

# ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ  
АКАДЕМИИ

---



---

2011 №3 (35)

М.М. Танащян, Д.Ю. Бархатов, Н.А. Глотова,  
Р.Н. Коновалов, П.А. Федин,  
М.Н. Гурьев, О.С. Кетлинская

## Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Научный центр неврологии РАМН, Москва

**Резюме.** Проведено исследование терапевтических свойств отечественного препарата пептидной структуры – кортексина с использованием методики функциональной магнитно-резонансной томографии, психометрических показателей, оценки когнитивных вызванных потенциалов, а также неврологического обследования 31 пациента с хроническими формами недостаточности кровообращения (I–II стадии) с наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями астенического синдрома и вестибулярно-мозжечковых нарушений. Выявлено, что у всех пациентов после курса лечения кортексином достоверно уменьшаются зоны активации, особенно в височных и лобных долях, что свидетельствует об энергетически сберегающем действии препарата. Впервые в клинической практике подтверждены результаты теоретических и доклинических исследований, раскрывающих фармакокинетику кортексина, и вновь обосновано его применение при целом ряде патологических состояний, сопровождающихся ухудшением когнитивных функций головного мозга.

**Ключевые слова:** когнитивные функции, нейропротекция, функциональная магнитно-резонансная томография, кортексин, энергетически сберегающее действие.

**Введение.** Известно, что сосудистые заболевания головного мозга представляют острейшую медико-социальную проблему современности. Одним из наиболее часто встречающихся проявлений хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ) являются нарушения когнитивных функций.

Хроническая ишемия головного мозга или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) занимает ведущее место в структуре цереброваскулярных заболеваний по показателям заболеваемости и смертности. Ее распространенность составляет 70–100 человек на 1000 населения [7]. Легкие и умеренные когнитивные нарушения относятся к недементным формам когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Умеренными когнитивными нарушениями считают приобретенные нарушения в одной или нескольких когнитивных сферах по сравнению с предшествующим более высоким уровнем в результате органического заболевания головного мозга, выходящие за рамки возрастной нормы, но не приводящие к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни. Распространенность умеренных когнитивных нарушений в старших возрастных группах велика и достигает 11–17% среди лиц старше 65 лет [9]. В значительном проценте случаев умеренные когнитивные нарушения имеют прогрессирующий характер и со временем трансформируются в деменцию. Так, заболеваемость болезнью Альцгеймера среди пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями достигает 10–15% в год.

У рассматриваемой категории больных, как клинически, так и инструментально-морфологически,

выявляются изменения гемодинамики с развитием неврологических, нейропсихологических симптомов, свидетельствующих о нарушениях функционирования нейронов в различных отделах головного мозга. Патоморфологической основой неврологических проявлений при ХЦВЗ являются диффузные и множественные лакунарные очаговые изменения в семиовальных центрах и подкорковом белом веществе головного мозга, связанные с атеросклеротическим поражением или липогиалинозом мелких пенетрирующих артерий, кровоснабжающих глубокие отделы мозга. Показано, что основную опасность для ткани мозга при его ишемическом поражении представляет образование активных форм кислорода, накапливающихся в промежуточных звеньях дыхательной цепи. Нарушения метаболических процессов приводят к изменению проницаемости мембран и накоплению кальция внутри нейронов. Одновременно запускается реакция свободнорадикального окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов. Активация процессов перекисного окисления липидов, истощение эндогенных антиоксидантов и нарушение регуляторных защитных механизмов рассматриваются как ключевые звенья повреждения нейронов при недостаточности кровоснабжения мозга.

Первичным при ишемических и гипоксических поражениях мозга являются комплексные функционально-метаболические нарушения, где ведущую роль играет снижение уровня макроэргов – аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и креатинфосфата. Изменение функций дыхательной цепи митохондрий при-

водит к нарушению процесса окислительного фосфорилирования. Параллельно происходит активация гликолиза, который является альтернативным компенсаторным процессом. Наряду с угнетением синтеза АТФ, при ишемии нарушаются его транспорт и утилизация.

