

Лечение когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга

Э.Ю.Соловьева✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
✉ellasolovieva@ya.ru

В статье обсуждаются концепция хронической недостаточности церебрального кровообращения, проявляющейся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга разной степени выраженности, результаты экспериментальных и клинических исследований экстракта гинкго билоба, доказавших возможность препарата быстро и эффективно влиять на различные звенья патогенеза когнитивных нарушений.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, когнитивные расстройства, память, высшие психические функции.

Для цитирования: Соловьева Э.Ю. Лечение когнитивных расстройств у больных хронической ишемией мозга. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Неврология и Ревматология): 7–12.

REVIEW

Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia

E.Yu.Soloveva✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
✉ellasolovieva@ya.ru

Abstract

The article discusses the concept of chronic cerebral insufficiency failure, manifested by a progressive multifocal disorder of brain functions of varying severity, the results of experimental and clinical studies of the extract of ginkgo biloba, which proved the possibility of the drug to quickly and effectively influence the various links in the pathogenesis of cognitive impairment.

Key words: chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, memory, higher mental functions.

For citation: Soloveva E.Yu. Treatment of cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2. Neurology and Rheumatology): 7–12.

На сегодняшний день изучение структурных основ ишемического повреждения мозга при сочетании различных этиопатогенетических факторов позволило перейти от синдромологического термина «дисциркуляторная энцефалопатия» к понятию «хроническая ишемия мозга» (ХИМ) – недифференцированной форме хронической сосудистой патологии мозга, проявляющейся прогрессирующим многоочаговым расстройством функций головного мозга, обусловленным недостаточностью церебрального кровообращения [1].

Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме и/или повторными эпизодами дисциркуляции, которые протекают с явной клинической симптоматикой (в виде инсульта либо транзиторной ишемической атаки) или субклинически [1–7]. В связи с этим любопытно отметить, что почти у 80% пожилых лиц с выявленными при аутопсии инфарктами при жизни указаний на перенесенный инсульт не было [4]. Основным патогенетическим механизмом ХИМ является нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения в результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие артериальной гипертонии, атеросклероза и других состояний. При этом возникает все большая зависимость мозгового кровотока от состояния системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Немаловажным является процесс старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы, приводящий также к развитию или усилению гипоксии мозга. Сама же по себе гипоксия мозга приводит к дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции мозгового кровотока [2].

Для диагностики ХИМ используется подход, который реализован в критериях ишемической сосудистой деменции, предложенных в штате Калифорния [8] и критериях сосудистой деменции NINDS-AIREN [9], он определяет наличие признаков (клинических, анамнестических, ин-

струментальных) поражения головного мозга; признаков острой или хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных); причинно-следственной связи между нарушениями гемодинамики и развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики, а также клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

В зависимости от выраженности нарушений принято выделять 3 стадии ХИМ: I стадия характеризуется преимущественно субъективными неврологическими симптомами. Наиболее частые среди них: головная боль, повышенная утомляемость, умеренное снижение работоспособности, головокружение несистемного характера, шум в ушах, умеренные нарушения памяти (прежде всего оперативной), сна. Расстройства эмоционально-волевой сферы определяются невротоподобными астеническими и астенодепрессивными состояниями. В неврологическом статусе часто выявляются достаточно стойкие объективные расстройства в виде анизорефлексии, дискоординаторных явлений, легких глазодвигательных нарушений, симптомов орального автоматизма.

Вторая стадия характеризуется признаками сосудистой недостаточности диффузного или регионарного типа, при этом отмечается большая выраженность как субъективных, так и объективных симптомов заболевания. Более отчетливой становится очаговая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторных и глазодвигательных расстройств, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома. У части больных могут выявляться легкие подкорковые нарушения и нарушения походки (шаркающая, семенящая). На этой стадии уже возможно вычлнить отдельный доминирующий синдром, который наиболее существенно снижает профессиональную и социальную адаптацию.

У больных в III стадии заболевания в клинической картине преобладают симптомы очагового поражения нервной системы: двигательные нарушения от легкого монопареза руки до выраженного гемипареза, расстройств статики и координации, нарушения чувствительности, в отдельных случаях гемианопсия, речевые нарушения, психорганические проявления. Больные этой стадии характеризуются более очерченным дискоординаторным, амиостатическим, психоорганическим, псевдобульбарным, пирамидным синдромами, каждый из которых достаточно выражен, в отличие от предшествующей стадии, где доминирует лишь один. Выраженность субъективных симптомов у этих пациентов часто не отличается от таковых при ХИМ I стадии, но больные предъявляют меньше жалоб, что объясняется снижением критики к своему состоянию. У больных III стадии часто имеется клинически выраженный дефект функционирования статолокомоторной системы, обеспечивающей ходьбу и равновесие. Клиническими проявлениями расстройства статолокомотории являются мозжечковая атаксия, нарушение равновесия, симптомы нарушения ритма ходьбы в виде нарушения инициации ходьбы («запуск» программы локомоции), «застывания» во время ходьбы (фрагментарность исполнения программы), патологическая асимметрия шага. Полиморфность клинических симптомов у больных в III стадии связана в первую очередь с диффузностью поражения головного мозга, наибольшей подверженностью ишемического процессу подкоркового белого вещества, соединяющего лобную кору с другими структурами, участвующими в обеспечении статолокомоторных функций.

