

С. В. Максимишин¹,
кандидат медицинских наук

В. А. Королюк¹

В. В. Семченко²,
доктор медицинских наук

Ю. В. Затворницкая¹

¹ Центр экстренной неврологии городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 16

² НИЛ гипоксических повреждений головного мозга и нейрореабилитации НИЦ СО РАМН, Омск, Россия

Кортексин и Глиатилин — оптимизация терапии ишемического инсульта

По медико-социальному значению острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из актуальных проблем. Это связано с возрастающей частотой и тяжестью ОНМК, сложностью их диагностики, высокими показателями смертности и инвалидизации нейротравматологических больных во всех странах мира. Заболеваемость инсультом составляет 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 первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 на 10 000 человек [1, 2].

Вышесказанное объясняется тезисом: «... нейрон — это особая клетка, которая только и ищет причину, чтобы умереть». Однако 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 постишемическом периоде [3–10].

Сформировалось понятие «церебральной ишемии» в большинстве случаев как динамического процесса и убежденность в потенциальной обратимости острых ишемических изменений в большем объеме затронутой при инсульте ткани мозга. 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 глиомезинхемального замещения тканевого дефекта. Несмотря на универсальные закономерности ишемического повреждения 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 за жизненно важными системами организма и адекватная коррекция состояния систем в условиях специализированного стационара позволяет эффективно лечить больных этой категории [4, 5, 11–13].

Одним из перспективных направлений в улучшении результатов лечения острого ИИ является раннее применение Кортексина — нейротропного препарата на основе высокоэффективных нейропептидов — и Глиатилина, влияющего на улучшение синаптической передачи. С целью изучения комплексного влияния данных препаратов на течение ИИ в Центре экстренной неврологии было проведено их клиническое испытание в раннем постишемическом периоде ОНМК на фоне традиционной терапии ИИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выделили пациентов со среднетяжелым (ст) и тяжелым течением (тж) ОНМК. Для проспективного анализа путем рандомизации (случайные числа) были 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 вводилось равное количество физиологического раствора. Данная схема применялась 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 Stoke 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 повреждением мозга были: преобладание общемозговой симптоматики над очаговой в неврологическом статусе; нарушение сознания по меньшей мере 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 с ЦВД. В целом состояние пациентов с ОНМК тяжелой степени можно охарактеризовать как состояние полиорганной недостаточности с напряженными всеми компенсаторными механизмами.

Многофакторный кластерный анализ не выявил статистически значимых различий между распределением по кластерам пациентов группы КиО 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-балльную Скандинавскую шкалу.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ *Statistica-5* (Боровиков В., 2001; Реброва О. Ю., 2001) и *Excel* согласно требованиям к проведению анализа медицинских данных. Во всех случаях при сравнении групп предпочтение отдавалось наиболее чувствительному из использованных критериев. В зависимости от метода исследования материал 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 $57,3 \pm 6,8$ лет, 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 вертебробазиллярном бассейне ($n = 3$).

В группу О-ст включены 5 женщин и 6 мужчин (средний возраст $56,7 \pm 7,2$ лет, 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 вертебробазиллярном бассейне ($n = 3$).

Неврологический статус пациентов оценивался через сутки после первого введения Кортексина и Глиатилина (2-е сутки ишемии), на 6-е сутки от начала введения препаратов и на 11-е сутки после ишемии.

В неврологическом статусе очаговая симптоматика преобладала над общемозговой. Данная закономерность была определяющей для пациентов с повреждением головного мозга средней степени тяжести. Наблюдалась сопутствующая патология 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 в 32,6%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине пациентов с **ОНМК-ст** преобладала очаговая симптоматика, что соответствовало $14 \pm 0,7$ баллам по шкале Глазго.

Общемозговой синдром у пациентов группы О отсутствовал или был мало выражен. Головная боль регистрировалась в 21,4% и имела преходящий характер. Тошнота с рвотой центрального характера была у двух пациентов с вертебробазиллярным 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 $2,1 \pm 1,2$ 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 ущемлением 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 очаговой неврологической симптоматики.