Проблема совершенствования фармакотерапии у больных с ХЦВЗ актуальна в современной неврологии. Среди препаратов, оказывающих нейрометаболическое, антиоксидантное и антигипоксическое действие, следует выделить препарат пептидной структуры – кортексин, обладающий универсальным нейрометаболическим действием. Он представляет комплекс низкомолекулярных полипептидных фракций, получаемый из коры головного мозга телят и поросят не старше 12-месячного возраста. Обоснованность применения кортексина при ХЦВЗ подтверждается его ноотропным, нейропротекторным и антиоксидантным действием. Кортексин обладает целым рядом потенциально полезных свойств, необходимых при коррекции хронической ишемии мозга. Прежде всего, это активация пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга. Кроме того, под действием кортексина происходит оптимизация баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина, *gamma amino butyric acid*-ергическое воздействие, что, в целом, проявляется снижением уровня пароксизмальной готовности мозга. Кортексин препятствует также образованию свободных радикалов. Столь обширный спектр действия препарата, несомненно, оправдан при лечении больных с ДЭ, особенно на ранних стадиях, что и определило направление данной работы.

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения кортексина у пациентов с хроническими формами недостаточности кровоснабжения мозга.

**Материалы и методы.** В исследование был включен 31 пациент с ХЦВЗ с легкой либо умеренно выраженной неврологической симптоматикой. Всем пациентам до и после курса лечения проводилось неврологическое, нейропсихологическое исследование, функциональная МРТ, исследование когнитивных вызванных потенциалов.

Ранее отечественными исследователями было многократно показано, что применение кортексина у больных с ХЦВЗ приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся объективных и субъективных клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, вегетативных и вестибулярно-мозжечковых нарушений [1]. На этом фоне проводилась оценка терапевтических свойств препарата с помощью современной методики.

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) – современная неинвазивная методика

измерения и локализации специфичных функций человеческого мозга без воздействия ионизирующей радиации. Оценка функции мозга осуществляется непрямым путем через определение местных гемодинамических изменений в капиллярах и дренирующих венах так называемых «функциональных зон» мозга в ответ на стимуляцию соответствующих нейрофункциональных систем. Новые мощные градиентные системы и ультрабыстрые МР-последовательности позволяют проводить исследование всего мозга в клинически разумных рамках времени. Большая функциональность обработки данных и немедленный их анализ (*real time fMRI*) делают фМРТ все более привлекательной для клиницистов, ведь предоставляет не только множество новейших опций для клинической диагностики и исследований, но также возможен переход от чисто морфологических изображений к визуализации мозговых функций.

Использование фМРТ необходимо также и для адекватного подбора и оценки проводимой консервативной терапии и реабилитационных мероприятий. При этом необходимо отметить один из наиболее перспективных аспектов применения фМРТ – исследование действия фармакологических препаратов, или «фармфМРТ» [6]. Зависимость *Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)* сигнала от изменений кровотока ставит перед «фармфМРТ» две проблемы. Во-первых, назначение фармпрепарата потенциально может изменять взаимоотношение между уровнем регионарного мозгового кровотока и нейрональной активностью, или же лекарственные препараты могут напрямую влиять на сосуд, приводя к изменению мозгового кровотока или объема крови в мозге. Во-вторых, при комбинации *BOLD* фМРТ и фармпрепарата, последний может вызвать общие изменения тонуса сердечно-сосудистой системы, что, в свою очередь, может отразиться на уровне мозгового кровотока и объеме крови в мозге независимо от нейрональной активности, меняя таким образом *BOLD* сигнал без изменения активности нервных клеток.

Использование комплексного обследования, одновременно включающего количественное и качественное нейропсихологическое исследование, сопряженное с одновременной нейровизуализацией, в т.ч. с проведением фМРТ-исследования, позволяет не только более точно установить характер неврологического дефекта и состояние высших мозговых функций у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, но и своевременно назначить адекватную терапию и оценить ее эффективность.

