

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А.Часнойть
6 марта 2008 г.
Регистрационный № 092-1107

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ
И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-
практический центр неврологии и нейрохирургии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. С.А. Лихачев, д-р мед. наук, проф. Г.К. Недзьведь, д-р мед. наук, проф. Н.И. Нечипуренко, д-р мед. наук А.И. Верес, канд. биол. наук Т.В. Грибоедова, канд. мед. наук Л.А. Василевская, научн. сотр. И.Д. Пашковская, научн. сотр. В.Д. Рыбакова, Л.А. Тишина, Т.В. Венглинская

Минск 2008

В инструкции по применению изложены клинические особенности и диагностические критерии дисциркуляторной и токсико-метаболической (алкогольной) энцефалопатий, полученные в результате изучения доплерографических, нейровизуализационных, нейропсихологических и биохимических показателей больных с этой патологией.

Инструкция предназначена для неврологов, клинических психологов и врачей ультразвуковой диагностики областных и городских больниц.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Ультразвуковой доплерограф высокого или экспертного класса
2. Компьютерный или магнитно-резонансный томограф (КТ, МРТ).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Дифференциальная диагностика дисциркуляторной и токсико-метаболической энцефалопатий.

Клинические особенности

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) представляет собой хроническое прогрессирующее диффузное или мультифокальное поражение головного мозга, проявляющееся неврологическими и психическими синдромами. Наиболее частыми ее причинами являются атеросклероз артерий, артериальная гипертензия и экстравазальная компрессия магистральных сосудов головы и шеи.

В зависимости от выраженности клинических симптомов и результатов нейровизуализационных методов исследования условно выделяют 3 стадии ДЭ. Первая стадия характеризуется в основном субъективными и вегетативными расстройствами. Это могут быть головные боли, утомляемость, снижение памяти и внимания, головокружение, чаще несистемного характера, неустойчивость при ходьбе, эмоциональная лабильность, нарушение сна. Нередко на этой стадии могут определяться первые признаки амиостатического, атактического, вестибулярного, пирамидного, когнитивного синдромов, рефлекс орального автоматизма. Пациенты с 1-й стадией ДЭ долгое время остаются трудоспособными.

В 1-й стадии ДЭ при нейровизуализации патология может отсутствовать. В некоторых случаях могут выявляться легкие атрофические процессы, расширение борозд коры больших полушарий мозга, незначительно выраженная внутренняя гидроцефалия.

На 2-й стадии ДЭ усугубляются когнитивные нарушения, чаще появляются головокружение, шаткость при ходьбе, скованность и замедленность движений, снижается трудоспособность, определяются рефлекс орального автоматизма, появляются пирамидные знаки, иногда – синкопальные состояния, эпилептические припадки. У одного пациента одновременно могут наблюдаться несколько синдромов: псевдобульбарный

и когнитивный, амиостатический и атактический, кохлеовестибулярный и синкопальный. Чаще с другими синдромами сочетается когнитивный.

По данным КТ (МРТ) при 2-й стадии ДЭ более выраженными становятся атрофические признаки и гидроцефалия. Обнаруживаются ишемические очаги, кривлюры. Часто выявляются лакуны – очаги некроза размером до 15 мм в диаметре. Для ДЭ характерны очаги перивентрикулярной демиелинизации – лейкоареоз. Если вначале лейкоареоз имеет ограниченный характер и расположен перивентрикулярно, то в дальнейшем он распространяется на белое вещество лобных долей, подкорковых структур, мозжечок и ствол мозга. Лейкоареоз сопровождается атрофией белого вещества мозга и гидроцефалией, преимущественно внутренней.

На 3-й стадии ДЭ становятся значительно более выраженными неврологические и особенно когнитивные нарушения, снижается критика к своему состоянию. Чаще наблюдаются пароксизмальные явления: падения, обмороки, эпилептические припадки. У больных диагностируется несколько неврологических синдромов в сочетании с когнитивными нарушениями и дисфункцией тазовых органов. Больные с ДЭ 3-й стадии нетрудоспособны, у них резко нарушается социальная и бытовая адаптация, появляется необходимость в постороннем уходе.

