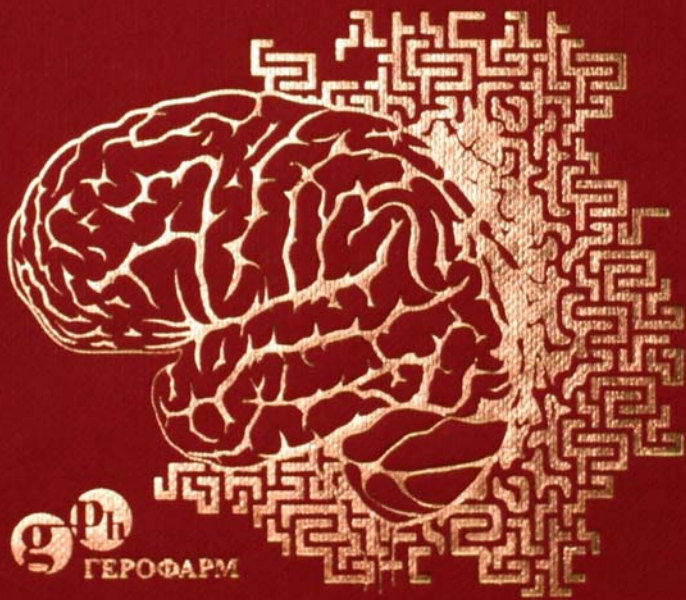


# КОРТЕКСИН

ПЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ  
ОТЕЧЕСТВЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ



**g<sup>Ph</sup>**  
ГЕРОФАРМ



«НАУКА»

## ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

**Т.А. Скоромец**, профессор  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

## TREATMENT OF THE SECONDARY ISCHEMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH BRAIN INJURY DURING THE ACUTE PERIOD

**T.A. Skoromets**, Professor  
V.M. Bekhterev Research Psychoneurological Institute, Saint-Petersburg, Russia

*Cortexin has been shown to be effective for cerebral protection in patient with severe brain injury and secondary cerebral ischemia.*

### Состояние вопроса

Результаты лечения больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) зависят как от своевременно выполненного хирургического вмешательства, адекватной коррекции системных нарушений (гемодинамики, оксигенации крови, вентиляции, кислотно-щелочного равновесия и т.д.), так и от правильного применения фармакологической терапии. Высокая летальность и инвалидизация пациентов с тяжелой ЧМТ зачастую обусловлена вторичной церебральной ишемией, развивающейся в сроки от 2-3 до 10 суток с момента травмы. Причинами присоединения вторичных ишемических расстройств являются местные и системные расстройства, сопровождающие ЧМТ. К местным относятся: наличие массивного травматического субарахноидального кровоизлияния, внутричерепной гематомы, очага разможжения мозгового вещества. К системным – снижение перфузионного давления (среднее АД минус внутричерепное давление), нарушение гемодинамики и микроциркуляции, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, гипokaпния (при режимах длительной искусственной гипервентиляции) и др.

По нашим результатам комплексного обследования 717 пострадавших с ЧМТ, сопровождающейся развитием травматического субарахноидального кровоизлияния с формированием или без формирования внутричерепных факторов компрессии (оболочечные или внутримозговые гематомы, очаги разможжения мозгового вещества и т.д.), вторичная ишемия головного мозга развивается в 40-85% случаев [1]. Именно присоединение вторичного ишемического поражения головного мозга объясняло значительное нарастание клинических очаговых и общемозговых симптомов на 2-7-е сутки после травмы.

## Материалы и методы

Нами была поставлена задача изучить влияние кортексина на динамику клинических проявлений тяжелой ЧМТ, сопровождавшейся развитием вторичной церебральной ишемии в остром периоде травмы. В серии экспериментальных работ выявлено, что кортексин обладает тканеспецифическим действием на нейроны коры головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие. Механизм действия кортексина связан с его метаболической активностью. Препарат регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ергическое влияние, имеет антиоксидантное действие. Кортексин не оказывает токсического действия на организм, хорошо переносится больными, что обуславливает его широкое использование и в педиатрической практике.

Кортексин был применен у 56 пациентов с тяжелой ЧМТ. Диагноз установлен клинически и подтвержден компьютерной томографией (КТ), ЭхоЭС, краниографией. У 20 пациентов в течение 3-10 суток с момента травмы проведено электроэнцефалографическое обследование. 28 больным (50%) проведена транскраниальная доплерография (ТКДГ) в динамике, у 25 (44,6%) – исследована сыворотка крови на титр аутоантител к NMDA-рецепторам.

Средний возраст пациентов составил 40,5 лет. Оперативное вмешательство выполнялось по поводу развившегося гипертензионно-дислокационного синдрома у 38 (68%) пациентов в сроки от 2 часов до 5 суток с момента поступления в стационар. Все пациенты находились на лечении в отделении интенсивной терапии от 8 до 45 суток (в среднем 11,45 суток). Летальность среди оперированных больных составила 39,5%, в группе с консервативным лечением – 33,3%.

