

Динамика когнитивных функций у больных с хронической ишемией головного мозга на фоне парентерального применения церебролизина

А.И. Федин, В.О. Генералов, Л.П. Мишнякова,
Т.В. Моисеева, Т.Р. Садыков

РГМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Одним из доминирующих проявлений хронической ишемии мозга является нарушение когнитивных функций [1, 2, 5, 7, 8]. Снижение памяти и скорости мышления приводят к нарушениям социальной адаптации за счёт ограничения возможностей самообслуживания и общения, являются предвестниками развития сосудистой деменции [1, 4]. Таким образом, есть все основания утверждать, что нарушение мнестических функций у больных с хронической ишемией мозга являются одной из важных медико-социальных проблем, и её решение является актуальной задачей.

В основе когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга лежит нарушение клеточного метаболизма и повреждение нейрональных связей, обеспечивающих процессы корковой интеграции [2, 9, 10].

Своевременное применение эффективного препарата, обладающего репаративными свойствами по отношению к нервным клеткам, позволяет активировать метаболизм и предотвратить запуск механизмов апоптоза в зонах мозга с пониженной, пограничной перфузией [3, 5, 6, 9, 10].

В многочисленных работах российских и зарубежных учёных неоднократно описаны нейропротективные и нейротрофические свойства препарата церебролизин, его активирующее влияние на факторы роста нервов, восстановление параметров гомеостаза в ишемизированных зонах мозга [2-4, 9-11].

В экспериментальных исследованиях показано его позитивное влияние на регуляцию энергетического метаболизма нейронов, снижение уровня лактатацидоза, модуляцию синаптической активности. Клинические испытания церебролизина и многолетний собственный опыт показали его хорошую переносимость, позитивное действие на восстановление неврологических функций в результате очагового и диффузного ишемического поражения мозга [9, 11].

Однако появление новых медикаментозных средств метаболической направленности и развитие патогенетических концепций ишемического поражения мозга потребовали объективизации результатов лечения пациентов с хронической ишемией мозга [5, 6, 11].

Целью данного исследования явилось изучение влияния парентерального применения десятидневного курса церебролизина в суточных дозах 5,0 мл на когнитивные функции у пациентов с хронической ишемией мозга.

Критериями включения пациентов в исследование являлось наличие у них хронической ишемии мозга, отсутствие положительной динамики состояния когнитивных функций по данным трёхмесячного динамического психометрического тестирования.

При отсутствии положительной динамики со стороны когнитивных функций на фоне базовой антигипертензивной и антиагрегантной терапии пациентам проводился десятидневный курс лечения церебролизинем 5,0 мл внутривенно капельно на 50,0 мл 5 % глюкозы, после чего проводилось очередное психометрическое исследование.

Психометрическое исследование включало в себя: исследование памяти, утомляемости, активности внимания (тест заучивания 10 слов), оценку устойчивости внимания и динамики работоспособности (таблицы Шульте), исследование способности к обобщению и абстрагированию, умения выделять существенные признаки (методика «исключение лишнего»). Указанный набор методов объясняется их повторяемостью, удовлетворительной выполняемостью в условиях быстрой истощаемости пациентов. Результаты исследования не зависят от уровня образования пациентов.

Анализ полученных данных проводился с помощью программного пакета Statistika 5.0.

Результаты исследования

В анализ включено 20 пациентов в возрасте от 55 до 75 лет с хронической ишемией головного мозга. В качестве этиологических факторов определялись атеросклероз сосудов головного мозга (13 пациентов), гипертоническая болезнь (7 пациентов).

Характерными особенностями неврологического статуса являлись отсутствие очаговых неврологических нарушений, определялась лёгкая пирамидная симптоматика в виде повышения сухожильных рефлексов, симптомов орального автоматизма, негрубых координаторных расстройств.

