

Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

М.М. Танащян, Д.Ю. Бархатов, Ю.В. Родионова, Р.Н. Коновалов

Успехи медицинского сообщества, в том числе достижения в области нейронаук, способствовали увеличению числа лиц пожилого и старческого возраста, что, в свою очередь, привело к росту заболеваемости хроническими сосудистыми заболеваниями мозга.

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) являются одной из наиболее частых причин развития приобретенных когнитивных нарушений, в значительной степени инвалидизирующих больных и снижающих качество их жизни [1, 2]. Патоморфологической основой неврологических, в том числе когнитивных, 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.

По современным представлениям наиболее частые и типичные проявления когнитивных нарушений включают:

- дефицит внимания, его концентрации, нарушение способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке;
- снижение памяти, особенно на текущие события;
- замедленность мышления, быструю истощаемость при напряженной умственной работе;
- сужение круга интересов [3].

Необходимость ранней диагностики когнитивных нарушений не вызывает сомнений, так как своевременное проведение адекватной терапии именно на ранних стадиях заболевания наиболее эффективно и позволяет существенно улучшить прогноз [6]. В связи с этим в последнее время большое внимание стали уделять проблеме **умеренных когнитивных нарушений** [4, 7].

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 [5], причем в их развитии у пожилых сосудистое поражение мозга играет одну из ведущих ролей. В связи с этим проблема совершенствования фармакотерапии ХЦВЗ, в том числе в старшей возрастной группе, является весьма актуальной в современной неврологии.

Использование комплексного подхода, включающего количественное и качественное нейропсихологическое исследование с одновременной нейровизуализацией, позволяет не только более точно установить характер неврологического дефекта и состояние высших мозговых функций пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью, но и своевременно начать адекватную терапию и оценить ее эффективность.

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 нейронных систем. При этом кроме “статического” определения функционально звучащих зон мозга фМРТ используется также для адекватного подбора и оценки проводимой консервативной терапии и реабилитационных мероприятий. По существу, в последние годы наиболее перспективным аспектом применения фМРТ является исследование действия фармакологических препаратов.

Поскольку одним из самых важных направлений лечения недементных когнитивных расстройств является нейропротективная терапия, с целью возможной коррекции когнитивных нарушений нами было проведено исследова-

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Маринэ Мовсесовна Танащян – докт. мед. наук, профессор, рук. I неврологического отделения.

Дмитрий Юрьевич Бархатов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. I неврологического отделения.

Юлия Васильевна Родионова – мл. науч. сотр. III сосудистого отделения.

Родион Николаевич Коновалов – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения лучевой диагностики.

ние эффективности и безопасности применения различных доз препарата Актовегин, обладающего комплексным универсальным нейрометаболическим действием, у пациентов с ХЦВЗ.

Материал и методы исследования

У 44 пациентов (31 женщина и 13 мужчин) в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст $63,4 \pm 5,8$ года), страдающих различными проявлениями ХЦВЗ, оценивались психоэмоциональное состояние (по шкалам депрессии и астенизации) и когнитивные функции по результатам: а) психометрических тестов; б) фМРТ головного мозга до и после 14-дневного курса внутривенного капельного лечения препаратом.

Все пациенты были разделены на две группы методом случайной выборки.

Пациенты I группы (n = 21; 8 мужчин, 13 женщин) получали Актовегин в дозе 1000 мг/сут, пациенты II группы (n = 23; 5 мужчин, 18 женщин) – в дозе 160 мг/сут. При необходимости больные получали базовую гипотензивную и кардиальную терапию, антиагрегантные препараты. На протяжении всего курса лечения пациентам не назначались вазоактивные, ноотропные препараты.

