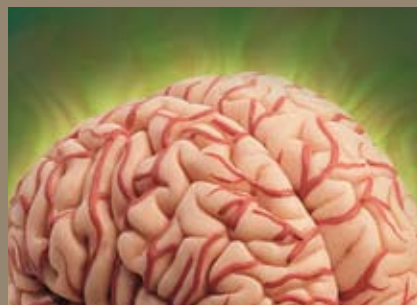
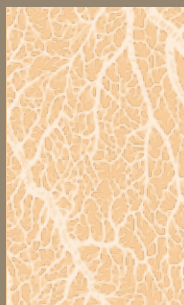


НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



«НАУКА»

ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ, НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

Т. Т. Батышева, П. С. Билецкий *, А. Н. Бойко, М. М. Дьяконов, А. Н. Коренко,
О. С. Левин, В. А. Пугачева, А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, М. В. Шумилина
*Москва, Санкт-Петербург, * г. Сумы*

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК) — это прогрессирующее состояние, в котором находятся многие лица пожилого и старческого возраста, иногда полностью адаптировавшись к нему. Зачастую (несколько сотен тысяч случаев в год) ХНМК развивается, обостряется и переходит в острые фазы нарушения мозгового кровообращения — транзиторные ишемические атаки и инсульты. Исследования последних десятилетий показали, что данная патология омолаживается и стала чаще среди лиц 30–40-летнего возраста [1, 3, 6, 8–13, 20–24].

Не детализируя этиологию ХНМК (атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, васкулиты, вегето-сосудистая дистония и т. д.), отметим, что существующие 2 стадии ХНМК (стадия начальных проявлений и основная — дисциркуляторная энцефалопатия) объединены общими признаками, четко свидетельствующими о расстройстве кровообращения в головном мозге. Анатомо-морфологические сосудистые изменения, такие как стенозирование, облитерация, надрыв и разрыв стенки, пассивное расширение, изменения микроциркуляторного русла, процессы загустевания и фиброзов микрососудов и т. д. — все это приводит к снижению дебита мозгового кровотока (с нормы 55 до 45–30 мл/100 г/мин) [4, 6, 14, 18, 21].

Известно, что в начальной стадии ХНМК признаки очагового поражения нервной системы не выявляются, однако дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) характеризуется мелкоочаговыми поражениями головного мозга с клиникой снижения интеллекта и нарастающих проявлений расстройств когнитивных функций.

Начальные проявления ХНМК (головные боли и шум в ушах, головокружения, нарушения сна, метеотропность, изменения походки, утомляемость, ухудшение настроения, переходящее в депрессию, затруднения выполнения тонких локомоторных операций) практически не изменяют социального статуса пациента, вместе с тем проявления ДЭ более заметно выражаются в различных видах когнитивных расстройств. Так, снижение интеллектуальных функций — памяти, внимания, воспоминания, восприятия, воображения, понимания, пости-

жения, разума, планирования, рассуждения, мышления — конкретно сказывается на трудоспособности пациента и, естественно, на его моральном, материальном и социальном статусе. Нередко возникают сложности не только в самообслуживании, но и в социальном взаимодействии, нарушается адаптация в обществе, что в целом свидетельствует об ухудшении качества жизни индивидуума [23, 24].

При ХНМК происходит снижение характеристик церебральных нейротрансмиттерных систем (табл. 1), что во многом объясняет причинно-следственные связи изменений когнитивного статуса человека.

Таблица 1

Характеристика церебральных нейротрансмиттерных систем

Медиатор	Главные структуры мозга	Психофизиологическая роль	Симптомы недостаточности
Дофамин	Компактная часть черной субстанции, вентральная зона покрышки моста мозга	Переключение когнитивных программ, отыскание следа памяти	Когнитивная инертность, персеверации, нарушение воспроизведения
Ацетилхолин	Базальное ядро Мейнерта, педункулярные ядра моста	Устойчивость внимания, долговременное запоминание	Отвлекаемость, импульсивность, нарушения запоминания
Норадреналин	Голубое пятно	Концентрация внимания	Уменьшение умственной работоспособности
Серотонин	Дорсальное ядро шва	Положительное эмоциональное подкрепление при достижении результата деятельности	Снижение фона настроения

Клинически и инструментально-морфологически у таких больных выявляются нарушения гемодинамики с развитием неврологических, нейропсихологических симптомов, что свидетельствует о нарушениях функционирования нейронов в различных отделах головного мозга. В этой связи оправданным терапевтическим действием является нейропротекция, которая обеспечивает метаболическую защиту мозга (а точнее — наиболее уязвимых его зон) от факторов ишемии, уменьшает последствия ишемического повреждения, открывая возможности для активации репаративных процессов, ускоряет восстановление нарушенных функций.

Отмечая необходимость применения гипотензивных препаратов, мероприятий по улучшению микроциркуляции, системной гипотензивной терапии, авторы обратились к рассмотрению ключевого звена — улучшению метаболизма мозга, считая, что именно

это направление терапии ХНМК будет быстрее всего способствовать нормализации состояния нейронов, т. е. обеспечит эффективную нейропротекцию.

В качестве нейропротектора использован отечественный препарат пептидной структуры кортексин, разработанный в Военно-медицинской академии [10, 18].