У всех пациентов выявлены признаки развития вторичных ишемических церебральных расстройств в течение от 2 до 7 суток с момента травмы. Клинически это проявлялось нарастанием общемозговых симптомов, углублением очагового неврологического дефицита, развитием дизэнцефального синдрома. На КТ определялись характерные гиподенсивные зоны, локализующиеся в местах очагов ушиба II-III типов. У 2 пациентов было отмечено появление гиподенсивного ишемического очага в бассейне кровоснабжения задней мозговой артерии на отдалении от первичных очагов ушиба. Данные, полученные при ТКДГ, указывали на развитие умеренного или выраженного вазоспазма. Результаты исследования титра аутоантител к NMDA-рецепторам показали значительное превышение нормы в 2-3 раза.

Все пациенты получали традиционную интенсивную терапию. Кортексин назначали по 20 мг в сутки внутримышечно однократно,



Таблица 1. Динамика неврологического статуса больных на фоне применения кортексина в остром периоде тяжелой ЧМТ, в баллах по шкале MAST

| Вид терапии           | До лечения | После лечения (через 10 дней) |
|-----------------------|------------|-------------------------------|
| Кортексин, n=56       | 52,7±9,4   | 69,6±7,9                      |
| Базовая терапия, n=40 | 54,7±7,9   | 67,8±11,6                     |

начиная с 1-х суток после выявления признаков развития вторичной церебральной ишемии. Следует отметить отсутствие у больных нежелательных побочных эффектов после введения препарата. Продолжительность курса лечения составляла 7-10 дней.

Неврологический статус оценивали у пациентов 2 раза в сутки (табл. 1). Для объективизации динамики тяжести состояния больных и выраженности изменений неврологического дефицита на фоне проводимой дифференцированной терапии использовали унифицированную шкалу MAST, которая объединяет скандинавскую и MCANS (middle cerebral artery neurological score) шкалы (табл. 2).

На фоне лечения кортексином у 59% больных отмечалось отчетливое улучшение неврологического статуса (табл. 1), несмотря на отсутствие изменений по данным КТ и ТКДГ. У этих пациентов также было выявлено снижение повышенного титра аутоантител к NMDA-рецепторам в 1,5-1,7 раза, что указывало на эффективность церебропротекторного действия кортексина.

Отсутствие положительного эффекта от применения кортексина наблюдали у пациентов крайне тяжелой ЧМТ, у которых были выраженные стойкие нарушения гемодинамики, грубые стволовые расстройства.

У 12 пациентов в остром периоде ЧМТ и через месяц после травмы было проведено определение уровня аутоантител к рецепторам глутамата не-NMDA типа в крови. Обнаружено существенное (более чем в 2 раза выше возрастной нормы) повышение уровня антител к рецепторам глутамата в первые дни после ЧМТ, особенно у больных с субарахноидальным кровоизлиянием. Через месяц этот уровень несколько снижился, но все равно оставался повышенным.

## Обсуждение

Аутоантитела к рецепторам глутамата относятся к так называемым ауторегуляторным антителам, которые в норме вырабатываются в небольшом количестве. Эти аутоантитела синтезируются В-лимфоцитами крови и относятся к классу иммуноглобулинов G. Лимфоциты ликвора толерантны к белкам головного мозга, в том числе к белку, определяющему свойства глутамат-рецептора. Явление толерантности лимфоцитов ликвора к белкам мозга и способность лимфоцитов крови реагировать на белки собственного мозга как на чужеродные антигены с выработкой аутоантител носит название па-