Всем пациентам до и после всего курса лечения проводилось исследование: 1) соматического и неврологического статуса; 2) контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений; 3) ЭКГ по стандартной методике; 4) общего анализа крови; 5) основных биохимических показателей. Для оценки эффективности терапии до начала лечения и после его окончания определяли выраженность основных субъективных проявлений заболевания (головной боли, головокружения, шума в голове, нарушения сна, утомляемости, снижения памяти и настроения, эмоциональной лабильности), а также показателей неврологического статуса (вестибуломозжечковых, двигательных, экстрапиримидных, чувствительных и псевдобульбарных расстройств) 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 исследователем и пациентом по 5-ступенчатой шкале: 0 – ухудшение, 1 – без динамики, 2 – удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 – хорошо (заметное улучшение), 4 – отлично (исчезновение симптомов).

Критерием включения больных в группу исследования являлись соответствующие результаты выполнения ряда тестов, свидетельствующие об отсутствии деменции и наличии додементных стадий когнитивных нарушений:

- шкала MMSE (не менее 24 баллов);
- ассоциативное воспроизведение рядов слов (фрагмент шкалы деменции Матисса);
- исследование кратковременной памяти (оперативной и непосредственной) (фрагмент теста Векслера);

- комплексное исследование объема слухоречевой памяти (фрагмент теста Арнольда–Кольмана) в зависимости от условий предъявления материала.

В специальной части исследования пациентам предлагалось выполнить ряд мнестических заданий, адресованных к зрительной памяти. Во время проведения этого исследования больным проводилась фМРТ с целью выявления очагов максимальной активности определенных зон головного мозга в зависимости от характера предъявляемого материала.

Больным предлагалось выполнить следующие задания:

- идентифицировать по полу (муж./жен.) предъявляемые лица – 24 карточки;
- узнать из 24 карточек 12 ранее предъявленных;
- определить правильность решения арифметических примеров (действия – сложение и вычитание).

При проведении фМРТ и для обработки данных использовался нижеследующий протокол до и после проведения курса терапии препаратом Актовегин.

1. **Техническое оснащение:** исследования проводились на аппаратах фирмы Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл (Magnetom Avanto и Magnetom Symphony); изображения выводились на прозрачный экран, установленный на столе томографа в ногах пациента, через проектор, монтированный в пультовой. На “головной” катушке устанавливалось зеркало, в которое испытуемый видел выводимые изображения. Перед исследованием пациент был подробно инструктирован о ходе исследования, настраивались размер, высота и резкость выводимого изображения для наибольшего комфорта пациента.

2. Режимы МРТ:

- рассматривались трехмерные (3D) анатомические данные головного мозга в режиме T1-градиентное эхо;
- для каждой парадигмы обрабатывались пакеты функциональных данных из 64 аксиальных срезов в режиме T2-эхопланарное градиентное эхо (TR = 3,75 с, TE = 47).

3. **Парадигма:** блоковая парадигма из четырех блоков. Каждый блок состоял из двух состояний: периода покоя (8 измерений) и периода активации (8 измерений), всего 64 измерения общей продолжительностью 4,05 мин. Было проведено 2 исследования: в 1-м исследовании пациенту во время периода активации были показаны фотографии людей и предлагалось определить, мужчина или женщина изображены на фотографии; в случае, если пациент считал, что это мужчина, он приподнимал правую ладонь, если женщина – то левую; период активации чередовался с периодом отдыха (черный экран с крестом). Во 2-м исследовании во время периода активации пациенту были показаны как фотографии людей из предыдущего исследования, так и новые лица и предлагалось определить, видел он уже данное лицо (приподнимание правой кисти) или это новая фотография (левая кисть); описанные выше периоды активации также чередовались с периодами покоя (черный экран с крестом).

