

# Клинические аспекты применения Квертина в системе реабилитации больных, перенесших ишемический инсульт

В.В. Кузнецов, Н.А. Скачкова

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

**Резюме.** В работе представлены результаты комплексного анализа влияния курсового приема Квертина на функциональное состояние мозга у больных, перенесших ишемический инсульт. Установлено, что под влиянием Квертина в дозе 40 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев повышается частота и мощность альфа-ритма в отдельных областях пораженного и интактного полушарий, улучшается церебральная гемодинамика, повышается ЛССК в ПА и ВСА, снижается индекс периферического сопротивления в СМА и ОСА. Квертин гармонизирует межсистемные взаимосвязи мозгового кровообращения и биоэлектрической активности головного мозга, что дает основания рекомендовать включение данного препарата в фармакологическую систему реабилитации больных ишемическим инсультом.

**Ключевые слова:** функциональное состояние мозга, ишемический инсульт, Квертин.

Актуальность проблемы мозгового инсульта обусловлена высокими показателями заболеваемости и смертности. В соответствии с данными ВОЗ, распространенность инсульта продолжает неуклонно расти. В 2005 г. в мире зарегистрировано 16 млн впервые выявленных инсультов и 5,6 млн смертей вследствие инсульта, а к 2030 г. прогнозируется 30 млн инсультов [1, 14].

Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди причин первичной инвалидизации и составляет 3,2 на 10 тыс. населения. К труду возвращается только 15-20% пациентов, перенесших инсульт [3, 7]. Высокая инвалидизация инсультов определяет актуальность проблемы реабилитации.

Для разработки эффективных методов реабилитации необходимы знания о фундаментальных механизмах, определяющих функционально-морфологическое и биохимическое состояние мозга у больных инсультом.

Данные о молекулярно-биохимической структуре ишемического каскада, определяющие патогенетические механизмы формирования и течения острых и хронических сосудистых заболеваний мозга, позволили

разработать эффективные пути фармакологической коррекции патогенетических механизмов наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний — инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [16].

Пусковым механизмом ишемического каскада является энергетический дефицит, который в нейронах «включает» так называемый глутамат-кальциевый каскад, к стадии «индукции» которого относят деполяризацию мембран, нарушения активного ионного транспорта и компенсаторный избыточный выброс возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата) [2]. В миокардиоцитах ишемический каскад характеризуется уменьшением продукции креатинфосфата и АТФ, снижением рН и увеличением продукции недоокисленных продуктов в тканях. Нарушение АТФ-зависимого трансмембранного ионного транспорта — уменьшение активности таких ферментов, как Na-K-АТФазы, Са-Mg-АТФазы, приводит к накоплению внутриклеточного кальция — основного триггера конечных механизмов каскада (оксидантный стресс, дисбаланс цитокинов, локальное воспаление, микроциркуляторные клеточные реакции) [8].

© В.В. Кузнецов, Н.А. Скачкова

Таким образом, церебральная и кардиальная ишемия сопровождается активацией патобиохимических и молекулярных механизмов, обуславливающих структурно-морфологические изменения в нейронах, глии и миокардиоцитах. Эффективным стратегическим направлением коррекции острой и хронической ишемии мозга и сердца является воздействие на различные звенья ишемического каскада. В последние годы в терапии сердечно-сосудистых заболеваний большое внимание отводится препаратам с мультимодальным действием, к которым относится препарат Квертин (кверцетин).

Кверцетин имеет свойства модулятора активности различных ферментов, которые принимают участие в обмене фосфолипидов (фосфолипаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), в регуляции свободнорадикальных процессов. Кверцетин дозозависимо способствует повышению уровня оксида азота в эндотелиальных клетках, что объясняет его кардиопротекторное действие при ишемическом поражении миокарда и головного мозга. Кверцетин проявляет также антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, снижает выработку цитотоксического супероксиданиона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов, а также снижает уровень их активации [11, 13]. Имеются данные о способности кверцетина и его производных оказывать антисклеротический эффект и улучшать микроциркуляцию [9, 10, 12, 15].

**Цель работы** — комплексная оценка влияния препарата Квертин на функциональное состояние головного мозга у больных ишемическим инсультом (ИИ) в ранний восстановительный период.