Внимание к кортексину определялось его фармакологическими свойствами, т. к. он обладает тканеспецифическим многофункциональным действием на нервную систему, проявляющимся в метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции, нейротрофической активности. Эти фармакологические характеристики кортексина отражают те необходимые свойства препарата, которые адресно соответствуют потребности головного мозга при ХНМК.

В течение последних трех лет отечественными неврологами выполнен ряд крупных работ, в которых суммарно участвовало более 600 пациентов, и где основным нейропротектором был кортексин. Основное содержание некоторых из них представлено ниже [3, 9, 10, 13, 16, 20–22].

Так, проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности кортексина у больных с ДЭ [13], в которое включено 60 пациентов с ДЭ I–II ст., удовлетворявших критериям легкого когнитивного расстройства или деменции легкой степени. Диагностика ДЭ проводилась в соответствии с критериями, предусматривавшими наличие:

- неврологических и нейропсихологических признаков поражения головного мозга;
- анамнестических, клинических, инструментальных признаков церебральной дисциркуляции;
- причинно-следственной связи между вышеизложенными признаками, а также клинических и параклинических признаков прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Возраст больных — от 53 до 75 лет (в среднем $67,8 \pm 8,1$ года). Пациенты рандомизированы на 2 группы по 30 человек, между которыми не оказалось статистически значимых различий по полу, возрасту, образованию, выраженности неврологических и нейропсихологических проявлений. Пациентам 1-й группы внутримышечно вводили кортексин в дозе 10 мг, 2-й группы — плацебо. Введение препарата и плацебо проводили в течение 10 дней. За 1 мес до исследования и в течение всего исследования (40 дней) пациенты получали также гипотензивные, коронаролитические и противодиабетические средства и аспирин в малых дозах. В ходе исследования выбыли: один больной, лечившийся кортексином, и двое больных, лечившихся плацебо, что связано с личными причинами больных и не свидетельствовало о побочных эффектах.

Состояние больных оценивали до начала лечения, сразу после его окончания, а также через 1 мес после последнего введения препарата.

Выраженность когнитивных нарушений определяли с помощью теста «кодирование» и арифметического теста (Векслеровская шкала

интеллекта), тестов на логическую и зрительную память (Векслеровская шкала памяти) [2], Висконсинского теста сортировки карточек [3], теста на свободные и направленные ассоциации — фонетические (слова, начинающиеся на «л»), семантические (названия растений), грамматические (глаголы). Психомоторные функции оценивали с помощью компьютеризированного исследования времени простых и сложных психомоторных реакций. Оценка двигательных нарушений проводилась по шкале равновесия и двигательной активности Тинетти [35]. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью шкалы *EuroQoL* [28]. Для оценки эффективности кортексина использовали шкалу общего клинического впечатления (−3 — значительное ухудшение, −2 — умеренное ухудшение, −1 — минимальное ухудшение, 0 — отсутствие изменений, +1 — минимальное улучшение, +2 — умеренное улучшение, +3 — значительное улучшение) [2, 7, 14].

Статистическая обработка проводилась с использованием дескриптивных методов. Оценка изменений показателей от исходного, а также между двумя группами — с помощью *t*-теста [5].

Результаты нейропсихологического обследования больных суммированы в табл. 2.

Отмечено статистически значимое уменьшение числа персеверативных ответов в Висконсинском тесте сортировки карточек и выполнения теста «кодирование», увеличение речевой активности в тестах на свободные и фонетически опосредованные ассоциации. Среди мнестических функций — некоторое улучшение в тесте на зрительную память, при выполнении которого значительно бóльшую роль, чем в других тестах на память, играет внимание. Кортексин практически не влиял на выполнении тестов, оценивающих абстрактное мышление (арифметический тест), семантические речевые расстройства (табл. 3).

Таблица 2

Влияние кортексина на выраженность когнитивных расстройств (M ± m)

Нейропсихологические тесты	Кортексин (n = 29)			Плацебо (n = 28)		
	M0	M10	M40	M0	M10	M40
Нейродинамические функции – кодирование	6,9 ± 2,2	9,4 ± 2,1*†	9,2 ± 1,9*†	7,1 ± 2,0	7,4 ± 3,5	7,3 ± 2,1
Память: – логическая – зрительная	11,4 ± 2,3	12,0 ± 2,3	11,7 ± 2,0	11,7 ± 1,8	12,0 ± 2,1	11,6 ± 1,9
Мышление — – арифметический тест	10,1 ± 1,5	11,3 ± 1,4	10,5 ± 1,6	9,9 ± 1,4	10,5 ± 1,6	9,7 ± 1,3

Таблица 2 (продолжение)

Нейропсихологические тесты	Кортексин (n = 29)			Плацебо (n = 28)		
	M0	M10	M40	M0	M10	M40
Речевая активность:						
– свободные ассоциации	29,8 ± 0,5	35,9 ± 11,1*	35,0 ± 8,9†	29,6 ± 9,7	31,9 ± 10,2	28,9 ± 9,9
– грамматические ассоциации	22,1 ± 9,6	24,6 ± 7,9	24,5 ± 7,5	21,8 ± 9,4	23,9 ± 6,7	24,0 ± 7,2
– семантические ассоциации	17,2 ± 9,4	18,0 ± 6,9	18,1 ± 6,3	17,0 ± 8,8	17,2 ± 7,7	17,1 ± 7,0
– фонетические ассоциации	12,0 ± 4,9	14,1 ± 2,9*†	14,3 ± 2,3*†	11,6 ± 5,4	12,1 ± 2,1	12,2 ± 2,0
Висконсинский тест сортировки карточек:						
– категории	3,5 ± 1,9	4,1 ± 1,7	4,0 ± 1,9	3,4 ± 1,7	3,2 ± 1,9	3,3 ± 2,7
– персеверативные ответы	35,2 ± 11,4	29,0 ± 9,9*†	28,1 ± 10,3†	36,0 ± 9,2	34,9 ± 9,1	35,7 ± 9,4
– ошибки	35,2 ± 11,4	28,1 ± 10,5	28,2 ± 10,6	36,5 ± 9,7	35,9 ± 8,8	36,2 ± 10,1

