

# КОРТЕКСИН В КОРРЕКЦИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ДИФфуЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

*Е.Б. Кузнецова, И.И. Шоломов, И.А. Шмелева  
Госмедуниверситет, г. Саратов*

## Состояние вопроса

Удельный вес диффузного токсического зоба (ДТЗ) по данным разных авторов составляет от 60 до 90%, при этом заболевание в 5–10 раз чаще встречается у женщин [2,3,5]. Общеизвестно, что гиперфункция щитовидной железы (ЩЖ) при ДТЗ приводит к многочисленным проявлениям поражения нервной системы. Неврологические расстройства при ДТЗ отмечаются у подавляющего числа больных, на что обратил внимание ещё в 1885 году С.П. Боткин [2,4,6,8].

Очевидно, что избыток тиреоидных гормонов в той или иной степени влияет и на состояние мозговой гемодинамики, а также непосредственно на вещество головного мозга [6,8,9,12]. Логично предположить, данные патологические изменения являются основным звеном в формировании тиреотоксической энцефалопатии, а также могут утяжелить или спровоцировать развитие хронической ишемии головного мозга.

**Целью исследования** явилось изучение особенностей цереброваскулярных расстройств у больных с диффузным токсическим зобом, а также оценка эффективности нейропротекторов (кортексин) в комплексном лечении данных нарушений.

## Материал и методы

Критериями включения в исследование являлись: женский пол, возраст 20–50 лет, ДТЗ лёгкой и средней степени тяжести, стаж заболевания не более 3 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: другие эндокринологические или неврологические заболевания в настоящее время или в анамнезе, любая соматическая патология в стадии декомпенсации, беременность, кормление грудью, показания к оперативному вмешательству на щитовидной железе. Участвующие в исследовании больные разделены на 2 группы: группа пациенток, находившихся в состоянии гипертиреоза (ГГТ – 38 чел.) с манифестным нелеченным ДТЗ и группа в состоянии медикаментозного эутиреоза (ГЭТ – 30 чел.). Пациентки с ГЭТ получали лечение у эндокринолога в течение не менее 6 мес.

По характеру течения ДТЗ выделены пациентки с первичным зобом – 64 чел. (94,1%), и с рецидивирующим – 4 больные (5,9%). Контроль (ГК – 1) составили 10 практически здоровых женщин в возрасте от 27 до 46 лет (средний возраст –  $33,9 \pm 1,3$  года).

Группы сопоставимы по полу, возрасту и социальному статусу. Всем включённым в исследование больным проводилась детальная оценка неврологического и нейропсихологического статуса. Последний включал в себя оценку эмоциональной сферы и когнитивных способностей. Для этой цели использовались следующие опросники: психиатрическая шкала оценки депрессии Гамильтона, шкала оценки уровня тревожности Спилбергера и Ханина, мини-тест оценки психического состояния (MMSE), набор тестов Исаака по речевой активности (IST), 8-строчная версия теста оценки Зазоо (ZCT).

Целенаправленно был определён уровень качества жизни (КЖ) пациенток с помощью опросника MOS «SF-36», не имеющего чёткой нозологической направленности и состоящего из 36 вопросов, отражающих различные сферы жизни человека.

Для определения состояния церебрального сосудистого русла выполнялась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) экстра- и интракраниальных сосудов. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга у 35 пациенток, при этом особое внимание уделялось таким признакам, как: наличие гиподенсивных очагов, разнообразных по величине, локализации и форме, расширение желудочковой системы, перивентрикулярный лейкоареоз [1].

После первичного обследования всем пациенткам дополнительно назначен кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днём), внутримышечно, в течение 10 дней. Все обследования (кроме МРТ) проведены также и через 1 мес.

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты обработаны с применением непараметрического критерия Манна-Уитни, парного критерия Уилкоксона. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Обследовано 68 женщин с ДТЗ, средний возраст которых составил  $41,5 \pm 3,3$  лет. В ходе оценки неврологического статуса все пациентки предъявляли разнообразные жалобы: головная боль (ГГТ-92,1%; ГЭТ-33,3%); раздражительность, плаксивость (ГГТ-100%; ГЭТ-60%); головокружение (ГГТ-79%; ГЭТ-16,7%); шум в ушах и голове (ГГТ-55,2%; ГЭТ-23,3%); пошатывание при ходьбе (ГГТ-36,8%; ГЭТ-6,6%); нарушение сна (ГГТ-73,6%; ГЭТ-43,3%), тремор конечностей (ГГТ-44,2%; ГЭТ-11,9%).