## Материалы и методы

Был проведен в два этапа анализ влияния кверцетина (производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ») на функциональное состояние мозга у больных, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне (ранний реабилитационный период):

I этап — в/в капельное введение 0,5 г кверцетина (Корвитина) в течение 10 дней;

II этап — пероральный прием кверцетина (Квертина) 40 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев.

Основную когорту составляли больные от 40 до 75 лет, перенесшие ишемический инсульт.

До и после курсового приема препарата Квертин больным проводили комплексное клиничко-неврологическое и инструментальное обследование, включающее:

- анализ биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии на аппарате Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Япония);
- исследование мозгового кровотока методом ультразвукового дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных отделов магистральных артерий головы и шеи на приборе Philips EnVisor (PHILIPS).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение, ошибку среднего и статистическую значимость с помощью параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического методов ( $\chi^2$  Пирсона) [5].

## Результаты и их обсуждение

**I этап.** Результаты анализа влияния в/в введения Корвитина (0,5 г на 100 мл 0,9% NaCl № 10) у больных, перенесших ишемический инсульт, свидетельствуют о корригирующем влиянии препарата на функциональное состояние мозга и сердца. Установлено, что Корвитин у больных, перенесших ишемический инсульт, улучшает психоэмоциональные и мнестические функции, активизирует церебральное кровообращение в отдельных экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов, повышает частоту альфа-ритма, снижает патологическую мощность в диапазоне тета-ритма и гармонизирует соотношения симпатических и парасимпатических звеньев вегетативной нервной системы (С.М. Кузнецова, 2014) [17].

Принимая во внимание наличие положительного эффекта в/в введения Корвитина на функциональное состояние мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, целесообразно было проведение II этапа длительного приема Квертина в дозе 40 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев.

У больных ИИ под влиянием Квертина статистически достоверно увеличивается

мощность в диапазоне альфа-ритма в лобной области двух полушарий (рис. 1, табл. 1). Как известно, рост мощности альфа-ритма свидетельствует о повышении функциональной активности кортико-таламических структур мозга [4, 6].

У больных под влиянием Квертина отмечается снижение мощности дельта-ритма в лобной области пораженного полушария, что может рассматриваться как уменьшение патологической активности подкорковых структур в пораженном полушарии (рис. 1, табл. 2).

Квертин у больных ИИ оказывает и вазоактивное действие, характеризующееся повышением линейной систолической скорости кровотока (ЛССК) в экстракраниальных сосудах пораженного полушария — ВСА, ПА (рис. 2, табл. 3).

Об улучшении церебральной гемодинамики под влиянием Квертина свидетельствует также статистически значимое сни-

жение периферического сопротивления в отдельных экстра- и интракраниальных сосудах каротидного бассейна. Так, у больных ИИ снижается индекс пульсации — PI (индекс Гослинга) в ОСА интактного полушария и СМА пораженного полушария (рис. 3).

Анализ влияния Квертина на межсистемные взаимоотношения у больных, перенесших ИИ, был проведен по данным корреляционного анализа между показателями церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга. Установлено, что общее количество корреляционных связей между показателями ЛССК в магистральных артериях головы и мощностью в диапазоне основных ритмов ЭЭГ до лечения Квертином у больных ИИ составляло 8 и после лечения — 6. Мозаика корреляционных связей между мощностью отдельных ритмов ЭЭГ, частотой альфа-ритма и показателями ЛССК в сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов до и после

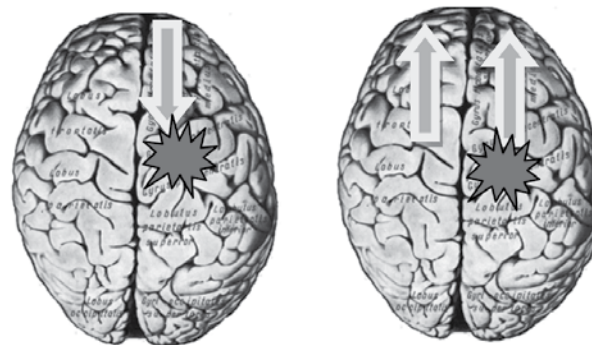
**Таблица 1** Характеристика мощности альфа1-ритма у больных ИИ до и после лечения препаратом Квертин

