

М.М. Герасимова, Л.В. Чичановская, Е.А. Бардукова, О. В. Доренская, А. В. Соловьева

Эффективность Фенотропила при хронической ишемии головного мозга

Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой, научно-исследовательский центр Тверской медицинской академии, Центр реабилитации ОКБ, Тверь

In conditions of vascular neurological department of Tver' Community Hospital 50 patients (27 females, 23 males, aged of 45-64 years, mean age 58,4 years) with chronic cerebral ischemia (CCI) were been treated. All patients passed meticulous common clinical, neurological and immunological examination. The last included the determination of antibodies level to basic myelin protein (BMP) with use of test-system "Navina" (Moscow) and antibodies to DNA (test system "Cardiocenter", Moscow). 25 patients (1 group) received Phenotropil, 1 tablet in the morning for 30 days and basic therapy (hypotensive drugs, antiaggregants, B group vitamins and nicotinic acid. Patients from 2 group (25 patients) got basic therapy only. The use Phenotropil in treatment of CCI of various degree showed that the drug in most cases has appositve influence on the Central Nervous System, clinically manifested as disappearance of decrease of subject and object neurological symptoms, at that in 76,2% of patients clinical improvement is followed by diminishing of antibodies level to BMP and DNA, that testifies Phenotropil influence on neurotrophic supply for cerebral tissue. The efficacy of the drug was the highest in patients with early signs of cerebral vascular insufficiency and I – II stage of disciculatory encephalopathy.

Хронические сосудистые заболевания головного мозга (хроническая ишемия мозга) — ХИМ остаются одной из острейших медико-социальных проблем, причиняют огромный экономический ущерб обществу: они являются основной причиной инсультов и впоследствии — экстренной госпитализации и длительной инвалидизации, занимают 3-е, а по данным некоторых авторов, 2-е место среди причин смерти взрослого населения [5,6,7].

В развитых странах смертность от цереброваскулярных болезней в структуре общей смертности занимает 2–3-е места [1]. Характерно, что доля инсультов в общей структуре цереброваскулярных заболеваний — только 4%; остальные случаи представлены преимущественно хроническими формами недостаточности церебрального кровообращения [9]. Медленно прогрессирующая хроническая недостаточность кровообращения приводит к неизбежному формированию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и обуславливает постепенное нарушение функций головного мозга [8,10]. Основными причинами развития цереброваскулярной недостаточности в силу их высокой распространенности считаются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз [2,3,4].

Вышеизложенное делает необходимым поиск оптимальных методов коррекции ХИМ. Фенотропил (ОАО «Щелковский витаминный завод») представляет собой препарат, 1 таблетка которого содержит 100 мг фениллоксопиролидинилацетамида. Фенотропил оказывает антиоксидантное, антиамнестическое, противосудорожное, адаптогенное, метаболическое и ноотропное действие. Представляет интерес его эффективность при ХИМ.

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности фенотропила в лечении больных ХИМ различной степени тяжести с учетом клинических и иммунологических показателей, а также исследование безопасности применения Фенотропила у таких пациентов.

Материал и методы

В условиях сосудистого неврологического отделения Областной клинической больницы Твери было пролечено 50 человек (27 женщин и 23 мужчины в возрасте от 45 до 64 лет) с ХИМ различной степени тяжести. Пациенты прошли тщательное общеклиническое, неврологическое и иммунологическое обследование. Последнее включало в себя определение содержания антител к основному белку миелина (ОБМ) с использованием тест-системы фирмы «Navina» (Москва) и антител к ДНК (тест-система «Кардиоцентр», Москва). Результаты сравнивали с показателями контрольной группы (20 человек), 25 пациентов (1-я группа) получали Фенотропил по 1 таблетке (100 мг) утром в течение 1 мес и базисную терапию (гипотензивные препараты, антиагреганты, витамины группы В и никотиновую кислоту), а больные, вошедшие во 2-ю группу (25 человек), — только базисную терапию других ноотропных, метаболических и сосудистых препаратов во время исследования и за 4 нед до него пациенты не принимали. Обследование проводилось до и после лечения.