Таким образом, для оценки тяжести клинических проявлений ДЭ необходимо учитывать степень выраженности когнитивных нарушений, неврологических синдромов, результаты нейровизуализационных и параклинических методов исследования.

Хроническая токсико-метаболическая (алкогольная) энцефалопатия представляет трудности в дифференциальной диагностике с ДЭ. Они заключаются в следующем:

1. Клинические проявления, особенно в начале развития, сходны с клинической картиной ДЭ. Выраженный астено-вегетативный синдром и прогрессирующее снижение памяти характерны для обоих заболеваний.

2. У лиц с хронической токсико-метаболической энцефалопатией (ХТМЭ) во многих случаях диагностируется артериальная гипертензия и атеросклероз.

3. Часто больные и их родственники скрывают от врача злоупотребление алкогольными напитками, что затрудняет постановку истинного диагноза.

На определенном этапе хронического алкоголизма изменения органов и систем могут стать прогрессирующими и необратимыми. Выделяют острые состояния (кома), связанные с тяжелой алкогольной интоксикацией, подострую и хроническую алкогольную энцефалопатию.

В начале ХТМЭ преобладает астено-вегетативный синдром. Наблюдаются симпатоадреналовые кризы, сопровождающиеся ознобом, сердцебиением, повышением артериального давления, реже – вагоинсулярные кризы. Отмечаются слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, колебания настроения, нарушение сна. Наблюдаются

гиперемия лица, телеангиоэктазии на крыльях носа, щеках, шее. Тургор кожи снижен.

Отмечаются признаки поражения внутренних органов. Страдает желудочно-кишечный тракт: диагностируется гастрит, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, колит с нарушением усвояемости питательных веществ. Развиваются хроническое поражение печени с формированием цирроза, панкреатит. Патология внутренних органов приводит к метаболическим нарушениям, которые усугубляют имеющиеся токсические признаки поражения нервной системы.

Постепенно у больных появляются тремор, атаксия, выраженное расстройство сна, снижение памяти. Характерны эмоционально-волевые нарушения: эйфория, благодушие, некритичность, чередующиеся с дисфорией и тяжелой депрессией, частые смены настроения, снижение мотивации. Нарастает истощаемость всех видов психической деятельности, что сказывается на трудоспособности. При детальном обследовании можно обнаружить элементы динамической апраксии, пространственной агнозии и амнестической афазии. Часто развиваются эпилептические припадки, особенно у лиц, имеющих в прошлом черепно-мозговую травму. Определяются нарушения координации, признаки полиневропатии, преимущественно сенсорно-арефлекторной формы. При ХТМЭ нарастают когнитивные нарушения вплоть до алкогольного слабоумия, усугубляются неврологические синдромы (атаксия, полиневропатия).

При МРТ у пациентов с ХТМЭ наблюдается диффузная церебральная атрофия, больше выраженная в лобных долях мозга, с расширением субарахноидальных пространств.

Диагностика структурных изменений экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) проводится на ультразвуковом сканере. Оценивают скоростные и спектральные характеристики, наличие внутрипросветных образований, степень нарушения проходимости, наличие деформаций артерий. В исследуемых артериях анализируются следующие гемодинамические показатели: пиковая систолическая скорость (V_{ps}), конечная диастолическая скорость (V_{ed}), пульсативный индекс (PI), резистивный индекс (RI).

Проведенное исследование позволяет констатировать наличие четких различий между больными с ДЭ и токсико-метаболической (алкогольной) энцефалопатией.

1. Атеросклероз в различных стадиях его развития диагностирован у 100% пациентов с ДЭ и лишь у 10% с токсико-метаболической энцефалопатией, причем эти 10% составляли группу лиц, средний возраст которых превышал 46 лет.

2. Доля выявленного стенозирующего процесса БЦА у больных с ДЭ составляет 57%, в то же время он обнаружен лишь у 4% пациентов с ХТМЭ.

3. Степень выраженности стенозирования БЦА у 4% больных с ХТМЭ не превышала гемодинамически значимый порог, т. е. была менее 50%.

