



УДК 616.831:615.225-08.831:615.225-08

Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Забродина Л.П.

Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, Харьков, Украина

Mishchenko T., Mishchenko V., Zabrodina L.

Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Элфунат в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Elfunat in therapy for patients with dyscirculatory encephalopathy

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата Элфунат инъекционной формы у пациентов с ДЭ гипертонического и/или атеросклеротического генеза. Было обследовано 30 пациентов в возрасте 50–68 лет, которые получали препарат Элфунат в дозе 100 мг 2 раза в сутки внутривенно струйно или внутривенно капельно в течение 14 дней, а затем при дальнейшем его приеме в дозе 100 мг один раз в сутки внутримышечно в течение 14 дней. Оценка эффективности проводилась до и после лечения на основании клинико-неврологических, психодиагностических и ЭЭГ-исследований.

Проведенные исследования показали, что препарат Элфунат позитивно влияет на состояние эмоциональной сферы и снижает выраженность проявлений астенического синдрома у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, улучшает когнитивную продуктивность, процессы кратковременной и долговременной памяти, повышает концентрацию внимания и работоспособность.

Препарат Элфунат оказывает активирующее влияние на функциональное состояние мозга, обеспечивая реализацию его интегративных функций. Также препарат Элфунат показал свою эффективность и хорошую переносимость при лечении дисциркуляторной энцефалопатии и может быть рекомендован в арсенал врачей-практиков.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, Элфунат, когнитивные нарушения, гипертоническая болезнь, церебральный атеросклероз.

Abstract

The aim of the investigation was an assessment of efficacy and safety of Elfunat in the form of injections for patients with dyscirculatory encephalopathy of hypertensive and/or atherosclerotic genesis. Thirty patients (age from 50 to 68 years old) were examined. The patients obtained Elfunat in the dose 100 mg BID i/v push or i/v drop for 14 days, and then 100 mg QD intramuscular for 14 days. The potency assignment was performed before and after the treatment on the base of clinical-neurological, psychodiagnostic and EEG examinations.

The investigations demonstrated that Elfunat had a positive impact on the emotional sphere conditions and diminished manifestations of asthenic syndrome in patients with dyscirculatory encephalopathy, improved cognitive productivity, processes of short- and long-term memory, concentration, and ability to work.

Elfunat had an activating influence on brain functional conditions, providing realization of its integrative functions. Elfunat showed also its efficacy and good tolerability in dyscirculatory encephalopathy treatment and therefore might be recommended for usage in a routine medical practice.

Keywords: dyscirculatory encephalopathy, Elfunat, cognitive impairments, hypertension disease, cerebral atherosclerosis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) определяет значительная частота их распространенности, большой процент инвалидизации и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, удельный вес распространенности и заболеваемости ЦВЗ в структуре всех заболеваний составляет 24,3% и 6,8% соответственно, а ежегодная смертность от них занимает до 30% всех случаев смерти. В Украине, согласно официальной статистике МЗ Украины, в 2016 г. зарегистрировано 2 528 013 пациентов с различными формами ЦВЗ, что на 100 тыс. населения составляет 7227,7 случаев, а заболеваемость ЦВЗ в 2016 г. составила 856,9 на 100 тыс. населения. Это обозначает, что 299 734 жителя Украины впервые заболели сосудистыми заболеваниями головного мозга. Из них 11,2% – это люди трудоспособного возраста. Наибольшее количество (больше 90%) среди различных форм ЦВЗ приходится на долю хронических нарушений мозгового кровообращения. Острые нарушения мозгового кровообращения в виде транзиторных ишемических атак и мозгового инсульта регистрируются в 20 раз реже [1–4].

Согласно классификации сосудистых заболеваний головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) относится к хроническим нарушениям мозгового кровообращения [5]. В медицинской литературе и клинической практике помимо термина ДЭ для обозначения хронических нарушений мозгового кровообращения используются и другие определения: хроническая ишемия мозга, ишемическая болезнь мозга, ангиоэнцефалопатия и др. Как известно, термин ДЭ отсутствует в МКБ-10 пересмотра и не имеет зарубежных эквивалентов. Однако он отражает патогенетический механизм развития заболевания и более 50 лет используется в нашей стране. ДЭ – хроническая прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, проявляющаяся многоочаговым или диффузным поражениями головного мозга и комплексом неврологических и нейропсихологических симптомов [6–8]. Артериальная гипертензия, атеросклероз, болезни сердца, васкулиты и др. являются причинами развития ДЭ. В результате поражения крупных или мелких сосудов головного мозга вследствие вышеперечисленных причин развивается гипоперфузия мозга, его гипоксия с последующей деструкцией и дегенерацией нейронов мозга.



