

Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции

В. В. Фатеева¹

О. В. Колоколов, доктор медицинских наук, профессор

Н. Б. Захарова, доктор медицинских наук, профессор

А. Ю. Малейна

Т. П. Абрамова

А. В. Фисун

А. М. Колоколова, кандидат медицинских наук

Н. С. Макаров, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Применение комплексной терапии хронической ишемии головного мозга не только значительно улучшает клинические симптомы, беспокоящие пациента, но и влияет на воспалительные процессы в сосудистой стенке, активацию коллатерального кровообращения и препятствует нейродегенерации.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, маркеры, эндотелиальная дисфункция, воспаление, ангиогенез, нейродегенерация.

Abstract. Application of complex therapy of chronic cerebral ischemia not only significantly improves the clinical symptoms of concern to the patient, but also affects the inflammatory processes in the vascular wall, activation of collateral circulation and prevents neurodegeneration.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive impairment, markers, endothelial dysfunction, inflammation, angiogenesis, neurodegeneration.

В современной отечественной литературе для обозначения хронических форм цереброваскулярных болезней (ХЦВБ) авторы употребляют различные термины — «хроническая ишемия головного мозга» (ХИГМ), «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), «хронические цереброваскулярные заболевания» (ХЦВЗ) и другие. Этиологией ХИГМ считают патологические изменения церебральных сосудов, развивающиеся на фоне артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и других причин [1–3].

В зарубежных публикациях и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) термин «хроническая ишемия головного мозга» как таковой не используют, а симптомы ХЦВБ обычно рассматривают в рамках проявлений АГ (I10*, I15*), артериальной гипотензии (I95*), заболеваний сердца (I21*, I47*), церебрального атеросклероза (I67.2*) и других нозологий. В МКБ-10 термин «церебральная ишемия (хроническая)» вместе с «острой цереброваскулярной недостаточностью» упоминается как «другие специфические ЦВЗ» (I67.8) в рубрике «Другие ЦВЗ» (I67).

Тем не менее, большинство авторов имеют единое мнение о том, что наиболее ранним клиническим проявлением ХЦВБ является когнитивное снижение. Иными признаками ХИГМ, характеризующейся прогрессирующим течением, стадийностью и полисиндромностью, являются нарушения в эмоциональной сфере и полиморфные моторные расстройства, которые

на фоне нарастающего когнитивного дефицита приводят к утрате большими независимости в повседневной жизни [1–5].

В основе поражения при ХЦВБ лежат повторяющиеся эпизоды кратковременной локальной дисциркуляции, не приводящие к инфаркту, преимущественно затрагивающие подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы головного мозга. По мнению разных авторов, степень структурных изменений мозга при дисциркуляции колеблется от изменений отдельных нейронов, глиоцитов и волокон белого вещества до инфарктов различной величины и локализации. Формирующиеся диффузное/микроочаговое повреждение и церебральная атрофия проявляют себя медленно прогрессирующей мозговой дисфункцией, обычно дебютирующей когнитивными нарушениями (КН) [1, 2].

В настоящее время не существует высокоспецифичных критериев оценки ранних проявлений КН [6]. Механизмы возникновения КН, на первый взгляд представляющиеся различными, оказываются звеньями единого патологического процесса [7]. Поэтому наиболее перспективным методом ранней диагностики КН справедливо считают определение биомаркеров [6, 8–13], при этом проведение количественной оценки маркеров позволяет определить прогноз заболевания [13].

Установлено, что одним из универсальных факторов риска возникновения КН служит воспалительный процесс [9, 14]. Результаты исследований Р.В. Gorelick и соавт. свидетельствуют о взаимосвязи маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка (СРБ) и КН [15]. Наряду с этим известно, что медиаторы воспаления могут свидетельствовать о высоком

¹ Контактная информация: v.v.fateeva@mail.ru

риске возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [16] и сахарного диабета 2-го типа [17–21].

Эмоциональные расстройства, типичные для ХИГМ, на ранних стадиях заболевания несут характер невротоподобных, астенических, тревожных и депрессивных нарушений [16]. В основе тревожно-депрессивных расстройств лежит дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем организма [20]. Согласно исследованию E. Setiawan и соавт., существует связь между количеством тревожно-депрессивных эпизодов и повышенным уровнем СРБ. С помощью позитронно-эмиссионной томографии в мозге пациентов, страдающих тревожно-депрессивными расстройствами, удалось обнаружить активацию микроглии и клеток воспалительного ответа, что позволяет определить потенциальную мишень для лечения аффективных нарушений [21]. Вместе с тем M. R. Irwin и соавт. установили способность провоспалительных цитокинов оказывать нейротоксическое воздействие и снижать нейрогенез, что приводит к развитию КН [22].