На III стадии ХИМ, как правило, присутствуют сосудистые когнитивные расстройства, обозначаемые в отечественной литературе как сосудистая деменция – одно из наиболее тяжелых осложнений, развивающихся при неблагоприятном течении сосудистой мозговой недостаточности. По статистике сосудистая этиология лежит в основе не менее 10–15% деменций в пожилом возрасте [5].

Термин «сосудистые когнитивные расстройства» в 1994 г. был предложен известным ангионеврологом В.Хачински для обозначения нарушений высших мозговых функций, обусловленных цереброваскулярной патологией и имеющих характерные особенности, позволяющие дифференцировать их от когнитивных расстройств нейродегенеративной природы. Сосудистая деменция, как и ХИМ в целом, является патогенетически разнородным состоянием. Она возможна после единичного инсульта в стратегической для когнитивной деятельности зоне головного мозга, однако значительно чаще вызвана повторными инсультами (мультиинфарктная деменция). Другим патогенетическим механизмом сосудистой деменции является ХИМ, для которой характерны изменения белого вещества головного мозга. Достаточно часто помимо ишемии и гипоксии головного мозга в патогенезе деменции при сосудистой мозговой недостаточности важную роль играют вторичные нейродегенеративные изменения, которые усугубляют и модифицируют когнитивные расстройства при сосудистой мозговой недостаточности. В таких случаях правомерен диагноз смешанной (сосудисто-дегенеративной) деменции.

Ключевым звеном, лежащим в основе ХИМ у подавляющего большинства больных, следует признать не первичное поражение тех или иных корковых зон или систем, а нарушение связей между различными корковыми отделами и субкортикальными структурами, приводящее к их разобщению (disconnection syndrome). Ведущая роль при этой патологии в большинстве случаев принадлежит поражению белого вещества головного мозга, особенно связей лобных отделов с другими структурами центральной нервной системы [10]. Клиническим выражением патологического процесса является возникновение не изолированно-

го синдрома, что встречается редко, а комплекса неврологических и нейропсихологических синдромов, некоторые из них до определенного момента протекают субклинически, выявляясь лишь при использовании специальных тестов и проб [2, 6], использование которых позволяет провести своевременную диагностику и назначить адекватное лечение.

Особенности ишемического воздействия на церебральные корковые структуры обуславливают специфику поражения центральной нервной системы у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, формируя расстройство высшей нервной деятельности и когнитивных (познавательных) функций.

В рамках исследовательской работы по изучению клинико-патогенетических и прогностических аспектов изучения ХИМ на кафедре неврологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова проведено нейропсихологическое обследование 124 пациентов с ХИМ в разных стадиях заболевания (I стадия – 39, II – 40, III – 45 человек).

Основными проявлениями расстройств познавательной деятельности у обследуемых пациентов явились нарушения памяти, интеллектуальной деятельности и внимания.

Нарушения памяти носили, как правило, модально-неспецифический характер, максимально проявляясь в зрительной сфере и слухоречевой модальности. В меньшей степени у обследованного контингента больных страдала оперативная память (среднее и тяжелое снижение в 50% наблюдений) и относительно сохранной осталась кратковременная память на числа (41,9% больных имели нормальные показатели).

Общее время выполнения всех тестов оказалось большим в группе больных с III стадией заболевания, однако во всех стадиях отмечено четкое возрастание времени выполнения интеллектуальных операций – серийного счета «100–7» (при нормативе 40 с) и увеличение времени запоминания 10 слов.

Анализ тестируемых данных показал особенности состояния внимания и сенсомоторной сферы в разных группах больных. Характерным для пациентов с I стадией при исследовании по Крепелину и таблицам Шульте был вариант ошибок, связанных с переходом счета через десяток и невышением нормативного времени, что свидетельствовало о легкой недостаточности концентрации внимания.

У пациентов со II стадией регистрировались значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу, что свидетельствовало главным образом о неустойчивости внимания. Больные в III стадии ишемии мозга демонстрировали истощаемость психических функций, что выражалось тенденцией к увеличению времени, затрачиваемого на выполнение заданий. На рис. 1 представлена кривая истощаемости, построенная графически на основании результатов опытов отыскивания чисел по таблицам Шульте, на рис. 2 – кривая истощаемости, построенная графически на основании количества сложений в строке по методике Крепелина.

