

Динамика биомаркеров ишемизации мозга при дисциркуляторной энцефалопатии на фоне лечения кортексином*

^{1,3}О.К. Гранстрем, ²С.А. Дамбинова, ³М.М. Дьяконов, ¹А.А. Скоромец,

¹Д.Г. Смолко, ¹А.Н. Коренко, ¹В.А. Пугачева, ¹М.В. Шумилина

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

²Emory University, Atlanta, USA

³ООО «Герофарм», Санкт-Петербург

Резюме. Проведено исследование динамики натуральных антител к NR2A субъединице N-метил-D-аспартатных (NMDA) глутаматных рецепторов (нАТ) в крови у больных с легкой формой дисциркуляторной энцефалопатии при лечении препаратом кортексин. Было изучено нейропсихологическое состояние больных до- и после применения курса инъекций кортексина. Анализ продемонстрировал наличие положительной динамики когнитивных функций, качества жизни, неврологических симптомов на фоне снижения уровня антител нАТ. Результаты исследований свидетельствуют о перспективности использования изученного биомаркера для мониторинга эффективности терапии неврологических заболеваний, связанных с ишемизацией мозга.

Ключевые слова: начальные когнитивные расстройства, дисциркуляторная энцефалопатия, NMDA-биомаркеры, лечение, кортексин.

Сосудистые заболевания центральной нервной системы (ЦНС) — одна из наиболее значимых проблем клинической неврологии. Многие авторы выделяют хроническую недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторную энцефалопатию) как наиболее часто встречающуюся патологию сосудистой системы мозга у лиц старше 45 лет. Основными проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) служат нарушения когнитивных функций; аффективные расстройства; полиморфные двигательные нарушения, включающие пирамидные, экстрапирамидные, псевдобульбарные, мозжечковые расстройства; вестибулярная и вегетативная недостаточность. Ведущий синдром определяется преимущественной локализацией и обширностью поражения вещества мозга. ДЭ — результат постепенного накопления ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, обусловленных повторяющимися ишемическими эпизодами.

Основным этиологическим фактором церебральной микроангиопатии служит артериаль-

ная гипертензия, вызывающая артериосклероз (липогиалиноз) мелких пенетрирующих артерий и артериол (гипертоническую артериопатию). У больных, не страдающих артериальной гипертензией, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериосклерозом, амилоидной ангиопатией, васкулитами или другими причинами. Примерно в 20% случаев у пациентов с ДЭ отмечается сочетание признаков поражения крупных и мелких мозговых артерий.

В последние 30 лет значительный прогресс был достигнут в понимании механизмов, в результате которых церебральная ишемия ведет к повреждению мозга. Клеточные и молекулярные механизмы ишемических нарушений были лучше определены по отношению к роли глутамата и глутаматных рецепторов, одних из наиболее распространенных в ЦНС. В соответствии с имеющейся гипотезой, ишемия приводит к высвобождению глутамата, который избыточно активирует глутаматные рецепторы [5]. Показано, что глутамат и гомоцистеин активируют участок связывания N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов глутамата и участвуют в нейротоксических процессах [4].

* Представлена фирмой «Здраво»

© О.К. Гранстрем, С.А. Дамбинова, М.М. Дьяконов, А.А. Скоромец, Д.Г. Смолко, А.Н. Коренко, В.А. Пугачева, М.В. Шумилина

Во время клинических исследований было обнаружено, что NMDA биомаркеры действительно являются оперативными свидетелями нейротоксичности. Уровень NR2A/2B фрагментов — субъединиц NMDA рецепторов глутамата в крови достоверно коррелирует со степенью нейротоксичности, имея тенденцию к понижению при положительной динамике процесса [3]. Одновременно происходят изменения уровня натуральных антител в крови, что делает возможным проводить биохимическую диагностику и мониторинг ишемии мозга [1-3].