Известно, что тревожные нарушения, наряду с депрессивными, моторными и вегетативными, характеризуются расстройством сна [23]. В то же время A. A. Prather и соавт. получили данные о корреляции системного воспаления с изменением длительности сна и риском возникновения аффективных расстройств [24]. Связь расстройств сна и тревоги обусловлена общими нейрохимическими процессами: повышением СРБ и S100 [1, 25]. У пациентов с инсомнией тяжелая степень тревожно-депрессивного расстройства коррелирует с высоким уровнем воспалительных цитокинов: моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и СРБ [25, 26]. В то же время восстановление сна приводит к снижению СРБ, уменьшению уровня тревоги и улучшению качества жизни [34]. Интересно, что высокий уровень СРБ и продолжительность сна отличаются по половому признаку и принадлежности к этнической группе [17, 27, 28].

Заслуживает внимания взаимосвязь нарушений сна и риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), АГ и других болезней системы кровообращения. В исследовании L. B. Strand и соавт. выявлены предикторы возникновения ИБС у пациентов с нарушением сна: симптомы бессонницы среди женщин коррелировали с наличием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [29].

В настоящее время наиболее показательными маркерами ЭД считают MCP-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин-1 (ЕТ 1). Так, MCP-1 осуществляет контроль за выходом клеток из кровеносных органов, их трафиком к фокусам воспаления. Обеспечивая миграцию и экстравазацию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, MCP-1 является медиатором воспаления, активируя резидентные клетки.

Другой показатель эндотелиальной дисфункции, VEGF, — участвует в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке эндотелиальных клеток, взаимодействуя с ними через специфические тирозинкиназные рецепторы, стимулирует образование новых сосудов, увеличивает сосудистую проницаемость и активирует вазодилатацию путем продукции оксида азота (NO).

Важнейший фактор гомеостаза кровеносных сосудов ЕТ 1 — самый мощный сосудосуживающий агент. Механизм его действия заключается в высвобождении Ca^{2+} , что стимулирует все фазы гемостаза, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящих к утолщению сосудистой стенки и уменьшению диаметра их просвета. Кроме того, ЕТ 1 вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Белки S100 представляют мультигенное семейство Ca^{2+} -связывающих белков, ведущее положение среди которых занимает S100B [32, 33]. Белок S100B синтезируется в глия-

ных клетках, в дальнейшем транспортируется в нейроны, где может находиться в свободном виде или быть ассоциированным с интрацеллюлярными компонентами. S100B участвует во многих внутри- и внеклеточных процессах: стимулирует дифференцировку, пролиферацию нейронов, рост дендритов, увеличивает выживаемость нейронов, а также регулирует энергетический метаболизм клетки [32, 33]. Обозначенные эффекты стабилизируют импульсную активность нейрона и приводят к более дифференцированному ответу на стимуляцию. Впервые S100B был обнаружен в цереброспинальной жидкости пациента с рассеянным склерозом [34]. Затем его выявили в повышенном количестве в биологических жидкостях пациентов с повреждениями мозга различной этиологии (острый энцефаломиелит, боковой амиотрофический склероз, внутричерепные опухоли). С тех пор белок S100B используют в качестве диагностического маркера различных заболеваний: гипоксически-ишемического повреждения мозга, болезни Альцгеймера [35]. Показано, что уровень S100B в плазме крови повышен при депрессии [36]. Этот факт свидетельствует в пользу гипотезы о вовлеченности нейродегенеративных процессов в патогенез тревожно-депрессивного расстройства. Накоплено достаточно информации об участии S100 в патогенезе тревоги. Так, трансгенные мыши с повышенной экспрессией белка S100 демонстрировали высокий уровень тревоги в тестах «открытое поле» [37], а мыши, нокаутные по S100, напротив, обладали пониженной тревожностью [38]. Интересно, что увеличение количества S100B имеет место в крови и моче здоровых людей в результате продолжительной умственной и физической активности со стрессорной нагрузкой [39]. Из вышеизложенного следует, что белки S100 являются перспективной фармакологической мишенью для терапии неврологических, психоэмоциональных расстройств, коррекции нейродегенеративных процессов, а также регуляции работы организма в состоянии стресса.