Примечание: M0 — до начала лечения, M10 — по окончании 10-дневного курса лечения, M40 — через 1 мес после курса лечения; * — различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p < 0,05$), † — различия с группой плацебо статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика психомоторных функций ($M \pm m$)

Время реакции	M0, с	M10, с	M40, с
Время простой визиомоторной реакции:			
– кортексин	0,29 ± 0,05	0,24 ± 0,04	0,28 ± 0,05*†
– плацебо	0,32 ± 0,07	0,30 ± 0,04†	0,33 ± 0,06
Время простой аудиомоторной реакции:			
– кортексин	0,31 ± 0,06	0,28 ± 0,07	0,32 ± 0,06
– плацебо	0,32 ± 0,07	0,30 ± 0,10	0,33 ± 0,07
Время сложной визиомоторной реакции:			
– кортексин	0,40 ± 0,09	0,41 ± 0,08	0,36 ± 0,07
– плацебо	0,41 ± 0,08	0,39 ± 0,07†	0,43 ± 0,09

Таблица 3 (продолжение)

Время сложной аудиомоторной реакции: – кортексин – плацебо	0,47 ± 0,1 0,49 ± 0,11	0,49 ± 0,12 0,50 ± 0,09	0,47 ± 0,12 0,52 ± 0,14
Время сложной визиомоторной реакции с выбором зрительного паттерна: – кортексин – плацебо	0,66 ± 0,1 0,68 ± 0,09	0,62 ± 0,09 0,66 ± 0,08†	0,64 ± 0,08 0,71 ± 0,09
Время сложной аудиомоторной реакции с выбором слухового паттерна: – кортексин – плацебо	0,60 ± 0,07 0,62 ± 0,08	0,59 ± 0,08 0,64 ± 0,08	0,59 ± 0,09 0,63 ± 0,07
Число ошибок: – кортексин – плацебо	5,33 ± 3,22 4,21 ± 3,15	5,89 ± 3,14 3,02 ± 2,12†	2,94 ± 2,27*† 4,34 ± 2,26

Примечание: * — различия с исходным уровнем достоверны ($p < 0,05$), † — различия с группой плацебо достоверны ($p < 0,05$).

У пациентов, получавших кортексин, выявлены также увеличение спонтанной активности, стабилизация эмоционального состояния, улучшение ночного сна, исчезновение эпизодов ночной спутанности. На фоне лечения кортексином отмечена положительная динамика и в двигательной сфере (табл. 4), которая проявлялась главным образом улучшением постуральной устойчивости, в то время как нарушения ходьбы претерпели менее значимые изменения. Повысилась устойчивость при поворотах, вставании со стула, при ходьбе, несколько улучшилась инициация ходьбы, увеличилась способность изменять скорость при ходьбе.

Таблица 4

Динамика нарушений ходьбы и постуральной устойчивости ($M \pm m$)

Показатели шкалы Тиннетти	M1, баллы	M10, баллы	M40, баллы
Нарушение равновесия: – кортексин – плацебо	21,7 ± 1,6 21,4 ± 1,7	21,4 ± 1,7 22,0 ± 1,5†	22,1 ± 1,4* 18,7 ± 1,6

Таблица 4 (продолжение)

Нарушение ходьбы:			
– кортексин	11,6 ± 1,8	12,4 ± 1,7	12,2 ± 1,6
– плацебо	11,9 ± 1,6	11,9 ± 1,6	11,1 ± 1,9
Общий балл:			
– кортексин	32,1 ± 3,6	35,2 ± 2,2	34,2 ± 2,8*
– плацебо	32,8 ± 3,8	33,9 ± 3,7†	31,0 ± 3,1

Примечание: * — различия с исходным уровнем статистически достоверны ($p < 0,05$), † — различия с группой плацебо статистически достоверны ($p < 0,05$).

У больных, которым вводился кортексин, оценка качества жизни по опроснику *EuroQoL* через 1 мес после окончания введения препарата увеличилась с $0,42 \pm 0,16$ до $0,53 \pm 0,18$ ($p < 0,05$), по визуальной аналоговой шкале — с $47,5 \pm 12,8$ до $58,1 \pm 13,9$ ($p < 0,05$). На фоне применения плацебо оценка качества жизни существенно не изменилась. Установлены и достоверные различия в оценке качества жизни по визуальной аналоговой шкале между группами через 1 мес после введения препарата в пользу кортексина. Не выявлено зависимости эффективности препарата от возраста и исходной тяжести клинических проявлений.