Из рисунков видны две выявленные формы церебростении: гиперстеническая, характерная для больных во II стадии заболевания, проявляющаяся началом выполнения заданий в быстром темпе (за счет волевых усилий), резким его спадом и тенденцией к возврату к исходным показателям, и гипостеническая форма, характерная для больных в III стадии, при которой кривая истощаемости отличается невысоким исходным уровнем и постепенным и неуклонным снижением показателей, без заметных колебаний в сторону улучшения. Установление равномерности темпа выполнения задания имело прогностическое значение. Обнаружение у одного и того же больного смены гиперстенической формы кривой истощаемости на гипостеническую рассматривалось как признак прогрессивности

Рис. 1. График результатов проб по таблицам Шульце.

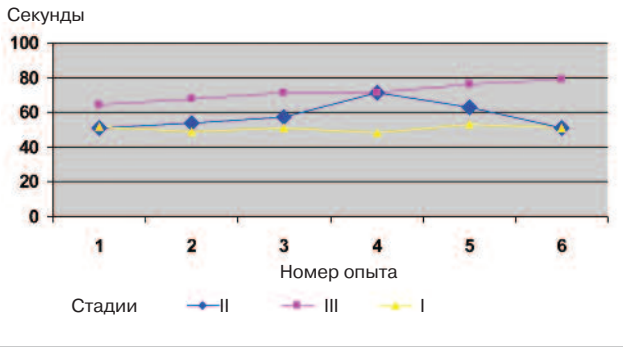
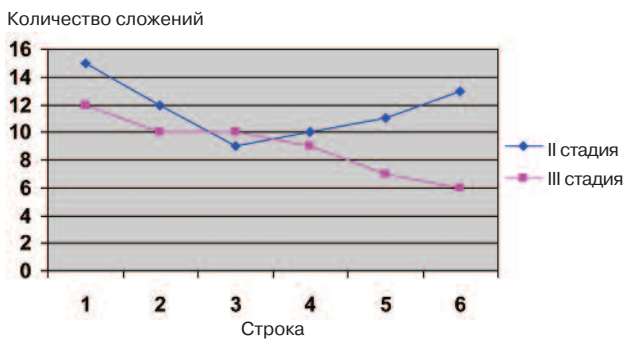


Рис. 2. Кривая истощаемости, построенная графически на основании количества сложений в строке по методике Крепелина.



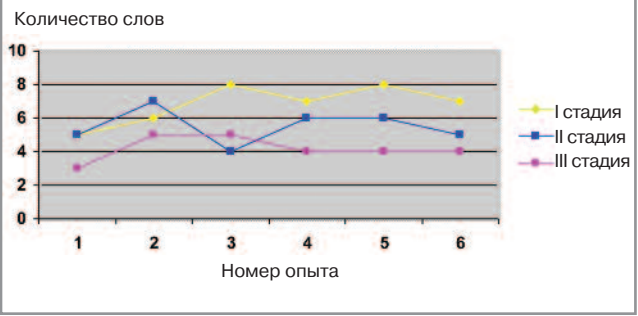
заболевания и, в частности, способствовало дифференцированию атеросклеротической астении от наблюдающихся в пожилом возрасте соматогенных или психогенных астенических состояний.

У больных в III стадии мы обнаружили типичные ошибки выполнения заданий, связанные с недостаточностью критики, когда отчет велся вопреки инструкции (вместо 7 вычиталось 10 и т.п.), расстройством активного внимания – когда больной пропускал отдельные числа, показывал вместо одного другое, внешне похожее (например, 8 вместо 3). Сочетание нарушенного внимания и повышенной истощаемости проявлялось в увеличении количества ошибок в каждой последующей таблице. В некоторых случаях наблюдалась ошибка такого рода – искомое однозначное число показывается в двухзначном, в состав которого оно входит: например, вместо того, чтобы показать число 2, обследуемый находил цифру 2 в числах 12 или 22. Эти данные интерпретировались как существенный результат ослабления памяти и активного внимания у больных с выраженной ишемией мозга, связанный с расстройствами подвижности психических процессов.

Исследование памяти включало методики, выявляющие признаки нарушения мнестической функции. Результаты теста «Запоминание 10 слов по А.Р.Лурия» свидетельствовали о следующих особенностях запоминания: у больных в I и II стадии непосредственное запоминание не было нарушено (после зачитывания 10 слов больные воспроизвели в 4–5 попытках не менее 7 слов), однако долговременная память была снижена, так как через 20–30 мин без предварительного предупреждения пациенты воспроизвели меньше 7 слов.

