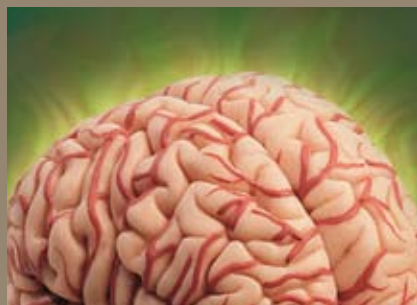


НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



«НАУКА»

РОЛЬ И МЕСТО КОРТЕКСИНА И ГЛИАТИЛИНА В ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

С. В. Максимишин, В. А. Королюк,
В. В. Семченко, Ю. В. Затворницкая

*Городская клиническая больница скорой медицинской помощи
НИЦ СО РАМН, г. Омск*

Состояние вопроса

Возрастающая частота и тяжесть острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), сложность их диагностики, высокие показатели смертности и инвалидизации таких больных объясняют актуальность проблемы. Заболеваемость инсультом составляет примерно 2,5–3 случая на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года после перенесенного инсульта. Постинсультная инвалидизация занимает 1-е место среди всех ее причин и составляет 3,2 на 10 000 человек [1, 2].

Внедрение новых методов нейровизуализации — компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) — изменило подходы к постановке диагноза инсульта, трансформировало тактику его лечения, а появление препаратов с новыми свойствами для интенсивной терапии пробудило надежду на улучшение ситуации. Именно острая ишемия является стартовым этапом патогенеза ишемического инсульта (ИИ). Раскрыты основные механизмы изменения функционального состояния и морфологии ткани мозга при ишемии и в постинсультном периоде [3–10].

Не вызывает сомнений то, что трансформация обратимых гемодинамических, клеточных и молекулярных изменений в стойкий очаговый морфологический дефект — инфаркт мозга — это процесс, растянутый во времени, с последовательным включением механизмов некроза, апоптоза и глиомезенхимального замещения тканевого дефекта. Несмотря на универсальные закономерности ишемического поражения мозга, процесс церебральной ишемии всегда индивидуален, особенности его течения определяются уровнем метаболизма мозга, статусом и реактивностью нервной, иммунной и эндокринной систем организма и объемом зоны необратимого повреждения мозга (полное прекращение кровотока). Поэтому только постоянный мониторинг жизненно важных систем организма и адекватная коррекция

их состояния в условиях специализированного стационара позволяют эффективно лечить больных этой категории [4, 5, 11–13].

Одним из перспективных направлений улучшения результатов лечения острого ИИ является раннее применение кортексина — нейропротектора на основе высокоэффективных нейропептидов — и глиатилина, влияющего на улучшение синаптической передачи, что и явилось целью настоящей работы.

Материалы и методы

Исследовано 88 пациентов со среднетяжелым (ст) и тяжелым течением (тж) ОНМК. Для проспективного анализа путем рандомизации (случайные числа) сформированы 2 контрольные (К-ст и К-тж) и 2 опытные группы (О-ст и О-тж) — по 22 человека каждая. В группе К-ст для интенсивной терапии острейшего периода ИИ использовали традиционную схему лечения, включавшую инфузионно-трансфузионную терапию, введение препаратов, стабилизирующих клеточные мембраны, антикоагулянты, дезагреганты, витамины групп С, В, Е, гипотензивную и симптоматическую терапию. Больным группы О-ст в схему лечения к перечисленным препаратам были добавлены с первых суток кортексин в дозе 20 мг в/м и глиатилин 3000 мг в/в капельно, в группе К-ст вместо указанных препаратов в/м и в/в вводили равное количество физиологического раствора. Данную схему применяли в течение 10 сут от момента поступления больного в стационар.

В группы К-тж и О-тж вошли пациенты с нарушением сознания до 12 баллов по шкале Глазго и до 40 баллов по Скандинавской шкале оценки неврологического статуса (*Scandinavian Stroke Study Group*, 1985). По нозологическим и половым признакам распределение было однотипно с пациентами, входившими в группы К-ст и О-ст.

Характерными особенностями пациентов с тяжелым ишемическим поражением мозга были: преобладание общемозговых симптомов над очаговыми; нарушение сознания до уровня сопор—кома; декомпенсированные нарушения центральной гемодинамики, которые проявлялись малым ударным объемом и малым сердечным выбросом левого желудочка, высоким ОПСС, малым МОК, гиповолемией на фоне высокого центрального венозного давления. В целом пациентов с ОНМК тяжелой степени можно охарактеризовать как состояние полиорганной недостаточности с напряжением всех компенсаторных механизмов.