Таким образом, в основе развития ДЭ лежит стенозирующее поражение магистральных артерий головы, диффузное поражение мелких пенетрирующих артерий, нарушение реологических свойств крови, эндотелиальная дисфункция и дистрофично-деструктивные изменения в нейронах. Наряду с поражением сосудистой стенки атеросклеротического и гипертонического генеза важную роль в формировании и развитии ДЭ играют нарушения нейрометаболических процессов. Хроническая гипоксия приводит к нарушениям энергетического потенциала нейронов, снижению биосинтеза макроэргических соединений, сдвигам в структурно-функциональном состоянии нейрональных мембран и развитию оксидативного стресса, что вызывает дистрофию и дегенерацию нейронов, нарушение нейромедиаторного баланса и ведет к прогрессирующим изменениям в неврологической и когнитивной сферах [9, 10]. Вследствие хронической церебральной ишемии происходят изменения и в белом веществе головного мозга с формированием феномена лейкоареоза, морфологической основой которого является демиелинизация, глиоз и расширение периваскулярных пространств. Диффузные изменения белого вещества приводят к разобщению корковых и подкорковых церебральных структур, что обуславливает характерную клинику ДЭ с наличием когнитивных, эмоционально-аффективных и неврологических нарушений [6–10].

Общепринятым является в клинической картине ДЭ выделять 3 стадии: I – начальная, II – субкомпенсированная, III – декомпенсированная. На начальных стадиях развития ДЭ ведущими симптомокомплексами являются церебрастения и когнитивные нарушения. Основные жалобы в этот период сводятся к головной боли, головокружению, ухудшению памяти, раздражительности, трудности при концентрации внимания, быстрой утомляемости, снижению работоспособности. В неврологическом статусе отмечается микроорганическая симптоматика. При прогрессировании заболевания возникают двигательные расстройства, резкое ухудшение памяти, появляются преходящие церебральные сосудистые кризы, с возможным в дальнейшем развитием экстрапирамидного синдрома, различных грубых очаговых поражений, приводящих к инвалидизации пациентов, а также сосудистой деменции [8, 10–16].

Таким образом, этиотропная терапия ДЭ должна быть направлена на основные патологические процессы, лежащие в основе хронической мозговой недостаточности, а именно: артериальную гипертензию, атеросклероз сосудов головы и шеи, сахарный диабет, болезни сердца и др.

Известно, что ключевую роль в патогенезе хронической ишемии мозга играет оксидативный стресс, включающий гиперактивацию свободнорадикальных процессов и перекисное окисление липидов, которые приводят к нарушению функционально-структурной целостности биомембран и апоптозу. В условиях гипоксии резко повышается образование активных форм кислорода в митохондриях, приводящее к разобщению дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования, в результате чего снижается синтез АТФ [17–19].

Исходя из патогенеза развития ДЭ обосновано назначение препаратов обладающих вазоактивными, нейропротекторными, метаболическими, антиоксидантными эффектами. Такой многовекторной протекцией

обладает препарат Элфунат, разработанный в Ромфарм Компани С.РЛ., К.О. для «Уорлд Медицин Лтд», Румыния/Грузия. Препарат Элфунат один из группы ингибиторов свободнорадикальных процессов, относящихся к классу 3-оксипиридинов, механизм действия которых обусловлен антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами.

Механизм антиоксидантного действия Элфуната благодаря наличию в его составе производного 3-оксипиридина, позволяющего проникать через гематоэнцефалический барьер, обусловлен уменьшением количества свободного кислорода в клетках мозга, путем повышения активности супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов, повышением активности процессов окисления и фосфорилирования, а также способностью восстанавливать липидные радикалы.

Интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) инициирует мембраноповреждающие механизмы, опосредованные окислительной деградацией мембранных фосфолипидов; ригидностью липидной фазы мембраны, ограничивающей ее конформационную подвижность и снижающей функциональную активность ферментов, рецепторов и каналообразующих белков, встроенных в мембраны; образованием межлипидных, межбелковых и липид-белковых поперечных сшивок за счет взаимодействия со вторичными продуктами ПОЛ; подавлением активности Ca^{2+} – АТФазы и внутриклеточным повышением концентрации Ca^{2+} вследствие появления в гидрофобной области липидного бислоя мембран гидрофильных перекисных групп, так называемых каналов повышенной проницаемости. Изменение проницаемости мембран под воздействием ПОЛ делает белковые компоненты более доступными для протеолитических ферментов, что приводит к деструкции биомембран [20–22]. Элфунат обладает выраженным мембранопротекторным действием, которое заключается в ингибировании ПОЛ, восстановлении целостности биомембраны с уменьшением ее вязкости и увеличением текучести, восстановлении трансмембранной избирательной проницаемости, нормализации биотрансформирующей и рецепторной функции биомембран.

Элфунат оказывает вазодилататорное действие на интракраниальные сосуды. Эти эффекты Элфуната опосредованы воздействием на эндотелиальную дисфункцию и активацию синтеза оксида азота, который является эндогенным вазодилататором, нейромедиатором, мощным фактором гемостаза, антиагрегантом, обладает стресс-лимитирующим эффектом, принимает непосредственное участие в механизмах модуляции иммунного ответа, является универсальным регулятором центральной и периферической нервных систем [23–25].

Элфунат является антигипоксантом. В условиях гипоксии Элфунат благодаря входящему в его состав сукцинату вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий.

Элфунат повышает концентрацию в головном мозге нейромедиатора дофамина, относящегося к группе катехоламинов. Обширные связи дофаминергической системы в мозге определяют ее основные функции:



контроль двигательной активности, мышления, эмоций, положительного подкрепления, потребления пищи, эндокринных функций [26].

Анксиолитическое действие Элфуната опосредовано дофаминергическими механизмами мезокортиколимбической системы, контролирующей эмоциональные оценочные аппараты мозга и участвующей в формировании позитивных эмоций (системы вознаграждения).

Ноотропное действие Элфуната обусловлено его способностью повышать активность нейромедиаторов и нейромодуляторов, улучшать передачу нервного возбуждения в мозге, повышать чувствительность различных синаптических рецепторов, обеспечивая адекватное взаимодействие корково-подкорковых и межкортикальных взаимосвязей в реализации сложных форм интегративной деятельности головного мозга.

Таким образом, широкий спектр нейробиологических эффектов Элфуната, включающий его антиоксидантное, антигипоксическое, вазодилаторное, анксиолитическое, мембранопротекторное и нейропротекторное действия, позволяет воздействовать на все ключевые звенья патогенеза ДЭ, обусловленной гипертонической болезнью и/или атеросклерозом.

Обобщая все вышесказанное, следует заключить, что исследование эффективности и безопасности препарата Элфунат у пациентов с ДЭ гипертонического и/или атеросклеротического генеза является актуальным.

Нами было проведено открытое исследование эффективности и безопасности, применения инъекционной формы препарата Элфунат у пациентов с ДЭ, обусловленной на фоне артериальной гипертензии и/или атеросклероза.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности применения препарата Элфунат инъекционной формы у пациентов с ДЭ гипертонического и/или атеросклеротического генеза.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику основных клинико-неврологических симптомов ДЭ в условиях применения препарата Элфунат.
2. Изучить воздействие препарата Элфунат на динамику психоэмоционального состояния пациентов с ДЭ.
3. Изучить влияние препарата Элфунат на динамику когнитивных процессов у пациентов с ДЭ.
4. Оценить эффективность и переносимость применения препарата Элфунат для лечения пациентов с ДЭ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты с ДЭ I–II стадиями. Обследовано и проведен курс лечения препаратом Элфунат 30 пациентам, из которых 12 женщин и 18 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 50 до 68 лет. Всем пациентам с ДЭ курс лечения препаратом Элфунат проводился стационарно на базе отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Таблица 1**Распределение пациентов по стадиям ДЭ**

Стадия ДЭ	Абс., n=30	%
ДЭ I	11	36,7
ДЭ II	19	63,3

По генезу ДЭ все пациенты были распределены следующим образом:

- ДЭ гипертонического генеза выявлена у 70,0% (21 пациент);
- ДЭ атеросклеротического генеза выявлена у 30,0% (9 пациентов).

При комплексном обследовании у 16,7% (5 пациентов) был диагностирован сахарный диабет.

