

УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

М.М. Танамян, Д.Ю. Бархатов, Р.Н. Коновалов, П.А. Федин, М.Н. Гурьев
Научный центр неврологии, Москва

Состояние вопроса

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — одна из наиболее частых причин приобретённых когнитивных нарушений, в значительной степени инвалидизирующих больных и снижающих качество их жизни [1, 6]. В последние годы всё большую частоту заболеваемости в мире (особенно в цивилизованных странах) занимает метаболический синдром. Метаболический синдром (МС), объединяющий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемию, гиперлипидемию и гипертензию приводит к возрастанию риска развития сердечно-васкулярных заболеваний. Так, у лиц с МС достоверно увеличивается риск развития инсульта (в 2–6 раз) и возможность возникновения цереброваскулярных заболеваний [8, 9].

Патоморфологической основой неврологических, в том числе когнитивных, проявлений при хроническом течении ЦВЗ являются диффузные и множественные лакунарные очаговые изменения в семиовальных центрах и подкорковом белом веществе головного мозга, связанные с поражением кровоснабжающих глубинные отделы мозга мелких пенетрирующих артерий. Адекватная и персонифицированная терапия именно на ранних стадиях заболевания наиболее эффективна и позволяет существенно улучшить прогноз ЦВЗ, в связи с чем проблема умеренных когнитивных нарушений приобретает всё большую актуальность [5, 11, 12]. Нарушения на клеточно-молекулярном уровне, являющиеся результатом МС, могут усугублять и потенцировать вышеуказанные изменения.

Использование комплексного обследования, включающего количественное и качественное нейropsychологическое исследование с одновременной нейровизуализацией позволяет не только более точно установить характер неврологического дефекта и состояние высших мозговых функций пациентов с цереброваскулярной недостаточностью [3, 10, 13].

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) — современная неинвазивная методика измерения и локализации специфических функций человеческого мозга без воздействия ионизирующей радиации. Оценка функции мозга осуществляется непрямым путём че-

рез определение местных гемодинамических изменений в капиллярах и дренирующих венах так называемых «функциональных зон» мозга в ответ на стимуляцию соответствующих нейрофункциональных систем. При этом кроме «статического» определения функционально звучащих зон мозга, фМРТ используется также для адекватного подбора и оценки проводимой консервативной терапии и реабилитационных мероприятий. В последние годы наиболее перспективным направлением применения фМРТ является оценка действия фармакологических препаратов или фармМРТ [2].

Среди широкого спектра препаратов, применяющихся при ЦВЗ, своё достойное место занимает кортексин, обладающий универсальным нейрометаболическим действием. Обоснованность применения кортексина при ЦВЗ подтверждается его ноотропным, нейропротекторным и антиоксидантным действием [13].

Ранее отечественными исследователями, в том числе нами [2, 7, 13], показано, что применение кортексина у больных с ЦВЗ 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. При проведении фМРТ выявлено достоверное уменьшение зон патологической активации после лечения препаратом кортексин, особенно в височных и лобных долях, что может явиться результатом снижения энергетических затрат мозга.

В этой связи, учитывая высокую распространённость и большую социальную значимость МС, существует практическая необходимость поиска лекарственных средств, способных улучшить когнитивные функции у больных с МС.

Целью исследования являлась оценка действия препарата кортексин у пациентов с ЦВЗ на фоне терапии МС.

Материалы и методы

В исследование включено 53 пациента с хроническими ЦВЗ, с лёгкой либо умеренно выраженной неврологической симптоматикой. Все больные разделены на 3 группы В первую группу вошло 22 больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, нарушение углеводного обмена (сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе), артериальная гипертензия). Вторая группа — 19 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией без проявлений МС. Контроль (3 группа) — 12 пациентов с МС без клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии и без очаговых изменений головного мозга (результаты МРТ). Все больные сопоставимы по полу и возрасту. Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических расстройств у обследованных больных, были артериальная гипертония и атеросклероз (в т. ч. в сочетании друг с другом). Включение пациентов в исследование проводилось вне острого периода ИИ (не менее 3 месяцев после перенесённого нарушения мозгового кровообращения), при этом критериями исклю-

чения являлись грубые двигательные и речевые нарушения, которые могли затруднить проведение нейропсихологического исследования, а также нестабильная соматическая патология.