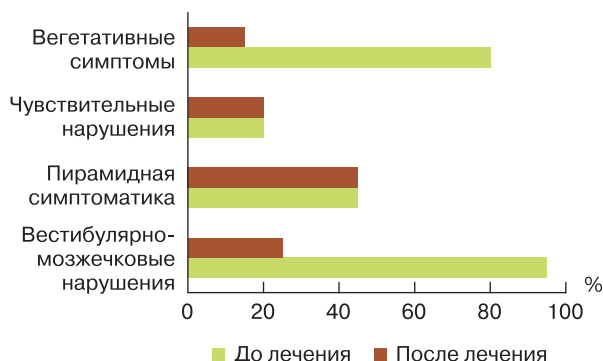


Рис. 1. Динамика неврологических симптомов в I группе (1000 мг/сут Актовегина).

4. **Дальнейшей обработке** подверглись данные пациентов, удовлетворявшие следующим критериям:

- артефакты от движения – минимальные;
- качество изображений – хорошее;
- кооперация со стороны пациента – полная (не затруднена).

5. **Обработка данных:** пакет статистической обработки SPM5.

Результаты

На фоне общего положительного эффекта препарата (в 76,2% случаев уменьшение выраженности эмоциональной лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения) наиболее благоприятное клиническое действие отмечено у пациентов I группы (рис. 1, 2, табл. 1).

Следует подчеркнуть, что улучшение состояния (в виде уменьшения вестибулярно-мозжечковых и астеновегетативных симптомов) у пациентов I группы происходило несколько раньше (в среднем на 5-е сутки), чем у больных II группы (в среднем на 8-е сутки).

Таблица 1. Динамика клинических симптомов

	I группа			II группа		
	улучшение	без динамики	ухудшение	улучшение	без динамики	ухудшение
	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0	14 (60,9%)	9 (39,1%)	0

Таблица 2. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов I группы (n = 12) (в баллах)

Период	Узнавание лиц по полу			Узнавание ранее демонстрируемых лиц		
	верные ответы	неверные ответы	игнорирование стимула	верные ответы	неверные ответы	игнорирование стимула
До лечения	19,5 ± 4,4	3,0 ± 2,7	1,5 ± 4,0	13,7 ± 4,2	6,6 ± 4,0	3,8 ± 4,4
После лечения	22,0 ± 3,2	1,9 ± 2,8	0,3 ± 0,4	17,7 ± 2,7	4,4 ± 2,1	1,9 ± 1,5

Таблица 3. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов II группы (n = 11) (в баллах)

Период	Узнавание лиц по полу			Узнавание ранее демонстрируемых лиц		
	верные ответы	неверные ответы	игнорирование стимула	верные ответы	неверные ответы	игнорирование стимула
До лечения	21,2 ± 3,3	2,9 ± 3,1	0,3 ± 0,9	17,0 ± 4,0	4,2 ± 2,4	2,3 ± 2,7
После лечения	22,0 ± 2,5	1,7 ± 2,5	0,2 ± 0,4	18,0 ± 2,0	4,7 ± 1,8	1,3 ± 1,1

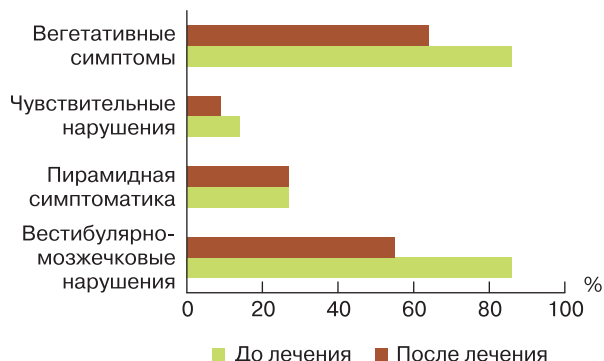


Рис. 2. Динамика неврологических симптомов во II группе (160 мг/сут Актовегина).

При рассмотрении основных параметров общеклинического состояния (артериальное давление, частота пульса, ЭКГ) можно отметить, что, несмотря на наличие у большинства пациентов кардиальной патологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца), применение Актовегина ни в одном случае не вызвало побочных реакций кардиального характера (аритмии, тахикардии), а в 80,7% случаев была отмечена стабилизация исходно повышенных цифр артериального давления (в том числе и с учетом проводимой гипотензивной терапии).