Одним из перспективных ноотропных и вазоактивных препаратов с антиоксидантным действием, использованного которого целесообразно у пациентов с ХИГМ, является Диваза. Активные компоненты Дивазы представлены релиз-активными формами антител к белку S100 (PA AT S100) и релиз-активными формами антител к эндотелиальной NO-синтазе (PA AT eNOS). Особенность препарата заключается в том, что благодаря определенной технологии производства разведения анти-S100 и анти-NOS приобретают так называемую релиз-активность, благодаря чему Диваза способна оказывать модифицирующее воздействие на S100 и эндотелиальную NO-синтазу. Таким образом, молекулярной мишенью PA AT S100 является белок S100, участвующий в сопряжении синаптических и метаболических процессов. Механизм действия второго компонента Дивазы — PA AT eNOS — направлен на восстановление функции эндотелия и заключается в регуляции работы каскада «NO-синтаза → NO-гуанилатциклаза → циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ)». Диваза увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы, а также повышает продукцию цГМФ, который активирует внутриклеточные протеинкиназо-опосредованные реакции в ответ на связывание с клеточной мембраной пептидных гормонов.

Целью настоящего исследования было оценить клинико-лабораторную эффективность и безопасность применения Дивазы в сравнении с базисной терапией у пациентов с ХИГМ.

Материал и методы исследования

В открытом сравнительном исследовании приняли участие 80 пациентов с ХИГМ, методом простой рандомизации рас-

Таблица 1

Оценка клинических результатов лечения препаратом Диваза у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями

Шкалы	Группы больных					
	Основная группа			Группа сравнения		
	Средние значения баллов, М ± m		t*	Средние значения баллов, М ± m		t*
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
LSEQ GTS	54,47 ± 2,31	89,23 ± 1,61*	15,06	49,40 ± 2,13	75,30 ± 2,08*	14,26
LSEQ QOS	50,03 ± 2,72	90,90 ± 1,51*	14,64	52,50 ± 3,36	73,30 ± 3,34*	7,09
LSEQ AFS	50,70 ± 2,51	90,70 ± 1,41*	14,78	51,90 ± 3,22	79,20 ± 2,91*	6,51
LSEQ BFW	54,10 ± 2,58	93,10 ± 1,29*	15,46	54,70 ± 1,88	71,40 ± 6,34*	2,87
MoCA	24,67 ± 0,25	26,30 ± 0,15*	27,33	24,30 ± 0,26	25,30 ± 0,40*	3,79
HADS тревога	6,83 ± 0,58	2,97 ± 0,37*	7,05	6,80 ± 0,92	3,20 ± 0,39*	4,72
HADS депрессия	4,30 ± 0,35	2,00 ± 0,30*	6,58	4,80 ± 0,51	3,10 ± 0,62*	3,04
Слабость	5,10 ± 0,35	1,10 ± 0,25*	9,80	4,70 ± 0,54	1,20 ± 0,49*	4,13
Головокружение	4,72 ± 0,40	2,10 ± 0,30*	6,63	5,75 ± 0,47	2,00 ± 0,45*	6,33
Головная боль	4,88 ± 0,41	1,60 ± 0,32*	9,22	6,45 ± 0,49	2,70 ± 0,34*	5,80
Тревога	5,15 ± 0,31	1,77 ± 0,21*	11,57	4,20 ± 0,68	1,10 ± 0,23*	4,27
Снижение памяти	3,65 ± 0,41	1,07 ± 0,22*	5,48	4,95 ± 0,83	0,80 ± 0,42*	4,67
Снижение настроения	5,32 ± 0,31	1,93 ± 0,23*	8,52	4,85 ± 0,82	1,00 ± 0,39*	4,30
Сумма	28,82 ± 1,07	9,57 ± 1,18*	13,65	30,90 ± 2,13	8,80 ± 1,36*	8,16

Примечание. *p < 0,05, если t > 2,05 (для основной группы, n = 60) и если t > 2,26 (для группы контроля, n = 20).

предельные в две группы. В основную (1-ю) группу были включены 60 пациентов, которые на протяжении 12 недель получали Дивазу по 2 таблетки 3 раза в сутки дополнительно к базисной терапии. В группу сравнения (2-ю группу) вошли 20 человек, получавшие только базисную терапию (Энап (эналаприл), Симвастатин (симвастатин)).