Таким образом, при хронической ишемии в начальных стадиях страдает прежде всего способность удержания серий следов изолированных элементов (слов) в результате побочной (интерферирующей деятельности), при этом способность удержания следов организованных структур (при дополнительных пробах на запоминание фраз, рассказов) страдает меньше. По мере прогрессирования ише-

Рис. 3. Кривая запоминания 10 слов по А.Р.Лурия в разных стадиях заболевания.



мии виды расстройства памяти усугублялись – страдала как непосредственная, так и долговременная память. При этом выраженность расстройств запоминания соответствовала степени ишемии мозга. Кривые запоминания 10 слов представлены на рис. 3. Здесь видно, что кривая запоминания в I стадии неравномерна, со спадами, при этом во II стадии неравномерность усиливается, характер кривой – гиперстенический. У больных в III стадии хронической ишемии кривая запоминания становится более ровной, торпидной, уровень достижений крайне низок.

Отмечены особенности запоминания – множество привнесенных самими испытуемыми слов. Запомнившиеся слова повторяются многократно. Волевые усилия не приводят к улучшению результата. Тип кривой – гипостенический. Исследование ассоциативной памяти позволило установить у основной массы больных легкую или среднюю степень ее снижения. Так, если при начальных стадиях ошибочно воспроизведенные слова всегда находились в ассоциативной связи с одним из слов предъявленной пары, то по мере прогрессирования заболевания появлялись слова, лишенные какой бы то ни было ассоциативной связи с заданным. Тот факт, что ассоциативная память при исследовании «легкими ассоциациями» на любой стадии заболевания хронической ишемии у 124 больных была сохранна, свидетельствовала о том, что в группах обследуемых не было лиц с признаками глубокого слабоумия, для которых характерны расстройства логически-смысловой ассоциативной памяти в параллелизме со снижением уровня обобщения и отвлечения.

Кратковременная память исследовалась путем воспроизведения числовых рядов в прямом порядке и оперативная память – при воспроизведении числовых рядов в обратном порядке. Результаты обследования выявили достаточно сохраненный уровень кратковременной памяти у всех обследованных больных и выраженное снижение элементов оперативной памяти по мере прогрессирования патологии мозга, что в первую очередь может быть связано с изменениями в следовой деятельности мнестических процессов – ослабление фиксации и инертность уже зафиксированных следов. Исследование зрительной памяти в тесте Бентона проводилось в сравнении со специальными таблицами возможных ошибочных репродукций каждой картинке – образца Бентона и показало крайне низкие показатели во всех трех группах: в среднем пациенты запоминали по две карточки, что соответствует грубой степени снижения зрительной памяти. Среди ошибок преобладали в первую очередь ошибки «опущения» и затем – «деформации».

Так, у пациентов с I и II стадиями наиболее типичными были ошибки в перестановках главной фигуры справа налево, по вертикали, вокруг оси, полный или частичный пропуск малых фигур, повторение (дубликация) малых фигур, дубликация основной фигуры, расположение периферической фигуры между главными или внутри главной, поворот фигур на рисунке на 90°.

У больных в III стадии регистрировались деформация фигур по размерам, повторение элементов фигуры, их контаминация и персеверация, вставки и полный пропуск образов, значительное искажение фигур, вставки в фигуры, полный пропуск образца, что можно связать с наблюдением у этих больных недостаточности симультанного гнозиса и конструктивного праксиса без явных очаговых симптомов выпадения функций коры головного мозга.

Таким образом, в клинической картине больных ХИМ выявлены характерные признаки прогрессирующего нарастания когнитивных нарушений, коррелирующие со стадией процесса.

У больных в I стадии ХИМ прослеживалось сочетание отчетливых дефектов активационного обеспечения деятельности и ее динамических параметров с модально-неспецифическими нарушениями кратковременной памяти и внимания, эмоциональными расстройствами при отсутствии выраженного снижения контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности, а также относительной сохранности операциональных составляющих психической деятельности (праксис, гнозис, речь).

В 33,7% случаев у больных во II стадии ХИМ нейропсихологическое тестирование показало выраженные модально-неспецифические нарушения кратковременной памяти, сопровождавшиеся повышенным торможением следов интерферирующими воздействиями. Одновременно с этим наблюдалось расстройство активационного обеспечения деятельности, что выражалось в неустойчивости внимания, колебаниях продуктивности выполнения заданий, общей истощаемости в ряде случаев в пределах одной пробы. При этом динамические параметры деятельности были относительно сохранены. Отмечались нарушения эмоциональной сферы в виде эмоциональной лабильности, плаксивости, тревожности. Обращали на себя внимание сохранность реципрокной (разнонаправленной) координации и наличие легких координаторных ошибок при выполнении проб на динамический праксис. В то же время у больных не было выраженных нарушений гнозиса, праксиса и речи, сохранены контроль, программирование и произвольная регуляция деятельности.