Результаты и обсуждение

Неврологическое обследование позволило подтвердить у всех 50 пациентов ХИМ. Больные предъявляли жалобы на головную боль различного характера, несистемное головокружение, шум в голове, снижение памяти, нарушение сна. В неврологическом статусе определялись двигательные, чувствительные, мозжечковые и интеллектуально-мнестические расстройства. С учетом субъективных и объективных данных были выделены следующие синдромы: пирамидный (у 39% больных), гемисиндром (у 14%), атактический (у 49%), экстрапирамидный (у 8%), псевдобульбарный (у 58%), интеллектуально-мнестический (у 47%), вегетативно-сосудистой дистонии (у 16%). Степень депрессии, входящая в интеллектуально-

мнестический синдром, оценивалась по шкале Гамильтона (HDRS). Подобная симптоматика обусловлена поражением серого вещества (прежде всего когнитивные нарушения), а также белого вещества головного мозга (двигательные и чувствительные нарушения по проводниковому типу, экстрапирамидные расстройства).

Исходя из анализа, можно считать этиологическими факторами ХИМ АГ (у 67%), атеросклероз (у 24%) и сердечную недостаточность (у 3%).

Клинически были выделены следующие формы хронической цереброваскулярной патологии:

- начальные признаки недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) – у 6 пациентов;
- дисциркуляторная энцефалопатия (ФЭ) I стадии – у 7;
- ДЭ II стадии – у 33;
- ДЭП III стадии – у 4 пациентов.

Поскольку, как говорилось выше, при ХИМ имеет место поражение как белого, так и серого вещества головного мозга, нами использовались органоспецифические показатели – антитела к ОБМ и антитела

к ДНК, которые определялись до и после лечения Фенотропилом. Антитела к ОБМ указывают на повреждение миелина, а антитела к ДНК – на аутоиммунность и апоптоз (поражение нервных клеток).

Изучение иммунологических показателей у больных ХИМ 1-й группы до лечения показало, что уровень антител к ОБМ в сыворотке крови был достоверно ($p < 0,001$) повышен и составил $0,259 \pm 0,05$ ед. опт.пл. (в контроле – $0,02 \pm 0,002$ ед. опт.пл.). Уровень антител к ДНК – $0,846 \pm 0,04$ ед. опт.пл., что также достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе ($0,196 \pm 0,06$ ед. опт.пл.). Результаты исследования указывают на поражение белого и серого вещества головного мозга при ХИМ (рис.1, рис. 2).

По данным изучения иммунологических показателей у больных ХИМ 2-й группы до лечения, уровень антител к ОБМ в сыворотке крови был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контроле: соответственно $0,249 \pm 0,05$ и $0,02 \pm 0,002$ ед. опт.пл.; выше был во 2-й группе, нежели в контроле, и уровень антител к ДНК: соответственно $0,746 \pm 0,04$ и $0,196 \pm 0,06$ ед. опт.пл. ($p < 0,001$) – рис. 3,4.

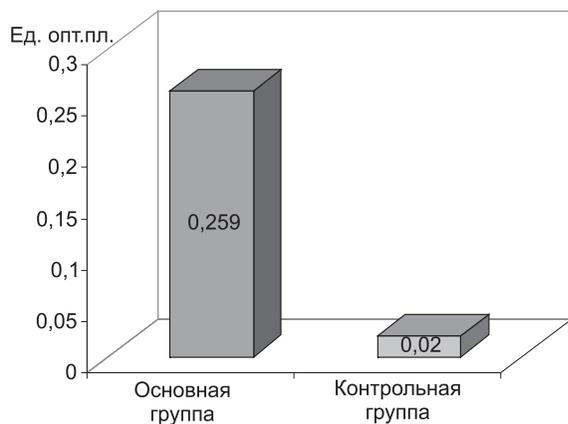


Рис. 1. Содержание антител к ОБМ при ХИМ и у лиц контрольной группы ($p < 0,001$)