В исследовании использовали визуальные аналоговые шкалы (ВАШ) для оценки астении, головной боли, головокружения, снижения памяти, эмоциональной лабильности/снижения настроения; опросник для оценки сна Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ); госпитальную шкалу тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); монреальскую шкалу оценки когнитивных функций The Montreal Cognitive Assessment (MoCA); шкалу оценки общего клинического впечатления Clinical global impression scale (CGI).

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 35 до 60 лет с ХИГМ; выраженность нарушений по двум или более шкалам ВАШ ≥ 3 баллов/суммарного балла ≥ 6; результат MoCA-теста < 28 баллов; отсутствие в течение предшествующих 3 месяцев терапии по поводу ХИГМ.

Критерии невключения в исследование: неконтролируемая АГ/гипотензия; инсульт в анамнезе; нейродегенеративные заболевания; воспалительные и травматические поражения головного мозга со стойким неврологическим дефицитом; выраженные когнитивные нарушения (MMSE ≤ 20 баллов); хирургическое вмешательство на головном мозге в анамнезе; заместительная гормональная терапия; декомпенсированные заболевания основных систем организма; обострение хронических инфекций; острые вирусные и бактериальные инфекции; злокачественные новообразования; заболевания, требующие назначения нитратов; гемодинамически значимый стеноз (≥ 70%) брахиоцефальных артерий; нарушения ритма и проводимости сердца; наличие аллергии или непереносимости любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении; синдром мальабсорбции; психические заболевания; беременность, кормление грудью.

У всех пациентов в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Саратовского медицинского университета (заведующая ЦНИЛ — проф., д.м.н. Н.Б.Захарова) методом иммуноферментного анализа (ИФА)

определяли следующие лабораторные показатели: МСР-1, СРБ, ET 1, P S100, VEGF. Исследование уровня МСР-1, hs-СРБ, VEGF проводилось методом ИФА с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест». Исследование ET 1 определяли с использованием наборов реагентов Biomedica. Для количественной оценки содержания белка S100 применяли набор реагентов Fujirebio Diagnostics Inc.

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовали пакеты программ Microsoft Office 2013, Statistica 8.0; t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона для парных наблюдений; также рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Результаты расчетов считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

Основными факторами риска развития ХИГМ у больных являлись АГ (78%), атеросклероз (85%) или их сочетание. Однако подавляющее число (88%) пациентов не были достаточно информированы о модифицируемых факторах риска и возможностях их устранения. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, жалобам, клинической картине и основным биомаркерам. Обследованные пациенты предъявляли жалобы на общую слабость/повышенную утомляемость (90%), головокружение (83%), головную боль (85%), чувство тревоги (88%), снижение памяти (60%), эмоциональную лабильность/раздражительность (90%). У большинства пациентов (77%) были установлены признаки когнитивного снижения умеренной степени выраженности. Нарушения сна (по опроснику LSEQ < 300) отметили 93% больных.

При детальном анализе результатов по ВАШ в сравниваемых группах до начала лечения оказалось, что выраженность жалоб у большинства пациентов (70%) была умеренной (не более 5 баллов по ВАШ) и статистически неразличимой в основной и контрольной группах. На первом плане оказались общая слабость/повышенная утомляемость, чувство тревоги и снижение памяти. Несколько реже пациенты предъявляли жалобы на головокружение, головную боль, снижение настроения (табл. 1).

При анализе клинической картины заболевания оказалось, что существенное место в обеих группах занимали тревожные расстройства. При этом клинически выраженных депрессивных расстройств ни у одного больного выявлено

Динамика биомаркеров у больных хроническими цереброваскулярными заболеваниями до и после лечения

Таблица 2

Биомаркеры	Группы				Здоровые
	Средние значения содержания биомаркеров, М ± m				
	Основная группа		Группа сравнения		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
СРБ	2,76 ± 0,27	1,14 ± 0,33*	2,69 ± 0,48	2,57 ± 0,51	1,15 (0,88–1,50)
МСР-1	126,49 ± 7,67	96,44 ± 4,19	126,98 ± 9,55	124,31 ± 8,83	106,3 (82,5–127,95)
ЕТ 1	0,56 ± 0,09	0,43 ± 0,08	0,52 ± 0,11	1,47 ± 0,12*	0,4 (0,3–0,5)
VEGF S	404,97 ± 5,06	421,17 ± 4,51	398,41 ± 6,14	183,27 ± 5,04*	352,15 (164,83–708,58)
VEGF P	217,28 ± 3,29	197,07 ± 2,99	209,55 ± 4,65	91,57 ± 2,67*	176,65 (101,28–409,73)
P S100	61,13 ± 1,71	41,99 ± 1,92*	65,23 ± 2,10	62,03 ± 1,56	43,0 (29,7–56,5)

Примечание. * $p < 0,05$.