В отдельных случаях наблюдались нарушения произвольной регуляции деятельности и трудности вербальных мнестико-интеллектуальных функций, свидетельствующие о преимущественном поражении структуры левого полушария. Наряду с этим наблюдались дезавтоматизация деятельности, трудности переключения в отдельных заданиях, что свидетельствовало о нарушении динамических параметров, тогда как активационное обеспечение было относительно сохранным.

С наибольшей частотой у больных в III стадии ХИМ (75,3%) встречалась интеллектуальная недостаточность, обусловленная дисфункцией глубинных и переднелобных структур мозга. В нейропсихологическом статусе больных на первый план выступали нарушения высших форм регуляции: симптомы патологической инертности в виде интеллектуальных и двигательных системных персевераций; недостаточность собственно функций контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности. Так, при исследовании мышления обнаружено не только снижение уровня обобщения и отвлечения, но и критичности мыслительной деятельности. В 43% случаев выявлены отчетливые дефекты речевой регуляции движений – регуляторная апраксия. Наблюдались тенденция к беспорядочному отстукиванию ритмов, одинаковая сила ударов в акцентированных ритмах.

В структуру синдрома входили также модально-неспецифические расстройства кратковременной памяти, которые носили смешанный по своим механизмам характер. Имели место выраженные расстройства памяти, соединявшие в себе сужение объема непосредственного запоминания,

повышенное влияние интерферирующей деятельности, нарушение избирательности при воспроизведении. Запоминание носило ригидный характер с рано возникающим плато на уровне 3–4 слов. Страдало запоминание фраз и рассказов, т.е. дефект памяти распространялся и на смысловой уровень организации материала. В целом данную нейропсихологическую картину можно связать с дисфункцией лобных (в первую очередь префронтальных конвекситальных) отделов и системы их корково-подкорковых связей.

Синдром нарушений высших психических функций в 13,3% случаев определялся преимущественной патологией со стороны теменно-височных областей мозга. Оптико-пространственные нарушения выявлялись при выполнении двуручных пространственных проб, срисовывании объемных фигур, мысленном перевороте фигур вокруг своей оси в различных плоскостях. У значительной части больных этой группы наблюдались дефекты кинестетической основы движений, определялись элементы афферентной моторной афазии в виде трудностей произнесения сложных слов, а также слабость номинативной функции речи (латенция при назывании, амнестические западения, требующие подсказки). Состояние когнитивных функций у 13,3% больных соответствовало нижней границе возрастной нормы. Изменения эмоциональной сферы выражались в инертности, вязкости, ощущении ослабления эмоций.

Можно полагать, что выявленные патопсихологические изменения свидетельствуют о нарушениях деавтоматизации в психической деятельности больных ХИМ, снижении по мере прогрессирования заболевания резистентности и подвижности психической функции.

При оценке выраженности нарушений когнитивных функций на основании данных тестирования по шкалам MMSE (Краткое Исследование Психического Состояния), FAB (батарея лобной дисфункции), теста рисования часов (ТРЧ) и GDR (шкала общего ухудшения) все больные независимо от стадии ХИМ были разделены на пять следующих групп: без когнитивных нарушений, с преддементными когнитивными нарушениями, легкими когнитивными нарушениями, умеренно выраженными когнитивными нарушениями, деменцией лобного типа.

Исследование показало, что по мере прогрессирования ХИМ нарастает число пациентов с клинически выраженными нарушениями когнитивных функций.

При этом у пациентов с I стадией ХИМ, составляющих 31,5% от общего числа больных, преддементные и легкие когнитивные нарушения обнаруживаются в 26,6% случаев. Во II стадии из 40 пациентов преддементные нарушения выявлены в 55% случаев, легкие когнитивные – 37,5%, умеренные когнитивные – 0,08%. В III стадии пациентов с преддементными нарушениями не выявлено, легкими когнитивными нарушениями страдают всего 3 (6,7%) человека, подавляющее большинство больных (80%) в III стадии ХИМ страдают умеренными когнитивными расстройствами. При сопоставлении результатов тестов MMSE, FAB и ТРЧ в 6 (13,3%) случаях у больных в III стадии выявлен крайне низкий результат FAB (менее 11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов), что позволило диагностировать у данных пациентов деменцию лобного типа. Снижение у 79,9% больных показателя MMSE при сохранном уровне показателя FAB свидетельствует, что подавляющее число тестируемых пациентов страдали сосудистой (псевдоальцгеймеровской деменцией). Случаев умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа со снижением как показателя MMSE, так и показателя FAB, ТРЧ не выявлено.

Полученные результаты подчеркивают необходимость проведения нейропсихологических тестов для оценки выраженности когнитивных расстройств, применение которых

позволяет не только обнаружить нарушения познавательной функции даже при начальных клинических проявлениях ишемии мозга, но и своевременно назначить, а также оценить эффективность их медикаментозного лечения.