Обращает на себя внимание, что выраженность неврологических жалоб напрямую зависела от состояния тиреоидного статуса. Видно также, что достижение медикаментозного эутиреоза не приводит к полному исчезновению неврологических проявлений. По результатам неврологического осмотра были определены синдромы, наиболее часто встречающиеся у пациенток с ДТЗ: пирамидный (ГГТ-86,7%; ГЭТ-40%); мозжечковый (ГГТ-84,2%; ГЭТ-26,7%); дисмнестический (ГГТ-92,1%; ГЭТ-33,3%); астено-невротический (ГГТ-100%; ГЭТ-50%); эписиндром (ГГТ-5,3%; ГЭТ-0).

Нейропсихологическому тестированию подверглись все пациенты, участвующие в исследовании, включая группу контроля (табл. 1.)

Таблица 1

Характеристика нейропсихологического статуса пациенток (M±m)

Опросник (баллы)	ГГТ (n=38)	ГЭТ (n=30)	ГК-1 (n=10)	Норма
Шкала депрессии	13,6±2,4*	15,9±3,1*	8,7±1,4	До 7
Ситуативная тревожность	49,5±10,1*^	26,2±11,6*	24±5,8	До 30
Личностная тревожность	39,5±10,5*^	36,2±7,5*	20,1±5,7	До 30
MMSE	27,9±1,3	26,9±1,7*	29,3±1,3	30
IST	38,2±1,2^	30,4±2,5*	39,1±0,7	40
ZCT (сек.)	45,3±3,8*^	67,8±12,4*	32,4±1,7	-
ZCT ошибки (абс.)	10,3±2,8*^	5,9±1,6*	2,3±0,9	0

Примечания: \* – показатель достоверно отличается от результатов ГК-1 и нормы ( $p < 0,5$ ); ^ – показатель достоверно отличается от результатов ГЭТ ( $p < 0,5$ ).

Обращает на себя внимание, что психо-эмоциональные нарушения преобладают в группе с манифестным ДТЗ, тогда как когнитивные нарушения более чётко начинают выявляться у пациенток с более продолжительным стажем эндокринопатии. Важно, что достижение эутиреоза способствует стабилизации эмоционального фона, но не влияет на состояние когнитивных функций, более того, со временем они начинают ухудшаться.

Как известно, всем больным до и после лечения проводилось определение показателей КЖ с использованием опросника MOS «SF-36». В качестве контрольной группы для данного исследования (ГК-2) обследовано 25 чел. в возрасте 25–48 лет (средний возраст 33,2±5,6 года), не имеющих хронических заболеваний, т. е. практически здоровых лиц (14 мужчин и 11 женщин). Результаты этого тестирования представлены в процентах по 9 критериям КЖ, рассчитанных методом суммирования рейтингов Ликерта на основе перекодированных «сырых» баллов (табл. 2). Максимально лучшему показателю КЖ в идеале соответствует результат 100% по каждой составляющей КЖ, наихудшему – соответственно 0%. Дополнительно, для большей наглядности, исследователи сочли целесообразным ввести также и обобщённый показатель, представляющий собой среднюю величину от показателей всех 9 критериев. Полагаем, что именно этот показатель («СПКЖ» – средний показатель качества жизни) может дать достаточно чёткое усреднённое представление об уровне КЖ в целом и его динамике на фоне лечения.

Выделив две основные подгруппы шкал, относящихся как к физическому здоровью (ФА-самооценка своих физических возможностей; РФ-ролевое функционирование и физическое здоровье; Б- боль и её влияние на активность; ОЗ- самооценка своего здоровья), так и к психосоциальной сфере (ЖС-самооценка жизнеспособности; СА-социальная активность; РЭ-эмоциональная-самооценка своей роли; ПЗ-психическое здоровье), было определено, что наилучшие показатели у обследованных пациентов касались, в основном, физического здоровья. Шкалы, относящиеся к психосоциальной сфере, демонстрировали относительно сниженные показатели. Самые низкие величины обнаружались по шкалам

ПЗ (психическое здоровье, наличие депрессии, тревоги и т. п.), ЖС (жизнеспособность, т. е. степень ощущения себя полным сил и энергии) и ОЗ.

**Таблица 2**

Уровень критериев КЖ в группе контроля и пациенток с ДТЗ(М±m)

Критерии	ГК-2 (n=25)	ГЭТ (n=30)	ГГТ (n=38)
	(%)	(%)	(%)
ФА	90±10,4 P1<0,05	38,2±9,1 P2<0,05	12,1±3,2 P3<0,05
РФ	92,5±4,9 P1>0,05	25±11,6 P2>0,05	21,2±10,8 P3>0,05
Б	73,3±15,1 P1<0,05	64,9±16,3 P2<0,05	72,4±19,8 P3>0,05
ОЗ	69,7±12,1 P1<0,001	24,1±8,5 P2<0,001	10±3,9 P3<0,001
ЖС	71,5±5,8 P1<0,05	32,2±7,3 P2<0,001	20,8±4,4 P3=0,001
СА	86,4±16,1 P1<0,001	29,5±9,3 P2<0,05	19,8±5,5 P3<0,001
РЭ	61±17,2 P1<0,001	38,2±10,2 P2>0,05	38,6±8,2 P3<0,05
ПЗ	72,3±6 P1<0,001	30,2±7,4 P2<0,001	19,4±7,8 P3<0,001
СС	50,3±11,7 P1>0,05	32,1±10,6 P2<0,001	16,1±5,8 P3=0,001
СПКЖ	78,4±11,4 P1<0,001	34,9±9,8 P2<0,001	25,6±7,6 P3<0,001