	Пораженное полушарие		Интактное полушарие		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Затылочная	2,93±1,95	2,82±1,75	2,59±1,57	3,16±2,21	
Центральная	1	1,73±0,85	1,74±0,50	1,95±1,12	
	2	3,10±2,08	3,11±1,86	3,10±2,03	3,31±1,97
Лобная	1	1,06±0,26	1,40±0,47	0,97±0,25	1,65±0,44*
	2	1,14±0,36	1,55±0,40	1,04±0,31	1,79±0,41*
	3	0,90±0,21	1,08±0,17	0,84±0,18	1,25±0,23
Височная	1	1,80±1,12	1,98±0,99	2,11±1,43	1,98±0,92
	2	1,54±0,91	2,60±1,48	2,91±2,06	3,06±2,18

Примечание к табл. 1-3: \* — статистически значимые различия между показателями в группах до и после курсового применения препарата Квертин.

**Таблица 2** Характеристика мощности дельта-ритма у больных ИИ до и после лечения препаратом Квертин

	Пораженное полушарие		Интактное полушарие		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Затылочная	1,11±0,17	0,98±0,19	0,71±0,07	0,81±0,17	
Центральная	1	1,07±0,08	0,98±0,09	0,84±0,06	0,88±0,27
	2	1,03±0,05	1,08±0,13	0,79±0,03	0,82±0,23
Лобная	1	0,88±0,09	0,74±0,07	0,73±0,10	0,69±0,09
	2	1,13±0,02	0,80±0,03*	0,79±0,05	0,64±0,15
	3	0,82±0,07	0,70±0,11	0,71±0,13	0,57±0,13
Височная	1	0,77±0,08	0,57±0,13	0,80±0,14	0,69±0,21
	2	0,65±0,11	0,76±0,10	0,65±0,16	0,74±0,23

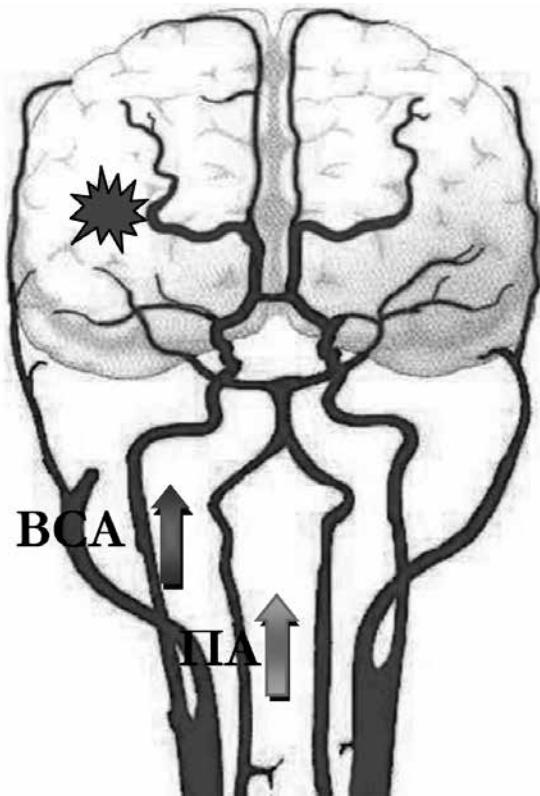


**Дельта-ритм**      **Альфа1-ритм**

**Рисунок 1** Динамика мощности дельта- и альфа1-ритма у больных ИИ под влиянием Квертина (p<0,05)

**Таблица 3** Динамика линейной систолической скорости кровотока в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов у больных, перенесших ИИ, под влиянием курсового приема препарата Квертин (см/с)

