

УДК 616.831-002:616.12-008.331.1-085.2

ТРОФИМОВ В.И.¹, МИНЕЕВ В.Н.¹, БРУЧКУС Е.А.¹, ЗИНАКОВА М.К.¹, ЩЕННИКОВА С.В.²¹СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург²ООО «Герофарм», Москва, Россия

РОЛЬ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Резюме. В статье рассматривается эффективность действия комплекса водорастворимых полипептидных фракций в терапии гипертонической энцефалопатии.

Хорошо известно, что длительно существующая, особенно неконтролируемая, артериальная гипертензия обуславливает в связи с хроническим нарушением кровообращения в мозге развитие гипертонической энцефалопатии. При этом при отсутствии лечения закономерно присоединяется атеросклероз мозговых артерий, что способствует дальнейшему ухудшению кровоснабжения головного мозга и прогрессированию гипертонической энцефалопатии.

Гипертоническая энцефалопатия — это распространенное состояние, которое является важнейшей медико-социальной проблемой с учетом того, что оно приводит к различным неврологическим, психоэмоциональным и когнитивным нарушениям, вследствие этого больные теряют способность к труду и социальной адаптации, становятся зависимыми от окружающих.

Задача врача, как невролога, так и терапевта, кардиолога, семейного врача, — оказать профилактическое воздействие на развитие гипертонической энцефалопатии или замедлить темп ее прогрессирования. Особое место занимают вопросы сохранения трудоспособности, качества жизни, профилактики и лечения когнитивных нарушений. В связи с этим привлекают внимание препараты с нейропротекторным влиянием, среди которых важное место занимает отечественный комплекс водорастворимых полипептидных фракций.

К настоящему времени накопилось достаточно много убедительной информации об эффективности комплекса водорастворимых полипептидных фракций — препарата, разработанного в Военно-медицинской академии. Наиболее полные результаты клинических исследований ведущих отечественных ученых по применению комплекса водорастворимых полипептидных фракций в неврологической практике представлены в сборнике научных статей под редакцией действительного члена РАМН профессора А.А. Скоромца и профессора М.М. Дьяконова [1]. Что касается интернистов, то в их практике комплекс водорастворимых полипептидных фракций применяется гораздо реже, хотя проблема гипертонической энцефалопатии по понятным причинам является междисциплинарной

[2]. Именно это обстоятельство определило интерес интернистов к проблемам, связанным с лечением такого распространенного состояния, как гипертоническая энцефалопатия у больных с АГ.

Цель исследования: оценка эффективности комплекса водорастворимых полипептидных фракций за 10-дневный период применения по показателям психометрических тестов у больных с гипертонической энцефалопатией.

Материалы и методы

Тип исследования — открытое сравнительно-контролируемое исследование. Общее количество больных гипертонической болезнью, находящихся на лечении в кардиологическом отделении, — 79 человек, из них 51 человек — основная группа (пациенты, принимающие комплекс водорастворимых полипептидных фракций 10 мг, — 21 человек, пациенты, принимающие комплекс водорастворимых полипептидных фракций 20 мг, — 30 человек). Курс лечения — 10 дней.

Больные контрольной группы (28 человек) не получали комплекс водорастворимых полипептидных фракций и другие ноотропные препараты.

Критерии включения: пациенты с гипертонической болезнью и признаками гипертонической энцефалопатии; мужчины и женщины в возрасте от 50 до 70 лет; пациенты на протяжении всего исследования и на протяжении одного месяца до включения в исследование получали стандартную терапию гипертонической болезни в неизменных дозах; пациенты, способные заполнять психометрические анкеты, шкалы, опросники и, по мнению исследователя, способные пройти весь период исследования.

Критерии исключения: пациенты со стенозирующим атеросклерозом сонных и позвоночных артерий; пациенты с сердечной недостаточностью IV функционального класса; пациенты с постоянной

© Трофимов В.И., Минеев В.Н., Бручкус Е.А., Зинакова М.К., Щенникова С.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

формой мерцательной аритмии; пациенты с сахарным диабетом; пациенты с хроническим алкоголизмом.

Методы исследования включали: оценку неврологического статуса консультантом-неврологом, проведение тестирования с помощью психометрических шкал: оценки качества жизни при помощи стандартизированного опросника САН, применение опросников Спилберга для выявления тревоги и депрессии, тест связи чисел.