Исследование показало, что кортексин вызывает улучшение у 83% больных с ДЭ, что связано с его благоприятным **влиянием** на **когнитивные** и **двигательные** функции. На фоне лечения кортексином отмечено достоверное улучшение (по сравнению как с исходным уровнем, так и с плацебо) показателей выполнения нейропсихологических тестов, отражающих нейродинамические и регуляторные когнитивные функции, которые преимущественно связаны с деятельностью лобно-подкорковых систем. Обращает на себя внимание улучшение зрительно-пространственных функций, что проявилось в существенном улучшении показателей зрительной (но не логической) памяти, визиомоторной (но не аудиомоторной) сенсомоторной реакций. Это может быть связано с улучшением взаимодействия лобной и теменной коры, связь между которыми в значительной степени опосредована подкорковыми структурами [14]. Существенное улучшение внимания во многом предопределило изменение показателей теста «кодирование» и теста на простые и сложные сенсомоторные реакции.

Отсутствие достоверного улучшения показателей нейропсихологических тестов у больных с плацебо показывает, что благоприятное влияние кортексина на нейропсихологический статус нельзя объяснить лишь эффектом обучения пациентов при повторении тестов.

Благоприятное влияние кортексина и на постуральную устойчивость, которая, как и когнитивные функции, в значительной степени определяет состояние больного, связано с коррекцией нарушенных связей между лобной корой и подкорково-стволовыми структурами.

Принципиально важным представляется и вопрос о динамике выявленных изменений. Максимальное улучшение когнитивных и двигательных функций отмечено сразу после окончания курса кортексина. Спустя 1 мес достигнутое улучшение в значительной степени сохранилось, хотя по ряду показателей отмечена тенденция к некоторому ухудшению. В группе плацебо за этот период после преходящего незначительного улучшения выявлена более четкая тенденция к ухудшению нейропсихологических и двигательных показателей. В результате различия между больными, которым вводился кортексин и плацебо, через 1 мес после прекращения лечения стали более существенными, что, несомненно, подчеркивает эффективность препарата.

В исследование, которое проводили Я. Я. Винецкий, Т. В. Вдовиченко, П. А. Ганжула, О. В. Гапонова, Е. Ю. Журавлева, А. М. Исмаилов, Л. Н. Лиснекер, О. В. Отческая и А. А. Хозова, включены 400 больных с установленным диагнозом — ХНМК или ДЭ [3].

Критерии включения: возраст до 75 лет; диагноз ХНМК без инсульта в анамнезе; предшествовавшая ранее стандартизованная лекарственная терапия; наличие информированного согласия. Диагностика проводилась в соответствии с критериями наличия неврологических и нейропсихологических признаков поражения головного мозга, анамнестических, клинических, инструментальных признаков церебральной дисциркуляции, причинно-следственных связей между ними, клинических и параклинических признаков прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности. **Критерии исключения:** наличие установленных психических заболеваний (деменция тяжелой степени); сопутствующая сердечно-сосудистая патология в стадии декомпенсации; заболевания крови, тяжелый сахарный диабет, ожирение 2–3 ст., онкологические заболевания; длительное пребывание на постельном режиме.

Полное выполнение протокола стало возможным у 273 больных (68%), что является удовлетворительным показателем для открытого амбулаторного исследования. Причиной исключения из окончательного анализа являлось одновременное использование других метаболически активных препаратов. Почти у половины больных в анамнезе были нетяжелые инсульты или преходящие нарушения мозгового кровообращения. Практически у всех (90%) были признаки артериальной гипертензии (с атеросклерозом сосудов головного мозга или без такового). Нейропсихологический статус больных соответствовал легкому когнитивному расстройству и деменции легкой степени [16, 34]. Наиболее часто в клинической картине выявлялись пирамидный синдром (у 58%), нейропсихологические (48%), вестибуло-мозжечковые нарушения (44%), нарушения сна (43%) (табл. 5).

Все больные проходили полное соматическое и неврологическое обследование, ультразвуковую доплерографию брахицефальных сосудов головного мозга. Кроме того, исследовались когнитивные функции и психическое состояние с использованием нейропсихологических тестов.

Таблица 5

Характеристика участников исследования

Параметры	Показатели
Число больных	273
Пол	155 женщин и 118 мужчин
Возраст, лет	54,6 ± 9,2
Длительность заболевания, лет	6,1 ± 2,1

Исследования проводились перед началом лечения, через 10 дней от начала лечения и через 40 дней.

Кортексин назначался в дозе 10 мг (1мл) в/м ежедневно в течение 10 дней.

При анализе результатов учитывалась динамика частоты жалоб с бальной оценкой их выраженности (головной боли, головокружения, шума или звона в ушах, нарушения сна, утомляемости и степени снижения памяти). Для этого использовали шаговые бальные рейтинговые шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого субъективного симптома от 0 — «нет нарушений» до 4 — «грубые нарушения». Невролог оценивал общую эффективность проведенной терапии (шкала общего клинического впечатления по степени восстановления функций) по 5-бальной шкале (0 — ухудшение, 1 — отсутствие изменений, 2 — минимальное улучшение, 3 — умеренное улучшение, 4 — значительное улучшение, 5 — регресс большинства симптомов) [2, 7].