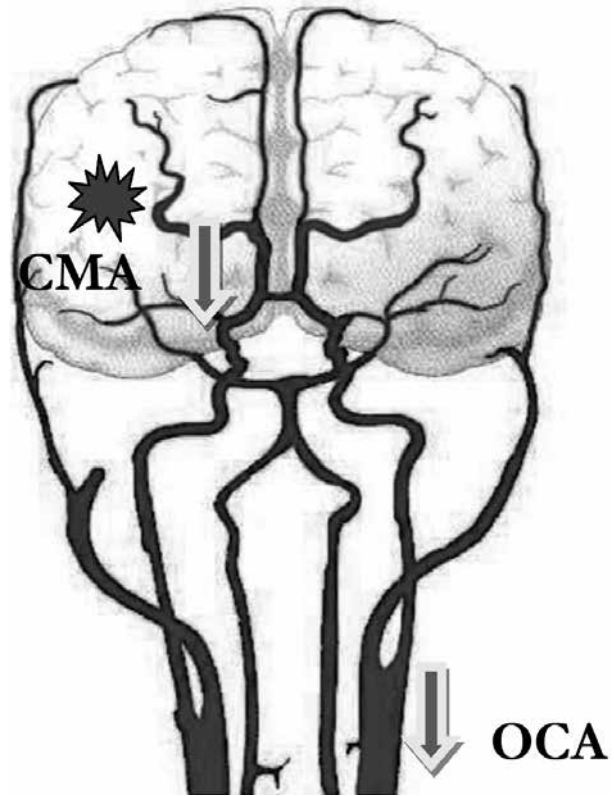
Сосуд	Полушарие	До лечения	После лечения
ОСА	интактное	71,17±5,28	76,45±4,17
	пораженное	71,17±5,35	73,95±3,97
ВСА	интактное	79,45±16,59	79,82±7,61
	пораженное	62,80±2,41	69,20±0,90*
ПА	интактное	48,15±4,10	51,37±1,65
	пораженное	39,60±1,66	48,76±2,71*
СМА	интактное		
	пораженное	91,56±12,21	95,00±7,01
ЗМА	интактное	59,10±14,72	66,06±10,49
	пораженное	60,07±6,43	62,00±6,93
ОА		57,55±4,39	64,22±3,57



**Рисунок 2** Динамика ЛССК у больных ИИ после лечения Квертином

курсового приема Квертина свидетельствует о том, что до приема препарата отрицательная корреляция отмечается между частотой альфа-ритма в двух полушариях и скоростными показателями ВСА, ЗМА, ОА, ОСА. Тип этой корреляции парадоксальный, так как увеличение ЛССК в этих сосудах сопровождается снижением частоты альфа-ритма. После курсового приема Квертина происходит количественная и качественная реорганизация структуры корреляционных связей между мозговым кровообращением и биоэлектрической активностью головного мозга.