Основные неврологические синдромы участников исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристики неврологических синдромов участников исследования

	1 группа (n=22)	2 группа (n=19)	3 группа (n=12)
Пирамидная симптоматика	5 (22,7%)	4 (21,1%)	0
Чувствительные нарушения	9 (40,9%)	4 (21,1%)	0
Вестибулярно-мозжечковые нарушения	16 (72,7%)	17 (89,5%)	0
Вегетативные нарушения	17 (77,3%)	13 (68,4%)	9 (75%)
Экстрапирамидные нарушения	4 (18,2%)	5 (26,3%)	0
Псевдобульбарный синдром	3 (13,6%)	2 (10,5%)	0

При МРТ головного мозга у большинства пациентов 1 и 2 групп отмечались множественные мелкие лакунарные инфаркты в глубоких отделах обоих полушарий головного мозга, лёгкое или умеренное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств полушарий большого мозга.

Все пациенты получали кортексин в суточной дозе 20 мг (внутримышечно по 10 мг – дважды в сутки, утром и днём, в течение 14 дней). При необходимости (по медицинским показаниям) больным назначалась базовая гипотензивная и кардиальная терапия, антиагрегантные препараты, статины. на протяжении всего курса лечения пациенты не использовали вазоактивные, ноотропные препараты. До и после курса лечения проводились исследования: соматического и неврологического статуса; контроль АД, ЧСС и ЭКГ по стандартной методике; общий анализ крови; изучались также базовые биохимические показатели (глюкоза, мочеви́на, креатинин, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, ЛПВП, 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 – лёгкие проявления, 2 – умеренные проявления, 3 – значительные проявления, 4 – грубые проявления).

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).

Всем пациентам до и после всего курса лечения, наряду с неврологическим обследованием, проводилось нейропсихологическое исследование (оценка динамики психической деятельности, слухо-речевой памяти, интеллектуальной деятельности и внимания). Изучение показателей когнитивных функций в динамике проводилась по следующим нейропсихологическим методикам: MMSE; заучивание и воспроизведение 10 слов (часть нейропсихологической батареи тестов Лурии); тест Арнольда-Кольмана (по сумме баллов 3 заданий); литеральные и категориальные ассоциации (часть методики Матисса); таблицы Шульте; повторение цифр вперёд и назад (часть шкалы Векслера). Кроме того, исследовались когнитивные вызванные потенциалы (ВП Р300). Больным до и после лечения проведена фМРТ (с использованием 3 когнитивных парадигм: узнавание лица, пола, решение арифметических задач).

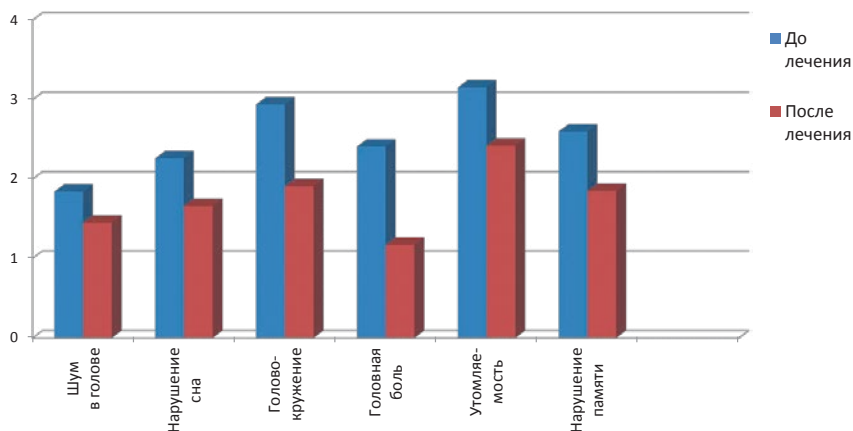
Через 30 дней после начала лечения проводился 3-й визит с оценкой основных субъективных проявлений заболевания (головной боли, головокружения, шума в голове, нарушений сна, утомляемости, снижения памяти), а также показателей неврологического статуса (вестибуло-мозжечковых, двигательных, экстрапирамидных, чувствительных и псевдобульбарных расстройств) с помощью балльной рейтинговой шкалы и нейропсихологического обследования.