Нейропсихологическое исследование (табл. 2, 3) обнаружало, что в группе пациентов, получавших Актовегин в дозе 1000 мг/сут, несмотря на изначально худшие показатели, отмечено более выраженное и значимое улучшение основных исследуемых параметров. Так, при идентификации лиц по гендерному признаку количество верных ответов у них увеличилось с 19,5 до 22,0 баллов, в то время как во II группе этот прирост составил от 21,2 до 22,0 баллов. Аналогичная динамика до и после лечения отмечена и при выполнении задания с узнаванием ранее демонстрируемых лиц (см. табл. 2, 3).

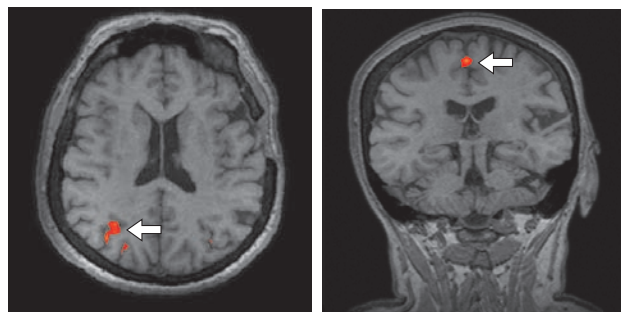


Рис. 3. фМРТ больного К., 65 лет, до лечения. Здесь и на рис. 4–8 стрелками указаны зоны нейрональной активации в мозге.

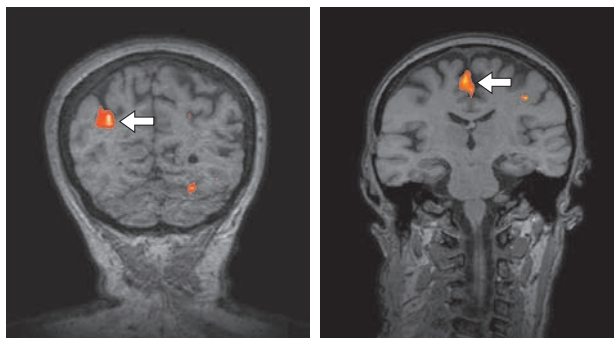


Рис. 4. фМРТ больного К., 65 лет, после курса внутривенных инъекций Актовегина.