Клиническое обследование включало: сбор анамнеза, объективное обследование, оценку индекса массы тела (ИМТ), лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования (билирубин общий, непрямо́й, прямо́й; АЛТ, калий, натрий, глюкоза, креатинин, общий белок, холестерин общий, у отдельных больных — липидограмма с определением коэффициента атерогенности). Проводили ЭКГ-исследование.

Все пациенты осматривались неврологом, который принимал решение о включении в терапию комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Для статистической обработки полученных данных применяли компьютерную программу SPSS (Statistical Package for the Social Science) [3].

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы обследованных больных существенно ($p > 0,05$) не отличались по возрасту, полу, ИМТ, а также по стадиям гипертонической болезни, функциональным классам ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности, а также по комплексной стандартной терапии.

Во всех обследованных группах больных (контрольной и основных) за 10-дневный период наблюдения в клинике отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение симптоматики как со стороны субъективных общемозговых симптомов (головная боль, головокружение, общая слабость, мелькание мушек перед глазами, шаткость походки, снижение памяти), так и со стороны основных показателей гемодинамики (снижение систолического и диастолического давления, а также уменьшение частоты пульса, за исключением больных, получающих 10 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций). Несомненно, что

Таблица 1. Эффективность комплекса водорастворимых полипептидных фракций за 10-дневный период по показателям психометрических тестов

Показатели психометрических тестов			Визит 1	Визит 2	Значение p	Значение p (критерий Вилкоксона)
Тест САН (баллы)	Самочувствие	Контрольная группа (n = 28)	46,250 ± 2,058	48,390 ± 2,070	0,316	0,387
		10 мг (n = 21)	38,520 ± 3,408	40,900 ± 3,771	0,288	0,157
		20 мг (n = 30)	44,530 ± 2,433	52,200 ± 2,309	0,001	0,001
	Активность	Контрольная группа (n = 28)	48,610 ± 1,605	47,820 ± 2,408	0,655	0,797
		10 мг (n = 21)	43,570 ± 3,444	43,520 ± 2,824	0,983	0,615
		20 мг (n = 30)	47,700 ± 1,891	49,030 ± 2,071	0,328	0,452
	Настроение	Контрольная группа (n = 28)	50,860 ± 1,870	51,640 ± 1,916	0,685	0,939
		10 мг (n = 21)	44,900 ± 3,523	46,190 ± 3,282	0,521	0,219
		20 мг (n = 30)	51,770 ± 2,015	35,000 ± 2,313	0,138	0,024
Тест Спилберга (баллы)	Личностная тревожность	Контрольная группа (n = 28)	35,540 ± 0,896	34,250 ± 0,993	0,226	0,235
		10 мг (n = 21)	36,380 ± 1,054	34,520 ± 0,885	0,087	0,092
		20 мг (n = 30)	35,200 ± 0,935	34,230 ± 0,841	0,277	0,317
	Ситуационная тревожность	Контрольная группа (n = 28)	31,320 ± 1,862	29,930 ± 1,927	0,552	0,580
		10 мг (n = 21)	29,810 ± 2,015	30,570 ± 2,050	0,727	0,304
		20 мг (n = 30)	32,300 ± 1,486	29,900 ± 1,212	0,059	0,029
Шкала Цунга (баллы)	Контрольная группа (n = 28)	39,790 ± 1,649	38,750 ± 1,599	0,379	0,453	
	10 мг (n = 21)	42,100 ± 2,090	40,570 ± 1,808	0,315	0,338	
	20 мг (n = 30)	42,030 ± 1,626	41,400 ± 1,563	0,588	0,524	
Тест связи чисел (с)	Контрольная группа (n = 28)	55,140 ± 5,500	46,110 ± 5,286	0,005	0,003	
	10 мг (n = 21)	62,600 ± 8,406	51,550 ± 8,005	0,004	0,002	
	20 мг (n = 30)	62,100 ± 6,167	59,900 ± 6,632	0,001	0,191	

подобный результат отражает эффективность стандартного лечения в специализированной клинике (кардиологическом отделении), направленного на устранение тех жалоб, которые больные предъявляли на момент поступления.

В табл. 1 представлены данные по эффективности комплекса водорастворимых полипептидных фракций за 10-дневный период по показателям психометрических тестов. Из таблицы видно, что ко второму визиту отмечается статистически достоверное улучшение самочувствия (тест САН) только у больных, получающих 20 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций, причем только у этих больных по шкале «Самочувствие» достигнута высокая оценка (> 50).