Результаты их обсуждение

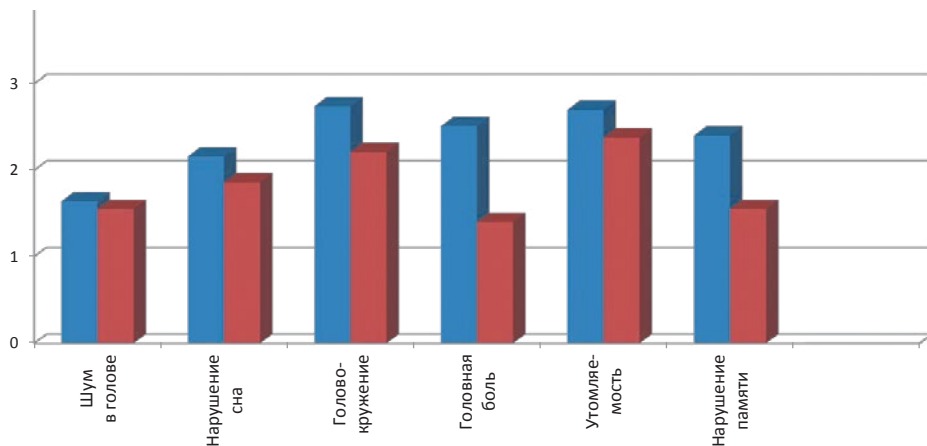
При общей оценке эффекта лечения выявлено чёткое превалирование положительных результатов при использовании кортексина.

В целом на фоне терапии кортексином во всех группах в большинстве случаев отмечено улучшение как субъективных симптомов, так и некоторых объективных данных. При этом у 90,3% больных отмечалось уменьшение выраженности субъективных симптомов: эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения. Распределение результатов по группам (рис. 1).

1 группа (ЦВЗ на фоне метаболического синдрома)



2 группа (ЦВЗ без метаболического синдрома)



3 группа (метаболический синдром без ЦВЗ)

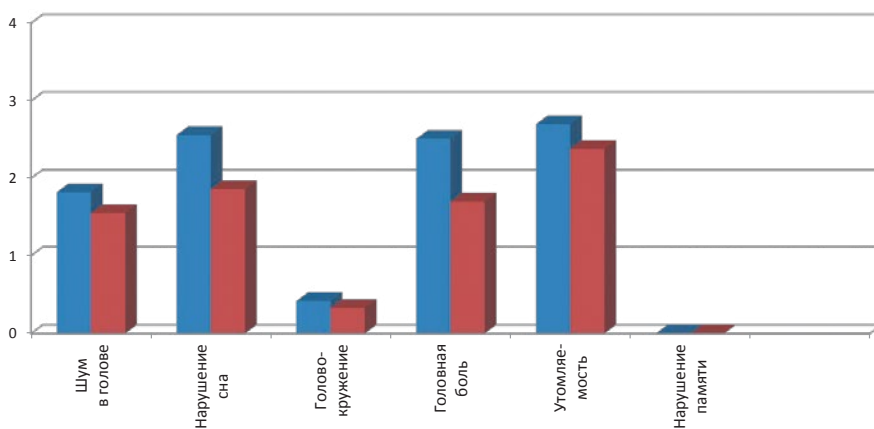


Рис.1. Динамика субъективных симптомов (в баллах)

Как видно из рис.1, субъективное улучшение самочувствия происходило практически у всех больных. При этом, на фоне лечения кортексином (рис. 2) отмечается положительная динамика в неврологическом статусе с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и вегетативных симптомов. Следует отметить, что ни у одного из включённых в исследование пациентов осложнения не отмечены.