Примечания:

p1 – достоверность различий между показателями у больных ГЭТ и ГК-2;

p2 – достоверность различий между показателями у больных ГЭТ и ГГТ;

p3 – достоверность различий между показателями у больных ГГТ и ГК-2.

На фоне проводимого лечения показатели КЖ пациенток подверглись существенным сдвигам, которые отражены в табл. 3.

**Таблица 3**

Изменения критериев КЖ у пациенток с ДТЗ после лечения (М±m)

КЖ	ГЭТ (n=30)	ГГТ (n=38)	P1	P2
	%	%		
ФА	60±11,1**	47,3±17,6	<0,001	<0,001
РФ	45±15,2**	22,5±8,1	<0,001	<0,001
Б	62±13,4**	48±16,2*	<0,001	<0,001
ОЗ	61±12,5**	40,2±8,9*	<0,001	=0,001
ЖС	59±14,5**	44,3±9,5**	<0,05	<0,001
СА	72,5±15,6**	45,2±13,2	<0,001	<0,05
РЭ	40±11,2**	14,6±5,1**	<0,001	<0,05
ПЗ	47,6±17,4**	34,7±12,2	<0,001	<0,001
СС	77,2±13,5**	38,3±11,2	<0,001	<0,001
СПКЖ	58,3±13,6**	37,2±10,8	<0,001	<0,001

Примечания:

\* – достоверность различий <0,05 по сравнению с показателем до лечения;

\*\* – достоверность различий <0,001 по сравнению с показателем до лечения;

p1 – достоверность различий между показателем в ГЭТ и ГГТ;

p2 – достоверность различий между показателем в ГЭТ и группе контроля.

Из таблицы 3 видно, что наибольшие достоверные изменения показателей КЖ на фоне лечения коснулись в основном пациенток в состоянии эутиреоза (ГЭТ) и в большей степени положительные сдвиги отмечены в психоэмоциональной сфере. Достоверные изменения КЖ в группе ГГТ не выявлены, хотя положительные тенденции чётко присутствовали, особенно в отношении таких показателей, как ЖС, ОЗ и РЭ.

По данным УЗДГ у 88% пациенток с ГГТ имеются признаки церебрального ангиоспазма, причём его выраженность напрямую зависела от степени выраженности гипертиреоза. Признаки экстравазальной компрессии на шейном уровне определялись у 56% пациенток, при этом выраженность компрессии коррелировала со степенью увеличения железы. Утолщение сосудистой стенки диагностировано у 25% пациенток (толщина сосудистой стенки  $> 1,1$ мм). Наряду с этим, признаки стенозирующего атеросклероза у данной группы больных не выявлялись. При обследовании пациенток с ГЭТ обнаружено, что, несмотря на достигнутое состояние эутиреоза, явления ангиоспазма не исчезали (выявлены в 67% случаев). У ряда больных ГЭТ отмечалось уменьшение выраженности экстравазальной компрессии и возврат к нормальной толщине сосудистой стенки ( $p > 0,5$  – статистически не достоверно). по данным МРТ у 58% (20 чел. из 35 прошедших обследование) пациенток обеих групп выявлены гиподенсивные очаги дистрофического и постишемического характера в веществе мозга (при отсутствии в анамнезе данных за травмы, артериальную гипертензию и другие патологические процессы, которые могли бы привести к появлению подобных изменений). Результаты МРТ-исследования представлены в табл. 4.

Таблица 4

Частота патологических изменений головного мозга у пациенток с ДТЗ (МРТ-исследование)

	ГГТ(n=20)	ГЭТ(n=15)	ГК -2(n=5)
Гиподенсивные очаги	35% (7)	53,3% (8)	20% (1)
Перивентрикулярный ареоз	20% (4)	46,6% (7)	0 (0)
Расширение желудочковой системы	45% (9)	33,3% (5)	20% (1)

В основном количество очагов было небольшим, сами очаги имели малые размеры и локализованы преимущественно перивентрикулярно. У 39% больных обнаружены арахноидальные изменения ликворокистозного характера без указания на травму в анамнезе. Также было обнаружено, что изменения вещества мозга в целом более выражены у пациентов ГЭТ, что, возможно связано с более продолжительным стажем заболевания больных этой группы.