На сегодняшний день для коррекции когнитивных нарушений используются самые разные лекарственные формы. Выбор конкретного лекарственного средства определяется тяжестью и характером когнитивных нарушений, наличием сопутствующих заболеваний у пациента, переносимостью данного лекарственного препарата.

Среди различных лекарственных средств, способных оказывать профилактический и лечебный эффект при умеренных когнитивных нарушениях, активно изучается препарат Танакан (EGb 761) в связи с его широким терапевтическим диапазоном и отсутствием серьезных противопоказаний и побочных эффектов.

Танакан представляет собой стандартизированный и титрованный экстракт из натурального сырья и имеет в своей действующей основе следующие компоненты: флавоноидные гликозиды – 24%; терпеновые вещества – 6%; гинкголиды А, В, С, билобалиды. Механизм действия Танакана основан на полимодальном, синергичном положительном влиянии как на реологические свойства крови, так и на головной мозг за счет антиоксидантного и нейропротективного эффектов. Нейропротективные свойства Танакана обусловлены способностью входящих в состав препарата флавоноидных гликозидов блокировать свободные радикалы и ингибировать протеинкиназу. Другой компонент – гинкголид В является антагонистом фактора активации тромбоцитов, продукция которого усиливается в условиях церебральной ишемии, что способствует нарушению реологических свойств крови и высвобождению свободных радикалов. Вазотропное действие экстракта гинкго включает наличие у данного препарата вазорегулирующего и реологического эффектов. Помимо нормализации процессов микроциркуляции препарат выгодно отличается способностью повышать венозный тонус.

Антиоксидантные свойства Танакана проявляются как прямым, так и непрямым влиянием на процессы свободнорадикального окисления. Прямое антиоксидантное действие связано со способностью флавоноидов, входящих в состав EGb 761, нейтрализовать гидроксильные и пероксидные радикалы, супероксидные анионы и оксид азота, а также предупреждать развитие процессов перекисного окисления в мембранах нейронов за счет проникновения в липидный бислой мембраны [11]. Непрямое – определяется его свойствами угнетать образование свободных радикалов в митохондриях, повышать активность физиологической антиоксидантной защитной системы – супероксиддисмутазы и каталазы, стимулировать синтез глутатиона [12] и, кроме того, уменьшать возрастзависимую активацию моноаминоксидазы типа В – фактора свободнорадикального окисления и важного маркера старения мозга [13]. При этом терпенлактоны потенцируют и ускоряют действие флавоноидов.

Нормализующее влияние Танакана на функции митохондрий, наиболее выраженное в гиппокампе, стриатуме и черной субстанции, обуславливает его ноотропный эффект, реализующийся прямым нейропластическим действием на нейроны гиппокампа с увеличением числа межнейронных связей [14, 15].

Кроме того, Танакан обладает активирующим влиянием на процессы холинергической медиации, связанные со стимуляцией обратного захвата холина в синапсоммах и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокампе [16]. Помимо нормализации когнитивных и психоэмоциональных функций для Танакана свойственны антидепрессивный, анксиолитический и антиастенический эффекты, реализующиеся воздействием на серотонинергические и адренергические процессы [17]. Танакан

Рис. 4. График результатов проб по таблицам Шульте на фоне лечения Танаканом.

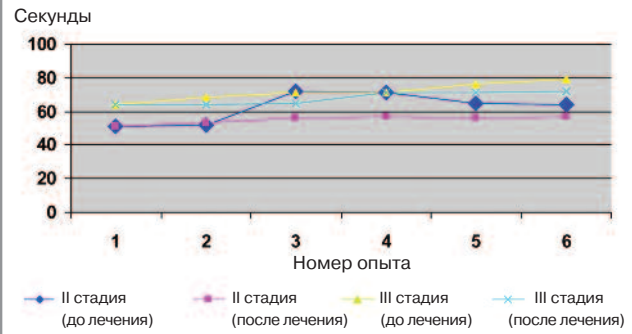


Рис. 5. График результатов проб по методике Крепелина на фоне лечения Танаканом.

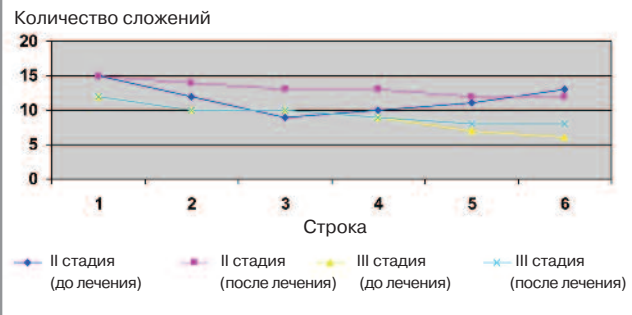
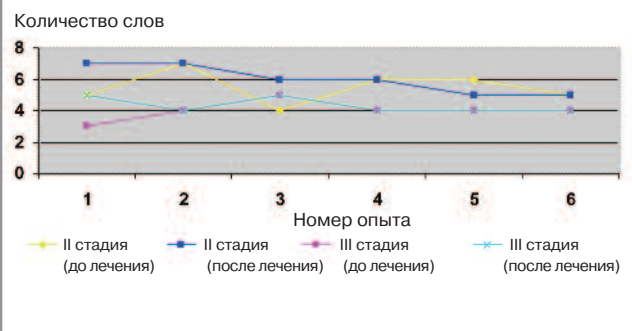