В процессе данного этапа исследования решались следующие задачи:

1. Оценка влияния кортексина на когнитивные функции по результатам:

а) психометрических тестов (психометрических параметров), включающих общую оценку динамики психической деятельности, исследование слухорече-

вой памяти, интеллектуальной деятельности и внимания по следующим методикам:

- заучивание и воспроизведение 10 слов (часть нейропсихологической батареи тестов Лурии);
- тест слухоречевой памяти (Арнольда-Кольмана, по сумме баллов из 3-х заданий);
- литеральные и категориальные ассоциации (часть методики деменции Матисса);
- таблицы Шульте;
- исследование кратковременной памяти (повторение цифр «вперед» и «назад», часть шкалы Векслера);

б) нейрофизиологических методов – исследование вызванных потенциалов (ВП) P300;

в) фМРТ – на аппарате «Magnetom» («Siemens») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл по стандартной BOLD-последовательности с использованием 3 когнитивных парадигм по собственной методике: узнавание лица, узнавание лиц по полу, решение арифметических примеров. Больному предлагалось выполнить следующие задания:

- идентифицировать по полу (муж/жен) предъявляемые лица – 24 карточки;
- узнать из 24 карточек 12, которые ранее были ему предъявлены;
- определить правильность решения арифметических примеров (действия + и –).

Исследование проводилось до начала введения препарата и по окончании курса лечения (на 14-й день от начала исследования).

2. Оценка влияния препарата на основные субъективные проявления ХЦВЗ.

3. Оценка переносимости препарата с обращением особого внимания на возможные побочные явления, в т.ч. проанализировать влияние терапии кортексином на общее состояние больных с ХЦВЗ (артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС)) и основные показатели гомеостаза.

4. Оценка динамики объективных неврологических симптомов ХЦВЗ в результате лечения кортексином (через 30 дней от начала исследования).

Критерии включения:

1. Больные (мужчины и женщины) с клинической картиной ДЭ I–II стадии с легкими когнитивными нарушениями по шкале психического статуса (MMSE 24–27 баллов) на фоне артериальной гипертензии (уровень АД до 170/100 мм рт. ст.) и/или атеросклероза, подтвержденной с помощью компьютерной рентгеновской (КТ) или МРТ головного мозга.

2. Возраст больных 50–75 лет.

3. Получение письменного информированного согласия на проведение исследования от больного.

В исследовании участвовал 31 пациент (19 женщин и 12 мужчин) от 51 до 75 лет (средний возраст 64,9±9,6 лет), страдающий ХЦВЗ с легкой либо умеренно выраженной неврологической симптоматикой. Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических расстройств у обследо-

ванных больных, были артериальная гипертензия и атеросклероз (в том числе в сочетании друг с другом). Включение пациентов в исследование проводилось вне острого периода ишемического инсульта (не менее 3 месяцев после перенесенного нарушения мозгового кровообращения), при этом критериями исключения являлись грубые двигательные и речевые нарушения, которые могли затруднить проведение нейропсихологического исследования, а также нестабильная соматическая патология. У 8 больных (25,8%) в анамнезе был перенесенный ишемический инсульт, у 28 (90,3%) – признаки ДЭ I–II ст. Из сосудистых заболеваний: у 12 пациентов (38,7%) была артериальная гипертензия, у 17 (54,8%) артериальная гипертензия сочеталась с атеросклерозом, у 2 (6,5%) отмечался распространенный атеросклероз на фоне нормального АД.

В неврологическом статусе у многих больных превалировала негрубая вестибулярно-мозжечковая симптоматика – в 90,3% случаев, также определялась пирамидная симптоматика (в виде оживления и асимметрии сухожильных рефлексов, появления односторонних пирамидных знаков, легкие парезы конечностей) – у 22,6% пациентов, нарушение чувствительности – у 29% пациентов и вегетативные симптомы (тремор рук, гипергидроз ладоней и стоп, вазомоторные реакции, эмоциональная лабильность) – в 74,2% случаев (таб.).

Таблица

**Основные неврологические синдромы у обследованных больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями**

Синдром	Кол-во абс. (%)
Пирамидная симптоматика	7 (22,6)
Чувствительные нарушения	9 (29,0)
Вестибулярно-мозжечковые нарушения	28 (90,3)
Вегетативные нарушения	23 (74,2)

Участники исследования составляли объективный, типичный «срез», характеризующий данную возрастную группу. При МРТ головного мозга у большинства (28 пациентов – 90,3%) отмечались множественные мелкие лакунарные инфаркты в глубоких отделах обоих полушарий головного мозга, легкое или умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств полушарий большого мозга.