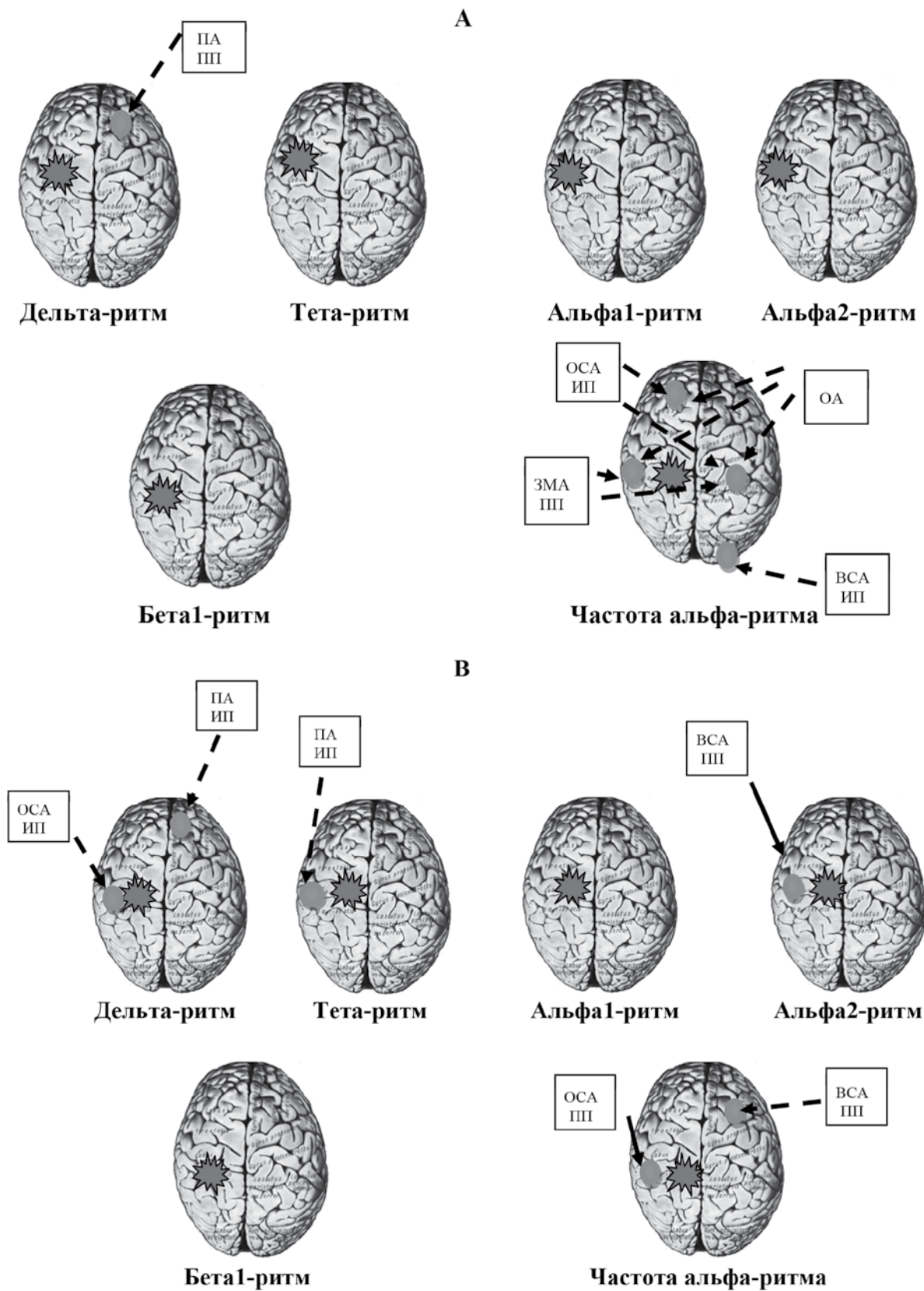
Так, у больных после курсового приема Квертина частота альфа-ритма в пораженном полушарии положительно коррелирует с ЛССК в пораженной ОСА, а частота альфа-ритма в интактном полушарии отрицательно коррелирует с ЛССК в ВСА на стороне поражения. Положительные корреляционные связи формируются между мощностью альфа2-ритма в пораженном полушарии и ЛССК в ВСА. Исходя из структур взаимосвязей, увеличение ЛССК в пораженной ОСА повышает мощность альфа2- и частоту альфа-ритма в пораженном полушарии. Иными словами, тип взаимосвязи имеет физиологическую



**Рисунок 3** Динамика индексов периферического сопротивления у больных ИИ под влиянием Квертина

направленность. Отрицательная корреляция между ЛССК в ОСА и ПА в интактном полушарии и мощностью в диапазоне дельта- и тета-ритма в пораженном полушарии также свидетельствует о физиологической адекватности этих взаимосвязей и в определенной степени может рассматриваться как проявление формирования механизмов, направленных на восстановление функциональной активности мозга у больных, перенесших ишемический инсульт (рис. 4).

Таким образом, у больных, перенесших ИИ, Квертин повышает мощность и частоту альфа-ритма, снижает мощность патологической медленной активности, улучшает мозговое кровообращение в пораженном полушарии и положительно реорганизует взаимосвязи между церебральной гемодинамикой и биоэлектрической активностью головного мозга, что свидетельствует о формировании под влиянием Квертина механизмов, активирующих функциональное состояние ЦНС. Учитывая системные и межсистемные механизмы действия Квертина, можно рекомендовать препарат к включению в фармакологическую систему реабилитации больных инсультом.



**Рисунок 4** Структура изменений статистически значимых корреляционных связей между ЛССК в сосудах каротидного и вертебробазилярного бассейнов и мощностью ритмов ЭЭГ у больных, перенесших ИИ, под влиянием Квертина (А – до лечения, В — после лечения)

Примечания: ИП — пораженное полушарие; ИП — интактное полушарие; ОСА — общая сонная артерия; ВСА — внутренняя сонная артерия; ЗМА — задняя мозговая артерия; ОА — основная артерия.