В состав нейропсихологического тестирования входили: 1) стандартная шкала когнитивных функций *Mini Mental scale*, 2) гериатрическая шкала *Sandoz*, состоящая из 19 рубрик с оценкой по 7-бальной рейтинговой системе, 3) шкала депрессии Бека, 4) Векслеровская шкала памяти (на логическую и зрительную память), 5) кинетические пробы. В качестве кинетических проб использовали 2 теста. Первый тест — время трех переборов — большим пальцем руки пациент по очереди дотрагивается до 2, 3, 4, 5 пальца той же руки, а затем перебирает в обратном порядке, начиная с 5, причем фиксируется время, за которое пациент успевает осуществить три полных перебора. Второй тест — количество сжатий кисти за 10 сек для каждой руки отдельно.

Отмечен хороший клинический эффект кортексина. Значительный регресс неврологических симптомов (4–5 баллов по оценочной шкале), по данным исследования неврологов, наблюдался у 178 (65%) пациентов, удовлетворительный эффект (2–3 балла) характеризовался умеренным уменьшением неврологических симптомов и отмечен у 79 больных (29%). Неудовлетворительный эффект — отсутствие существенной динамики (0 и 1 балла) — отмечен у 16 (6%) больных, в основном с тяжелой формой.

Во всех случаях констатировано уменьшение выраженности объективных неврологических нарушений на фоне приема препарата,

в первую очередь — выраженность статической и динамической атаксии, уменьшение нистагма, чувствительных нарушений. На фоне лечения отмечалось улучшение показателей по неврологическим и нейропсихологическим шкалам. Так, выявлено повышение общего суммарного балла по шкале Оргогозо с $59,7 \pm 2,0$ до лечения до $82,9 \pm 3,1$ через 10 дней. Этот эффект сохранялся на протяжении 40 дней наблюдения ($77,2 \pm 2,5$ баллов).

Нейропсихологическое исследование в динамике проведено 52 больным. Ни у одного больного не было клинически значимой депрессии, которая могла влиять на результаты тестирования, т. к. при показателе выше 19 по шкале Бека больной в исследование не включался. Тем не менее отмечено уменьшение выраженности субклинической депрессии со снижением показателя по шкале Бека с $15,6 \pm 1,7$ до лечения до $10,2 \pm 1,3$ через 40 дней ($p < 0,05$). При непараметрической оценке показателей по гериатрической шкале *Sandoz* отмечено изменение в распределении показателей для двух последних шкал: «головокружение» ($\chi^2 = 7,1, p < 0,05$) и «общая характеристика» ($\chi^2 = 7,5, p < 0,05$), для других шкал достоверной динамики не отмечено. Через 10 и 40 дней после лечения в данной подгруппе отмечена позитивная динамика в кинетических двигательных пробах (проба на сжатие кисти и перебор пальцев правой руки). При оценке изменений по Векслеровской шкале памяти статистически достоверного уровня через 40 дней достигла динамика показателей зрительной памяти (табл. 6).

Таблица 6

Динамика средних показателей выполнения кинетических двигательных проб для правой руки, логической и зрительной памяти (Векслеровская шкала памяти) при лечении кортексином, n = 52

Тест	До лечения	Через 10 дней	Через 40 дней
Сжатие кисти правой руки	$20,3 \pm 1,8$	$25,2 \pm 1,6^*$	$26,1 \pm 1,4^*$
Время трех переборов пальцами правой руки	$12,5 \pm 1,2$	$9,2 \pm 1,5$	$8,8 \pm 1,1^*$
Логическая память	$10,9 \pm 1,7$	$13,1 \pm 1,9$	$12,9 \pm 1,8$
Зрительная память	$7,6 \pm 1,0$	$10,1 \pm 1,2$	$10,7 \pm 1,1^*$

* Отличие от показателя до лечения с $p < 0,05$

Субъективно в результате лечения у многих больных зафиксированы существенное уменьшение общей слабости, раздражительности, нарушений сна, улучшение памяти (табл. 7). Важны регресс атактических и координаторных нарушений, уменьшение головокружения и шума в ушах. Реже отмечено уменьшение головной боли и изменений

зрения. При непараметрическом анализе динамики субъективных симптомов до и через 40 дней после курса кортексина установлено достоверное отличие в распределении больных по выраженности жалоб от 0 до 4 (на 4 оценивали уровень χ^2 для тенденции) практически для всех основных симптомов ХНМК, за исключением «изменений зрения» (значения χ^2 варьировали от 30 до 44). Для большинства симптомов при анализе тенденции все отличия оказались высоко достоверны ($p < 0,001$), что может быть связано с большим количеством больных.

Таблица 7

Динамика выраженности субъективных симптомов ХНМК при лечении кортексином

Симптомы хронической ишемии мозга	Количество больных		Регресс симптома, %
	До лечения	Через 40 дней	
Головная боль	170	121	29
Затуманенное зрение, фотопсии	128	102	20
Шум и звон в голове	182	112	38
Головокружение	179	124	31
Пошатывание при ходьбе	190	102	46
Нарушения сна	151	78	48
Общая слабость	169	67	60
Раздражительность	188	93	51
Снижение памяти	181	91	50

По данным УЗДГ МАГ, после проведенного лечения отмечались возрастание скоростных параметров кровотока в брахицефальных сосудах, нормализация асимметрии церебральной гемодинамики.

Ни в одном случае не выявлено непереносимости препарата или побочных реакций. Препарат не оказывал воздействия на уровень артериального давления и функцию внутренних органов. Ни в одном случае не было перерывов в проведении курса или нежелательных явлений.