Разнообразие клинических симптомов и инструментально выявленных признаков дисфункции мозга и мозговых сосудов обуславливает необходимость применения лекарственных средств, воздействующих одновременно на кровообращение в сосудах головного мозга, энергетический метаболизм клеток ЦНС и на активность неспецифических стволовых структур. Наибольший эффект достигается при применении лекарственных средств, избирательно влияющих на церебральный кровоток, стимулирующих метаболизм клеток головного мозга, улучшающих микроциркуляцию. Поскольку кортексин обладает нейропротекторным, нейротрофическим, ГАМК-эргическим, ноотропным действием, были основания предполагать значительную эффективность препарата для лечения больных с ДЭ с легким снижением когнитивных функций.

Цель исследования — оценка лечебного и профилактического эффекта кортексина при начальных когнитивных расстройствах, аффективных состояниях, полиморфных двигательных нарушениях у больных с артериальной гипертензией и атеросклерозом (дисциркуляторной энцефалопатией); а также изучение влияния проводимой терапии на динамику уровня антител к NR2A субъединице NMDA глутаматных рецепторов (нАТ).

Исследование включало в себя следующие задачи: 1) изучение особенностей клинической картины у больных ДЭ вследствие атеросклероза и артериальной гипертензии; 2) исследование особенностей действия кортексина в терапии ДЭ; 3) оценка влияния кортексина на уровень тревожности и депрессии; 4) определение влияния кортексина на уровень эмоционального состояния больных и интеллектуально-мнестические функции; 5) анализ влияния кортексина на качество сна; 6) изучение влияния препарата на качество жизни пациента;

7) выявление возможных побочных эффектов и нежелательных реакций при терапии кортексином; 8) изучение динамики уровня нАТ на фоне лечения кортексином.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры и клиники неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. В программу исследования включались лица мужского и женского пола в возрасте от 45 до 80 лет. Диагноз ДЭ устанавливали на основании клинической картины (жалобы на головные боли, шум в ушах, головокружение, нарушение сна, снижение работоспособности, снижение памяти и внимания, лабильность настроения); неврологического осмотра (полиморфные двигательные нарушения, включающие пирамидные, экстрапирамидные, псевдобульбарные, мозжечковые расстройства; вестибулярной и вегетативной недостаточности легкой степени выраженности); анамнеза (наличие сопутствующей патологии в виде гипертонической болезни, атеросклероза, сердечной недостаточности, сахарного диабета, курения); по данным компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) (наличие мелкоочаговых изменений в веществе головного мозга и/или расширения ликворосодержащих пространств); ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы.

Критериями исключения из исследования были: отказ больного от участия в исследовании; нарушение больным протокола исследования; указания больного на наличие аллергии в анамнезе на компоненты препарата; тяжелые заболевания в стадии декомпенсации (хроническая легочная, почечная или печеночная недостаточность); острые нарушения мозгового кровообращения, болезнь Альцгеймера и другие виды деменции, не связанные с сосудистыми заболеваниями мозга; ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты; онкологические заболевания; выявление у больных, получавших препарат, нежелательных побочных реакций на препарат; прием ноотропных и психотропных препаратов.

Контрольная группа — 15 здоровых доноров.

Исследование проходило в три этапа: 1-й этап — отбор больных, проведение обследования согласно протоколу, забор крови; 2-й этап — введение препарата кортексин внутримышечно в течение 10 дней в соответствии с ин-

струкцией; 3-й этап — повторное обследование пациента и забор крови сразу после окончания курса введения препарата.

Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы, КТ и МРТ головного мозга проводились однократно до начала курса введения препарата. Неврологический статус оценивали дважды: на 1-й и 11-12-й день исследования. Исследование когнитивных функций также проводилось дважды при помощи следующих тестов: Minimal mental test, шкала национального института здоровья, проба Мюнстерберга, нейропсихологический тест на концептуализацию интеллекта, беглость речи, внимательность. Оценка качества жизни также проводилась дважды при помощи шкалы тревоги и депрессии, шкалы самооценки эмоционального состояния, шкалы оценки качества сна, шкалы сопутствующих симптомов.