Все пациенты получали кортексин в суточной дозе 20 мг (внутримышечно по 10 мг 2 раза в день, в течение 14 дней). При необходимости (по медицинским показаниям) больным назначалась базовая гипотензивная и кардиальная терапия, антиагрегантные препараты, статины. На протяжении всего курса лечения пациентами не использовались вазоактивные, ноотропные препараты. До и после курса лечения проводились исследования соматического и невро-

логического статуса, контроль АД, ЧСС и электрокардиография (ЭКГ) по стандартной методике, общий анализ крови, изучались также базовые биохимические показатели (глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), билирубин, холестерин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды).

Эффективность терапии определяли по выраженности основных субъективных проявлений заболевания (головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, утомляемости, снижения памяти), а также показателей неврологического статуса (вестибуло-мозжечковых, двигательных, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных расстройств) с помощью балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома (0 – симптом отсутствует, 1 – легкие проявления, 2 – умеренные, 3 – значительные, 4 – грубые).

Общая эффективность лечения оценивалась как исследователем, так и пациентом по 5-ступенчатой

шкале: 0 – ухудшение, 1 – без динамики, 2 – удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 – хорошо (заметное улучшение), 4 – отлично (исчезновение симптомов).

**Результаты и их обсуждение.** При общей оценке эффекта лечения в целом по группе было выявлено четкое превалирование положительных результатов при использовании кортексина.

На фоне терапии кортексином в подавляющем большинстве случаев отмечено улучшение как субъективных симптомов, так и объективных данных. При этом у 90,3% больных отмечалось уменьшение выраженности субъективных симптомов: эмоциональной лабильности, утомляемости, головной боли, головокружения (рис. 1, 2).

На фоне лечения кортексином происходила положительная динамика в неврологическом статусе, с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и вегетативных симптомов (см. рис. 2). Ни одного из включенных в исследование пациентов осложнений не отмечено.

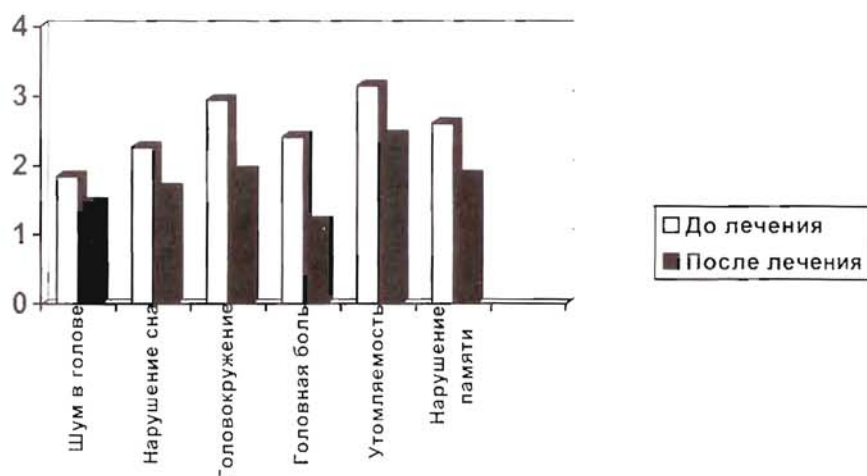


Рис. 1. Динамика субъективных симптомов (в баллах)