Применение кортексина при ХНМК является патогенетически обоснованным, поскольку препарат имеет антиапоптотное и нейротрофическое действие. При использовании в повседневной неврологической практике в амбулаторных условиях кортексин вызвал существенные позитивные изменения у 65%, у 29% — умеренно выражен-

ные, что связано с его благоприятным воздействием на когнитивные и двигательные функции. Подтверждено улучшение показателей выполнения кинетических проб и нейропсихологических тестов. Одновременное активирование кортексином двигательной активности, памяти, обучаемости, эмоционально-мотивированной сферы позволяет предположить, что в основе этих эффектов лежит воздействие на подкорковые нервные центры, осуществляющие общий контроль и инициацию этих процессов. Улучшение когнитивных функций может быть связано с влиянием кортексина на фронто-стриарные и (или) таламо-кортикальные связи. Активация нейродинамических процессов может быть связана с нормализующим действием кортексина на обмен серотонина. Именно от состояния нейродинамических и регуляторных когнитивных функций зависит повседневная активность этих больных, что обуславливает широкий положительный терапевтический эффект препарата.

В заключительном комплексном исследовании пациентов с ХНМК участвовало 56 человек мужского и женского пола с установленным диагнозом ДЭ в возрасте от 35 до 80 лет [16].

Организация, рандомизация, методы исследования совпадали с приведенными выше, однако особенностью работы было дополнительное исследование крови — иммуноферментный анализ на количество антител к NMDA- и GluR₁-рецепторам и динамика их изменений после курса терапии кортексином.

Методика исследования [25, 29] состояла в следующем: анализируемые образцы сыворотки крови были разведены в соотношении 1:50 в растворе фосфатно-солевого буфера. Перед проведением анализа планшет отмывают для удаления свободного антигена. Далее добавляют исследуемые антитела (образцы сыворотки), которые связываются с антигеном, не связавшиеся белки удаляют отмыванием. Антитела определяют при помощи меченого лиганда, в данном случае используется белок А, меченый ферментом — пероксидазой. Избыток лиганда удаляется отмыванием. Связанный лиганд визуализируется путем добавления хромогена (ТМБ), который под влиянием связанного с лигандом фермента превращается в окрашенный продукт реакции. Для остановки реакции через 20–25 мин используется СТОП-реагент.

Основные результаты исследования по оценке когнитивных нарушений приведены на рис. 1.

Результаты иммуноферментного анализа крови (табл. 8) показывают, что количество NMDA- и GluR₁-рецепторов у исследованных пациентов было в пределах верхней границы нормы только у 13,8%. Вместе с тем, по нейропсихологическим тестам показатели тревоги, депрессии, эмоционального состояния и качества сна находятся в пределах нормы в среднем у 36% больных, а у остальных — выше нормы! Это свидетельствует о том, что у 86% исследуемых пациентов имеются лабораторные признаки хронической ишемии головного мозга, которые проявляются нарушением когнитивных функций.

У всех исследованных лиц показатели GluR_1 -рецепторов до лечения кортексином были повышены.

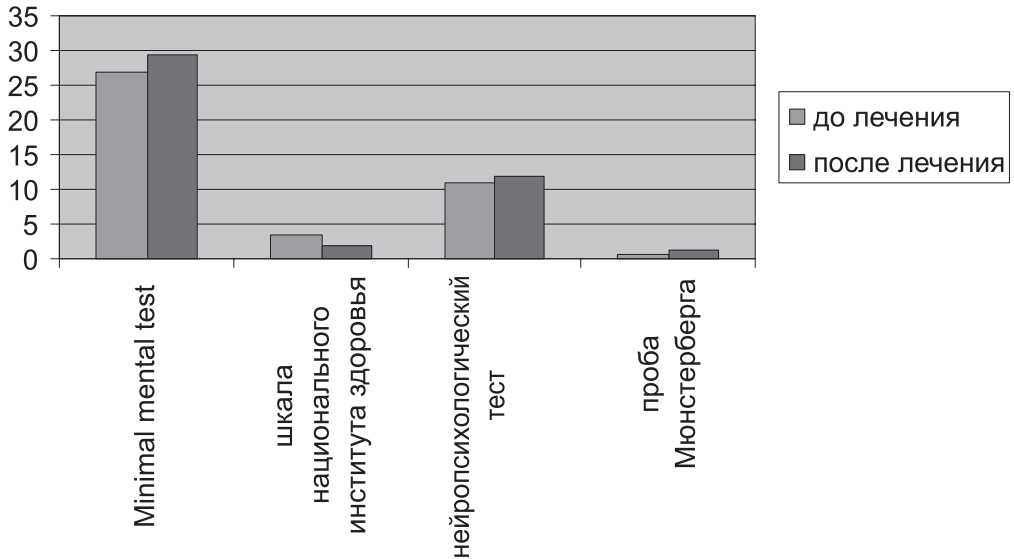


Рис. 1. Динамика когнитивных нарушений при лечении кортексином

Таблица 8

Результаты иммуноферментного анализа крови на количество NMDA- и GluR_1 -рецепторов до начала курса терапии у больных с ДЭ

Рецепторы	В пределах нормы		Выше нормы	
	Чел.	%	Чел.	%
NMDA-рецепторы	7 чел.	13,8%	49 чел.	86,2%
GluR_1 -рецепторы	0	0%	15 чел.	100%

Динамика эмоционального состояния, тревоги, депрессии и качества сна подтверждает установленные ранее положительные эффекты применения кортексина для нейропротекции пациентов с ХИМ (рис. 2).