Отбор образцов крови и ее обследование. Кровь в количестве 1 мл брали натощак из кубитальной вены пациентов до и сразу после прохождения курса введения препарата (на 1-й и 11-12-й день исследования). Кровь центрифугировали в течение 15 мин. Полученную сыворотку помещали в специальные пробирки и замораживали при температуре -20°C .

Анализ уровня NR2 антител. Уровень антител к субъединице NR2 NMDA рецепторов глутамата (нАТ) определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием иммобилизованного пептида — фрагмента NMDA глутаматного рецептора [1-3]. Метод основан на иммуноферментном определении сорбированных антител на синтетических пептидах, идентичных по аминокислотному составу N-концевым участкам NR2 субъединиц рецепторов глутамата. Определение нАТ проводили с использованием экспериментального диагностического набора NMDA-ИФА-Тест.

Описание тестов и статистическая обработка. Minimal mental test оценивает ориентировку во времени и пространстве, память, внимание, речевые функции, праксис и гнозис. Критерии: 29-30 баллов — нет нарушений когнитивных функций; 24-28 баллов — легкие (преддементные) когнитивные нарушения; 20-23 балла — деменция легкой степени. Шкала национального института здоровья оценивает уровень сознания, внимательность, выполнение команд, двигательные функции, чувствительность, координацию; норма — 0 баллов. Нейропсихологические тесты оценивают кон-

цептуализацию интеллекта (норма — 3 балла), беглость речи (норма — 3 балла), внимательность и сообразительность (норма — 6 баллов); общее количество баллов в норме — 12. Проба Мюнстерберга оценивает память, внимание, праксис и гнозис. Нормальное количество баллов от 1 до 2. Шкала тревоги и депрессии оценивает психическое состояние больного. Критерии: 0-7 баллов — норма; 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога и депрессия; 11 и более баллов — клинически выраженная тревога и депрессия. Критерии шкалы самооценки эмоционального состояния (астенизации): 30-50 баллов — отсутствие астении; 51-75 баллов — слабая астения; 76-100 баллов — умеренная астения; более 100 баллов — выраженная астения. Шкала оценки качества сна: норма — 0-4 балла. Шкала сопутствующих симптомов оценивает наличие соматизации, обсессивности, неуверенности в социальных контактах, депрессивности и тревожности, враждебности, наличие фобий, паранойяльности, психотизма. Подсчитывали индекс GSI (General Symptomical Index), измеряющий силу психической нагрузки, который в норме должен стремиться к нулю.

Статистическая обработка данных проводилась пакетом статистических программ «SAS». Оценивали нормальности распределения. Рассчитывали средние величины (M) и их среднее квадратичное отклонение (δ). Оценку достоверности различий проводили по критерию (t) Стьюдента с поправкой Бонферрони (небольшое количество сравнений). Высчитывали также коэффициент корреляции и производили оценку его достоверности.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика больных приведена в табл. 1. При сборе анамнеза оказалось, что основной сопутствующей патологией у данных больных является атеросклероз и гипертоническая болезнь. У больных без сопутствующих симптомов выявлена варикозная болезнь вен нижних конечностей, сахарный диабет и/или курение.

Динамику **субъективных клинических симптомов** после терапии кортексином 80% пациентов оценили как «отлично» и «хорошо», остальные — «без эффекта». Отмечена положительная динамика клинических симптомов в виде уменьшения головной боли и головокружения, увеличение работоспособности, улучшение настроения.

Таблиця 1 Характеристика основной группы больных с ДЭ возрастом 50-76 лет

Характеристика		Количество больных	%
Пол	Мужской	6	40
	Женский	9	60
Сопутствующая патология	Гипертоническая болезнь	11	73,3
	Атеросклероз	15	100
	Ишемическая болезнь сердца	9	60
	Сердечная недостаточность	3	20
	Сахарный диабет	2	13,3
	Курение	5	33,3
Всего больных		15	100