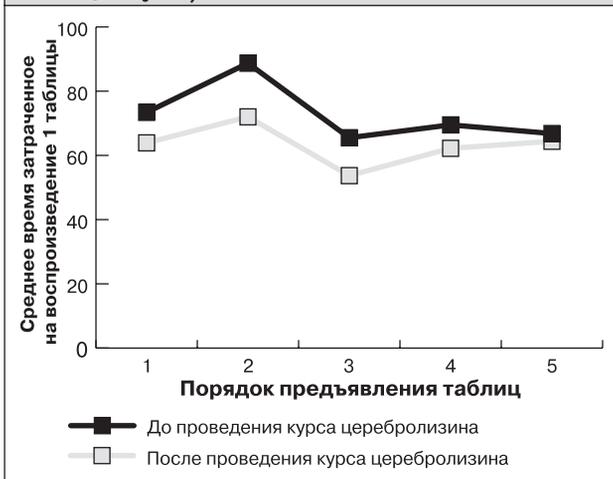
Исследование памяти, внимания и умственной работоспособности (таблицы Шульте)

Нарушения умственной работоспособности у пациентов с сосудистыми заболеваниями являются следствием повышенной истощаемости нервных процессов. Приобретённые в прошлой жизнедеятельности человека навыки, его интеллектуальные операции остаются нередко сохранными, между тем большой не в состоянии выполнить умственных заданий, требующих длительных и устойчивых усилий.

Суммарное время, потраченное на отыскивание чисел, у больных с хронической ишемией мозга резко повышено. Среднее время, затраченное на 1 таблицу, составляет 72,8 с (в норме на 1 таблицу уходит от 30 до 50 секунд.) Однако детальный отсчёт времени каждой поисковой реакции свидетельствует о том, что эта общая замедленность объясняется наличием отдельных, чрезмерно длительных, поисковых действий в ряду других, нормально быстрых, что свидетельствует о нарушении распределения внимания.

Темп выполнения задания оценивался по форме кривой и носил неравномерный характер, что характерно для наличия истощаемости умственных процессов, при этом на 3, 4 и 5 таблице показатели выравнивались, что свидетельствует о запоздалой вработываемости.

Рис. 1. Исследование внимания у пациентов (тестирование по таблицам Шульце)



При выполнении задания на 1 и 2 таблице определяется нарушение устойчивости внимания, но на 3, 4 и 5 таблице определяется его нормализация (рис. 1).

В итоге сочетание нарушения внимания, снижения его устойчивости и распределения у пациентов с хронической ишемией мозга приводит к снижению умственной работоспособности.

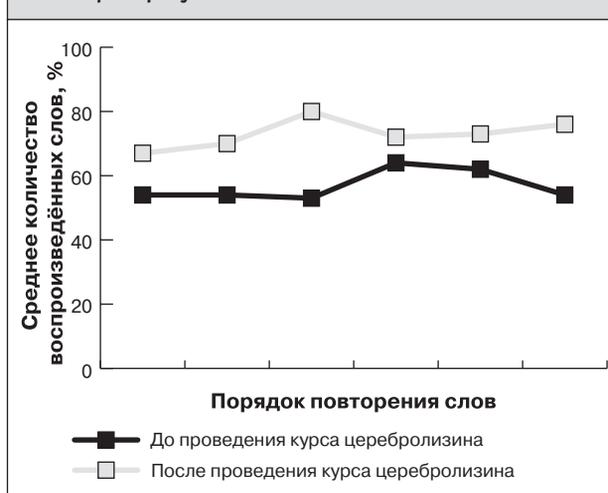
Повторное исследование после проведения курса парентерального церебролизина позволило констатировать достоверное ($r = 0,97311$) уменьшение среднего времени, затрачиваемого на выполнение одной таблицы (63,2 с), что свидетельствует о значительном улучшении показателей распределения и устойчивости внимания.

Состояние памяти у больных с хронической ишемией мозга и её изменение на фоне применения церебролизина

Мнестическая деятельность больных с цереброваскулярной патологией носит прерывистый характер. Нарушение динамики мнестической деятельности проявляется в сочетании с прерывистостью всех психических процессов и по существу является не нарушением памяти в узком смысле слова, а индикатором неустойчивости умственной работоспособности больных в целом, её истощаемости.

Для оценки состояния памяти, утомляемости и активности внимания использовался тест «10 слов»,

Рис. 2. Характер заучивания 10 слов



при этом нормой воспроизведения является повторение более 5 слов из предложенных 10.

