

**Международный неврологический журнал 7 (45) 2011**

**Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями**

**Авторы:** Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Гурьев М.Н., Танашян М.М., Научный центр неврологии РАМН, г. Москва, Россия
**Рубрики:** Неврология

**Резюме**

Проведено исследование терапевтических свойств отечественного препарата пептидной структуры Кортексина с использованием методики функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), психометрических показателей, оценки когнитивных вызванных потенциалов, а также всестороннее неврологическое обследование 31 пациента с хроническими формами недостаточности кровообращения (I–II стадии), с наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями астенического синдрома и вестибулярно-мозжечковых нарушений. На основании показателей оценки функциональной МРТ (при стандартизированной нагрузке) у всех пациентов после курса лечения препаратом выявлено достоверное уменьшение зон активации, особенно в височных и лобных долях, что свидетельствует об энергосберегающем действии Кортексина. Впервые в клинической практике подтверждены результаты теоретических и доклинических исследований, раскрывающих фармакокинетику препарата, и вновь обосновано применение Кортексина при целом ряде патологических состояний, сопровождающихся ухудшением когнитивных функций головного мозга.

**Ключевые слова**

Когнитивные функции, нейропротекция, функциональная МРТ, Кортексин.

**Введение**

Известно, что сосудистые заболевания головного мозга представляют собой 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 (Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., 2008). 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 (Яхно Н.Н. с соавт., 2005). 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 глубинные 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.

Первичными при ишемических и гипоксических поражениях мозга являются комплексные функционально-метаболические нарушения, при которых ведущую роль играет снижение уровня макроэргов — АТФ и креатинфосфата. Изменение функций дыхательной цепи митохондрий приводит 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 собой 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, допамина, серотонина, GABA-ергическое воздействие, что в целом проявляется снижением уровня пароксизмальной готовности мозга. Кортексин также препятствует образованию свободных радикалов. Столь обширный спектр действия препарата, несомненно, оправдан при лечении больных с ДЭ, особенно на ранних стадиях, что в известной степени и определило направление данной работы.

**Целью исследования** являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Кортексин у пациентов с хроническими формами недостаточности кровоснабжения мозга.

**Материалы и методы**

В исследование был включен 31 пациент с хроническими цереброваскулярными заболеваниями с легкой либо умеренно выраженной неврологической симптоматикой.

Всем пациентам до и после всего курса лечения проводилось неврологическое, нейропсихологическое исследование, функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), исследование когнитивных вызванных потенциалов.

Ранее отечественными исследователями было многократно показано, что применение Кортексина у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями 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, естественно, имелось желание оценить терапевтические свойства препарата с помощью современной методики.

Функциональная магнитно-резонансная томография — современная неинвазивная методика измерения и определения 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 (так называемая real time fMRI) делают фМРТ все более привлекательной для клиницистов, ведь предоставляется множество новейших опций для клинической диагностики и исследований, а 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 в исследовании действия фармакологических препаратов, или «фармМРТ» (Танашян М.М. с соавт., 2009). Зависимость BOLD-сигнала от изменений кровотока ставит перед «фармМРТ» 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, включающего количественное и качественное нейропсихологическое исследование, сопряженное с одновременной нейровизуализацией, в том числе с проведением фМРТ-исследования, позволяет не только более точно установить характер неврологического дефекта и состояние высших мозговых функций пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, но и своевременно назначить адекватную терапию и оценить ее эффективность.

На данном этапе 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 слухоречевой 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 3 заданий);

— литеральные и категориальные ассоциации (часть шкалы деменции Матисса);

— таблицы Шульте;

— исследование кратковременной памяти (повторение цифр «вперед» и «назад», часть шкалы Векслера);

б) нейрофизиологических методов — вызванные потенциалы (ВП Р300);

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 (сложение и вычитание).

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 том числе проанализировать влияние терапии Кортексином на общее состояние больных с ХЦВЗ (артериальное давление (АД), частота 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 (ММSE 24–27 баллов) на фоне артериальной гипертонии (уровень АД до 170/100 мм рт.ст.) и/или атеросклероза, подтвержденных с помощью компьютерной рентгеновской или магнитно-резонансной томографии 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) в возрасте от 51 до 75 лет (средний возраст 64,9 ± 9,6 года), страдающих ХЦВЗ с легкой либо умеренно выраженной неврологической симптоматикой. Основными сосудистыми заболеваниями, обусловившими развитие неврологических расстройств у обследованных больных, были артериальная гипертония 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 (90,3 %) превалировала негрубая вестибулярно-мозжечковая симптоматика, также у 22,6 % пациентов определялась пирамидная симптоматика (в виде оживления и асимметрии сухожильных рефлексов, появления односторонних пирамидных знаков, легких парезов конечностей), нарушение чувствительности — у 29 % пациентов, вегетативные симптомы (тремор рук, гипергидроз ладоней и стоп, вазомоторные реакции, эмоциональная лабильность) отмечались в 74,2 % случаев (табл. 1).