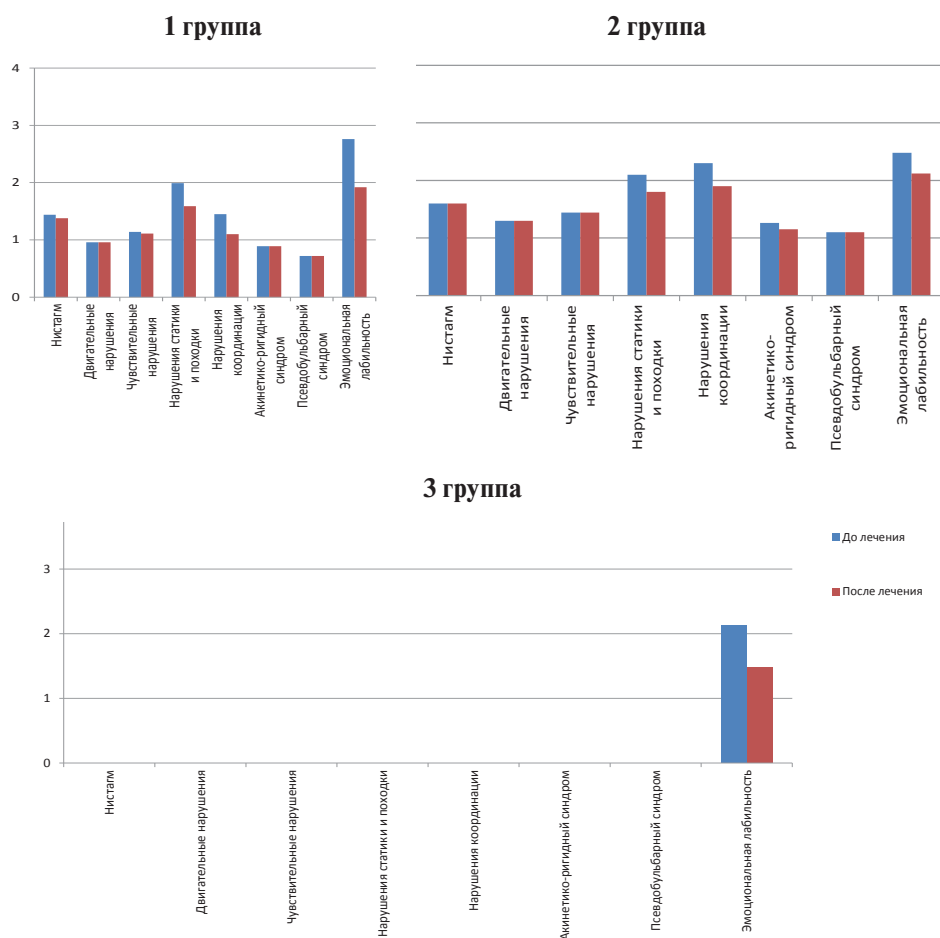


Рис. 2 Динамика неврологических симптомов (в баллах)

Необходимо подчеркнуть, что даже через 30 дней после завершения курса лечения кортексином (3-й визит), неврологическая симптоматика была практически полностью идентична таковой при 2 визите (сразу по окончании курса лечения) в обеих группах пациентов., имевших МС. Значимых изменений со стороны органической неврологической (пирамидной, экстрапирамидной, чувствительной) симптоматики не получено.