Таблица 2. Унифицированная шкала MAST

| <b>КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК</b>   | <b>Баллы</b> |
|--|--------------|
| <b>1. СОЗНАНИЕ</b>   |              |
| 1 – полностью сохранено  | 15           |
| 2 – сонливость   | 10           |
| 3 – реагирует на простые команды   | 10           |
| 4 – сопор, кома I (реагирует только на боль)   | 5            |
| 5 – кома II – III  | 0            |
| <b>2. РЕЧЬ / СПОСОБНОСТЬ К РЕЧЕВОМУ КОНТАКТУ</b>   |              |
| 1 – норма / афазии нет   | 10           |
| 2 – бедная или бессвязная речь / речевой контакт затруднен                                     | 5            |
| 3 – речь резко обеднена, говорит короткими предложениями, речевой контакт затруднен            | 5            |
| 4 – в лучшем случае может сказать да-нет / речевой контакт невозможен                          | 0            |
| <b>3. ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ЯБЛОК / ОТКЛОНЕНИЕ ГОЛОВЫ И ГЛАЗ</b>                                    |              |
| 1 – пареза взора нет / изменений в движениях головы и глаз нет                                 | 10           |
| 2 – парез взора / имеется тенденция к повороту глаз в сторону                                  | 5            |
| 3 – глаза смотрят в сторону очага / вынужденное положение головы и глаз с поворотом к очагу    | 0            |
| <b>4. РУКА: МЫШЕЧНАЯ СИЛА / СПОСОБНОСТЬ К ПОДЪЕМУ</b>  |              |
| 1 – руку поднимает хорошо, с нормальной мышечной силой   | 10           |
| 2 – подъем руки возможен, но со сниженной мышечной силой                                       | 10           |
| 3 – поднимает руку, только согнув ее в локте / подъем неполный                                 | 5            |
| 4 – может двигать рукой, не преодолевая силы тяжести   | 0            |
| 5 – паралич  | 0            |
| <b>5. КИСТЬ: МЫШЕЧНАЯ СИЛА / ДВИЖЕНИЯ</b>  |              |
| 1 – мышечная сила в норме / движения не ограничены   | 10           |
| 2 – мышечная сила снижена / тонкие движения сохранены  | 10           |
| 3 – не может дотронуться кончиками пальцев до ладони / тонкие движения невозможны              | 5            |
| 4 – паралич / движения невозможны  | 0            |
| <b>6. НОГА: МЫШЕЧНАЯ СИЛА / СПОСОБНОСТЬ К ПОДЪЕМУ</b>  |              |
| 1 – мышечная сила в норме  | 10           |
| 2 – поднимает ногу, но сила снижена / при подъеме может преодолеть сопротивление врача         | 10           |
| 3 – поднимает ногу, только согнув ее в коленном суставе / может преодолеть только силу тяжести | 5            |
| 4 – может двигать ногой, не преодолевая силы тяжести / подъем ноги невозможен                  | 0            |
| 5 – паралич  | 0            |
| <b>7. СГИБАНИЕ СТОПЫ</b>   |              |
| 1 – не ограничено, при сгибании может преодолеть сопротивление врача                           | 10           |
| 2 – может преодолеть только силу тяжести   | 5            |
| 3 – свисающая стопа  | 0            |
| <b>8. ТОНУС МЫШЦ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ</b>  |              |
| 1 – нормальный (рефлексы могут быть оживлены)  | 5            |
| 2 – тонус мышц отчетливо повышен или снижен  | 0            |
| <b>9. ТОНУС МЫШЦ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ</b>  |              |
| 1 – нормальный (рефлексы могут быть оживлены)  | 5            |
| 2 – тонус мышц отчетливо повышен или снижен  | 0            |
| <b>10. ОРИЕНТАЦИЯ</b>  |              |
| 1 – ориентирован во времени, месте и личности  | 15           |
| 2 – ориентирован в двух из вышеперечисленных параметров  | 10           |
| 3 – ориентирован в чем-то одном  | 5            |
| 4 – полностью дезориентирован  | 0            |
| <b>11. ХОДЬБА</b>  |              |
| 1 – может пройти по крайней мере 5 метров без вспомогательных приспособлений                   | 15           |
| 2 – может ходить только со вспомогательными приспособлениями                                   | 10           |
| 3 – может ходить только с посторонней помощью  | 10           |
| 4 – сидит без поддержки  | 5            |
| 5 – прикован к постели или инвалидной коляске  | 0            |
| <b>12. СУММАРНАЯ ОЦЕНКА</b>  |              |

радокса иммунитета. Повышенный синтез аутантител к глутамат-рецепторам – показатель нарушения целостности гематоэнцефалического барьера, в частности, при травматическом кровоизлиянии.

Многими исследователями доказана роль глутамата при его накоплении в инициации эпилептических припадков [2], церебральной ишемии и отеке мозга [3–4]. Блокада рецепторов глутамата не-NMDA типа аутоантителами, возникающая при ЧМТ с внутричерепным кровоизлиянием, способствует эпилептизации мозга и длительно сохраняющейся церебральной ишемии.

В исследованиях установлено, что в основе фармакологических эффектов кортексина лежит изменение уровня нейромедиаторов в определенных структурах головного мозга, контролирующих важнейшие функции ЦНС. Существует корреляция между положительным действием препарата и изменением в структурах мозга уровней таких ключевых нейромедиаторов, как серотонин, ГАМК и дофамин.

Известно, что нейромедиаторы являются средством передачи информационных сигналов от нейрона к нейрону и действуют двумя способами: взаимодействуя с постсинаптическими рецепторами, осуществляют передачу нервного импульса в химическом синапсе; диффундируя в межклеточных пространствах, связываются с внесинаптическими рецепторами, выступая в роли нейромедиаторов.

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.

Вероятно, механизм действия кортексина заключается в стимуляции освобождения дофамина из стриатных аксонных терминалей черной субстанции. Одновременно возникает активация антагонистичных по отношению к дофамину ГАМК- и серотонинергических структур. Механизм действия кортексина включает в себя механизм действия входящих в его состав пептидов, имеющих корковое происхождение.

## Выводы

1. Проведенное исследование показало церебропротекторную эффективность кортексина у пациентов с тяжелой ЧМТ и вторичной церебральной ишемией.
2. Препарат наиболее эффективен у больных без грубых нарушений системной гемодинамики и стволовых расстройств.
3. Дозировка кортексина при лечении вторичных ишемических расстройств при ЧМТ – 20 мг в/м в течение 7–10 дней.

## Список литературы

1. Скоромец Т.А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы // Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 2002. 41 с.
2. Одинак М.М., Емельянов А.Ю. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм // Воен.-мед. журн. 1998. Т. 319. № 1. С. 46–51.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.
4. Шмидт Е.В., Лунев Д.К., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Медицина, 1976. 282 с.