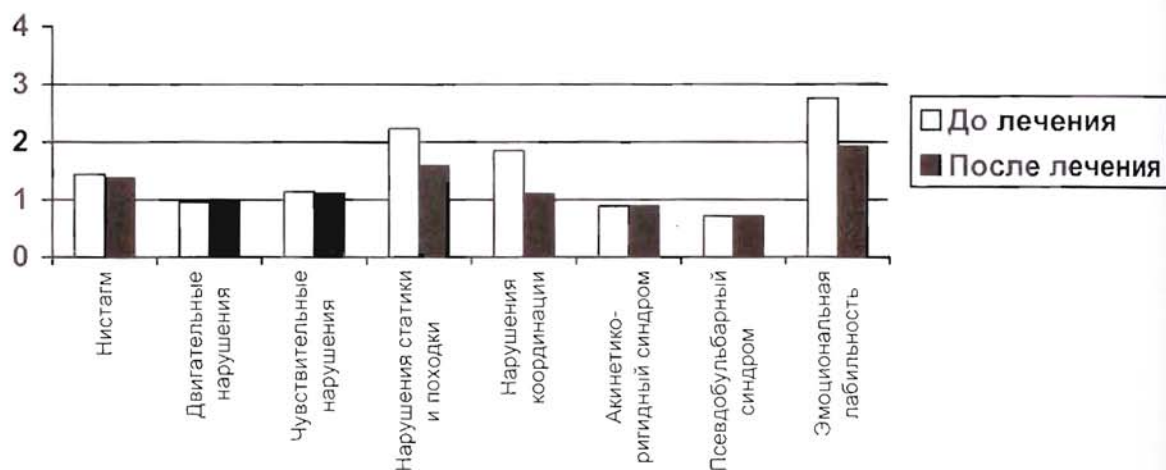


Рис. 2. Динамика неврологических симптомов (в баллах)

Установлено, что даже через 30 дней после курса лечения кортексином (3-й визит) неврологическая симптоматика была практически полностью идентична таковой при 2-м визите (сразу по окончании курса лечения). Значимых изменений со стороны органической неврологической (пирамидной, экстрапирамидной, чувствительной) симптоматики не получено.

При рассмотрении основных параметров общеклинического состояния (АД, ЧСС, ЭКГ), несмотря на наличие у большинства пациентов кардиальной патологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца), применение кортексина ни в одном случае не вызвало побочных реакций кардиального характера (аритмии, тахикардии). В общем и биохимическом анализе крови на фоне лечения не было выявлено значимого влияния препарата кортексин на основные параметры гомеостаза.

Таким образом, отмечено благоприятное действие кортексина в подавляющем большинстве случаев у больных с ХЦВЗ, сохраняющееся даже после отмены препарата.

Выявлено, что после лечения кортексином определяется четкая тенденция к увеличению объема слухоречевой памяти (как непосредственной, так и отсроченной), а также увеличение продуктивности ассоциативно-вербальной деятельности при подборе слов по категориальному признаку. При обследовании пациентов через 30 дней после окончания курса лечения кортексином вышеуказанная положительная динамика сохранялась.

Из 31 больного у подавляющего большинства отмечено улучшение параметров ВП Р300 (у 21 пациента – 67,7%), без динамики – у 9 больных (29%) и ухудшение – только у 1 больного (3,2%). Улучшение параметров ВП Р300 заключалось в уменьшении латентности и/или увеличении амплитуды, а также в появлении пика Р300 у больных, не имевших его до курса лечения кортексином (рис. 3).

При проведении фМРТ выявлено достоверное уменьшение зон активации после лечения кортекси-

ном, особенно в височных и лобных долях, что свидетельствует об уменьшении энергетических затрат мозга на выполнение тех же стандартных психологических нагрузок (рис. 4).

Полученные результаты, наглядно и впервые на клиническом примере, подтверждают ранее проведенные О.К. Гранстремом с соавт. [3] исследования на молекулярном уровне, где было показано, что кортексин способен восстанавливать содержание АТФ в молодых и старых нейронах.

Таким образом, применение кортексина у больных с ХЦВЗ приводит к улучшению состояния пациентов и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся объективных и субъективных клинических проявлений данной патологии – астенического синдрома, вегетативных и вестибулярно-мозжечковых нарушений. Кортексин не ухудшает основные параметры сердечной деятельности (АД и ЧСС) и не мешает достижению оптимального гипотензивного эффекта на фоне адекватно подобранной гипотензивной терапии. Отсутствие влияния на кардиальную составляющую сердечно-сосудистых заболеваний позволяет рекомендовать применение кортексина в качестве церебропротективного средства у пациентов, перенесших ангио- и кардиохирургические операции (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца).