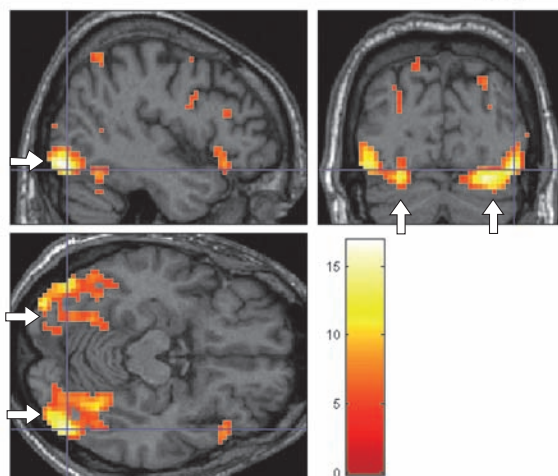
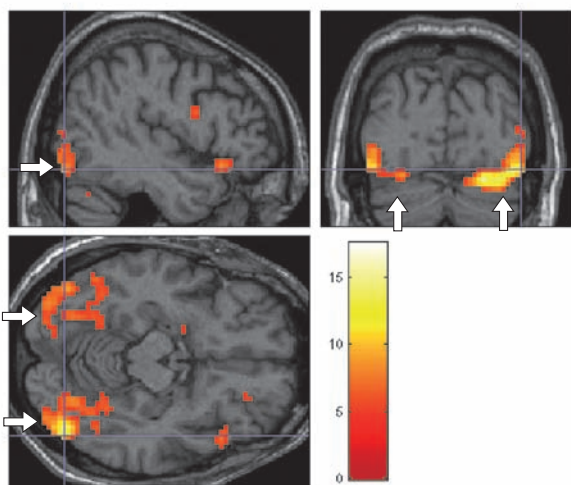
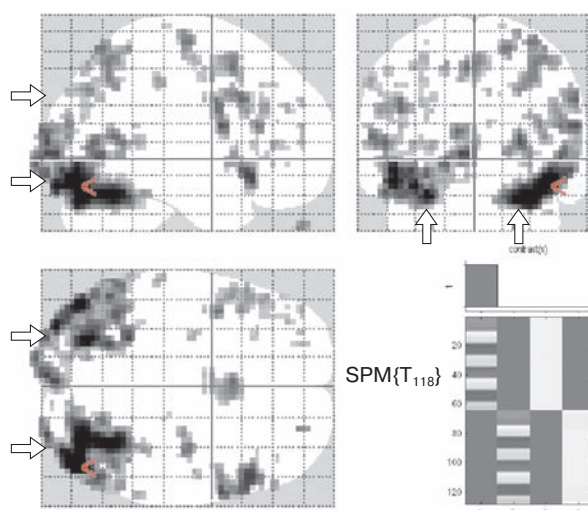
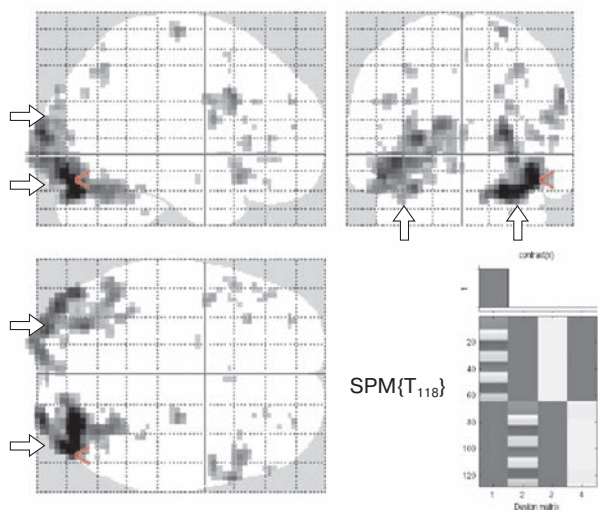


Рис. 5. Групповой анализ I группы (доза 1000 мг/сут) до лечения Актовегином.

Рис. 6. Групповой анализ I группы (доза 1000 мг/сут) после лечения Актовегином.

Таким образом, результаты проведенного обследования позволяют заключить, что Актовегин позитивно влияет на состояние высших психических функций, и прежде всего на когнитивно-мнестические процессы. Установлено стойкое влияние на функцию внимания как в звене усвоения информации, так и в звене перераспределения внимания между отдельными пунктами выполняемого за-

дания. Актовегин эффективно влияет на объем зрительно-запечатления и увеличивает продуктивность мнестической деятельности. Высокие дозировки Актовегина достоверно улучшают суммарные показатели когнитивных функций.

Выявленная клиническая и нейропсихологическая дозозависимость действия препарата побудила нас исследовать