Многофакторный анализ не выявил статистически значимых различий между распределением по кластерам пациентов группы К и О как с ОНМК средней степени тяжести, так и с тяжелым течением.

Для оценки динамики процесса у пациентов от момента поступления до завершения острейшего периода ИИ применяли 60-бальную Скандинавскую шкалу.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ STATISTICA-5. В зависимости от метода исследования ма-

териал представлен как среднее \pm стандартное отклонение средней ($M \pm s$) (параметрический анализ) или как медиана \pm среднее квартильное отклонение ($Me \pm Q$) — непараметрический анализ. $Q = 0,5(Q_1 - Me) + (Me - Q_2)$, где Q_1 — верхний квартиль, Q_2 — нижний квартиль. В интервале $Me \pm Q$ лежит половина всех вариантов (Урбах В. Ю., 1963; Гланц С., 1998).

В каждой группе (К и О) было равное количество больных (по 11 человек) как со средней степенью тяжести (ст), так и тяжелой степенью (тж) и давностью заболевания не более 6 ч до времени поступления в центр экстренной неврологии.

В группу К-ст были включены 5 женщин и 6 мужчин (средний возраст $57,3 \pm 6,8$ года, от 42 до 66 лет) с ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии ($n = 3$); в бассейне правой средней мозговой артерии ($n = 5$); в вертебрально-базилярном бассейне ($n = 3$).

В группу О-ст включены 5 женщин и 6 мужчин (средний возраст $56,7 \pm 7,2$ года, от 48 до 68 лет) с ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии ($n = 4$); в бассейне правой средней мозговой артерии ($n = 4$); в вертебрально-базилярном бассейне ($n = 3$).

Неврологический статус пациентов оценивали через сутки после первого введения кортексина или глиатилина (2-е сутки ишемии), на 6-е сутки от начала введения препаратов и на 11-е сутки после ишемии.

В неврологическом статусе очаговые симптомы преобладали над общемозговыми. Данная закономерность была определяющей для пациентов с ишемией головного мозга средней степени тяжести. Наблюдалась сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь в 100%, ИБС в 87,9% случаев, нарушения ритма в виде мерцательной аритмии в 68,2%, отмечена желудочковая экстрасистолия в 32%, постинфарктный кардиосклероз диагностирован у 32,6%.

Результаты и их обсуждение

В клинической картине пациентов с ОНМК-ст преобладали очаговые симптомы, что соответствовало $14 \pm 0,7$ баллам по шкале Глазго.

Общемозговой синдром у пациентов группы О отсутствовал или был мало выражен. Головная боль отмечена у 21,4% и имела преходящий характер. Тошнота с рвотой центрального характера была у 2 пациентов с вертебрально-базилярным инсультом (14,2%). При нейроофтальмологическом исследовании выявлялись расширенные вены сетчатки (87,4%), реже — начальная стадия застойных сосков зрительных нервов (9,6%). На МРТ регистрировался перифокальный отек головного мозга, не выходящий за границы пораженной доли мозга (13,9%), размеры ишемизированных участков головного мозга — от $45,8 \pm 4,1$ до $56,4 \pm 3,8$ см. Смещение срединных структур составляло

2,1 ± 1,2 мм. Симптомы поражения среднего мозга (вторичный мезенцефальный синдром) были зарегистрированы только в одном случае (7,1%). Причиной вторичного мезенцефального синдрома являлось сдавление ствола мозга в тенториальном отверстии, чаще всего обусловленное опущением извилины гиппокампа.

Неврологическое обследование в группе О через сутки от начала применения лечения выявило незначительное улучшение состояния, что выразилось в стабилизации общемозгового статуса, улучшении выраженности очаговых неврологических симптомов.

Общемозговой синдром у пациентов группы О отсутствовал. Головная боль была в группе К у 27,1%, тошнота с рвотой центрального характера наблюдалась у одного пациента — 7,1%. При нейроофтальмологическом исследовании выявлялись расширенные вены сетчатки у 67,7% в группе О и у 89,3% — в группе К. На МРТ регистрировался перифокальный отек головного мозга у 9,1% в группе О и не выходил за границы пораженной доли, и у 14,5% в группе К. Смещения срединных структур и симптомов поражения среднего мозга не было.