В процессе терапии отмечена тенденция к улучшению показателей крови на титр АТ к NMDA-рецепторам и GluR_1 -рецепторам. Отмечена достоверная корреляция между улучшением качества жизни больных и снижением количества АТ к NMDA- и GluR_1 -рецепторам у 69,6% пациентов. Однако следует отметить, что по психологическим тестам динамика более выражена, чем по показателям крови. Это может свидетельствовать либо о необходимости проведения повторного курса инъекций препаратом кортексин, либо о более замедленной реакции АТ к рецепторам, чем клинические проявления на введение препарата (табл. 9).

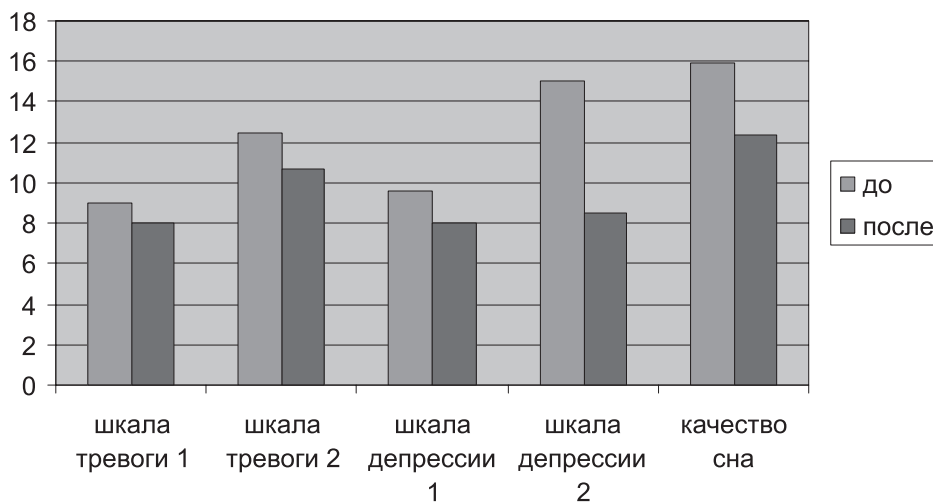


Рис. 2. Динамика тревоги, депрессии и качества сна при лечении кортексином (1 — легкая степень, 2 — средняя степень нарушений)

Таблица 9

Показатели титра антител к исследованным рецепторам при лечении кортексином пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

	До лечения кортексином	После лечения кортексином
Титр АТ к NMDA-рецепторам	0,421 ± 0,033	0,415 ± 0,064
Титр АТ к GluR ₁ -рецепторам	0,527 ± 0,049	0,507 ± 0,057

Резюме

Актуальность рассматриваемой проблемы не вызывает сомнений. Тот факт, что десятки миллионов лиц пожилого возраста имеют ХНМК и требуют постоянного не только внимания, но и лечения, — является очевидным.

Исследования многих отечественных неврологов, в т. ч. и настоящая работа, показывают, что ХНМК, к сожалению, «захватывает» и популяции более молодого возраста. При различных точках зрения на эффективность нейропротекции, отказывать в ней пациенту не только не логично, но и абсурдно, т. к. с каждым днем количество явных и скрытых пациентов с ХНМК увеличивается, нейроны «почему-то» стареют, не восстанавливаются, и целесообразность нейропротекции становится абсолютно понятной. Важно лишь правильно подобрать адекватный препарат.

Нейропротекторы пептидной структуры известны почти полвека, но авторы остановили свой выбор на кортексине не только

потому, что это отечественный препарат с наилучшими медико-экономическими характеристиками, а потому, что это низкодозированное средство, где за 10-дневный курс терапии больной получает суммарно всего 0,2 г лекарственного препарата. Важнейшее преимущество кортексина в том, что он не имеет побочных эффектов, а его применение при ХНМК дает эффект уже на 3–5-й день терапии.

Выводы

1. Признаки хронического нарушения мозгового кровообращения нередко появляются начиная с 35-летнего возраста, при этом иммуноферментный анализ крови выявляет изменение спектра антител раньше ишемических проявлений ХНМК в виде депрессии и других нарушений когнитивных функций.

2. Результаты исследований показывают, что уже на доклинической стадии сосудисто-мозговой недостаточности требуется проведение лечебно-профилактических мероприятий. Для этого необходимо широкое внедрение иммуноферментных методик оценки биохимических маркеров ишемии головного мозга.

3. Фармакодинамические свойства кортексина позволяют успешно проводить превентивную нейропротекторную терапию на всех стадиях хронического нарушения мозгового кровообращения, добиваясь хорошего клинического эффекта как по критериям когнитивных функций, так и по позитивной динамике биохимических маркеров ишемии мозга.

Список литературы

1. Батышева Т. Т., Артемова И. Ю., Вдовиченко Т. В. и др. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение // Справочник практического врача. Т. 3. М., 2004. С. 18–23.
2. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М., 2004. — 433 с.
3. Бойко А. Н., Батышева Т. Т., Винецкий Я. Я. и др. Опыт использования кортексина в амбулаторной неврологической практике у больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями // Журн. неврологии и психиатрии. 2006. Т. 106. № 5. С. 25–30.
4. Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997. — 287 с.
5. Гельман В. Я. Компьютерный анализ медицинских данных для аспирантов. СПб.: МАПО, 1999. — 59 с.
6. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. — 328 с.
7. Гусев Е. И., Белоусов Ю. Б., Бойко А. Н. и др. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии: Метод. рекомендации. М., 2003. — 56 с.