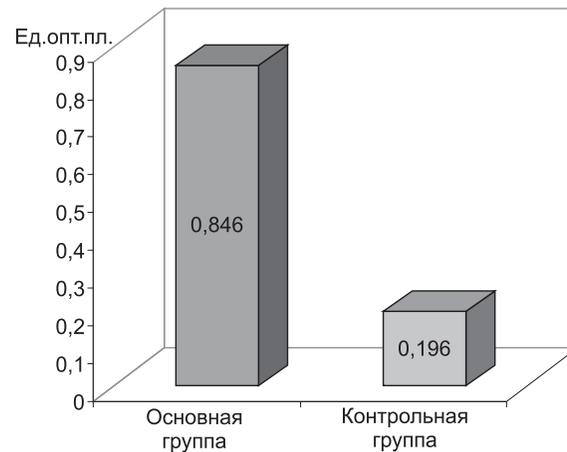


Рис. 2. Содержание антител к ДНК при ХИМ и у лиц контрольной группы ($p < 0,001$)

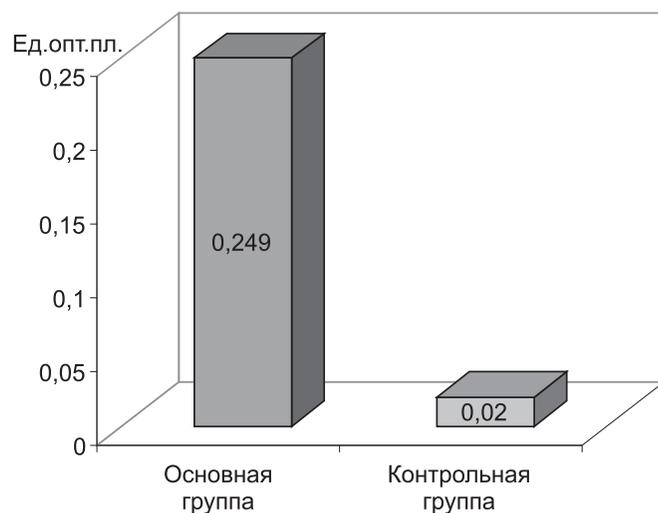


Рис. 3. Содержание антител к ОБМ при ХИМ и у лиц контрольной группы ($p < 0,001$)

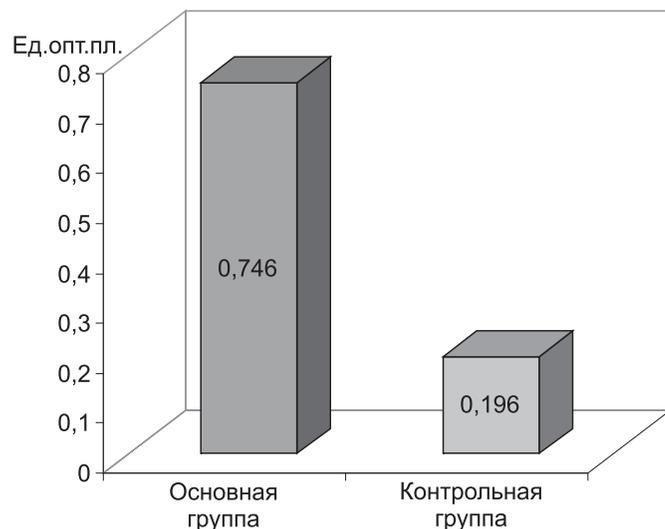


Рис. 4. Содержание антител к ДНК при ХИМ и у лиц контрольной группы ($p < 0,001$)

Обследование пациентов с ХИМ после базисной терапии (2-я группа) выявило улучшение субъективного и объективного состояния. Субъективное улучшение проявлялось ослаблением головной боли (у 42%), головокружения (у 31,5%) и улучшением памяти (у 23,5%) по сравнению с исходным состоянием. При оценке уровня депрессии по шкале Гамильтона определено уменьшение выраженности данного симптома на 24,4%. В табл. 1 представлена динамика неврологических синдромов до и после базисной терапии.