Клиническая оценка пациентов группы К и О на 11-е сутки от начала лечения (т. е. после 10-дневного курса) представлена в табл. 1.

Таблица 1

Неврологический статус пациентов с ОНМК-ст на 11-е сутки от начала лечения

Симптомы	Баллы (X ± Δx)	
	Группа К (n = 11)	Группа О (n = 11)
Сознание	6,0 ± 0,5	6,0 ± 0,6
Ориентация	5,3 ± 2,6	6,0 ± 2,4
Речь	7,9 ± 2,1	8,9 ± 2,9
Движение глаз	3,5 ± 2,1	3,9 ± 2,3
Паралич лицевого нерва	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,3
Походка	8,1 ± 1,2	9,1 ± 2,3
Действия рукой	4,9 ± 1,9	5,8 ± 2,2
Действие кистью	3,6 ± 2,1	5,7 ± 3,2*
Действия ногой	5,4 ± 1,8	5,9 ± 2,2
Действие стопой	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,3
Всего	49,6 ± 4,4	55,2 ± 5,81

* Статистически значимое различие между группами (*t*-критерий для независимых выборок, *p* = 0,04)

Общеклиническое обследование больных группы О выявило у всех стабилизацию состояния, что выразилось в регрессе очаговых неврологических симптомов и увеличении количества баллов по Скандинавской шкале на 4,5%. Общемозговых симптомов у данной

группы пациентов не было. Головная боль регистрировалась лишь в группе К (21,5%). Тошнота с рвотой центрального характера наблюдалась у одного пациента в группе К (6,8%). При нейроофтальмологическом исследовании в группе О выявлялись расширенные вены сетчатки у 52,3%, а в группе К — у 86,5%. На МРТ регистрировался перифокальный отек головного мозга в группе К у 16,5% и лишь у 4,1% в группе О (не выходящий за границы пораженной доли мозга). Смещения срединных структур и симптомов поражения среднего мозга не имелось.

Таким образом, можно констатировать положительные изменения как неврологического статуса, так и общего состояния пациентов, получавших в комплексной терапии кортексин и глиатилин.

Характерной особенностью пациентов с **тяжелым состоянием** была декомпенсация экстрацеребральных нарушений, прежде всего сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, системы гемостаза. На фоне такой неблагоприятной соматической картины имелись выраженные изменения сознания пациентов и их неврологического статуса в обеих группах.

Средний показатель по шкале Глазго у пациентов группы К составил $12,6 \pm 2,3$, в группе О — $14,7 \pm 1,5$ ($p = 0,045$, t -критерий для независимых выборок).

При оценке состояния больных на 6-е сутки от начала заболевания уровень сознания по шкале Глазго составил в группе К $12,8 \pm 3,7$, в группе О — $14,9 \pm 2,6$ ($p = 0,047$, t -критерий для независимых выборок).

Уже на 6-е сутки динамика общего неврологического статуса более показательна, чем сознания по шкале Глазго. Наиболее наглядно изменялись очаговые симптомы в двигательной сфере верхних и нижних конечностей. Увеличились объем, сила и амплитуда движений, пациентам удавалось лучше координировать движения. Таким образом, как балльная оценка по шкалам, так и более субъективная оценка общего состояния больного позволяют отметить более быстрое и более существенное **улучшение** неврологического статуса пациентов при использовании кортексина и глиатилина.

Через 10 сут от начала лечения средняя оценка по шкале Глазго в группе К составила $13,1 \pm 2,2$ баллов, а в группе О — $15,3 \pm 1,7$ ($p = 0,048$, t -критерий для независимых выборок). Статистически значимых различий в сравнении с оценкой неврологического статуса на 3 сутки не установлено. Оценка статуса по Скандинавской шкале представлена в табл. 2.

В группе О наблюдалась более выраженная положительная динамика как в сфере сознания, так и в двигательной сфере.

Применение кортексина и глиатилина позволило **уменьшить** среднее **пребывание пациента в отделении нейрореанимации** с $7,8 \pm 2,3$ до $5,4 \pm 1,2$ сут ($p = 0,041$, t -критерий для независимых выборок) в сравнении с традиционной терапией. Снизилось и общее пребывание пациентов в стационаре с $15,2 \pm 1,8$ до $11,3 \pm 1,7$ сут ($p = 0,033$, t -критерий для независимых выборок).