При проведении теста до применения церебролизина пациенты запоминали 5–6 слов, что соответствует нижней границе нормы.

Характер заучивания слов носил неравномерный характер. В начале теста прослеживается нарастание количества заученных слов, после третьего повтора отмечается снижение количества воспроизведений, что свидетельствует о повышенной истощаемости мнестической функции (рис. 2).

Полученные в результате теста «10 слов» данные позволяют говорить об обнаружении у пациентов с хронической ишемией мозга сужения объёма внимания, что подтверждает полученные результаты тестирования по таблицам Шульце.

Проведение курса церебролизина привело к достоверному ($r = 0,95472$) увеличению количества воспроизведённых слов до 7–8, что соответствует средним показателям нормы, повышению устойчивости внимания, что проявляется в виде равномерного запоминания слов на разных этапах теста.

Состояние мышления у пациентов с хронической ишемией мозга после курса церебролизина

Мышление как обобщённое понятие и опосредованное отражение действительности реализуется

Информация о препарате

ЦЕРЕБРОЛИЗИН (ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.)
Раствор для инъекций

СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 недели (5 инъекций/инфузий в неделю, желательна – ежедневно). При острых со-

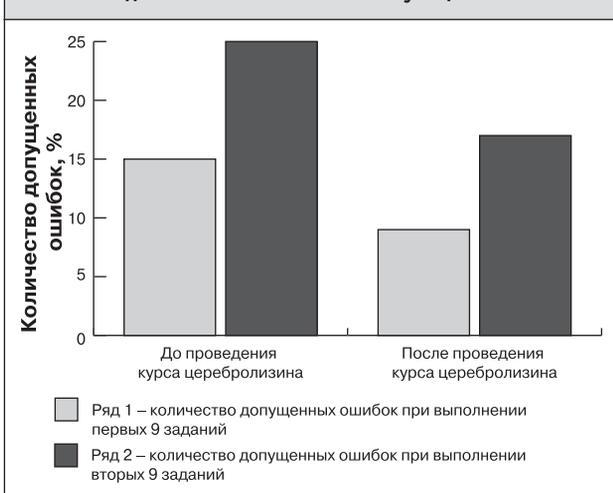
стояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно.

При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейрорепедиатрической практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 3. Исследование состояния мышления у пациентов



ся в виде усвоения и использования полученных знаний. Это усвоение происходит не в виде простого накопления фактов, а в виде процесса синтеза, обобщения и отвлечения в виде применения новых интеллектуальных операций. Мышление опирается на известную систему понятий, которые дают возможность отразить действие в обобщенных и отвлеченных формах.

Для исследования состояния мышления мы использовали тест «исключение лишнего». В норме при выполнении данного теста ошибки не допускаются.

Для определения динамических показателей состояния мышления анализ вопросов № 1–8 и № 9–18 проводился отдельно.

В первой половине теста до проведения лечения пациенты допускали 1–2 ошибки, во второй половине их количество увеличивалось до 2–3 (рис. 3).

Проведенное тестирование показало, что пациенты с хронической ишемией мозга допускают больше ошибок при выполнении второй части задания, что свидетельствует об истощаемости психических процессов.

Больные не могут долго удерживать правильный способ решения задания, при анализе задания доминируют ситуационные критерии объединения предметов в одну группу, что свидетельствует о конкретном мышлении и наличии трудностей в построении обобщений по существенным признакам.

Применение церебролизина привело к достоверному уменьшению количества ошибок как в первой, так и во второй половине теста, при этом их суммарное количество не превышало 2. Полученные данные позволяют утверждать, что применение церебролизина приводит к уменьшению истощаемости психических процессов, активизирует процессы синтеза и обобщения, что находит отражение в улучшении показателей мышления.

Результаты визуального и когерентного анализа ЭЭГ

Проведение сравнительного визуального и спектрального анализа ЭЭГ у больных ХИМ до и после курсового лечения церебролизинем не выявило достоверных различий в характеристиках мощности ритмов в альфа-, бета-, тета- и дельта-диапазоне.

Исследование уровня внутримозговой интеграции по данным когерентного анализа ЭЭГ выявило снижение уровня интеграционных внутриполушарных и межполушарных процессов (лобно-височные среднеполушарные пары, межполушарные лобные пары).