Показано, что кортексин обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим применять его при всех формах ишемических цереброваскулярных заболеваний.

### Выводы

1. Кортексин в комплексной терапии у больных с ДЭ обеспечивает положительный лечебный результат и улучшает качество жизни у 97% больных, при этом в 90% случаев отмечается уменьшение выраженности субъективных симптомов: эмоциональной лабильности, утомляемости, головной боли, головокружений.

2. Впервые в клинических условиях достоверно доказан факт энергетически сберегающего действия



Рис. 3. Исследование когнитивных вызванных потенциалов Р300

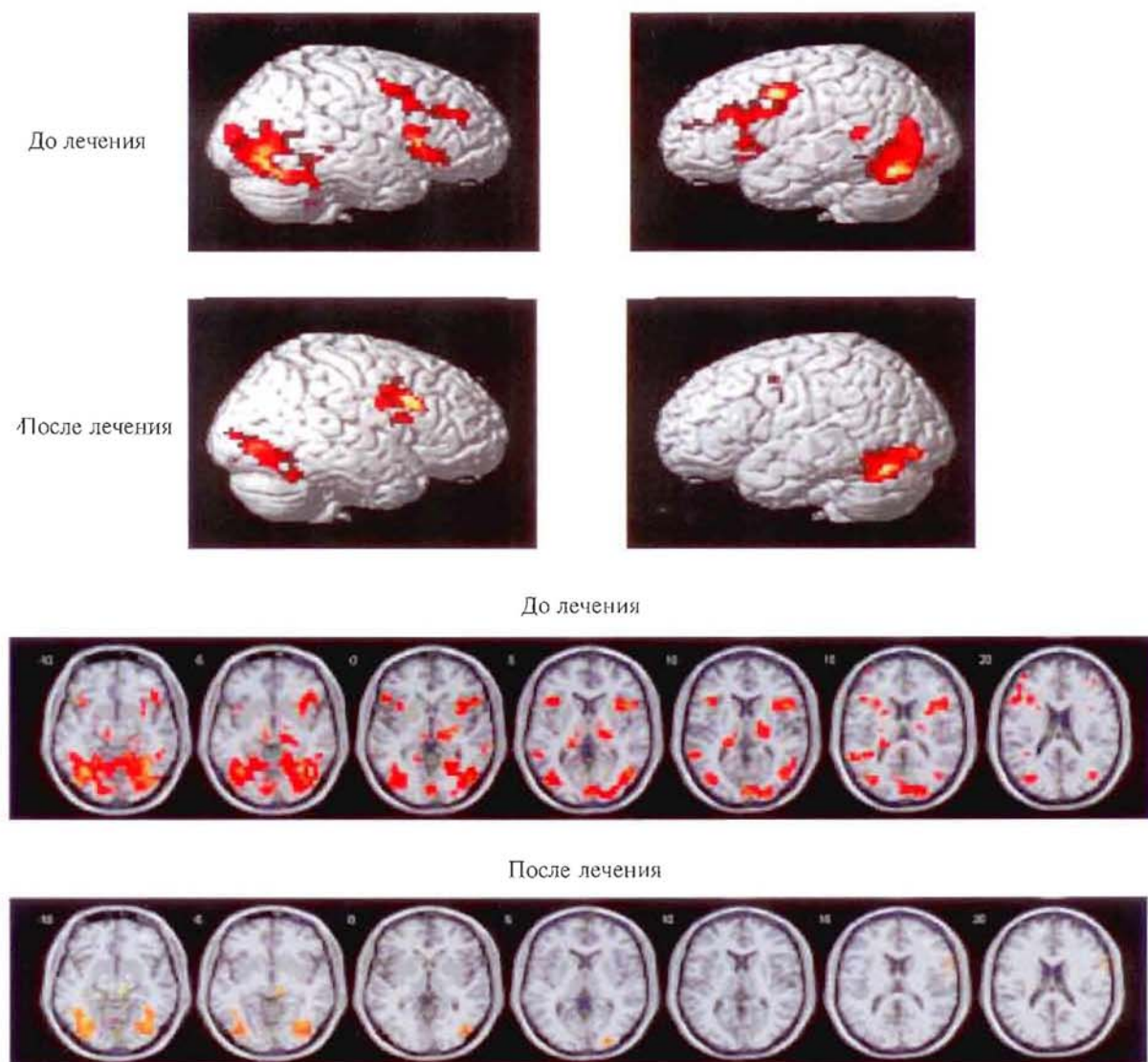


Рис. 4. Типичная фМРТ до и после лечения кортексином у больного с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

кортексина. Препарат оказывает модулирующее действие на когнитивную деятельность путем уменьшения энергетических затрат мозга, необходимых для выполнения когнитивных функций.