Рис. 6. График результатов пробы на запоминание из 10 слов на фоне лечения Танаканом.



способен участвовать в регуляции пластических перестроек в нервной ткани, опосредованных взаимодействием с глутаматергическими рецепторами [18], оказывать мембраностабилизирующее действие за счет улучшения параметров микровязкости нейрональных мембран [19], влиять на концентрацию в мозге и сосудистой стенке ростовых факторов – нейротрофинов за счет активации их экспрессии [20].

В последние годы получены экспериментальные данные о возможности препарата влиять на процессы патологического амилоидогенеза – одного из основных механизмов развития деменции альцгеймеровского типа [21]. И, хотя на сегодняшний день по данным завершенных крупномасштабных проспективных плацебо-контролируемых исследований (GuidAge – 2820 пациентов и GEM – Ginkgo in Evaluation of Memory Study – 3069 человек) не удалось подтвердить возможность предупреждения развития деменции с помощью EGb 761 [22, 23], статистические различия в группе больных, получавших EGb 761 не менее 4 лет, и в группе плацебо позволяют продолжить изучение применения EGb 761 в данном направлении.

Результаты экспериментальных исследований, доказавших возможность препарата быстро и эффективно влиять на различные звенья патогенеза когнитивных нарушений,

позволили активно использовать Танакан в клинической практике.

Комплексное позитивное действие Танакана на когнитивные функции – улучшение пространственной памяти и способности к запоминанию, облегчение процессов восприятия информации, связанные с активацией сенсорных функций, влияние на объем запоминания и воспроизведения, концентрацию и устойчивость внимания, ассоциативные процессы и психомоторные функции – подтверждено рядом зарубежных и отечественных мультицентровых исследований [23–25].

С целью изучения эффективного действия Танакана на процессы церебрастении, в основе которой лежит дисфункция систем регуляции и контроля деятельности, прежде всего систем, которые поддерживают внимание, в результате чего привычная деятельность выполняется с избыточным непродуктивным напряжением сил, быстрой утомляемостью, снижением работоспособности, нами проведено открытое терапевтическое наблюдение, в которое были включены пациенты с ХИМ (21 из 124) из выше-приведенной группы больных ХИМ (n=124) со II (n=11) и III стадией (n=10) в возрасте от 55 до 78 лет. В наблюдение не включались пациенты с деменцией.

Результаты исследований оценивались на фоне 12-недельного приема Танакана в суточной дозе 120 мг/сут.

Оценка динамики отдельных когнитивных функций показала, что на фоне терапии исследуемым препаратом наиболее выраженная и клинически существенная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, концентрации, психической активности.

Анализ динамики нейропсихологических показателей показал, что улучшение нейродинамических функций выявлено в обеих группах, в то же время достоверное улучшение оценки устойчивости внимания отмечено у больных во II стадии, у которых кривая истощаемости, имевшая изначально гиперстенический тип, проявляющийся началом выполнения заданий в быстром темпе, резким его спадом и тенденцией к возврату к исходным показателям, приобрела более «пологую» форму, указывающую на установление равномерного темпа выполнения заданий. У больных в III стадии с исходно невысоким уровнем и постепенным и неуклонным снижением показателей выполнения заданий отмечены заметные колебания в сторону улучшения качества работоспособности (рис. 4–6).

Анализ изменения показателей субъективной шкалы астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) в ходе лечения препаратом Танакан выявил снижение среднего балла общей астении к концу терапии у больных во II стадии до $11,3 \pm 2,7$, III стадии – до $13,6 \pm 2,3$. Наиболее значимый процент уменьшения наблюдался у больных во II стадии ХИМ в разделе «физическая астения» (37,2%) и «психическая астения» (33,4%), у больных в III стадии ХИМ наиболее существенное улучшение (35,9%) – в разделе «психическая астения».

Таким образом, на фоне лечения Танаканом отмечается значимое улучшение когнитивного функционирования в первую очередь за счет улучшения концентрации внимания, повышения активности, ускорения темпа психических процессов. При этом обеспечивается восстановление активности и работоспособности.

Препарат отличают хорошая переносимость, отсутствие значимых побочных эффектов, что позволяет назначать его разным группам больных с рекомендацией курсового использования.