Таблица 2

*Неврологический статус пациентов с ОНМК-тж
на 11-е сутки от начала лечения*

Симптомы	Баллы ($X \pm \Delta x$)	
	Группа К (n = 11)	Группа О (n = 11)
Сознание	3,8 ± 1,2	4,6 ± 1,1*, p = 0,04
Ориентация	4,1 ± 2,1	4,7 ± 1,9
Речь	6,9 ± 1,4	8,1 ± 1,5*, p = 0,03
Движение глаз	3,2 ± 1,2	3,7 ± 1,3
Паралич лицевого нерва	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,2*, p = 0,04
Походка	3,2 ± 1,9	3,9 ± 1,7
Действия рукой	3,7 ± 2,7	5,1 ± 2,8*, p = 0,02
Действие кистью	3,7 ± 2,6	4,9 ± 2,8
Действия ногой	4,2 ± 2,7	5,6 ± 1,9*, p = 0,04
Действие стопой	1,4 ± 0,5	1,7 ± 0,9
Всего	35,6 ± 1,6	44,1 ± 1,5*, p = 0,04

* Статистически значимое различие между группами (*t*-критерий для независимых выборок)

При мониторинге пациентов группы К и О имелись сходные фоновые очаговые неврологические симптомы в виде расстройств сознания до уровня оглушения (36% больных) и сопора (31%), очагового дефицита в виде гемиплегии (25%), гемипарезов (50%), афазии (18%), вторичных стволовых симптомов (17% больных). Средняя фоновая балльная оценка неврологического статуса у больных обеих групп составляла не менее $48 \pm 1,3$ баллов по Скандинавской шкале.

В ходе исследования выявлено положительное влияние применения кортексина и глиатилина: отмечена **значительная активация сознания** на 2-е сутки после начала лечения, в среднем с 10 до 13 баллов по шкале Глазго. В контрольной группе (физиологический раствор) отмечена более стойкая депрессия сознания с его активацией в среднем лишь на 3–4-е сутки от начала терапии. У больных группы О прослеживался более быстрый регресс очагового неврологического дефицита при оценке по Скандинавской шкале в среднем с 8 до 4 баллов, в то время как в контрольной он регрессировал с $48,3 \pm 1,3$ до $55,2 \pm 1,8$ баллов.

Клинические данные подтверждены ЭЭГ мониторинга с использованием математического картирования и *Y*-коэффициента, представляющего соотношение суммы быстрых волн ($a + p$) и медленных волн (5 + 6) диапазона спектра ЭЭГ. *Y*-коэффициент, выраженный в процентах абсолютной и относительной мощности, рассчитывался для каждого отведения. Суммарная мощность (M_c) спектра частот

основных ритмов, высчитываемая в процентах, измерялась для правого и левого полушария.

При фоновом исследовании у всех больных регистрировались диффузные изменения общемозгового характера от легких до выраженных. Кроме диффузных изменений ЭЭГ, при фоновом исследовании у 10 больных группы О и у 8 больных группы К регистрировались признаки дисфункции стволовых структур.

Наряду с быстрым и отчетливым регрессом неврологических симптомов при использовании кортексина и глиатилина, выявлена более выраженная динамика ЭЭГ в виде уменьшения диффузных изменений общемозгового характера, которая существенно превосходила таковую в контрольной группе. Динамические изменения электрофизиологических показателей в группах К и О существенно различались между собой. Так, в группе О отмечено возрастание Y -коэффициента, считающееся положительным ЭЭГ-симптомом, в области ишемического поражения на 10-е сутки более чем на 25–30% по отношению к фону. В контрольной группе Y -коэффициент за этот же промежуток времени не изменялся.

Динамика фокальных нарушений в обеих группах также имела различия. В группе О, несмотря на выраженные и умеренные изменения, регистрируемые при фоновом исследовании, прогрессивно снижался индекс медленных волн в пограничных с ишемическими очагами областях, т. е. в зонах васкуляризации заднемозговых артерий. Электрофизиологические параметры, в том числе Y -коэффициент, в отведениях Т5, Р3 увеличивались уже на 7-е сутки на 30–40% от первоначального, а в отведении F7 — на 80–90%, сходная динамика прослеживалась и в дальнейшем — к 27-м суткам.