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

Результаты нейропсихологического обследования

Комплексное нейропсихологическое исследование выявило, что после лечения кортексином у всех больных отмечена чёткая тенденция к увеличению объёма слухоречевой памяти (как непосредственной, так и отсроченной). После проведения курса кортексина у больных с МС (1 группа) отмечено 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.

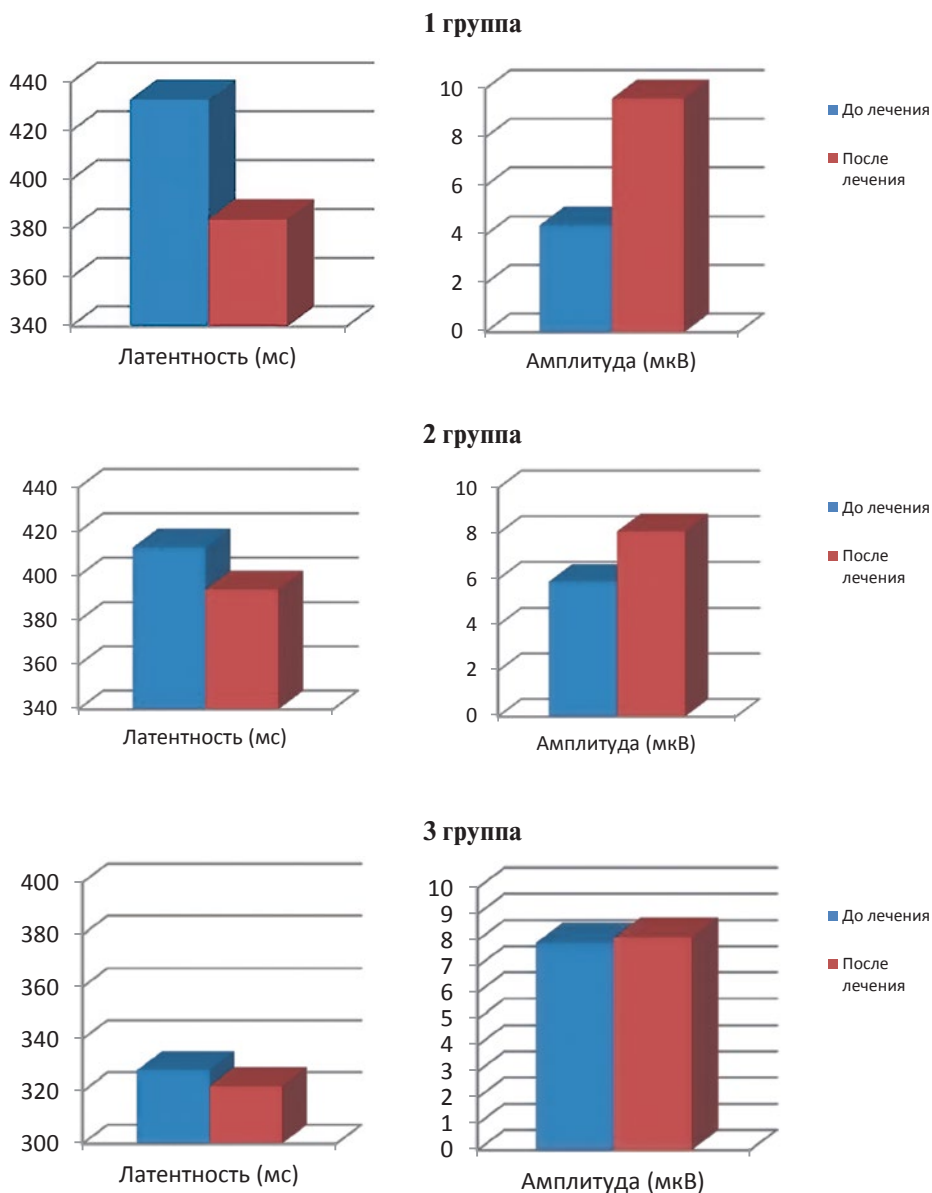


Рис. 3 Исследование когнитивных вызванных потенциалов (ВП 300)

Из 22 больных 1 группы у подавляющего большинства отмечено улучшение параметров P300 (у 19 пациентов – 86,3%), без динамики –

уровне [4], где было доказано, что кортексин способен восстанавливать содержание АТФ в молодых и старых нейронах.

