

# 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 инвалидирующих 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 нейрональных 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, экстрапирамидных, 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).

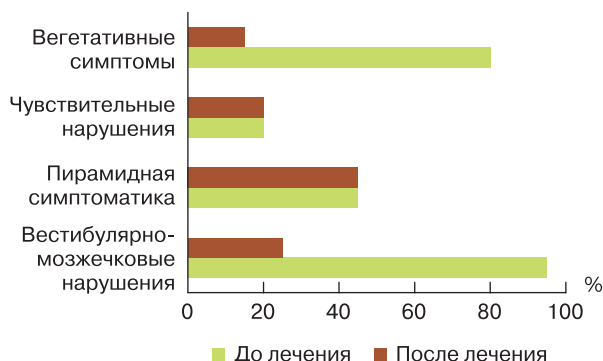
При проведении фМРТ и для обработки данных использовался нижеследующий протокол до и после проведения курса терапии препаратом Актовегин.

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

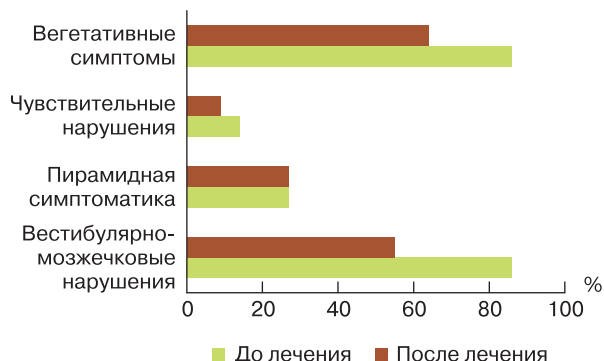
I группа			II группа		
улучшение	без динамики	ухудшение	улучшение	без динамики	ухудшение
19 (90,5%)	2 (9,5%)	0	14 (60,9%)	9 (39,1%)	0

**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)

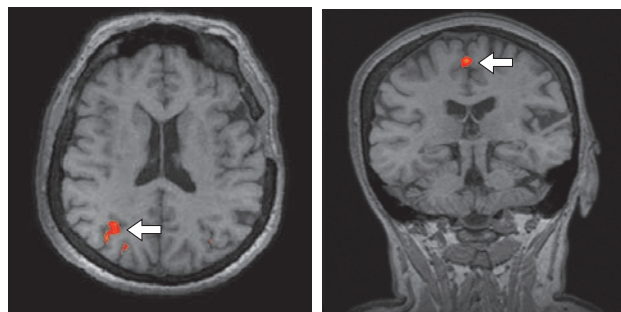
Период	Узнавание лиц по полу			Узнавание ранее демонстрируемых лиц		
	верные ответы	неверные ответы	игнорирование стимула	верные ответы	неверные ответы	игнорирование стимула
До лечения	21,2 ± 3,3	2,9 ± 3,1	0,3 ± 0,9	17,0 ± 4,0	4,2 ± 2,4	2,3 ± 2,7
После лечения	22,0 ± 2,5	1,7 ± 2,5	0,2 ± 0,4	18,0 ± 2,0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



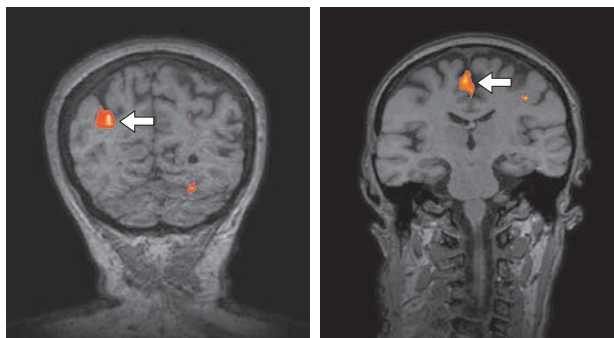
**Рис. 2.** Динамика неврологических симптомов во II группе (160 мг/сут Актовегина).

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).