В группе обследованных пациентов длительность заболевания ДЭ была различной. Данные распределения пациентов по длительности заболевания представлены в табл. 2.

Все пациенты получали исследуемый препарат Элфунат внутривенно струйно или капельно в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней, а затем переходили на внутримышечные инъекции в дозе 100 мг один раз в сутки в течение 14 дней. Длительность исследования составляла 28 дней.

Критерии включения:

- Пациенты (мужчины и женщины) с клинической картиной ДЭ I–II стадии на фоне артериальной гипертонии II ст. и/или атеросклероза, подтвержденной с помощью компьютерной рентгеновской (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга и ультразвуковой доплерографии.
- Возраст пациентов 50–68 лет.
- Получение от пациента письменного информированного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения:

- Уровень АД выше 200/115 мм рт. ст.
- Острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения.
- Выраженные мнестико-интеллектуальные нарушения.
- Другие (несосудистые) заболевания ЦНС, эпилепсия.
- Хронический алкоголизм.
- Индивидуальная непереносимость препарата, лекарственная аллергия.
- Тяжелые соматические заболевания (тяжелые формы ИБС, онкологические заболевания, НК-2Б, хроническая легочная, почечная и печеночная недостаточность и др., ВИЧ-инфекция).

Таблица 2**Распределение пациентов по длительности заболевания ДЭ**

Длительность заболевания	Абс., n=30	%
Дебют	2	5,1
До 1 года	3	11,3
От 1 года до 3 лет	6	19,2
От 3 лет до 5 лет	7	22,7
Более 5 лет	13	41,7



- Самостоятельный прием пациентами ноотропных и психотропных препаратов в период проведения исследования.

Постановка диагноза ДЭ основывалась на субъективных клинических данных (жалобы пациента), анамнестических данных, объективных неврологических данных (неврологический статус), данных ультразвуковой доплерографии, дуплексного сканирования каротидных артерий на шее, компьютерной томографии головного мозга.

Пациенты получали базовую терапию: антигипертензивные средства (ингибиторы АПФ, блокаторы Са-каналов, диуретики, β -блокаторы), сахароснижающие, статины, а также антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель).

Пациентам, включенным в исследование, не назначали: другие ноотропные препараты; нейротрофические средства (церебролизин, актовегин); вазоактивные средства (инстенон, трентал); другие препараты, влияющие на мозговой метаболизм и мозговое кровообращение (циннаризин и т.п.); сосудорасширяющие средства; средства, угнетающие ЦНС; производные бензодиазепина; трициклические антидепрессанты.

Методы исследования:

1. Клинико-неврологические методы исследования в динамике:

- оценка основных субъективных клинических симптомов ДЭ проводилась с помощью 5-балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 – симптом отсутствует, 1 – легкие проявления, 2 – умеренная выраженность, 3 – выраженные проявления, 4 – грубые проявления;
- оценка основных объективных клинических симптомов ДЭ осуществлялась с использованием 5-балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого симптома: 0 – симптом отсутствует, 1 – легкие проявления, 2 – умеренная выраженность, 3 – выраженные проявления, 4 – грубые проявления.

2. Психодиагностические методы исследования в динамике:

- оценка психоэмоционального состояния пациентов проводилась с помощью шкалы самооценки уровня депрессии Zung и субъективной шкалы оценки астении MFI-20;
- состояние когнитивных функции оценивали с применением методик «Заучивания 10 слов» (по А.Р. Лурия), шкалы MMSE, таблицы Шульце.

3. Нейрофизиологические методы исследования с использованием показателей электроэнцефалографии (ЭЭГ) в динамике.

4. Переносимость и безопасность препарата Элфунат оценивали с помощью 4-балльной рейтинговой шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности побочных эффектов: отличная – отсутствие побочных эффектов; хорошая – легкие побочные эффекты, не требующие медицинского вмешательства; удовлетворительная – умеренные побочные эффекты, необходимо назначение препаратов для их устранения; плохая – выраженные побочные эффекты, требующие отмены препарата.

5. Статистический анализ с применением статистических пакетов SPSS и Microsoft Excel, при оценке достоверности различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика клинико-неврологической симптоматики у пациентов с ДЭ под влиянием препарата Элфунат

Анализ клинико-неврологических показателей позволил выделить основные, общие для всей группы обследованных пациентов с ДЭ I–II ст. субъективные симптомы. К ним относятся: головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение ночного сна, общая слабость, утомляемость, нарушение памяти (табл. 3).