Таким образом, показана эффективность влияния кортексина на когнитивные функции у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне МС. Применение препарата в составе комплексной терапии обеспечивает положительный лечебный результат и улучшает качество жизни у абсолютного большинства больных, при этом, как правило, отмечается уменьшение выраженности субъективных симптомов: эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружений.

Впервые в клинических условиях у больных с МС достоверно доказан факт энергетически сберегающего действия кортексина, препарат оказывает модулирующее действие на когнитивную деятельность путём уменьшения энергетических затрат мозга для выполнения когнитивных функций. Подтверждено, что препарат кортексин обладает универсальными нейропротективными свойствами: улучшает когнитивные функции; улучшает мнестические функции; улучшает функцию внимания.

На фоне лечения кортексином отмечается положительная динамика в неврологическом статусе с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и вегетативных симптомов. Эффект лечения сохраняется и при исследовании через 30 дней после курса лечения.

Полученные результаты показали более высокую эффективность кортексина у больных с ЦВЗ на фоне МС, что позволяет рекомендовать применение кортексина в качестве церебропротективного средства в составе комплексной терапии у этой категории пациентов. Необходимо проведение новых исследований в данной области, учитывая высокую социальную значимость рассмотренной проблемы.

Список литературы

1. *Бархатов Д.Ю., Танашиян М.М.* Ишемия в вертебрально-базилярной системе: терапевтические подходы. М., 2010. 210 с.
2. *Бархатов Д.Ю., Танашиян М.М.* Метаболическая терапия в неврологии: новые подходы. Русский медицинский журн.; 2012; № 8. С. 406–408.
3. *Батыева Т.Т., Бойко А.Н., Скоромец А.А.* и др. Нейропротекция в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения / *Вестн. Росс. Воен-мед. академии*, 2007, №1(17). – С. 11–18.
4. *Гранстрем О.К.* и др. Кортексин: нейропротекция на молекулярном уровне/ *Нейроиммунология*, 2010 – Т.8,-№1–2.- С. 34–40.
5. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Нарушения памяти. М., ГеотарМед, 2003.
6. *Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В.* Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М., ГеотарМед, 2006. – 146 с.
7. *Танашиян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Гурьев М.Н., Кетлинская О.С.* Эффективность нейропротекции у боль-

ных с цереброваскулярными заболеваниями. Вестн Росс Воен-мед академии, 2011, №3(35), С. 181–187.

8. *Танащян М.М., Лагода О.В.* Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. Клин. фармакология и терапия; 2012; 21 (5); С. 1–4.
9. *Танащян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В., Теленкова Н.Г., Максюткина Л.Н., Петрухина С.Ю.* Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Терапевтический архив, 2013, № 10, С. 34–42.
10. *Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С.* Нейрометаболическая терапия больных с заболеваниями нервной системы. Возможности применения актовегина. / Рус. мед. журн., 2008, т. 16, № 26, С. 1722–1725.
11. *Яхно Н.Н.* Когнитивные нарушения в неврологической практике./ Неврологический журн., 2006, т.11, Прил. 1, С. 4–12.
12. *Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локина А.Б.* и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии./ Журн. неврологии и психиатрии, 2005, №2, С. 13–17.
13. *Hoyer S., Betz K.* Elimination of the delayed postischemic energy deficit in cerebral cortex and hippocampus of aged rats with a dried, deproteinized blood extract (Actovegin). Arch. Gerontol. Geriatr., 9 (1989), pp. 181–192.
14. *Ihl R.*, The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment. Pharmacopsychiatry. 2003, vol.36, suppl.1, pp. 38–43.