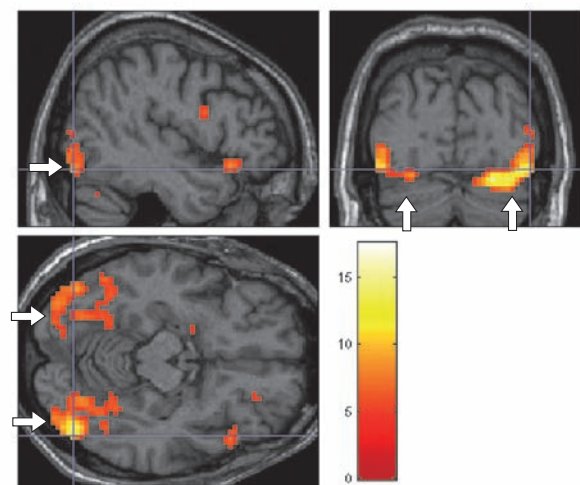
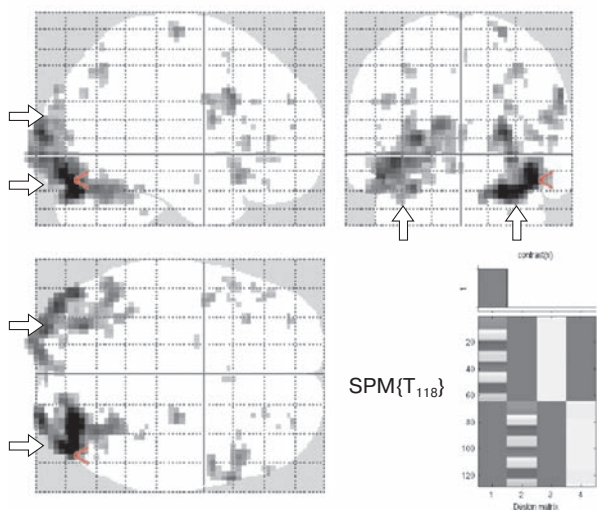
Нейропсихологическое исследование (табл. 2, 3) обнаружало, что в группе пациентов, получавших Актовегин в дозе 1000 мг/сут, несмотря на изначально худшие показатели, отмечено более выраженное и значимое улучшение основных исследуемых параметров. Так, при идентификации лиц по гендерному признаку количество 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).



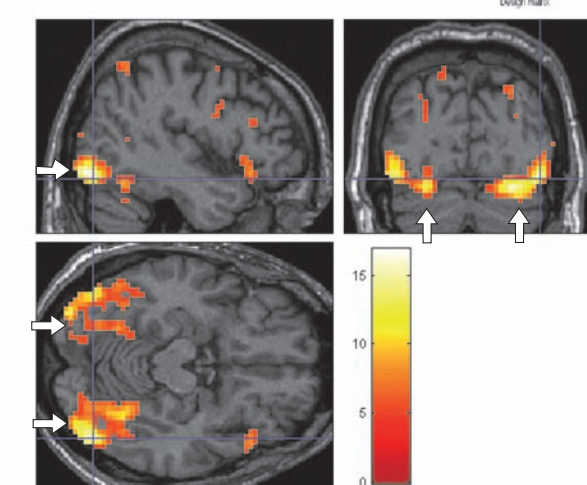
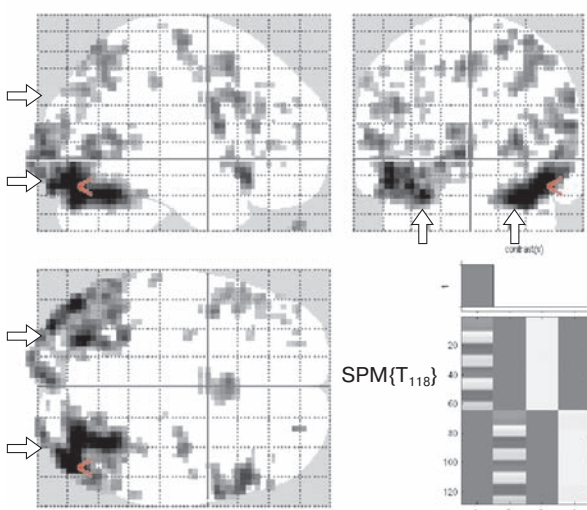
**Рис. 3.** фМРТ больного К., 65 лет, до лечения. Здесь и на рис. 4–8 стрелками указаны зоны нейрональной активации в мозге.