## Список использованной литературы

1. Гуляева М.В. Мультидисциплинарная модель оказания медицинской помощи пациентам с инсультом в условиях специализированного инсультного центра / М.В. Гуляева // V Международный конгресс «Нейрореабилитация», 3-4 июня 2013. — М., 2013. — С. 81-82.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 250 с.
3. Кузнецова С.М. Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт (восстановительный период) / С.М. Кузнецова. — Макаров: КЖТ «София», 2011. — 188 с.
4. Констанадов Э.А., Черемушкин Е.А. Динамика индуцированной корковой активности // Журнал высшей нервной деятельности. — 2012. — Т. 62, № 3. — С. 311-321.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
6. Русалова М.Н. Асимметрия альфа-ритма при мысленном воспроизведении эмоциональных образов // Журнал «Асимметрия». — 2014. — Т. 8, № 2. — С. 5-20.
7. Скворцова В.И. Ишемический инсульт / В.И. Скворцова, М.А. Евзельман. — Орел, 2006. — 404 с.
8. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Под ред. А.А. Мойбенко. — К.: Наукова думка, 2008. — 511 с.
9. Antioxidant capacity of albumin-bound quercetin metabolites after onion consumption in humans / K. Murota, A. Hotta, H. Ido et al. // J. Med. Invest. — 2007. — Vol. 54. — P. 370-374.
10. Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women / J.H. Moon, R. Nakata, S. Oshima et al. // Am. J. Physiol. — 2000. — Vol. 279. — P. 461-467.
11. Bioavailability and Metabolic Pharmacokinetics of Rutin and Quercetin in Rats / Chi-Yu Yang, Su-Lan Hsiu, Kuo-Ching Wen et al. // Journal of Food and Drug Analysis. — 2005. — Vol. 13, № 3. — P. 244-250.
12. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // Cell. — 2001. — Vol. 104. — P. 503-516.
13. Effect of Quercetin on the Plasma and Intracellular Concentrations of Saquinavir in Healthy Adults / R. DiCenzo, V. Frerichs, P. Larppanichpoonphol, L. Predko, A. Chen, R. Reichman, M. Morris // Pharmacotherapy. — 2006. — Vol. 26, № 9. — P. 1255-1261.
14. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke // Semin. Neurol. — 2018. — Vol. 38 (2). — P. 208-211.
15. Terao J. Dietary Flavonoids as Antioxidants / T. Yoshikawa: Food Factors for Health Promotion // Forum Nutr. Basel. — 2009. — Vol. 61. — P. 87-94.
16. Bangalore S., Gong Y., Cooper-DeHoff R.M. et al. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendations for blood pressure targets revisited: Results from the INVEST study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — Vol. 64. — P. 784-793
17. Кузнецова С.М. Клинические аспекты применения кверцетина у больных, перенесших ишемический инсульт / С.М. Кузнецова, М.С. Егорова, А.Г. Скрипченко // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. — 2014. — № 3. — С. 34-40.

Надійшла до редакції 03.04.2019

## CLINICAL ASPECTS OF KVERTIN IMPLICATION IN PATIENTS' SYSTEM REHABILITATION WHO UNDERWENT ISCHEMIC STROKE

V.V. Kuznetsov, N.A. Skachkova

### Abstract

The work presents results of complex analysis of Kvertin treatment influence on the functional state of patients' brain which underwent ischemic stroke. It is identified that the influence of Kvertin in a dose of 40 mg 3 times a day during 3 months increases frequency and power of alpha-2 wave in the separate sections of damaged and intact hemisphere, improves cerebral hemodynamics, increases linear systolic blood flow velocity in vertebral artery and internal carotid artery, decreases index of peripheral resistance in medial cerebral artery. Kvertin harmonizes intersystem relations of brain blood circulation and bioelectrical brain activity which provides reasons to recommend inclusion of the medication into pharmacological system of patients' rehabilitation who underwent ischemic stroke.

**Keywords:** functional state of brain, ischemic stroke, Kvertin.