При повторном обследовании после проведённого лечения с применением кортексина у большинства пациенток отмечали улучшение настроения, нормализацию сна, уменьшение головокружения и головных болей. Наиболее яркая динамика отмечена у пациентов ГЭТ –

такие синдромы, как мозжечковый, дисмнестический, астено-невротический, практически купировались. При нейропсихологическом обследовании также отмечена положительная динамика (табл.5).

Таблица 5

Динамика нейропсихологических показателей у пациенток с ДТЗ

Опросник (баллы)	ГГТ(n=38_)		ГЭТ(n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ситуативная тревожность	49,5±10,1	41,2 11,7*	26,2±11,6	24,3 5,9
Личностная тревожность	39,5±10,5	35,4 12,7*	36,2±7,5	31,8 4,5*
MMSE	27,9±1,3	25,8 1,6*	26,9±1,7	27,9 1,1
IST	38,2±1,2	38,9 1,9	30,4±2,5	33,8 2,9*
ZCT (сек)	45,3±3,8	39,7 4,1*	67,8±12,4	48,9 11,7*
ZCT (ошибки абс.)	10,3±2,8	5,1 1,6*	5,9±1,6	6,1 1,8

Примечания: \* – показатель достоверно отличается от результатов до лечения ( $p < 0,1$ ).

Из таблицы 5 видно, что положительные изменения в нейропсихологическом статусе оказались весьма значительны и во многом достоверны. Так, в группе пациенток с манифестным ДТЗ существенно уменьшился уровень тревожности, улучшились показатели когнитивной деятельности. У пациенток в состоянии эутиреоза динамика была не столь выражена, но достоверно увеличилась скорость психических процессов по данным теста Зазоо и вербальной активности.

Проведённое исследование на основании анализа полученных материалов позволяет сформулировать следующие **выводы**:

Важными факторами, способствующими формированию цереброваскулярных расстройств при ДТЗ, являются выраженный церебральный ангиоспазм и экстравазальная компрессия церебральных сосудов.

Нейропсихологическое обследование больных с ДТЗ свидетельствует о первоочередном страдании психоэмоционального статуса и более позднем вовлечении когнитивных функций, даже у больных в состоянии эутиреоза.

Исследование достоверно показало отчётливое ухудшение показателей качества жизни у больных с ДТЗ, которое, в несколько меньшей степени выраженности, сохраняется и у пациенток, находящихся в состоянии эутиреоза.

Достижение состояния эутиреоза не всегда приводит к исчезновению неврологической симптоматики, что подтверждает необходимость назначения больным с ДТЗ препаратов нейропротективного ряда.

Характер изменений головного мозга (данные МР) свидетельствует о быстрой вовлечении в процесс вещества мозга при ДТЗ и необходимости дополнительного раннего обследования данной категории больных у невролога для назначения нейрометаболической и вазоактивной терапии с целью профилактики развития цереброваскулярных расстройств.

Применение нейропротекторов (кортексина) у больных с цереброваскулярными нарушениями на фоне ДТЗ достоверно улучшает показатели неврологического и нейропсихологического статуса, что, в свою очередь, способствует сокращению сроков реабилитации данной категории пациентов и улучшению их качества жизни.

### Список литературы

1. *Абрамова Н.Н., Беличенко О.И.* Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография в визуализации сосудистых структур. Вестн. рентгенологии и радиологии. 1997. №2. – С. 50–60.
2. *Балаболкин М.И.* Эндокринология./ Учебное пособие. М.: Универсум Паблишинг, 1998; 582 с.
3. Болезни щитовидной железы. Под ред. Л.И. Браверманна. М.: Медицина, 2000; 374 с.
4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пронин В.С.* и др. Клиника и диагностика эндокринных нарушений./ Учебно-методическое пособие. М.: ООО «Изд. Триада», 2005; 248 с.
5. Заболевания щитовидной железы с нарушением функции: диффузный токсический зоб, гипотиреоз. / Учебное пособие. Под ред. Т.И. Родионовой. С.: Изд. СГМУ, 2009; 84 с.
6. *Калинин А.П.* Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001. С. 99–126.
7. *Маркин С.П.* Нарушение когнитивных функций в практике врача. Журн неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010; Т.110: №11,(2) – С. 66–72.
8. *Пироева К.Э.* Поражение нервной системы при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2004; С. 20–89.
9. *Вершев П.С.* Заболевания щитовидной железы / П.С. Вершев, Г.А. Мельниченко, Н.С. Кузнецов // М., 1996. – С. 49–60.
10. *Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журн. 2006; Т.106, №11,(1). – С. 14–12.
11. *Toft A.* Thyroid hormone treatment, how and when? Thyroid Intern. 2001. №4: pp.16–8.
12. *Duntas L.H.* Thyroid disease and lipids. Thyroid. 2002. Vol. 12; pp.287–293.