3. Подтверждено, что кортексин обладает универсальными нейропротективными свойствами – улучшает внимание, когнитивные и мнестические функции.

4. Кортексин может быть рекомендован как нейропротектор не только при цереброваскулярных заболеваниях, но и при целом ряде патологических состояний, сопровождающихся ухудшением когнитивных функций мозга.

5. На фоне лечения кортексином отмечается положительная динамика в неврологическом статусе с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и вегетативных симптомов. Эффект лечения сохраняется и после отмены препарата.

6. Кортексин хорошо переносится пациентами, не вызывает побочных реакций, его применение не оказывает негативного влияния на гомеостаз и метаболизм.

#### Литература

1. Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии / под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. – М.: Наука, 2005. – 224 с.
2. Бархатов, Д.Ю. Ишемия в вертебрально-базиллярной системе: терапевтические подходы / Д.Ю. Бархатов, М.М. Танащян. – М., 2010. – 8 с.
3. Гранстрем, О.К. Кортексин: нейропротекция на молекулярном уровне / О.К. Гранстрем [и др.] // Нейроиммунология, 2010. – Т. 8, № 1–2. – С. 34–40.
4. Захаров, В.В. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М., ГеотарМед, 2003. – 150 с.
5. Кадыков, А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) / А.С. Ка-

- дыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. – М., Геотар-Мед, 2006. – 224 с.
6. Танашян, М.М. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / М.М. Танашян [и др.] // Неотложные состояния в неврологии. – 2009. – С. 168–171.
  7. Шахпаронова, Н.В. Нейрометаболическая терапия больных с заболеваниями нервной системы. Возможности применения актовегина / Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков // Рус. мед. журн., 2008, Т. 16, № 26. – С. 1722–1725.
  8. Яхно, Н.Н. Когнитивные нарушения в неврологической практике / Н.Н. Яхно // Невролог. журн., 2006, Т. 11. – Прилож. 1. – С. 4–12.
  9. Яхно, Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии, 2005, № 2. – С. 13–17.
  10. Hoyer, S. Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (Actovegin) / S. Hoyer, K. Betz // Arch. gerontol. geriatr., Vol. 9, 1989. – P. 181–192.
  11. Ihl, R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment / R. Ihl // Pharmacopsychiatry, 2003, Vol. 36. – Suppl. 1. – P. 38–43.

M.M. Tanashyan, D.Yu. Barkhatov, N.A. Glotova, R.N. Konovalov, P.A. Fedin, M.N. Guriev, O.S. Kettlinskaya

### The efficiency of neuroprotection patients with chronic cerebrovascular disease

**Abstract.** *The investigation of the therapeutic properties of domestic preparation of peptide structure – cortexin using the technique of functional magnetic resonance imaging, psychometric indices of cognitive evoked potentials and neurological examination of 31 patients with chronic circulatory insufficiency (I–II stage) with the most frequent clinical manifestations of the asthenic syndrome and vestibular-cerebellar disorders. Revealed that all the patients after course of treatment Cortexin significantly reduced zone activation, especially in the temporal and frontal lobes, which indicates that energy-saving effect of the drug. For the first time in clinical practice confirmed the results of theoretical and preclinical studies, pharmacokinetics revealing Cortexin, and once again justified its use in a variety of pathological conditions involving cognitive impairment in the brain.*

**Key words:** *cognitive functions, neuroprotection, functional magnetic resonance imaging, cortexin, energy-saving effect.*

Контактный телефон: 8 (495) 490-20-05, e-mail: glavvrach@neurology.ru