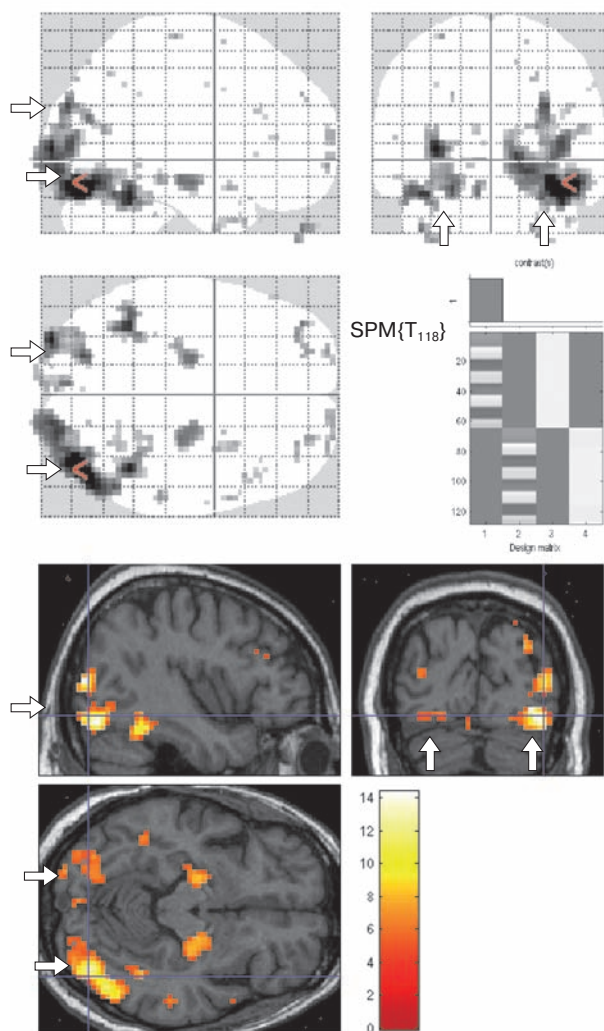


Рис. 7. Групповой анализ II группы (доза 160 мг/сут) до лечения Актовегином.

довать функциональные возможности головного мозга на фоне лечения. Проведенная по вышеописанному алгоритму фМРТ головного мозга до и после 2-недельного курса лечения Актовегином в целом по всей выборке пациентов выявила увеличение зон функциональной активности мозга после лечения Актовегином у преобладающего большинства обследованных пациентов с ХЦВЗ (рис. 3, 4). Как видно из рис. 3, 4, после лечения Актовегином происходит увеличение зон активации нейрональных структур мозга, улучшение метаболизма и микроциркуляции.

Детальный и суммарный анализ результатов фМРТ до и после курса внутривенных инфузий Актовегина в обеих группах пациентов выявил расширение соответствующих зон активации (рис. 5–8) и усиление их интенсивности. Из представленных в рамках рис. 5–8 графико-табличных данных наблюдается увеличение количества кластеров активации после лечения. Преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга ответственно за улучшение мнестических когнитивных функций. Подобное действие обусловлено улучшением метаболизма