Субъективная неврологическая симптоматика у пациентов с ДЭ характеризовалась различной степенью выраженности, классифицируемой от 0 (отсутствие симптома) до 4 (грубое проявление симптома) баллов (табл. 4).

По окончании курса лечения препаратом Элфунат субъективно у большинства пациентов наблюдалось снижение степени выраженности неврологической симптоматики с 4 (грубое проявление симптома) до 1 (легкие проявления) или 2 (умеренная выраженность) баллов, улучшалось общее самочувствие, уменьшались диссомнические расстройства, улучшалось настроение.

Результаты анализа динамики субъективных и объективных симптомов дисциркуляторной энцефалопатии, полученные при использовании шкалы динамики (ухудшение, без динамики, незначительное улучшение, заметное улучшение, исчезновение симптома), показали, что в преобладающем большинстве случаев – 86,7% (26 пациентов) – препарат Элфунат оказывает позитивное влияние на течение дисциркуляторной энцефалопатии, а отсутствие эффекта («без динамики») выявлено только в 13,3% случаев (4 пациента). Негативной динамики, связанной с декомпенсацией гипертонической болезни и/или атеросклероза во время курса лечения препаратом Элфунат, в нашем исследовании не зарегистрировано.

Динамика психоэмоционального состояния пациентов с ДЭ под влиянием препарата Элфунат

Анализ данных шкалы самооценки депрессии и интенсивности депрессивных симптомов Zung позволил выявить у 6,7% (2 пациента)

Таблица 3

Динамика субъективной симптоматики под воздействием препарата Элфунат

Субъективные симптомы	До лечения		После лечения	
	Абс., n=30	%	Абс., n=30	%
Головная боль	29	96,7	20	66,7
Головокружение	28	93,3	19	63,3
Шум в голове	26	86,7	19	63,3
Нарушение сна	26	86,7	16	53,3
Общая слабость	26	86,7	16	53,3
Утомляемость	27	90,0	15	50,0
Нарушение памяти	25	83,3	18	60,0



Таблица 4

Динамика степени выраженности субъективной неврологической симптоматики под влиянием препарата Элфунат

Симптомы	Этап	Степень выраженности симптома, баллы									
		0		1		2		3		4	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Головная боль	до	1	3,3	2	6,7	10	33,3	13	43,3	4	13,3
	после	10	33,3	15	50,0	5	16,7	0	0,0	0	0,0
Головокружение	до	2	6,7	3	10,0	10	33,3	12	40,0	3	10,0
	после	11	36,7	12	40,0	7	23,3	0	0,0	0	0,0
Шум в голове	до	4	13,3	5	16,7	10	33,3	9	30,0	2	6,7
	после	11	36,7	12	40,0	6	20,0	1	3,3	0	0,0
Нарушение сна	до	4	13,3	8	26,7	10	33,3	6	20,0	2	6,7
	после	16	53,3	11	36,7	3	10,0	0	0,0	0	0,0
Общая слабость	до	4	13,3	6	20,0	10	33,3	8	26,7	2	6,7
	после	14	46,7	11	36,7	5	16,7	0	0,0	0	0,0
Утомляемость	до	3	10,0	7	23,3	11	36,7	7	23,3	2	6,7
	после	15	50,0	10	33,3	5	16,7	0	0,0	0	0,0
Нарушение памяти	до	5	16,7	7	23,3	9	30,0	7	23,3	2	6,7
	после	12	40,0	12	40,0	5	16,7	1	3,3	0	0,0

с ДЭ отчетливое снижение фона настроения, квалифицируемое как умеренная степень депрессии, и у 60,0% (18 пациентов) – незначительное снижение эмоционального фона (легкая депрессия или субдепрессия). После проведенного курса лечения препаратом Элфунат снижалось число пациентов до 23,3% (7 человек) с легкой депрессией и увеличивалось число пациентов до 76,7% (23 человека), эмоциональное состояние которых не выявляло признаков депрессии, то есть укладывалось в понятие нормы. Пациентов с умеренной депрессией после лечения Элфунатом не было (табл. 5).