**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.



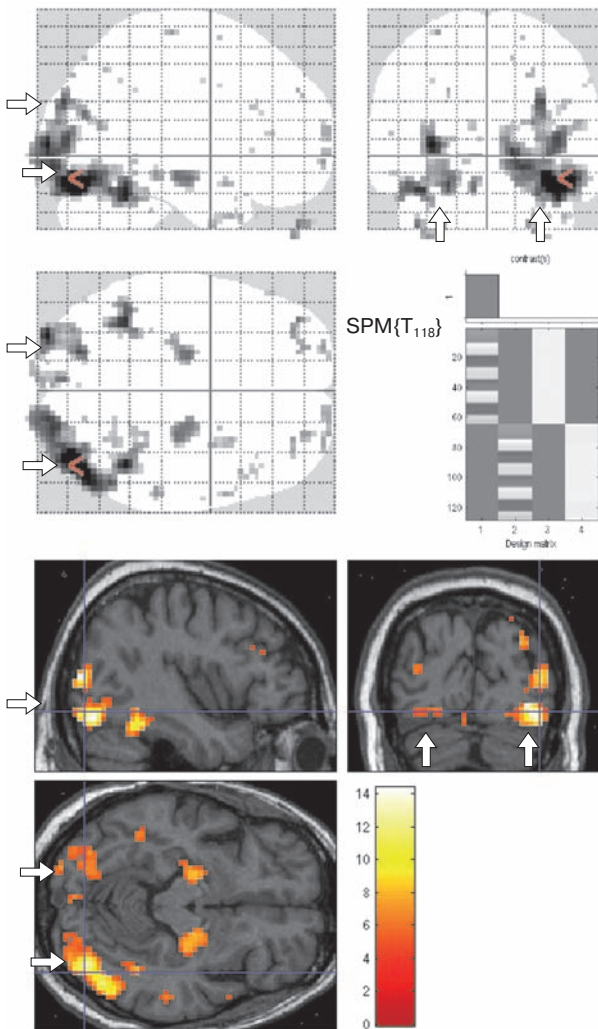
**Рис. 6.** Групповой анализ I группы (доза 1000 мг/сут) после лечения Актовегином.

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

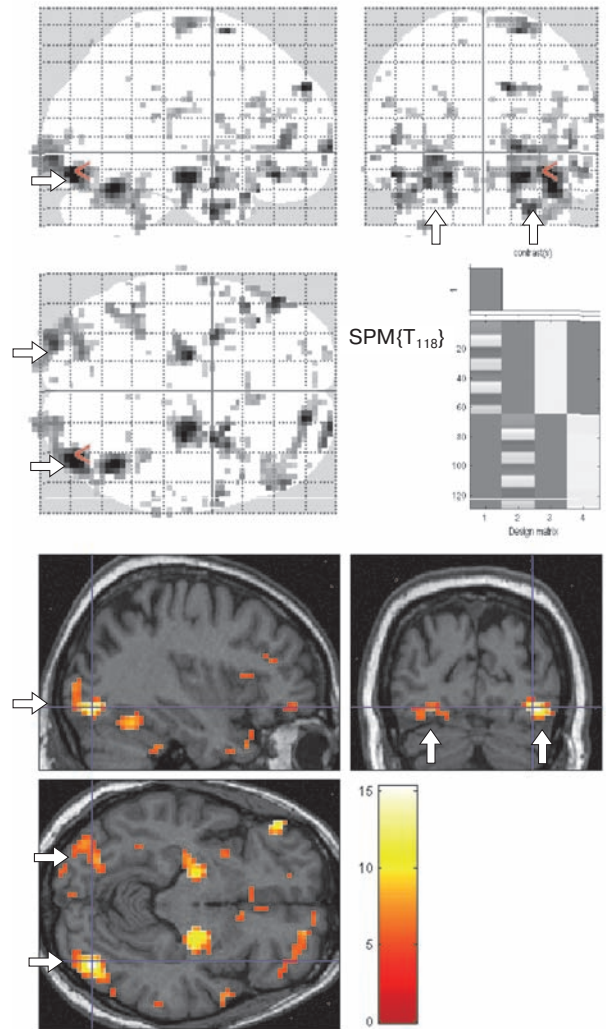




**Рис. 7.** Групповой анализ II группы (доза 160 мг/сут) до лечения Актовегином.

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 графика-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. ●