Литература/References

- Федин А.И., Румянцев С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. М.: Интермедика, 2002. / Fedin A.I., Rumiantseva S.A. Izbrannye voprosy bazisnoi intensivnoi terapii narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia. M.: Intermedika, 2002. [in Russian]
- Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики. М.: Интермедика, 2002. / Vereshchagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. Insult: printsipy diagnostiki, lecheniia i profilaktiki. M.: Intermedika, 2002. [in Russian]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001; с. 45–98. / Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. M., 2001; s. 45–98. [in Russian]
- Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические и терапевтические аспекты. Рус. мед. журн. 2006; 14 (9): 658–64. / Damulin I.V. Sosudistyie kognitivnye narusheniia: klinicheskie i terapevticheskie aspekty. Rus. med. zhurn. 2006; 14 (9): 658–64. [in Russian]
- Захаров В.В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. Рус. мед. журн. 2006; 14 (9): 685–8. / Zakharov V.V. Umerennye kognitivnye rasstroistva. Diagnostika i lechenie. Rus. med. zhurn. 2006; 14 (9): 685–8. [in Russian]
- Маньковский Б.Н., Слонимская В.М. Гипертонические энцефалопатии. Врачебное дело. 1959; 7. / Man'kovskii B.N., Slonimskaiia V.M. Gipertonicheskie entsefalopatii. Vrachebnoe delo. 1959; 7. [in Russian]
- Скворцова В.И. Нейропротективная стратегия ишемического инсульта. Врач. 2004; 6: 26–32. / Skvortsova V.I. Neiroprotektivnaia strategii ishemicheskogo insul'ta. Vrach. 2004; 6: 26–32. [in Russian]
- Chui et al. Clinical Criteria for the Diagnosis of Vascular Dementia: A Multicenter Study of Comparability and Interrater Reliability. Arch Neurol 2000; 57: 191–6.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia – diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. J Neurology 1993; 43: 250–60.
- Gupta CM. Phospholipids in disease. In : Phospholipids Handbook, 1993; p. 895–905.
- Mairs I, Marocci L, Droy-Lefaix MT et al. Peroxyl radical scavenging activity of Ginkgo biloba extract Egb 761. Biochem Pharmacol 1995; 49: 1649–55.
- Bridi R, Crossetti FP, Steffen VM et al. The antioxidant activity of standardized extract of Ginkgo biloba (Egb 761) in rats. Phytother Res 2001; 15: 449–51.
- Pardon MC, Joubert C, Perz-Diaz F et al. In vivo regulation of cerebral monoamine oxidase activity in senescent controls and chronically stressed mice by long-term treatment with Ginkgo biloba extract (EGb 761). Mech Ageing Dev 2000; 13: 157–68.
- Tchantchou F, Xu Y, Wu Y et al. EGb 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. FASEB J 2007; 21: 2400–8.
- Timiras PS. Physiological Basis of Aging and Geriatrics. N.Y.: CRC Press, 2003.
- Kristofikova Z, Benesova O, Tejkalova H. Changes of high-affinity choline uptake in the hippocampus of old rats after long-term administration of two nootropic drugs (Tacrine and Ginkgo biloba extract). Dementia 1992; 3: 304–7.
- Huquet F, Drieu K, Piriou K. Decreased cerebral 5-HT 1A receptors during aging: reversal by Ginkgo biloba extract (Egb 761). J Pharm Pharmacol 1994; 46: 316–8.
- Williams B, Watanabe C, Schultz P. Age-related effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability. Neurobiol Aging 2004; 25 (7): 955–62.
- Stoll S, Scheuer K, Pohl O et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) independently improves changes in passive avoidance learning and brain membrane fluidity in the aging mouse. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 144–9.
- Sun B, Hu Y, Yuan H et al. Extract of Ginkgo biloba promotes the expression of VEGF followed subarachnoid hemorrhage in rats. Int J Neurosci 2009; 119: 995–1005.
- Yao ZX, Han Z, Drieu K, Papadopoulos VJ. Ginkgo biloba extract (Egb 761) inhibits beta-amyloid production by lowering free cholesterol levels. Nutr Biochem 2004; 15 (12): 749–56.
- Andrieu S, Ousset PJ, Coley N et al. GuidAge study GROUP. Curr Alzheimer Res 2008; 5 (4): 406–15.
- Vellas B, Andrieu S, Ousset PJ. Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of Egb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. Neurology 2006; 67 (9): S6–S11.
- DeKosky ST, Fitzpatrick A, Ives DG. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: Design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extracts in prevention of dementia. Contemporary Clinical Trials 2006; 27: 238–53.
- LeBars PL, Katz MM, Berman N et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. JAMA 1997; 278: 1327–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Соловьева Элла Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ellasolovieva@ya.ru