Таблица 1. Динамика (%) неврологических синдромов у больных ХИМ до и после базисной терапии

Неврологический синдром	До лечения	После лечения	$P_{\text{ТМФ}}$
Пирамидный	38	28	<0,01
Гемисиндром	12,5	11	>0,05
Мозжечковый	47	32	<0,001
Экстрапирамидный	7	5	>0,05
Псевдобульбарный	56,5	34	<0,05
Интеллектуально-мнестический	45	33	>0,05
Вегетативно-сосудистой дистонии	14	8	<0,05

Как следует из табл. 1, достоверно снижается частота встречаемости пирамидного, псевдобульбарного и интеллектуально-мнестического синдромов ($p < 0,05$). Однако следует заметить, что у всех больных с ДЭ III стадии и у части больных с ДЭ II стадии динамики как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики не наблюдалось, причем у всех этих больных ХИМ была обусловлена сочетанием гипертонической болезни и атеросклероза.

Обследование пациентов с ХИМ через 1 мес от начала лечения Фенотропилом (1-я группа) выявило у большинства из них улучшение общего состояния, что объективно подтверждено снижением уровня депрессии по шкале Гамильтона на 62%. Кроме того, субъективное улучшение проявлялось ослаблением

головной боли (у 61% больных), головокружения (у 68%), улучшением памяти (у 52%) по сравнению с исходным состоянием. К концу лечения изменялась и объективная неврологическая симптоматика. Динамика частоты неврологических синдромов у больных 1-й группы представлена в табл. 2.

Таблица 2. Динамика частоты (в %) неврологических синдромов у больных ХИМ до и после лечения Фенотропилом

Неврологический синдром	До лечения	После лечения	$P_{\text{ТМФ}}$
Пирамидный	39	18	<0,01
Гемисиндром	14	7	>0,05
Мозжечковый	49	21	<0,001
Экстрапирамидный	8	5	>0,05
Псевдобульбарный	58	24	<0,05
Интеллектуально-мнестический	47	23	>0,05
Вегетативно-сосудистой дистонии	16	4	<0,05

Как следует из табл. 2, в 1-й группе, как и во 2-й, достоверно снижается частота встречаемости пирамидного, псевдобульбарного и интеллектуально-мнестического синдромов ($p < 0,05$). Однако следует заметить, что и в этой группе у всех больных с ДЭ III стадии и у части больных с ДЭ II стадии динамики как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики не выявлено.

Изучение динамики иммунологических показателей у пациентов обеих групп показало, что средние уровни антител к ОБМ и антител к ДНК у них различаются ($p > 0,05$). Уровень антител к ОБМ в 1-й группе после лечения составил $0,126 \pm 0,05$ ед. опт.пл., а уровень антител к ДНК – $0,464 \pm 0,04$ ед. опт.пл., во 2-й группе – соответственно $0,227 \pm 0,05$ и $0,634 \pm 0,04$ ед. опт.пл. (рис. 5, 6).

Чтобы выяснить причину этих расхождений, мы выделили еще 2 группы пациентов. В 1-ю группу (78,2%) вошли больные (средний возраст – 52 ± 3

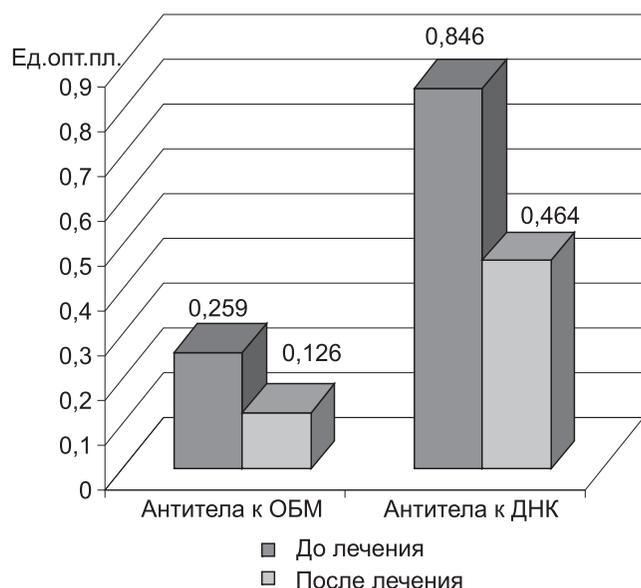


Рис. 5. Динамика иммунологических показателей до и после лечения у пациентов 1-й группы, получавших Фенотропил