4. Количество выявленных деформаций и сочетанное поражение БЦА преобладало у пациентов с ДЭ, в то же время эти показатели у лиц с ХТМЭ существенно не отличались от контрольных данных.

5. Увеличение наружного диаметра сонных артерий встречалось в 64% случаев при ДЭ и лишь в 4% – при ХТМЭ.

Таким образом, для больных с ДЭ характерно наличие признаков атеросклероза магистральных артерий головы, сочетанное их поражение, преобладание стенозирующей стадии атеросклеротического процесса, наличие деформаций сонных и позвоночных артерий. Для больных с ХТМЭ эти признаки не характерны.

Нейропсихологическое тестирование

В исследование включены основные показатели оценки состояния когнитивных процессов: 1) слухоречевая механическая память (тест «10 слов» – объем памяти определяется по среднему значению количества запоминаемых слов, пятикратно предъявленных в последовательном порядке); 2) функция произвольного внимания (пробы Шульте, где изучается среднее время по пяти пробам, измеряемое в секундах, корректурная проба Бурдона, определяющая количество просмотренных знаков в минуту); 3) вербально-логическое мышление (тест «простые аналогии» – определяется общее количество правильно выполненных заданий в баллах).

По результатам психологического тестирования установлено:

- у пациентов с ДЭ всех стадий выявляется снижение когнитивных функций по сравнению со здоровыми лицами;
- у больных с ДЭ определяется разный уровень когнитивных нарушений, степень выраженности которых соответствует стадии заболевания;
- у пациентов с начальными проявлениями токсико-метаболической энцефалопатии определены незначительные различия когнитивных функций в сравнении с показателями здоровых лиц. При этом преобладают нарушения координаторно-двигательных функций и мотивационно-личностной структуры;
- при прогрессировании ДЭ и ХТМЭ (II-III стадии) выраженность когнитивных нарушений нарастает вплоть до слабоумия. Причем при ХТМЭ после проведения метаболической терапии и прекращения употребления алкогольных напитков они могут частично регрессировать.

Таким образом, показатели психологического тестирования могут использоваться для объективизации степени выраженности когнитивных нарушений (память, внимание, мышление и умственная работоспособность) как один из критериев диагностики с определением стадии и прогноза развития данных заболеваний.

**Основные дифференциально-диагностические критерии энцефалопатий
дисциркуляторного и токсического (алкогольного) генеза**

Характер исследования	Дисциркуляторная энцефалопатия	Хроническая токсико-метаболическая энцефалопатия
Начальные признаки	Повышенная утомляемость Головная боль Снижение памяти на текущие события Затруднение восприятия нового Замедленность мыслительных процессов Головокружение	Эйфория, благодушие, подчиняемость, льстивость Некритичность к себе Частые смены настроения Повышенная ранимость Снижение мотивации
Особенности клинических проявлений	Когнитивные нарушения, атактический, кохлео-вестибулярный, псевдобульбарный, пирамидный, амиостатический синдромы	Тремор пальцев рук в начале заболевания, преимущественно в покое и при статической нагрузке, но уменьшающийся при движении и после приема алкоголя. В последующем тремор определяется как в покое, так и при движениях. Гиперемия лица, телеангиоэктазии на крыльях носа, щеках, шее. Шаткая походка и неустойчивость в позе Ромберга, наиболее рано появляющиеся в состоянии похмелья. Полиневропатия, преимущественно дистальных отделов ног
Сопутствующие заболевания	Артериальная гипертензия, ИБС, инфаркт миокарда, кардиосклероз, мерцательная аритмия, ожирение, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, сахарный диабет	Патология желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки); хроническое поражение печени, цирроз; панкреатит
Течение заболевания	Медленно прогрессирующее при коррекции факторов риска. Быстро прогрессирующее в связи с декомпенсацией сердечно-сосудистых заболеваний (гипертензивные кризы, пароксизмы мерцательной аритмии, инфаркт миокарда,	Прогрессирующее при злоупотреблении спиртными напитками и токсическом поражении внутренних органов