не было. При детальном анализе результатов, полученных при использовании шкалы тревоги/депрессии HADS, статистически значимых различий в сравниваемых группах не отмечено: средний балл тревоги в основной группе составил $6,83 \pm 0,58$, в группе сравнения — $6,80 \pm 0,92$; средний балл депрессии — $4,30 \pm 0,35$ и $4,80 \pm 0,51$ соответственно. Клинически выраженные признаки тревоги были обнаружены у 17% больных основной группы и у 10% — группы сравнения, субклинические проявления тревоги — у 23% и 40% больных соответственно. Вместе с тем у 60% больных основной группы и 50% группы сравнения, несмотря на описанные выше жалобы, результаты оценки по шкале тревоги HADS не превышали значений нормы. У 23% больных основной группы и 30% больных группы сравнения обнаружены субклинические депрессивные расстройства. У 67% больных основной группы и 70% группы сравнения результаты тестирования по шкале депрессии HADS не превышали уровень нормальных.

У всех респондентов определялись когнитивные нарушения, которые служили одним из поводов для обращения за медицинской помощью. В ряде случаев (20%) расстройств памяти носили характер легкого когнитивного снижения. В большинстве (77% в основной группе и 90% в группе сравнения) случаев КН достигали степени умеренных. Деменции ни у кого из обследованных больных выявлено не было. Статистически значимых различий в сравниваемых группах не замечено: средний балл MoCA-теста в основной группе составил $24,67 \pm 0,25$, в группе сравнения — $24,30 \pm 0,26$ (табл. 1).

Результат анализа балльной оценки субъективных характеристик сна по LSEQ до начала лечения показал наличие значимых нарушения сна у всех больных обеих групп. При более детальном анализе до начала терапии статистически достоверных различий в сравниваемых группах не отмечено (табл. 1).

При оценке неврологического статуса ни у кого из пациентов не было обнаружено клинически значимых нарушений нервной системы.

Результаты, полученные при исследовании биомаркеров, подтвердили мнение исследователей о том, что начальные стадии ХИГМ связаны с активностью атеросклеротического процесса в рамках теории воспалительного генеза ХЦВБ в виде повышения уровня СРБ, который в обеих группах оказался достоверно выше (до 2,4 раза), чем у здоровых лиц. Высокий уровень СРБ коррелировал с повышенным содержанием МСР-1. Это дает основание полагать, что выявленные биохимические признаки поражения сосудистого русла или активации клеточных механизмов иммунного ответа опосредованы фагоцитами. Как известно, МСР-1 играет ведущую роль в формировании воспалительных инфильтратов на уровне стенок артерий при атеросклерозе. Следствием активации воспалительных процессов на уровне эндотелиальной выстилки является развитие ЭД.

По результатам исследования ЕТ 1 оказалось, что у больных ХИГМ до начала лечения уровень ЕТ 1 был статистически значимо увеличен, то есть имелись достоверные признаки ЭД.

Установлено, что специфические механизмы адаптации, которые происходят на клеточном, органном и системном уровнях в разные стадии ХИГМ, несколько отличаются друг от друга. Так, в условиях длительно существующей церебральной гипоксии (поздние стадии ХИГМ) уровень VEGF уменьшается. Ингибирование активности VEGF индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что снижает образование новых сосудистых коллатералей, усугубляя церебральную ишемию [30, 31] и формируя «порочный круг».

Вместе с тем начальный период формирования ХИГМ развивается на фоне незначительного нарастания уровня VEGF. Другими словами, при развитии ЭД изменяется баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов. При этом нарастание VEGF в плазме крови можно считать следствием активации эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК). Поступившие в кровоток ЭПК мигрируют в зону повреждения сосудистого эндотелия, накапливаются в ней и дифференцируются в эндотелиоциты. Сеть создаваемых эндотелиальных клеток в дальнейшем служит каркасом для ангиогенеза. Формирующиеся новые кровеносные сосуды хрупкие и склонны к разрыву. Их структурная незрелость приводит к неполноценному построению коллатералей и формированию участков ишемии головного мозга, что еще больше усугубляет гипоксию. По-видимому, данные процессы становятся на начальных стадиях ХИГМ основной причиной, приводящей к прогрессированию церебральной ангиопатии. Кроме того, указанные механизмы активируют нейродегенеративные процессы с участием глиальных клеток головного мозга. Подтверждением этого явилось статистически значимое повышение уровня белка S100 в крови у больных обеих групп. Выявленные изменения уровня биомаркеров на ранних стадиях ХИГМ подтверждает связь процесса деэндотелизации сосудов и активации ангиогенеза с дегенерацией микроглии и с последующим нейроаутоиммунным каскадом, приводящим к формированию нейродегенеративных процессов в головном мозге (табл. 2).