Достоверное улучшение концентрации внимания (тест связи чисел) ко второму визиту отмечается во всех обследованных группах.

Что касается теста Спилбергера, то в целом отмечается некоторое уменьшение тревожности во всех обследованных группах, наиболее существенное в группе больных, получающих 20 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций (ситуационная тревожность, $p = 0,059$), а также в группе больных, получающих 10 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций (личностная тревожность, $p = 0,087$), но указанное уменьшение тревожности не достигает должного уровня статистической значимости.

В связи с этим, принимая во внимание тот факт, что в биомедицинских исследованиях часто наблюдается отклонение от нормального распределения, нами было решено применить к анализу указанных параметров непараметрические методы (критерий Wilcoxon), которые позволяют исследовать данные без каких-либо допущений о характере распределения переменных (табл. 1).

Анализ показателей психометрических тестов с помощью критерия Wilcoxon подтвердил эффективность комплекса водорастворимых полипептидных фракций ко второму визиту по показателю самочувствия (тест САН) у больных, получающих 20 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций, а также позволил показать эффективность препарата только в дозе 20 мг по показателю настроения (тест САН). Что касается ситуационной тревожности, то эффективность комплекса водорастворимых полипептидных фракций по отношению к этому показателю достоверно подтвердилась только в группе больных, получающих 20 мг препарата.

Интересно, что как с помощью параметрических, так и непараметрических критериев не удалось показать достоверного снижения депрессии (отмечается лишь некоторая тенденция к ее снижению). Подчеркнем, что средние значения шкалы Цунга лежат в нормальных пределах (25–49 баллов).

В целом при анализе корреляционных связей изучаемых психометрических показателей имеются достоверные связи между собственно различными параметрами психометрических исследований во

всех обследованных группах, что вполне понятно с учетом интегративности функционирования головного мозга.

Что касается корреляционных связей между параметрами психометрических исследований и клиническими показателями на фоне применения комплекса водорастворимых полипептидных фракций, то представляют интерес следующие связи.

Во-первых, несомненный интерес имеет факт отсутствия корреляций с возрастом всех изучаемых психометрических показателей в группах больных, принимающих 10 и 20 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций, в то время как в контрольной группе больных подобная высокодостоверная связь с возрастом имеется. Это касается таких показателей, как самочувствие (первый визит — $\tau = -0,282$, $p = 0,038$; второй визит — $\tau = -0,556$, $p = 0,038$), активность (первый визит — $\tau = -0,336$, $p = 0,014$; второй визит — $\tau = -0,547$, $p < 0,001$), настроение (второй визит — $\tau = -0,546$, $p < 0,001$) (тест САН), и показателей, характеризующих наличие и выраженность депрессии (шкала Цунга) (первый визит — $\tau = 0,286$, $p = 0,036$; второй визит — $\tau = 0,525$, $p < 0,001$), показателей концентрации внимания (тест связи чисел) (первый визит — $\tau = 0,525$, $p < 0,001$; второй визит — $\tau = 0,537$, $p < 0,001$). При этом обратим внимание на то, что выявлен обратный (отрицательный) характер корреляционных связей в первом случае и прямой (положительный) — во втором.

Убедительных объяснений этому интересному феномену (отсутствие корреляционной связи психометрических показателей с возрастом у больных, принимающих комплекс водорастворимых полипептидных фракций) пока нет. В этом феномене может скрываться подлинно протективное, в частности нейропротективное, действие препарата на функции головного мозга.

Еще один возможный сходный протективный эффект комплекса водорастворимых полипептидных фракций выявлен при корреляционном анализе. Обращает на себя внимание тот факт, что если наличие и выраженность хронической сердечной недостаточности (ХСН) (важный фактор повреждения мозга при гипертонической энцефалопатии) тесно коррелируют с параметрами психометрических исследований в контрольной группе, то в группах больных, получающих 10 и 20 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций, подобные связи не обнаруживаются. Так, в контрольной группе выраженность ХСН достоверно коррелирует как с самочувствием (второй визит — $\tau = -0,506$, $p = 0,001$), активностью (второй визит — $\tau = -0,424$, $p = 0,005$) и настроением (второй визит — $\tau = -0,382$, $p = 0,011$) (тест САН), так и с показателями, характеризующими наличие и выраженность депрессии (шкала Цунга) (второй визит — $\tau = 0,448$, $p = 0,003$), и показателями концентрации внимания (тест связи чисел) (первый визит — $\tau = 0,419$, $p = 0,005$; второй визит — $\tau = 0,369$, $p < 0,014$). Подчеркнем еще раз, что в группах больных, получающих 10 и 20 мг

комплекса водорастворимых полипептидных фракций, подобные связи не обнаруживаются.