Таблиця 2 Оценка когнитивных функций больных с ДЭ

Тесты	До введения кортексина	После введения кортексина	Динамика:		
			улучшение	без изменений	ухудшение
Minimal mental test	26,90±1,42	29,3±0,73	100%	0	0
Шкала национального института здоровья	3,3±0,92	1,90±1,12	93,3%	6,6%	0
Нейропсихологический тест	10,93±0,82	11,86±0,28	86,6%	6,6%	6,6%
Проба Мюнстерберга	0,54±0,68	1,38±0,93	85,7%	0	14,2%

Таблиця 3 Распределение баллов для оценки качества жизни до начала курса терапии у больных с ДЭ

Тесты	Количество больных (баллы в норме)	%	Количество больных (баллы ниже нормы)		%	
			субклинически	клинически		
Шкала тревоги	7	46,6	8	4	53,3	26,6
				4		26,6
Шкала депрессии	10	66,6	5	3	33,3	20
				2		13,3
Шкала эмоционального состояния	5	33,3	10	8	66,6	53,3
				2		13,3
Сопутствующая патология (индекс GSI)	0	0	15		100	
Шкала оценки качества сна	4	26,6	11		73,3	

Таблиця 4 Оценка качества жизни у пациентов с ДЭ

Тесты	До введения кортексина	После введения кортексина	Динамика:		
			улучшение	без изменений	ухудшение
Шкала тревоги	9±0,91	8±0,91	11 (73,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
	12,5±0,91	10,7±0,91			
Шкала депрессии	9,6±0,59	8±0,59	10 (66,6%)	5 (33,3%)	0
	15±5,3	8,5±5,3			
Шкала эмоционального состояния	66,6±5,6	57,1±5,6	12 (80%)	1 (6,6%)	2 (13,3%)
	86±1,7	74±1,7			
Сопутствующая симптоматика	0,62±0,44	0,47±0,53	14 (93,3%)	0	1 (6,6%)
Качество сна	15,9±2,8	12,4±3,4	10 (66,6%)	2 (13,3%)	3 (20%)

Результаты исследования когнитивных функций до и после прохождения курса терапии кортексином обобщены в табл. 2. Как видно из табл. 2, в среднем, у 92% больных отмечена статистически достоверная положительная динамика и лишь у 8% наблюдали снижение результатов или изменений не было. Наиболее показательная динамика наблюдалась по Minimal mental test (26,9 → 29,3) и пробе Мюнстерберга (0,54 → 1,38) в оценке мышления и памяти. По шкале национального института здоровья также видна статистически достоверная положительная динамика, однако динамика произошла в основном за счет улучшения показателей внимания, праксиса и гнозиса, тогда как показатели чувствительности и координации (в том случае, если они были нарушены) остались без изменений. Этот факт может быть объяснен тем, что полипептидные препараты влияют главным образом на более «подвижные», нейродинамические аспекты мнестической и познавательной деятельности, связанные с функционированием подкорковых структур или кортикально-субкортикальных связей.

В табл. 3 показано распределение баллов до начала курса инъекций по качеству жизни. Качество жизни до и после прохождения курса инъекций кортексина представлено в табл. 4. При подсчете среднего показателя по шкалам тревоги, депрессии, качеству сна и эмоционального состояния учитывались только те показатели, которые были выше нормы изначально. Баллы выше нормы были также разделены на баллы, соответствующие легкой и средней степени нарушений. Отмечается статистически достоверная положительная динамика по всем шкалам. По данным нейропсихологических тестов улучшение произошло в среднем у 75,9% пациентов, без изменений остались 13,3% пациентов, а ухудшение наблюдалось у 10,6% пациентов. Однако следует отметить, что улучшения и ухудшения происходили и у пациентов с изначально нормальными показателями.