В результате проведенного курса терапии больные обеих групп отмечали клиническое улучшение, что нашло отражение в результатах обследования. В обеих группах при оценке жалоб с использованием ВАШ оказалось, что выраженность симптомов спустя 12 недель от начала лечения статистически значимо уменьшилась ($p < 0,05$). Наиболее существенно регрессировали общая слабость (в группе 1 — с $5,10 \pm 0,35$ до $1,10 \pm 0,25$ балла, в группе 2 — с $4,70 \pm 0,54$ до $1,20 \pm 0,49$ балла), головная боль (с $4,88 \pm 0,41$ до $1,60 \pm 0,32$, с $6,45 \pm 0,49$ до $2,70 \pm 0,34$ балла соответственно) и чувство тревоги (с $5,15 \pm 0,31$ до $1,77 \pm 0,21$, с $4,20 \pm 0,68$ до $1,10 \pm 0,23$ балла соответственно).

Через 12 недель от начала терапии значительно уменьшилось число пациентов, предъявлявших соматизированные жалобы,

напряженность и ангедонию. Средний балл тревоги по HADS в основной группе снизился с $6,83 \pm 0,58$ до $2,97 \pm 0,37$, в группе сравнения — с $6,80 \pm 0,92$ до $3,20 \pm 0,39$; средний балл депрессии — с $4,30 \pm 0,35$ до $2,00 \pm 0,30$ /с $4,80 \pm 0,51$ до $3,10 \pm 0,62$ соответственно. Снижение уровня тревоги и депрессии по сравнению с исходными значениями на фоне лечения было статистически значимым в обеих группах ($p < 0,05$).

Заслуживает внимания динамика КН на фоне лечения Дивазой. По истечении 12 недель терапии в обеих группах отмечено улучшение когнитивных функций. В контрольной группе изменилось соотношение числа пациентов, познавательные функции которых оценивали как норму, или легкие КН (≥ 26 баллов), или умеренные КН. При добавлении к лечению Дивазы эти изменения становились статистически значимыми ($p < 0,05$): произошло увеличение доли пациентов с легкими когнитивными нарушениями за счет уменьшения количества больных с умеренными когнитивными нарушениями. Различия средних показателей MoCA-теста в сравниваемых группах по окончании 12 недель лечения были статистически значимыми, при этом в 1-й группе улучшение когнитивных функций, согласно оценке средних значений, было статистически значимым (с $24,67 \pm 0,25$ до $26,30 \pm 0,15$ балла) ($p < 0,05$), а во 2-й группе не достигало такого уровня (с $24,30 \pm 0,26$ до $25,30 \pm 0,40$ балла).

На фоне терапии Дивазой отмечено восстановление ночного сна у большинства пациентов. По данным анализа балльной оценки субъективных характеристик сна по LSEQ через 12 недель лечения значимые нарушения сна сохранились лишь у незначительной (17%) части больных основной группы, но по-прежнему были актуальными для 40% пациентов группы сравнения. При более детальном анализе доказаны статистически значимые различия в сравниваемых группах ($p < 0,05$): в основной группе среднее значение такого параметра, как «трудность засыпания» (GTS), статистически значимо улучшилось с $54,47 \pm 2,31$ до $89,23 \pm 1,61$ балла, в группе контроля изменения не достигали уровня статистической значимости (с $49,40 \pm 2,13$ до $75,30 \pm 2,08$ балла). Аналогичная динамика выявлена при анализе других параметров (табл. 1).

Анализ результатов по шкале CGI подтвердил терапевтическую эффективность Дивазы. Динамика состояния всех больных к концу лечения была положительной, степень «выраженное улучшение» достигнута у 70% больных 1-й группы и 40% в группе 2; степень «умеренное улучшение» — у 30% пациентов в каждой из групп; степень «минимальное улучшение» — только у 30% пациентов группы контроля. Ни у одного из пациентов не было констатировано «ухудшение состояния».