	ОНМК, атеросклеротическое стенозирование артерий)	
КТ и МРТ Признаки	<p>I стадия ДЭ – легкая атрофия и гидроцефалия.</p> <p>II стадия ДЭ – умеренная атрофия, преимущественно с внутренней гидроцефалией, лейкоареоз, криблоры, постнекротические очаги, лакуны.</p> <p>III стадия ДЭ – выраженная атрофия мозга и гидроцефалия, множественные лакуны, распространенный лейкоареоз, постинфарктные кисты</p>	<p>В начале развития ХТМЭ изменений нет.</p> <p>При прогрессировании заболевания атрофия коры мозга с преимущественно наружной гидроцефалией</p>
Ультразвуковое дуплексное сканирование	Признаки атеросклероза магистральных артерий головы, сочетанное их поражение, преобладание стенозирующей стадии атеросклеротического процесса, наличие деформаций сонных и позвоночных артерий разной степени выраженности в зависимости от стадии ДЭ	Практически норма
Нейропсихологическое тестирование	Достоверное снижение когнитивных функций по сравнению со здоровыми лицами, степень выраженности которых соответствует различным стадиям и максимальна у больных с 3-й стадией ДЭ	На ранней стадии незначительные различия в состоянии когнитивных функций по сравнению с показателями здоровых лиц. Преобладание нарушений координаторно-двигательных функций и мотивационно-личностной структуры. Во 2-3-стадиях прогрессирование когнитивных нарушений вплоть до слабоумия

Биохимические методы исследования

В отдельных случаях:

- 1) для решения вопросов судебно-медицинской экспертизы;
- 2) при подаче исковых заявлений по поводу установления этиологии энцефалопатии.

В РНПЦ неврологии и нейрохирургии проводятся дополнительные биохимические исследования, включающие определение показателей перекисного окисления липидов (пол), антиоксидантной системы, содержания ряда макро- и микроэлементов в крови и волосах больных.

Активность процессов перекисного окисления липидов в плазме крови изучали по содержанию их вторичных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и содержанию восстановленного глутатиона (GSH) в крови. Определяли уровень кальция, магния, железа, меди, цинка, алюминия и бериллия в цельной крови и волосах.

У пациентов с ДЭ установлено достоверное увеличение содержания ТБК-П, свидетельствующее о значительной активации процессов ПОЛ. Активность СОД крови снижена у больных с 1-й стадией ДЭ – на 11% и с 3-й – на 36% ($p < 0,05$). Содержание GSH у пациентов с ДЭ 2-й стадии повышалось на 26% по сравнению с контрольными данными. Активность каталазы в плазме крови больных всех стадий ДЭ имела тенденцию к увеличению.

У пациентов с ХТМЭ выявлено повышение активности каталазы почти в 2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с показателями у здоровых лиц.

Таким образом, у больных с ДЭ установлена активация процессов ПОЛ при сниженной активности СОД с одновременным развитием адаптивных реакций в антиокислительной системе. У пациентов с начальными проявлениями ХТМЭ отсутствует активация реакций ПОЛ при сохранении достаточного уровня антиоксидантного потенциала организма.

У больных с ДЭ выявлено достоверное уменьшение содержания железа в крови. В волосах у них определено значимое снижение уровня кальция и бериллия, повышение содержания железа, более выраженное у больных с 3-й стадией.

Характерным отличительным признаком макро- и микроэлементного гомеостаза у больных с ХТМЭ является достоверное повышение содержания кальция, магния и концентрации токсического бериллия в крови. В волосах у этих пациентов установлено существенное снижение уровня кальция, меди и цинка, при этом идет активное накопление токсических микроэлементов – бериллия и алюминия.

Таким образом, в инструкции по применению представлены четкие дифференциально-диагностические критерии энцефалопатий дисциркуляторного и токсического генеза, отличающиеся от отечественного аналога тем, что в данной инструкции обобщены результаты комплексного обследования больных с указанными энцефалопатиями, включающие дополнительные биохимические исследования с определением показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, содержания ряда макро- и микроэлементов в организме пациентов.