Таким образом, применение комплекса водорастворимых полипептидных фракций в течение 10 дней изменило статистические взаимосвязи между психометрическими показателями и наличием и выраженностью ХСН, а также наличием гипертрофии левого желудочка. Можно было бы предположить, что при применении комплекса водорастворимых полипептидных фракций влияние ХСН как фактора повреждения мозга при гипертонической энцефалопатии становится менее значимым.

Нельзя также не отметить сходный феномен, который выявлен при анализе корреляционных связей изучаемых психометрических показателей: наличие гипертрофии левого желудочка — этого важного независимого предиктора неблагоприятного прогноза течения артериальной гипертензии. Сущность этого феномена в данном случае также состоит в том, что в группах больных, получающих 10 и 20 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций, указанные корреляционные связи не обнаруживаются, в то время как в контрольной группе больных эти связи наблюдаются, причем с психометрическими показателями, оцененными на фоне применения комплекса водорастворимых полипептидных фракций на втором визите (с показателем активности (тест САН) (второй визит — $\tau = -0,337$, $p = 0,038$); с показателем ситуационной тревожности (второй визит — $\tau = 0,333$, $p = 0,04$)).

Обращают также на себя внимание корреляционные связи между параметрами психометрических исследований и показателями лабораторного исследования, в частности рядом гематологических показателей. Некоторые связи представляют несомненный интерес с точки зрения дополнительных механизмов, лежащих в основе формирования нейрорепсихологических нарушений при гипертонической энцефалопатии. Так, например, любопытна выявленная обратная корреляционная связь между количеством лейкоцитов периферической крови и таким параметром психометрических исследований (тест САН), как настроение (первый визит — $\tau = -0,164$, $p = 0,037$; второй визит — $\tau = -0,175$, $p = 0,026$).

Уместно вспомнить, что атеросклероз, сопутствующий артериальной гипертензии, в настоящее время рассматривают как хроническое воспалительное заболевание артериальной стенки. При этом лейкоцитам отводят ключевую роль в таких процессах, как возникновение и прогрессирующий рост атеросклеротической бляшки, ее повреждение, формирование внутрисосудистого тромба. Полагают поэтому, что определение количества лейкоцитов в крови может служить прогностическим критерием развития ИБС, инфаркта миокарда и его осложнений [4]. В связи с этим, вероятно, не случайно, что в группе обследованных нами больных с инсультом и/или острым инфарктом миокарда в анамнезе обнаружена достоверная прямая связь

($\tau = 0,455$, $p = 0,037$) наличия этих осложнений с количеством лейкоцитов.

Особый интерес, на наш взгляд, вызывают выявленные связи параметров психометрических исследований с таким показателем белой крови, как моноциты периферической крови.

Во-первых, следует отметить, что содержание моноцитов периферической крови положительно коррелировало со всеми параметрами теста САН при исследовании всех трех обследованных групп больных: самочувствием, активностью, настроением, а также с показателями шкалы Цунга.

Во-вторых, что наиболее важно и интересно, если в контрольной группе содержание моноцитов положительно коррелирует только с показателями самочувствия и активностью и только с их исходными показателями, оцененными на первом визите, то в группах больных, получающих комплекс водорастворимых полипептидных фракций, особенно в группе больных, получающих 20 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций, моноцитоз коррелирует со всеми показателями теста САН, оцененными, подчеркнем, ко второму визиту, то есть на фоне применения препарата.

Кроме этого, выявлена прямая корреляционная связь только в группе больных, получающих 20 мг комплекса водорастворимых полипептидных фракций, между содержанием моноцитов и личностной тревожностью, оцененной как на первом ($\tau = 0,336$, $p < 0,05$), так и на втором визите ($\tau = 0,289$, $p < 0,05$).

Что касается показателей шкалы Цунга, то выявлена достоверная обратная их корреляция с содержанием моноцитов также, подчеркнем, при оценке баллов по шкале Цунга на втором визите ($\tau = -0,333$, $p < 0,05$), то есть на фоне применения комплекса водорастворимых полипептидных фракций.