Особо следует отметить хорошую переносимость Дивазы. Нежелательные явления (НЯ) за период 12 недель были отмечены лишь у 2 пациентов. При этом связь с приемом препарата сомнительна. НЯ проявлялись аллергическими реакциями, которые регрессировали самопроизвольно и не потребовали назначения дополнительных лекарственных средств или отмены препарата. Никто из пациентов не был исключен из исследования.

Заслуживает внимания информация об одинаковой клинической эффективности препарата в разных возрастных группах, что было подтверждено в результате сравнительного анализа описанных выше данных в трех возрастных группах: от 35 до 44 лет, от 45 до 50 лет и от 51 до 60 лет. Интересно, что статистически значимые различия средних величин некоторых исследуемых показателей в группах лиц от 35 до 44 лет и от 51 до 60 лет после лечения с использованием Дивазы максимально приблизились к норме: до лечения различия значений оценки жалоб по ВАШ

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат с оригинальным механизмом действия для лечения хронических нарушений мозгового кровообращения

- Улучшает когнитивные функции
- Снижает выраженность физической и психической астении
- Уменьшает проявления эмоциональной лабильности, тревоги
- Снижает интенсивность головной боли и головокружения



Рекомендованная схема приема:

Утро День Вечер = 3-6 месяцев

РУ ЛСР-006646/10-090710
 ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
 127473; Россия, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9
 Телефон/факс: +7 (495) 684-4333
www.materiamedica.ru



на снижение памяти составили $2,80 \pm 0,64$ и $4,95 \pm 0,66$ балла, на тревогу — $4,00 \pm 0,29$ и $5,25 \pm 0,31$ балла, суммарного показателя — $25,45 \pm 1,39$ и $32,35 \pm 1,74$ балла, результатов MoCA-теста — $25,27 \pm 0,41$ и $24,50 \pm 0,17$ балла, что было статистически значимым. По окончании лечения Дивазой в указанных возрастных подгруппах средние значения жалоб на снижение памяти снизились до $0,70 \pm 0,42$ и $1,30 \pm 0,42$, на тревогу — до $1,40 \pm 0,22$ и $1,90 \pm 0,41$, суммарного показателя выраженности жалоб (по ВАШ) — до $8,80 \pm 1,52$ и $10,10 \pm 2,77$, средние значения MoCA-теста увеличились до $26,18 \pm 0,32$ и $25,80 \pm 0,33$. Таким образом, клиническое улучшение на фоне лечения Дивазой наступает независимо от возрастного ценза пациентов.

Помимо клинического улучшения в обеих группах, динамика лабораторных маркеров у пациентов, принимавших Дивазу, дает основание полагать, что препарат относится к патогенетическим средствам терапии ХИГМ, влияя не только на клиническую картину заболевания, но и на молекулярные звенья формирования ХИГМ.

На фоне приема Дивазы отмечено статистически значимое снижение до нормальных значений уровня СРБ и МСР-1, что отражает регулирующее влияние Дивазы на интенсивность воспалительного процесса сосудистой стенки как одного из механизмов формирования ЭД. В группе больных, получавших Дивазу, содержание ET 1 приблизилось к нормальной величине, тогда как в группе сравнения статистически значимо повысилось, что говорит о прогрессировании ХИГМ на фоне приема базисных препаратов. Концентрация VEGF в плазме после лечения Дивазой у пациентов с начальными признаками ХИГМ уменьшилась на 9,3% от начальной величины и максимально приблизилась к норме, что отражает нормализующее влияние препарата на ангиогенез. У пациентов группы сравнения уровень VEGF в плазме снижался статистически значимо, что свидетельствует о признаках прогрессирующей церебральной ишемии.

Представленные изменения показателей подтверждают противоишемическое действие Дивазы. Препарат оказывает активирующее действие на процессы эндотелизации сосудистого русла и ангиогенеза. Это приводит к увеличению ремоделирования сосудистого русла, предотвращает развитие церебральной ангиопатии и активацию нейродегенеративных процессов. Так, у больных после лечения Дивазой уровень P S100 снизился на 31,3% ($p < 0,05$), у больных группы сравнения — на 4,9%. Таким образом, статистически достоверное уменьшение количества белка S100 в основной группе до нормальных величин приводит к замедлению нейродегенеративных процессов (табл. 2).

Полученные результаты дают основание полагать, что на начальных стадиях ХИГМ прием Дивазы способствует уменьшению активности процессов дисфункции и деструкции эндотелия, замедлению прогрессирования нейродегенерации.