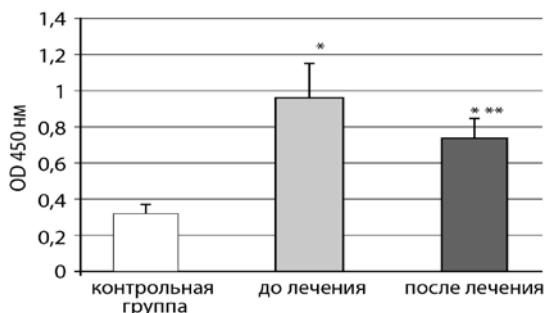


Рисунок Уровень NAT к пептидному фрагменту NMDA глутаматного рецептора NR2A

Примечания: * — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, ** — $p < 0,05$ по сравнению с уровнем до начала лечения

Базовый уровень натуральных антител к NR2A субъединице NMDA глутаматных рецепторов до начала курса терапии у больных с ДЭ был выше возрастной нормы в 86,6% случаев. После проведенного лечения кортексином уровень натуральных антител к NR2A субъединице NMDA глутаматных рецепторов достоверно снижался (рис.). Отмечена достоверная корреляция между улучшением качества жизни больных и снижением уровня антител у 66,6% пациентов ($R = 0,78$).

Несмотря на то, что по нейропсихологическим тестам показатели тревоги, депрессии, эмоционального состояния и качества сна находятся в пределах нормы в среднем у 35% больных, показатели крови по изученному биомаркеру находятся в пределах нормы (на верхней границе нормы) только у 13,3% пациентов. Это свидетельствует о том, что у всех исследуемых пациентов имеются лабораторные признаки хронической ишемии головного мозга, которые проявлялись нарушением когнитивных функций.

Можно предположить, что повышение уровня NR2 NAT предвещает многие клинические признаки заболевания. При подтверждении этого предположения использование данного биомаркера может иметь большое значение для определения группы риска возникновения инсульта и своевременных лечебных мероприятий. Поэтому актуальным остается вопрос превентивной диагностики острых мозговых катастроф, определения групп риска и, соответственно, использования терапевтического воздействия на той стадии заболевания, когда имеется возможность избежать фатальных последствий. В этом отношении несомненное внимание привлекает изучение биомаркеров ишемического поражения ЦНС — натуральных антител к NMDA глутаматным рецепторам — принципиально новых диагностических разработок, способных в ближайшей перспективе восполнить брешь между

такими дорогостоящими методами, как КТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография, и классическими подходами неврологической диагностики. Принципиальное отличие этой новой методологии состоит в том, что она основывается не только на констатации уже свершившегося факта поражения, а позволяет отслеживать динамику накопления вредных изменений в работе мозга и дает врачу дополнительное орудие и, что не менее важно, время для решения проблем функционирования сосудов мозга еще до момента возникновения катастрофы.

Выводы

1. У больных с легкой формой дисциркуляторной энцефалопатии на фоне терапии кортексином выявлено статистически достоверное улучшение когнитивных функций, качества жизни. После курса инъекций кортексина большинство пациентов отмечали улучшение самочувствия, уменьшение неврологических симптомов (головных болей, головокружения, нарушений сна, шума в ушах). В ходе лечения не выявлено побочных эффектов, связанных с применением препарата.
2. Анализ динамики натуральных антител к NR2A субъединице NMDA глутаматных рецепторов продемонстрировал корреляцию между снижением уровня антител и положительной динамикой неврологических и психологических показателей пациентов. Использование этого метода можно рекомендовать для диагностики ишемических поражений мозга и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Список использованной литературы

1. Скоромец А.А., Дамбинова С.А., Илюхина А.Ю., Сорокумов В.А. Аутоантитела к NMDA-типу глутаматных рецепторов в крови больных с острым ишемическим и геморрагическим инсультом // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. - 1997. - Т. 97. № 6. - С. 53-58.
2. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Izykenova G.A. et al. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke // Clin. Chem. - 2003. - Vol. 49. - P. 1752-1762.
3. Dambinova S.A., Khounteev G.A., Skorometz A.A. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation // Stroke. - 2002. - Vol. 33. - P. 1181-1182.
4. Graham I. Homocysteine and vascular disease // J. Coll. Phys. Surg. - 1995. - Vol. 24. - P. 25-30.
5. Meldrum B.S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology // J. Nutr. 2000. - Vol. 130 (45 Suppl.). - P. 1007-1015.

Надійшла до редакції 30.06.2015 р.