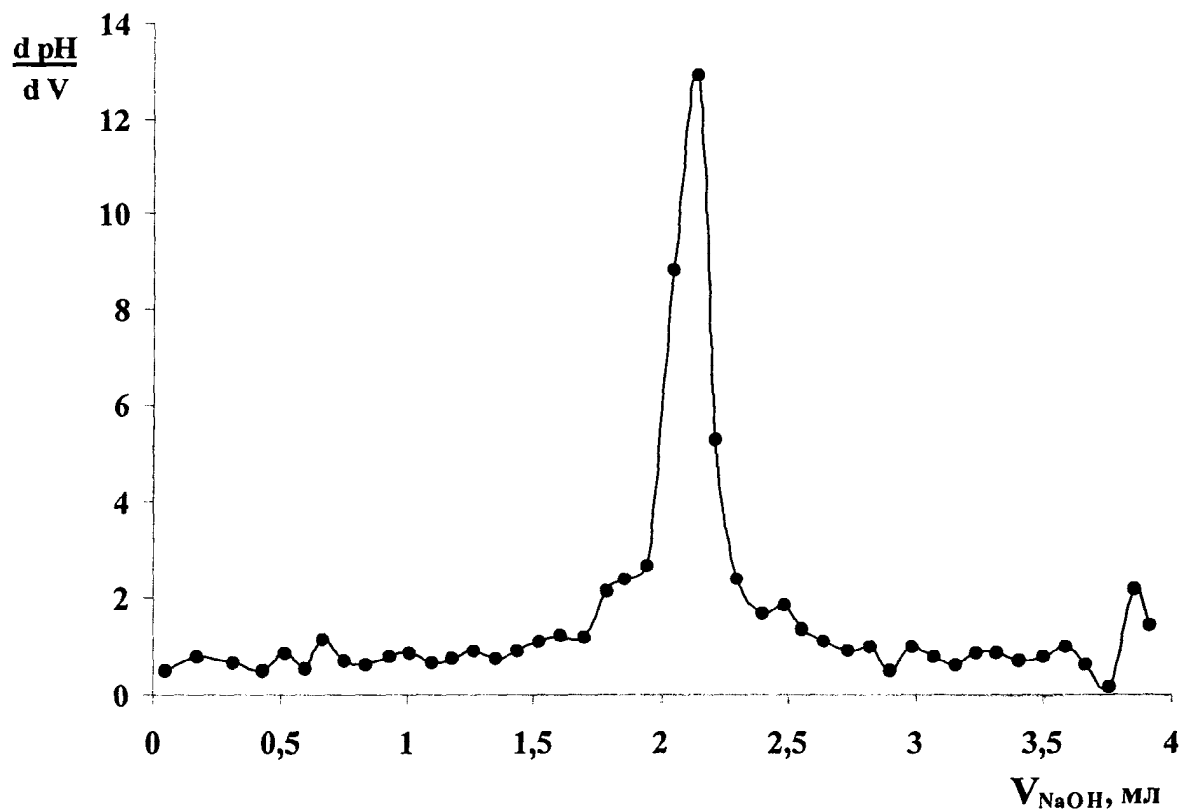
45

50



Интегральная зависимость pH раствора нооклерина (N-ацилглутамат диметиламинэтанол) от объема добавленной щелочи.

Фиг. 1



Дифференциальная зависимость pH раствора нооклерина (N-ацилглутамат диметиламинэтанола) от объема добавленной щелочи.

Фиг. 2