В группе К электрофизиологическая динамика в отведениях F7, Т5, Р3 имела тенденцию к улучшению, но эти изменения на 10-й день наблюдения были незначительными, по отношению к фоновому исследованию Y -коэффициент возрастал лишь на 10–15% и лишь на 21-е сутки увеличивался до 30% по отношению к первоначальному.

При проведении ЭЭГ мониторинга суммарной мощности спектра ЭЭГ (Mc) в процессе лечения кортексином и глиатилином выявлено более выраженное, в среднем на 25–35% по сравнению с группой К, нарастание Mc спектра, преимущественно за счет частот альфа-диапазона, практически по всем отведениям.

Таким образом, включение в острейшем периоде заболевания в схему интенсивной терапии больных с ИИ кортексина и глиатилина позволяет добиваться эффективного регресса постишемических повреждений, уменьшать тяжесть очаговых неврологических расстройств, что подтверждается положительной динамикой функционального состояния мозга при ЭЭГ мониторинга.

Известно, что фармакодинамика кортексина связана с его активным многоплановым нейропротекторным действием непосредственно на нейроны [14]. В то же время метаболизм глиатилина проявляется положительным влиянием на нейротрансмиссию и мембранную

пластичность нейронов [15]. Имея большой клинический опыт применения кортексина и глиатилина при ИИ, мы пришли к выводу о целесообразности их совместного использования, что и доказано в настоящем исследовании.

Выводы

1. Проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование выявило эффективность применения в раннем периоде острого ишемического инсульта кортексина и глиатилина в составе комплексной терапии.

2. Доказано, что сочетанное применение кортексина и глиатилина позволяет уменьшить выраженность общемозговых симптомов, быстрее и интенсивнее добиться регресса очаговых неврологических симптомов и сократить сроки пребывания пациентов на реанимационной койке и в стационаре.

Список литературы

1. **Верещагин Н. В.** Нейронауки и клиническая ангионеврология: проблемы гетерогенности ишемических повреждений мозга // Вестн. РАН. 1993. № 2. С. 69–72.
2. **Верещагин Н. В.** Гетерогенность инсульта: взгляд с позиций клинициста // Неврология и психиатрия. Прил. Инсульт. 2003. № 9. С. 8–9.
3. **Боголепов Н. Н.** Ультраструктура мозга при гипоксии. М.: Медицина, 1979.
4. **Семченко В. В., Доровских Г. Н., Степанов С. С. и др.** Структурно-функциональная характеристика мозга человека при очаговых повреждениях по данным комплексного морфологического исследования // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии: Сб. науч. тр. Томск, 2002. Вып. 2. С. 67–68.
5. **Семченко В. В., Степанов С. С.** Парамембранные нейрофиламентозные структуры синапсов коры большого мозга при ишемии и в раннем постишемическом периоде // Бюл. exper. биол. 1996. Т. 102. № 7. С. 100–102.
6. **Семченко В. В., Степанов С. С., Десятченко А. К.** Гипертрофия синапсов как фактор формирования устойчивых патологических систем мозга в позднем постреанимационном периоде // Бюл. exper. биол. 2000. Т. 129. № 5. С. 532–535.
7. **Iadecola C.** Mechanisms of cerebral Ischemic damage // Cerebral Is (Wolfgang Walz ed.). New Jersey, Totowa, Humana Press, 1999. P. 3–33.
8. **Kettenmann H., Backus K. H., Schachner M.** Glial GABA receptors // Biochem. Pathol. Astrocytes. New York, 1988. P. 587–598.
9. **Koistinaho J., Florkfelt T.** Altered gene expression in brain ischemia // Neuroreport. 1997. Vol. 8. № 2. P. 1–8.
10. **Kristian T., Siesjo B. K.** Calcium in ischemic cell death // Stroke. 1998. Vol. 29, № 3. P. 705–718.
11. **Гусев Е. И.** Динамика функционального состояния коры головного мозга при острой локальной ишемии // Пат. физиол. 1992. № 4. С. 44–46.

12. **Гусев Е. И. и др.** Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // Неврология и психиатрия. 1999. Т. 99. № 5. С. 55–61.
13. **Гусев Е. И., Скворцова В. И.** Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. — 328 с.
14. Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под. ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005. — 160 с.
15. **Одинак М. М., Вознюк И. А., Янишевский С. Н.** Ишемия мозга. Нейропротекторная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: ВМедА, 2002.