Таким образом, выявленные связи, несомненно, отражают феномен участия моноцитов в функционировании высших нервных процессов. Как известно, нервная и иммунная системы имеют некоторые общие черты в принципах функционирования, только эти системы способны распознавать и запоминать объект, то есть мозг и иммунная система — две организменные структуры, обладающие памятью. Взаимодействие между нервной и иммунной системами осуществляется с помощью растворимых медиаторов. С другой стороны, известно, что развитие иммунного ответа в ЦНС инициируется клетками эндогенного происхождения — микроглией, астроцитами, клетками эндотелия и клетками экзогенного происхождения — дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, а также клетками системы мононуклеарных фагоцитов, в том числе моноцитами.

При обсуждении выявленных корреляций параметров психометрических тестов с содержанием моноцитов еще один возможный аспект трактовки этих данных касается роли моноцитов при атеросклерозе и ассоциированной с ним артериальной гипертензии — этих важных факторов, влияющими на развитие и прогрессирование хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Известно, что третья фаза формирования атеросклеротической бляшки начинается с миграции моноцитов в стенку артерий (в 90 % случаев из периферической крови!) и образования пенных клеток. При этом тесный контакт моноцитов с элементами стенки сосуда начинается еще на более ранних стадиях атеросклероза.

Отметим также, что в ходе эволюции атеросклероза в развивающейся атероме происходит программированная гибель (апоптоз) перегруженных липидами пенных клеток с последующим выбросом большого количества протеолитических ферментов, БАВ, что создает предпосылки для формирования липидных пятен, затем полосок, а в последующем атеросклеротических бляшек. Именно в этом контексте может проявляться положительный антиапоптотический эффект комплекса водорастворимых полипептидных фракций, доказанный по отношению к нейронам и лейкоцитам [1].

Таким образом, из наиболее важных выводов исследования эффективности комплекса водорастворимых полипептидных фракций в комплексной терапии при гипертонической энцефалопатии являются следующие.

Во-первых, показана эффективность комплекса водорастворимых полипептидных фракций в дозе 20 мг по целому ряду психометрических показателей: в отношении самочувствия и настроения (тест САН), ситуационной тревожности.

Во-вторых, выявленные корреляционные связи, причем на фоне курсового применения комплекса водорастворимых полипептидных фракций и особенно в группе больных, получающих 20 мг

препарата, между психометрическими показателями и рядом клинических характеристик (наличием и выраженностью ХСН, наличием гипертрофии левого желудочка, моноцитозом периферической крови) позволяют расширить понимание участия исследуемого нейропептида в сложных механизмах регуляции, которые складываются в организме больных, страдающих гипертонической энцефалопатией.

В-третьих, важным выводом является отсутствие побочных эффектов и нежелательных явлений при применении комплекса водорастворимых полипептидных фракций в обеих дозах.

В заключение отметим, что полученные данные подчеркивают важность нейропротекции в терапии гипертонической энцефалопатии, а комплекс водорастворимых полипептидных фракций как отечественный нейропротекторный препарат может с успехом применяться в повседневной лечебной работе как невролога, так и терапевта.

Список литературы

1. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. — СПб.: Наука, 2007. — 200 с.
2. Минеев В.Н. Кортексин как отражение тенденции современной медицины к междисциплинарному подходу к совместному лечению // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2009. — № 1. — С. 70-73.
3. Наследов А.Д. SPSS: Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. — СПб.: Питер, 2005. — 416 с.
4. Кремнева Л.В. Лейкоцитоз как показатель риска ИБС и ее обострений (обзор) // Тер. архив. — 2004. — № 11. — С. 30-35.

Получено 13.04.13 □

Трофимов В.И.¹, Минеев В.Н.¹, Бручкус Е.А.¹, Зинакова М.К.¹, Щенникова С.В.²

¹СПбДМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

²ТОВ «Герофарм», Москва, Росія

РОЛЬ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ В ТЕРАПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Резюме. У статті розглядається ефективність дії комплексу водорозчинних поліпептидних фракцій у терапії гіпертонічної енцефалопатії.

Trofimov V.I.¹, Minenev V.N.¹, Bruchkus Ye.A.¹, Zinakova M.K.¹, Schennikova S.V.²

¹Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg

²Geropharm LLC, Moscow, Russia

THE ROLE OF NEUROPROTECTION IN THE TREATMENT OF HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY

Summary. The article discusses the effectiveness of the complex of water-soluble polypeptide fractions in the treatment of hypertensive encephalopathy.