Общемозговой синдром у пациентов группы О отсутствовал. Головная боль регистрировалась 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. Смещение срединных структур, симптомы поражения среднего мозга зарегистрированы не были.

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

Общеклиническое обследование больных группы О выявило у всех стабилизацию состояния, что выразилось в регрессе очаговой неврологической симптоматики и увеличении количества баллов по Скандинавской шкале на 4,5%. Общемозговой синдром у данной группы пациентов отсутствовал. 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, наблюдались 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 со стороны, 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 изменялась очаговая симптоматика в двигательной сфере верхних и нижних конечностей. Увеличились объем, сила и амплитуда движений, пациентам удавалось лучше координировать движения разных мышечных групп. Таким образом, как балльная оценка по шкалам, так и более субъективная оценка общего состояния больного позволяет 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-и сутки не установлено, но они имеются в сравнении с исходным состоянием и с оценкой неврологического статуса через сутки от начала заболевания. Оценка неврологического статуса в баллах по Скандинавской шкале представлена в табл. 2.

Таблица 1. Неврологический статус пациентов с ОНМК-ст на 11-е сутки от начала лечения

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

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

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	$3,8 \pm 1,2$	$4,6 \pm 1,1^*$, $p = 0,04$
Ориентация	$4,1 \pm 2,1$	$4,7 \pm 1,9$
Речь	$6,9 \pm 1,4$	$8,1 \pm 1,5^*$, $p = 0,03$
Движение глаз	$3,2 \pm 1,2$	$3,7 \pm 1,3$
Паралич лицевого нерва	$1,4 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,2^*$, $p = 0,04$
Походка	$3,2 \pm 1,9$	$3,9 \pm 1,7$
Действия рукой	$3,7 \pm 2,7$	$5,1 \pm 2,8^*$, $p = 0,02$
Действие кистью	$3,7 \pm 2,6$	$4,9 \pm 2,8$
Действия ногой	$4,2 \pm 2,7$	$5,6 \pm 1,9^*$, $p = 0,04$
Действие стопой	$1,4 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,9$
Всего	$35,6 \pm 1,6$	$44,1 \pm 1,5^*$, $p = 0,04$

*Статистически значимые различия между группами (t -критерий для независимых выборок)

■ ■ ■ НЕВРОЛОГИЯ ■ ■ ■

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).

При энцефалографическом мониторинге пациентов группы К и О имелась сходная фоновая очаговая неврологическая симптоматика в виде расстройств сознания до уровня оглушения (36% больных) и сопора (31%), очагового дефицита в виде гемиплегии (25%), гемипарезов (50%), афазии (18%), вторичной стволовой симптоматики (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 состояния сознания на 2-е сутки после начала лечения, в среднем с 10 до 13 баллов по шкале Глазго. В контрольной группе при использовании физиологического раствора 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 мониторингом 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 неврологической симптоматики при использовании Кортексина и Глиатилина, выявлена более выраженная дина-

мика 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 отличия. 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 задне-мозговых артерий. Электрофизиологические параметры, в том числе Y -коэффициента, в отведениях $T5$, $P3$ 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 $F7$, $T5$, $P3$ 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 (M_c) в процессе лечения Кортексином и Глиатилином выявлено более выраженное, в среднем на 25–35% по сравнению с группой К, нарастание M_c 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. В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований проведена оценка эффективности применения в раннем периоде острого ишемического инсульта Кортексина и Глиатилина в комплексной посиндромной терапии.

2. Доказано, что сочетанное применение Кортексина и Глиатилина позволяет уменьшить выраженность общемозговой симптоматики, быстрее и интенсивнее добиться регресса очаговой неврологической симптоматики 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. In: *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., Flokfelt 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. — V.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.
14. *Кортексин* — пятилетний опыт отечественной неврологии // Под ред. А. А. Скоромец, М. М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005.
15. *Одинак М. М., Вознюк И. А., Янишевский С. Н.* Ишемия мозга. Нейропротекторная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: ВМедА, 2002.