8. **Данченко И. Ю.** Динамика когнитивных нарушений при сосудистых поражениях головного мозга на фоне лечения кортексином // Пептидные препараты — препараты 21-го века. СПб.: ИИЦ ВМА, 2006. С. 17–18.
9. **Дьяконов М. М.** Большие возможности кортексина при цереброваскулярной патологии // Медлайн экспресс. 2002. № 12 (156). С. 9–10.
10. Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005. — 224 с.
11. **Левин О. С.** Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1996. — 26 с.
12. **Левин О. С.** Нарушения ходьбы: механизмы, классификация, принципы диагностики и лечения // Экстрапирамидные расстройства / Под ред. В. Н. Штока и др. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 473–494.
13. **Левин О. С., Сагова М. М.** Влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) // TERRA MEDICA NOVA. 2004. № 1. С. 15–18.
14. **Лурия А. Р.** Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга // М.: Изд-во МГУ, 1969. — 504 с.
15. **Мусина Н. Ф., Орлова Ю. Ю.** Влияние кортексина на когнитивные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом // Пептидные препараты — препараты 21-го века. СПб.: ИИЦ ВМА, 2006. С. 29.
16. **Пугачева В. А., Шумилина М. В., Коренко А. Н.** Котексин в комплексной терапии больных с легкой степенью дисциркуляторной энцефалопатии // Пептидные препараты — препараты 21-го века. СПб.: ИИЦ ВМА, 2006. С. 31–32.
17. **Ракитина Н. М.** Влияние кортексина на апоптоз лейкоцитов периферической крови у лиц с экзогенно-органическими расстройствами // Пептидные препараты — препараты 21-го века. СПб.: ИИЦ ВМА, 2006, С. 32.
18. **Скоромец А. А., Дьяконов М. М. И. П. Павлов, мозг... и кортексин** // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2004. № 2 (12). С. 29–30.
19. **Смирнов Р. В.** Введение кортексина при астено-депрессивном синдроме сосудистой и соматогенной этиологии у женщин // Пептидные препараты — препараты 21-го века. СПб.: ИИЦ ВМА, 2006. С. 34.
20. **Шелухин И. К.** Кортексин в поликлинической практике // TERRA MEDICA NOVA. 2003. № 1 (29). С. 45–46.
21. **Шоломов И. И., Лутошкина Е. Б.** Динамика когнитивных функций при оценке применения кортексина у больных с цереброваскулярной патологией // TERRA MEDICA NOVA. 2003. № 1. С. 15–16.
22. **Шоломова Е. И.** Лечение хронической ишемии головного мозга, обусловленной артериальной гипертензией // Пептидные препараты — препараты 21-го века. СПб.: ИИЦ ВМА, 2006. С. 39–40.

23. **Яхно Н. Н.** Актуальные вопросы нейрогерiatrics // Достижения в нейрогерiatrics. М., 1995. С. 9–29.
24. **Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Захаров В. В.** Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. — 32 с.
25. **Dambinova S. A., Khounteev G. A., Izykenova G. A. et al.** Blood Test Detecting Autoantibodies to N-Methyl-d-aspartate Neuroreceptors for Evaluation of Patients with Transient Ischemic Attack and Stroke // *Clinical Chemistry*. 2003. № 49. P. 1752–1762.
26. **Desmond D. W.** Cognitive patterns // J. V. Bowler, V. Hachinski (eds.). *Vascular cognitive impairment*. Oxford University Press, 2003. P. 126–138.
27. **Desmond D.** Vascular dementia. *Clin. Neurosci Res*. 2004. № 3. P. 437–448.
28. EuroQoL Group. EuroQoL: a new facility for the measurement of health-related quality of life // *Health Policy*. 1990. Vol. 16. P. 199–208.
29. **Gappoeva M. U., Izykenova G. A., Granstrom O. K., Dambinova S. A.** Expression of NMDA Neuroreceptors in Experimental Ischemia // *Biochemistry (Moscow)*. 2003. Vol. 68. № 6. P. 696–702.
30. **Heaton R. K.** Wisconsin Card Sorting Test manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1981. P. 88–98.
31. **O'Brien J. T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al.** Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurology*. 2003. Vol. 2. P. 89–98.
32. **Oswald W. D., Tritt K.** Cognitive deterioration in old age and in the course of dementia // K. A. Jellinger et al. (eds). *New trend in the diagnosis and therapy of Alzheimer's disease*. Springer-Verlag, 1994. P. 105–114.
33. **Paran E., Anson O., Reuveni H.** Blood pressure and cognitive functioning among independent elderly. *Am. J. Hypertens*. 2003. Vol. 16. P. 818–826.
34. **Reisberg B., Ferris S., Oo T. et al.** Staging: relevance for trial design in vascular burden of the brain // T. Erkinjuntti, S. Gauthier (eds). *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz, 2002. P. 557–570.
35. **Tinetti M. E., Backer D. I., McAvay G. et al.** A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community // *N Engl. J. Med*. 1994. Vol. 331. P. 821–825.