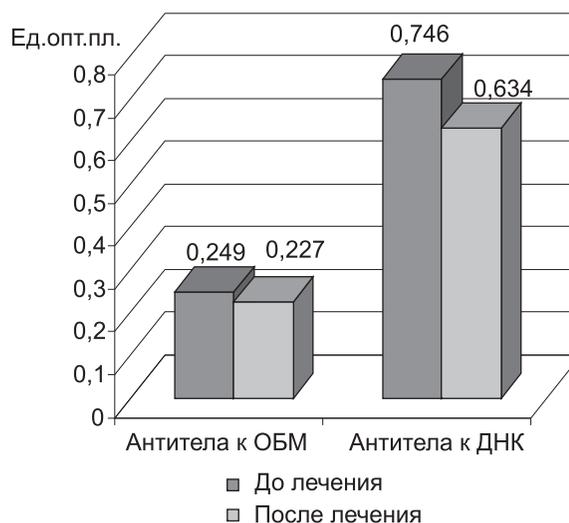


Рис. 6. Динамика иммунологических показателей до и после лечения у пациентов 2-й группы, получавших только базисную терапию

года), у которых содержание антител к ОБМ и антител к ДНК после лечения уменьшалось незначительно. 2-ю группу (21,8%) составили пациенты в возрасте в среднем $61, \pm 2$ года со значительным снижением указанных параметров. Содержание органоспецифических антител в сыворотке крови у лиц этих групп представлено на рис. 7 и рис. 8.

Как следует из рис.7, уровень антител к ОБМ в 1-й группе составил $0,332 \pm 0,03$ ед. опт.пл., во 2-й – $0,434 \pm 0,02$ ед. опт.пл. после лечения данный показатель по сравнению с исходным в 1-й группе снизился на 2,4%, а во 2-й – лишь на 38,9%.

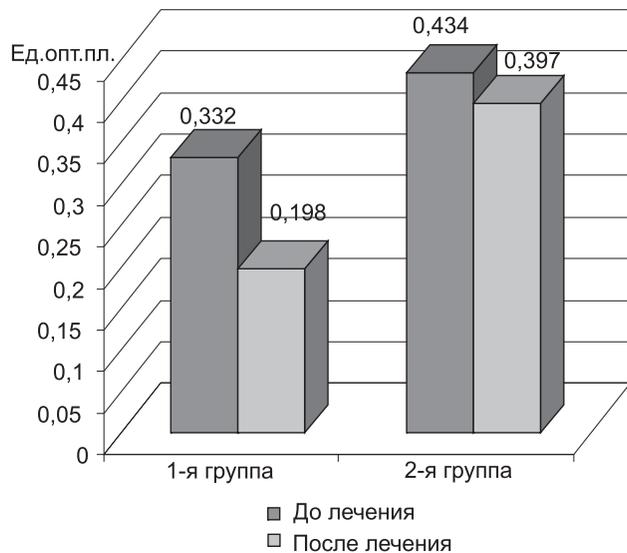


Рис. 7. Динамика антител к ОБМ у больных ХИМ.

Результаты лечения больных с ХИМ Фенотропилом оценивались как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. Хороший эффект характеризовался полным восстановлением функций и значительным регрессом неврологической симптоматики, удовлетворительный – уменьшением выраженности симптоматики, а неудовлетворительный – отсутствием положительной динамики и даже некоторым ухудшением. Хороший результат констатирован у 55,8% больных с ХИМ, в основном это были пациенты с НПНКМ и ДЭ I, и I–II стадий. Удовлетворительный эффект наблюдался у 32,6% пациентов со II стадией ДЭ (у 10 больных). Неудовлетворительные результаты отмечены у пациентов с III стадией (5–11,6% больных) – рис. 9.