Можно сделать заключение, что участники данного исследования составляли объективный, типичный срез, характеризующий данную возрастную группу.

При МРТ головного мозга у большинства пациентов (28 чел. — 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 пациенты не принимали вазоактивные, ноотропные препараты. До и после курса лечения проводились исследования соматического и неврологического статуса; осуществлялся контроль АД, ЧСС и ЭКГ по стандартной методике; общий анализ крови; изучались также базовые биохимические показатели (глюкоза, мочевина, креатинин, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды).

Эффективность терапии определяли по выраженности основных субъективных проявлений заболевания (головная боль, головокружения, шум в голове, нарушения сна, утомляемость, снижение памяти), а также показателей неврологического статуса (вестибуло-мозжечковые, двигательные, экстрапирамидные, чувствительные и псевдобульбарные расстройства) с помощью балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома (0 — симптом отсутствует, 1 — легкие 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).

**Результаты исследований**

При общей оценке эффекта лечения в целом по группе было выявлено четкое превалирование положительных результатов при использовании Кортексина.

В целом 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, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения (рис. 1).



На фоне лечения Кортексином (рис. 2) наблюдалась положительная динамика неврологического статуса, с регрессом преимущественно вестибулярно-мозжечковых и вегетативных симптомов. Ни у одного из включенных в исследование пациентов осложнений не отмечено.



Следует отметить, 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) можно отметить, что, несмотря на наличие у большинства пациентов кардиальной патологии (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), применение Кортексина ни в одном случае не вызвало побочных реакций кардиального характера (аритмии, тахикардии). В общем и биохимическом анализах крови на фоне лечения не было выявлено значимого влияния препарата Кортексин на основные параметры гомеостаза.

Таким образом, отмечено благоприятное действие Кортексина у подавляющего большинства больных с ХЦВЗ, сохраняющееся даже после отмены препарата.

**Результаты нейропсихологического обследования**

В ходе анализа результатов комплексного нейропсихологического исследования выявлено, что после лечения Кортексином наблюдается четкая тенденция к увеличению объема слухоречевой памяти (как непосредственной, так и отсроченной), а также повышение продуктивности ассоциативно-вербальной деятельности при подборе слов по категориальному признаку.

Необходимо отметить, что при обследовании пациентов через 30 дней после окончания курса лечения Кортексином вышеуказанная положительная динамика сохранялась.

**Исследование когнитивных вызванных потенциалов (ВП Р300)**

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



**Результаты функционального  МРТ-исследования**

Как видно из рис. 4, при проведении фМРТ выявлено достоверное уменьшение зон активации после лечения препаратом Кортексин, особенно в височных и лобных долях, что свидетельствует об уменьшении энергетических затрат мозга на выполнение тех же стандартных психологических нагрузок.



Эти результаты впервые наглядно, на клиническом примере, подтверждают ранее проведенные исследования на молекулярном уровне (О.К. Гранстрем с соавт., 2010), в которых было показано, что Кортексин способен восстанавливать содержание АТФ в молодых и старых нейронах.

Таким образом, применение Кортексина у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями 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 с ангио- и кардиохирургическими операциями (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца).

Исследование показало, что Кортексин обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим применять его при всех формах ишемических цереброваскулярных заболеваний.

**Выводы**

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

2. Впервые в клинических условиях достоверно доказан факт энергосберегающего действия Кортексина. Препарат оказывает модулирующее действие на когнитивную деятельность путем уменьшения энергетических затрат мозга, необходимых для выполнения когнитивных функций.

3. Подтверждено, что препарат 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.

**Список литературы**

1. Кортексин — пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. — М.: Наука, 2005. —224 с.

2. Бархатов Д.Ю., Танашян М.М. Ишемия в вертебрально-базилярной системе: терапевтические подходы. — М., 2010. — 8 с.

3. Гранстрем О.К. и др. Кортексин: нейропротекция на молекулярном уровне // Нейроиммунология. — 2010. — Т. 8, № 1–2. — С. 34-40.

4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. — М.: Гэотар-Мед, 2003. — 150 с.

5. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). — М.: Гэотар-Мед, 2006. — 224 с.

6. Танашян М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В., Коновалов Р.Н. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». — 2009. — С. 168-171.

7. 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.

8. Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в неврологической практике // Неврологический журнал. — 2006. — Т. 11, прил. 1. — С. 4-12.

9. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии. — 2005. — № 2. — С. 13-17.

10. 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. —1989. — 9. — 181-192.

11. Ihl R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment // Pharmacopsychiatry. — 2003. — Vol. 36, suppl. 1. — 38-43.