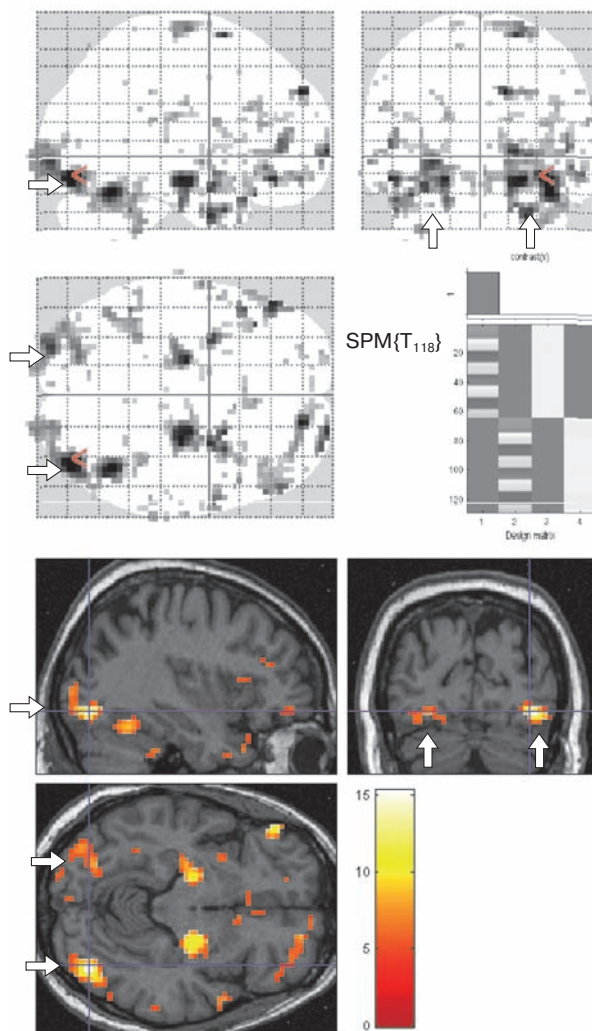


Рис. 8. Групповой анализ II группы (доза 160 мг/сут) после лечения Актовегином.

и перфузии в этих областях мозга под действием комплексного полимодалного, в том числе нейропротективного, механизма Актовегина.

Увеличение зон активации происходит как при использовании дозы 160 мг/сут, так и при дозировке 1000 мг/сут, что свидетельствует об улучшении метаболизма нейронов и улучшении микроциркуляции. Однако следует особо подчеркнуть, что при дозе 1000 мг/сут наблюдается достоверно большее увеличение зон активации и силы сигнала, чем при дозе 160 мг/сут.

Обсуждение

Применение Актовегина у больных 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. Отсутствие влияния на кардиальную составляющую сердечно-сосудистых заболеваний позволяет рекомендовать Актовегин в качестве церебропротек-

NYCOMED

АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Препараты зарегистрированы в РФ

ИР/0441/10441

Области применения в составе комплексной терапии при лечении различных неврологических заболеваний

- **Острый период инсульта, постгипоксической энцефалопатии, ЧМТ:**
по 250–500 мл 10–20% раствора в/в капельно 10–14 дней, далее по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10 дней, не менее 3 недель
- **Реабилитационный период:**
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель
- **Дисциркуляторная энцефалопатия различного генеза:**
по 400–800 мг (10–20 мл) в/в капельно 10–14 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 3 недель

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11. Факс: +7 (495) 502 16 25

свойства Актовегина. Значительное улучшение когнитивных функций на фоне лечения препаратом, обусловленное расширением зон активации в веществе мозга, свидетельствует о возможном воздействии на нейропластичность. Значимое модулирующее действие на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания, верифицируемое изменениями при проведении фМРТ в виде увеличения зон активации нейрональной активности мозга, позволяет рекомендовать Актовегин пациентам с ХЦВЗ с преимущественными нарушениями указанных высших функций.

Отмечен значительный дозозависимый эффект Актовегина – при увеличении дозы препарата показаны достоверно более положительные результаты как в плане регресса вестибулярно-мозжечковых и вегетативных нарушений, так и в плане улучшения когнитивно-мнестических функций.

Таким образом, Актовегин обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим применять его при всех формах ишемических цереброваскулярных заболеваний. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений заключаются в двойном мониторинге – функциональной и нейропсихологической активности мозга на фоне проведения нейрометаболической терапии, что поможет оптимизировать и индивидуализировать лечение.

Список литературы

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М., 2003.
2. Кадыков А.С. и др. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М., 2006.

тивного средства у пациентов с ангио- и кардиохирургическими операциями (аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца).

В нашем исследовании подтверждены универсальные нейрометаболические, в том числе нейропротективные,

3. Шапаронова Н.В., Кадыков А.С. // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 26. С. 1722.
4. Яхно Н.Н. // Неврол. журн. 2006. Т. 11. Прилож. 1. С. 4.
5. Яхно Н.Н. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2005. № 2. С. 13.
6. Hoyer S., Betz K. // Arch. Gerontol. Geriatr. 1989. V. 9. P. 181.
7. Ihl R. // Pharmacopsychiatry. 2003. V. 36. Suppl. 1. P. 38. ●