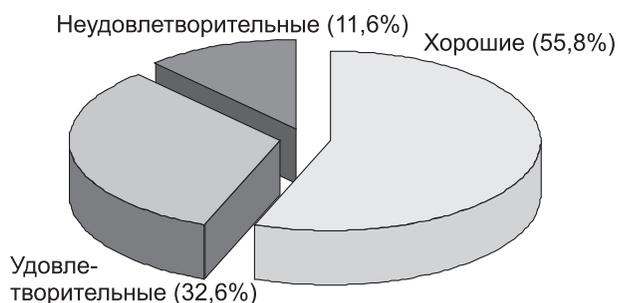


Рис. 9. Результаты лечения Фенотропилом больных ХИМ

Уровень антител к ДНК изменялся аналогичным образом: до лечения он в 1-й группе составил $0,4430 \pm 0,02$ ед. опт.пл., после лечения – $0,203 \pm 0,045$ ед. опт.пл., во 2-й группе – соответственно $0,664 \pm 0,024$ и $0,578 \pm 0,064$ ед. опт. пл. Вероятно, полученные результаты можно объяснить состоянием иммунной системы лиц 2-й группы, ее меньшей активностью из-за более низкой чувствительности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) к специфическим маркерам аутоиммунного барьера, а также сочетанием гипертонической болезни и атеросклероза.

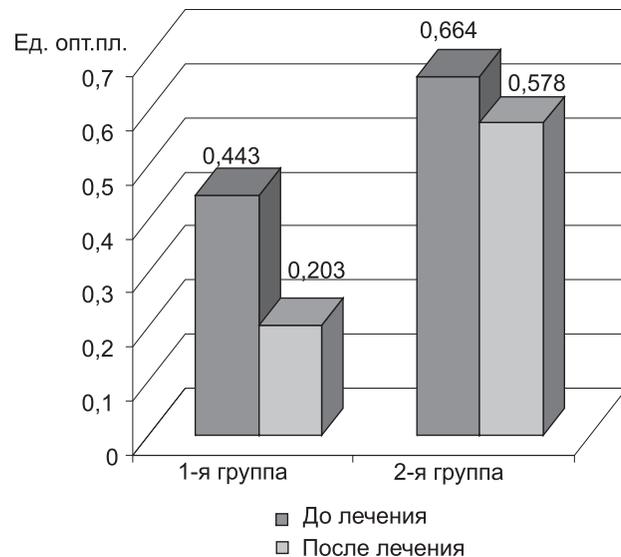


Рис. 8. Динамика антител к ДНК у больных ХИМ.

Миелин является продуктом деятельности олигодендроцитов в центральной нервной системе (ЦНС). Миелиновая оболочка представляет собой белково-липидную мембрану клетки. Повреждение миелина обусловлено аутоиммунной агрессией иммунокомпетентных клеток. Основной белок миелина – наиболее иммуногенный и на него направлены многие иммунологические реакции.

Активация иммунокомпетентных клеток приводит к выработке антител к ОБМ. Появление последнего в сыворотке крови указывает на повышение проницаемости ГЭБ, которое коррелирует со степенью тяжести поражения нервной системы [6].

Миелин имеет и трофическую функцию, а появление антител к ОБМ в повышенных количествах указывает на недостаточное нейротрофическое обеспечение головного мозга.

Демиелинизация представляет собой универсальную реакцию нервной ткани на различные повреждения. Снижение уровня антител к ОБМ свидетельствует о процессах ремиелинизации, а стало быть, об улучшении нейротрофического обеспечения нейронов в ЦНС в результате лечения фенотропилом.

Апоптоз также является причиной гибели большинства нейронов, клинически проявляющейся нарушением когнитивных функций, депрессивным синдромом. Морфологически происходит разрушение ДНК нервных клеток. Снижение уровня антител к ДНК указывает на уменьшение дегенерации нейронов.