Заключение

В поражении церебральных артерий участвует нарастание экспрессии эндотелиальных вазомоторных факторов и нарушение сократительной способности их гладкомышечных клеток. Это приводит к изменению кровотока одновременно в ряде участков мозга с дисрегуляцией в них локальных метаболических процессов. То есть основным компонентом ишемического микрососудистого поражения головного мозга становится нарушение капиллярного кровотока, венозного оттока по венулам и артериального притока по артериолам и мелким пенетрирующим артериям мозга. Персистирующая ишемия церебральной ткани активирует молекулярно-генетический каскад и иници-

рует формирование нейродегенеративных процессов в веществе мозга, связанных с поражением микроглии. Применение Дивазы для коррекции неврологических нарушений у больных с начальными проявлениями ХИГМ приводит не только к клиническому улучшению, но и к нормализации биомаркеров церебральной ишемии, эндотелиальной дисфункции, воспаления, ангиогенеза и процессов нейродегенерации.

Выводы

1. После 12 недель приема Дивазы наблюдалось клиническое улучшение и достоверный регресс таких симптомов ХИГМ, как слабость, головная боль, тревога (по шкале ВАШ), нарушения сна.
2. На фоне приема Дивазы произошло достоверное улучшение когнитивных функций за счет увеличения доли пациентов с легкими когнитивными нарушениями и уменьшения доли больных с умеренными когнитивными нарушениями.
3. Назначение Дивазы позволяет восстановить ночной сон и существенно улучшить качество сна у пациентов с ХИГМ.
4. Применение Дивазы в комплексной терапии ХИГМ не только значимо улучшает клинические симптомы, беспокоящие пациента, но и влияет на воспалительные процессы в сосудистой стенке, активацию коллатерального кровообращения и препятствует нейродегенерации.
5. Следует отметить, что в период приема Дивазы ни у кого из пациентов, получавших курсовое лечение препаратом Диваза, не отмечено признаков седативного и миорелаксантного действия, также как проявлений пристрастия или привыкания к препарату. ■

Литература

1. *Iskesen I., Kurdal A. T., Yilmaz, Cerrahoglu M., Sirin B. H.* Sleep disturbances after cardiac surgery with or without elevated S100 B levels // *Acta Cardiologica*. 2009; 64 (6): 741–746. DOI: 10.2143/AC.64.6.2044737.
2. *Carroll J. E., Seeman T. E., Olmstead R., Melendez G., Sadakane R., Bootzin R., Nicassio P., Irwin M. R.* Improved sleep quality in older adults with insomnia reduces biomarkers of disease risk: Pilot results from a randomized controlled comparative efficacy trial // *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 55, 184–192. DOI: org/10.1016/j.psyneuen.2015.02.010.
3. *Irwin M. R., Olmstead R., Carrillo C., Sadeghi N., Breen E. C., Witaranta T., Yokomizo M., Lavretsky H., Carroll J. E., Motivala S. J., Bootzin R., Nicassio P.* Cognitive Behavioral Therapy vs. Tai Chi for Late Life Insomnia and Inflammatory Risk: A Randomized Controlled Comparative Efficacy Trial // *SLEEP*. 2014; 37 (9): 1543–1552. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.01.010.
4. *Floam S., Simpson N., Nemeth E., Scott-Sutherland J., Gautam S., Haack M.* Sleep characteristics as predictor variables of stress systems markers in insomnia disorder // *Journal of Sleep Research*. 2015, 24 (3): 296–304. DOI: 10.1111/jsr.12259.
5. *Hall M. H., Smagula S. F., Boudreau R. M., Ayonayon H. N., Goldman S. E., Harris T. B., Naydeck B. L., Rubin S. M., Samuelsson L., Satterfield S., Stone K. L., Visser M., Newman A. B.* Association between Sleep Duration and Mortality Is Mediated by Markers of Inflammation and Health in Older Adults: The Health, Aging and Body Composition Study // *Sleep*. 2015; 38 (2): 189–195. DOI: 10.5665/sleep.4394.
6. *Van Rossum I. A., Vos S., Handels R., Visser P. J.* Biomarkers as Predictors for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer-Type Dementia: Implications for Trial Design // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010; 20: 881–891. DOI 10.3233/JAD-2010-091606.
7. *Forlenza Orestes V., Diniz Breno S., Teixeira Antonio L., Stella Florindo, Gattaz Wagner.* Mild cognitive impairment (part 2): biological markers for diagnosis and prediction of dementia in Alzheimer's disease // *Rev. Bras. Psiquiatr.* [Internet]. 2013; 35 (3): 284–294. DOI: 10.1590/1516-4446-2012-3505.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.