При исследовании внутриполушарной интеграции обнаруживалось снижение абсолютных показателей когерентности во всех внутриполушарных парах. У здоровых людей уровень когерентности в различных топографических зонах колеблется в пределах 0,5–0,8, редко опускается ниже 0,4.

Когерентный анализ ЭЭГ показал двупольную направленность нормализации процессов межполушарной интеграции на фоне лечения.

У пациентов с ХИМ до применения церебролизина обнаруживалось выраженное снижение показателей когерентности в альфа- и тета-диапазоне, интеграция в дельта-диапазоне сохранялась в пределах нормальных значений.

Применение церебролизина привело к увеличению абсолютных показателей когерентности в альфа- и тета-диапазоне в средних внутриполушарных и межполушарных парах, что свидетельствует о нарастании уровня внутриполушарных и межполушарных интегративных процессов, что клинически соответствовало улучшению памяти и скорости мышления, увеличению способности к абстрагированию.

Другим вариантом динамических изменений являлось снижение уровня интеграции в дельта-диапазоне (до 0,2–0,5) при сохранении относительно сниженных (0,2–0,3) показателей интеграции в альфа- и тета-диапазоне, что сочеталось с положительной динамикой при проведении психометрического тестирования.

В результате проведенного исследования обнаружена прямая зависимость между динамикой психометрических тестов и направленностью изменений уровня когерентности на ЭЭГ. Максимальное улучшение со стороны когнитивных функций соответствовало наибольшей выраженности положительных сдвигов по результатам когерентного анализа ЭЭГ.

Выводы

1. Проведение психометрического тестирования у пациентов с ХИМ обнаруживает значительное снижение скорости мышления, памяти, способности к абстрагированию.
2. Выявленные нарушения в процессах: памяти, внимания и мышления имеют единую основу. Познавательные процессы (память, внимание, мышление) страдают из-за истощаемости психических процессов.
3. Парентеральное применение церебролизина у пациентов с хронической ишемией мозга и стойкими когнитивными нарушениями приводит к стимуляции процессов мышления, памяти и способности к абстрагированию за счёт уменьшения истощаемости психических процессов и нарастания уровня внутримозговой интеграции, что подтверждается результатами когерентного анализа электроэнцефалограммы.

Литература

1. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // Журнал Consilium medicum. 2004; 6: 8: 598–601.
2. Верещагин Н.В., Лебедева Н.В. Лёгкие формы мультиинфарктной деменции: эффективность церебролизина // Сов. мед. 1991; 11: 6–8.
3. Виленский Б.С., Семенова Г.М., Широков Е.А. Применение церебролизина при ишемическом инсульте // Журн. невролог. и психиатр. 1999; 99: 4: 65–69.
4. Дамулин И.В., Захаров В.В., Левин О.С., Елкин М.Н. Использование церебролизина в нейрогериатрической практике. В сб.: Достижения в нейрогериатрии / Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995; 1: 100–116.
5. Захаров В.В., Дамулин И.В., Орышнич Н.А. Использование инстенона при дисциркуляторной энцефалопатии // Невролог. журн. 1999; 4: 6: 39–45.
6. Колпи С., Баролин Г.С. Применение церебролизина в терапии ишемического инсульта // Журн. невролог. и психиатр. 1998; 98: 10: 30–33.
7. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосу-

дистая деменция у пожилых // Рус. мед. журн. 1997; 5: 20: <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t5/n20/5.htm>

8. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. и соавт. Опыт применения высоких доз церебролизина при сосудистой деменции // Тер. архив. 1996; 68: 10: 65–69.

9. Hutter-Paier B., Steiner E., Windisch M. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia // J. Neural. Transm. 1998; 53: Suppl.: 351–361.

10. Lombardi V., Ccabelos R., Perez P. et al. Cerebrolysin improves memory performance and the brain bioelectrical activity pattern in elderly humans // Neurobiol. Aging. 2000; 21: 1S: S167.

11. Prasad K.N., Cole W.C., Hovland A.R. et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease: analysis of biologic rationale // Curr. Opin. Neurol. 1999; 12: 6: 761–770.