Таким образом, использование Фенотропила в лечении ХИМ разной степени выраженности показало, что препарат в большинстве случаев оказывает положительное влияние на ЦНС, клинически проявляющееся исчезновением или уменьшением субъективной и объективной неврологической симптоматики. При этом у 76,2% пациентов клиническое улучшение сопровождается снижением уровня антител к ОБМ и антител к ДНК, что свидетельствует о влиянии Фенотропила на нейротрофическое обеспечение мозговой ткани. Эффективность препарата была наибольшей у больных с НПНКМ и ДЭ I и II стадий.

Таким образом при терапии ХИМ следует учитывать её патогенез. Фенотропил эффективен у пациентов до 60 лет с НПНКМ и ДЭ I и II стадий.

Литература

1. Бурцев Е.М., Шпрах В.В., Осипова Н.Ф. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1990. — № 1. — С. 16–20.

2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М., 1997.
3. Гаинушкина К.В., Лебедева И.В. Гипертоническая энцефалопатия. — М., 1987.
4. Гулевская Т.С., Людковская И.Г. // Арх. пат. — 1992. — № 2. — С. 33–59.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М., 2001.
6. Дамулин И.В., Брыжахина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. // Неврол. журн. — 2004. — №4. — С. 13–19.
7. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение: Метод. рекомендации. — М., 2005.
8. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. // Справочник поликлинического врача. — 2002. — № 4. — С. 25–28.
9. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. // Качество жизни. Медицина. — 2004. — № 4. — С. 25–29.
10. Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. // Обзоры клин. кардиол. — 2005. — № 2. — С. 37–49.

© Коллектив авторов, 2008

М.В. Голубев, Я.М. Бухаров, М.Н. Пузин, Л.М. Бардеништейн

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ РАННИХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГУ ИПК Федерального медико-биологического агентства, НГОУ «Медицинский стоматологический институт», Москва

The efficacy of a set of methods of correction of psychoemotional state in patients with early forms (EF) of chronic cerebrovascular pathology (CCVP) and changes achieved as a results of application of these method were been estimated. On the base of results the conception of addressing of different methods to various chains of psychosomatic constituent of pathogenetic structure of EF of CCVP was been suggested

Значительный удельный вес цереброваскулярной патологии (ЦВП) в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения определяет высокую значимость оптимизации лечебно-диагностических и реабилитационных программ заболеваний в отношении этого круга [6]. Наиболее перспективно терапевтическое вмешательство на начальном этапе патологического процесса. В этой связи особый интерес представляет углублённое изучение ранних форм хронической ЦВП (РФ ХЦВП), в частности — роли психических и психофизиологических факторов и звеньев её этиопатогенеза, а также места психоэмоциональной коррекции (психотерапии и психотерапии) в структуре комплексного лечения больных.

Целью исследования было оценить возможности различных методов психоэмоциональной коррекции у больных с РФ ХЦВП и на этой основе определить структуру психосоматического контура её патогенеза.

Материал и методы

В исследование было включено 120 больных с РФ ХЦВП. Средний возраст обследованных составил 46,7±8,5 года. У 54 пациентов отмечена начальные

проявления недостаточности кровоснабжения мозга, 76 — I стадия дисциркуляторной энцефалопатии. Длительность заболевания составляла 5,9 ± 2,8 года. При первичном осмотре больных случайным образом разделили на 6 групп: 20 человек принимали антидепрессанты (Адп), 20 проводилась терапия на основе биологической обратной связи (БОС), 20 — когнитивная терапия (КТ), 20 — когнитивная гипнотерапия (КГТ), 20 — сочетание КТ и Адп (КТ+Адп) и 20 получали только базовую терапию (БТ).

Адп в группах Адп и КТ+Адп назначали на 60 дней, использовались селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Выбор препарата определялся структурой психопатологического профиля: при преобладании тревоги или при сочетании депрессивной симптоматики с тревогой и навязчивостями — паксил (20 мг/сут), при депрессии с астенией и апатией или ипохондрическими проявлениями — флуоксетин (20 мг/сут); если выделить превалирование какой-либо симптоматики, помимо депрессивной, не представлялось возможным, назначали ципраamil (20 мг/сут).

Психотерапевтические занятия с использованием устройства БОС проводились 2–3 раза в неделю, курс