Влияние препарата Магне В₆ на параметры стресса и когнитивную функцию при высоких психо-эмоциональных нагрузках

О.А. Громова^{1,2}, А.Г. Калачева^{1,2}, Т.Е. Сатарина^{1,2}, Т.Р. Гришина^{1,2}, Ю.В. Микадзе³, И.Ю. Торшин^{2,4}, К.В. Рудаков⁴

¹ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Росздрава

²Российский сотрудничающий центр Института Микроэлементов ЮНЕСКО

³Факультет психологии ГОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова

⁴Лаборатория вычислительной и системной биологии Вычислительного центра им. А.А. Дородницына РАН

Введение

Стрессовое состояние организма, в целом, соответствует дисбалансу между внешними условиями и способностью организма адекватно реагировать на них. Систематическая неудовлетворенность результатами социальной деятельности, сдерживание эмоциональных проявлений, обусловленное социальными нормами поведения, нередко приводят к тому, что современный человек часто испытывает отсутствие душевного покоя, эмоционального равновесия, наряду с постепенной потерей эффективности в работе и возникновением хронических заболеваний.

Анализ стрессовых состояний является одним из актуальных направлений исследования неблагоприятных функциональных состояний современного человека. Оценка и усиление адаптационных возможностей организма рассматривается как один из важных критериев здоровья. Чем выше адаптационные возможности организма, тем меньше риск болезни, поскольку более надежна защита от болезни. Любой вид стресса можно рассматривать как источник «неблагополучия в труде», учитывая его отрицательное действие на результаты деятельнос-

ти и развития личностной дезадаптации и нарушения психического здоровья [1]. Процессуально-когнитивная парадигма понимает стресс как процесс актуализации репертуара внутренних средств преодоления затруднений. К числу базовых моделей стресса относят двухфакторную модель «требования и контроля» [2] и «гормональную модель» [3].

В частности, стресс во время интенсивного обучения можно рассматривать как результат дисбаланса между требованиями обучающей среды и ресурсами человека, в т. ч. субъективной оценки. Учебная программа студентов 3 курса медицинских вузов отличается информационной перегрузкой, особенно в период экзаменационной сессии. Высокое эмоциональное и интеллектуальное напряжение в предэкзаменационный и экзаменационный период можно рассматривать как адекватную модель профессионального стресса для работоспособных лиц молодого возраста и применять методики оценки профессионального стресса у студентов. В настоящей работе мы исследовали влияние магния в синергидной комбинации с пиридоксином на способность студентов адаптироваться в условиях повышенного стресса. Для исследования антистрессорной активности был использован препарат Магне В₆ производства французской компании «Санofi-авентис».

Материалы и методы

Выборка студентов. В исследовании добровольно приняли участие 89 студентов 3 курса ИВГМА. В процессе отбора добровольцы были разделены на 2 группы: исследуемая (первая) группа из 58 человек и контрольная (вторая) группа из 31 человека. Студенты в первой группе получали терапию Магне В₆ по 2 таблетки 3 раза в день (суточная доза магния – 288 мг в расчёте на чистый магний, пиридоксина – 30 мг) в течение 2 недель, затем – по 2 таблетки 2 раза в день (суточная доза магния – 192 мг, пиридоксина – 20 мг) в течение 6 недель. Студенты во второй группе (контроль) не принимали никаких специальных препаратов.

Средний возраст студентов исследуемой группы составил 20 лет (19–25 лет), группы контроля – 21 год (19–25 лет). В исследуемой группе от общей численности группы обследуемых студентов женщины составили 72 %, мужчины – 28 %; в группе контроля наблюдалась схожая пропорция полов (67 % женщин, 33 % мужчин). Средняя масса тела студентов обеих групп составила 56,79 ± 3,46 кг у женщин и 72,8 ± 5,1 кг – у мужчин.

Критериями исключения из исследования было наличие тяжёлых, острых и хронических соматических, психических заболеваний, приём любых лекарственных препаратов и биологически активных добавок. Исследование соответствовало этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией с поправками от 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ» (1993). Все студенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол обследования. Каждый участник исследования проходил обследование по протоколу дважды. Первое обследование проводилось до на-