Для субъективной оценки астенического синдрома мы использовали субъективную шкалу астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue

Таблица 5

Динамика показателей шкалы самооценки уровня депрессии Zung под влиянием препарата Элфунат

Сумма баллов по шкале Zung	До лечения		После лечения	
	Абс., n=30	%	Абс., n=30	%
Нормальное состояние				
20–49 баллов	10	33,3	23	76,7
Легкая депрессия				
50–59 баллов	18	60,0	7	23,3
Умеренная депрессия				
60–69 баллов	2	6,7	–	–
Тяжелая депрессия				
70 и выше	–	–	–	–

Таблица 6

Динамика показателей субъективной шкалы астении MFI-20 у пациентов с ДЭ под влиянием препарата Элфунат

Субъективная шкала астении	До лечения, баллы	После лечения, баллы
Общая астения	14,9±1,6	11,4±1,8*
Физическая астения	15,1±2,1	10,9±1,5*
Снижение активности	14,2±1,9	10,7±1,7*
Снижение мотивации	10,9±1,7	10,8±2,2
Психическая астения	11,4±2,1	11,2±2,2

Примечание: * достоверность различий $p \leq 0,05$ по критерию Манна – Уитни.

Inventory). Во время исходного визита пациенты с ДЭ предъявляли жалобы разной степени выраженности на физическую слабость, снижение работоспособности, повышенную утомляемость, нарушение ночного сна (затрудненное засыпание, частые ночные пробуждения, раннее пробуждение утром, бессонницу), сонливость в дневное время, раздражительность, нарушение памяти и внимания, апатию, что укладывалось в структуру астенического синдрома. Оценка уровня астенических нарушений по шкале MFI-20 выявила у пациентов с ДЭ повышенный уровень показателей общей и физической астении, показателя снижения активности, при этом показатели уровня мотивации и психической астении оставались в пределах нормы (табл. 6). После лечения препаратом Элфунат зарегистрировано достоверное ($p \leq 0,05$) снижение показателей общей и физической астении ($11,4 \pm 1,8$ и $10,9 \pm 1,5$ соответственно), достоверное ($p \leq 0,05$) уменьшение показателя снижения активности ($10,7 \pm 1,7$), что характеризовало уменьшение выраженности проявлений астенического синдрома.

Оценка состояния когнитивных функций у пациентов с ДЭ под влиянием препарата Элфунат

Результаты исследования познавательных процессов у пациентов с ДЭ, полученные при тестировании по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination), показали, что при ДЭ I–II ст. в 100% случаев наблюдаются когнитивные нарушения, степень которых варьирует от легких до умеренных, причем у 56,7% (17 пациентов) диагностированы умеренные когнитивные нарушения, соответствующие 24–25 баллам по шкале MMSE (табл. 7).

У пациентов с ДЭ I–II ст. нарушение высших психических функций проявляется в первую очередь расстройствами вербальной памяти, счетных операций и перцептивно-гностических функций (табл. 8), что связано с морфофункциональным разобщением корково-подкорковых взаимодействий.

После проведения курса лечения препаратом Элфунат, по нашим данным, при тестировании по шкале MMSE достоверно ($p \leq 0,05$) повышаются показатели счетных операций и гностических функций, достоверно ($p \leq 0,05$) возрастает общий показатель когнитивной продуктивности, отмечается тенденция к улучшению процессов вербальной памяти (табл. 9). Финальное тестирование после курса лечения



Таблица 7

Динамика показателей когнитивной сферы по шкале MMSE у пациентов ДЭ под влиянием препарата Элфунат

Сумма баллов	Число пациентов (абс, %)			
	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Умеренные когнитивные нарушения				
24–25 баллов	17	56,7	4	13,3
Легкие когнитивные нарушения				
26–27 баллов	13	43,3	10	33,3
Когнитивная продуктивность не нарушена				
28–30 баллов	–	–	16	53,3

Таблица 8

Динамика показателей когнитивной продуктивности по шкале MMSE у пациентов с ДЭ под влиянием препарата Элфунат

Показатели, баллы	До лечения	После лечения
Ориентация (макс. 10 баллов)	8,4±0,9	9,6±0,7
Память (макс. 6 баллов)	4,5±1,8	4,9±1,0
Счетные операции (макс. 5 баллов)	3,4±0,9	4,8±0,6*
Перцептивно-гностические функции (макс. 9 баллов)	4,3±1,0	6,3±0,9*
Общий показатель когнитивной продуктивности (макс. 30 баллов)	24,3±0,8	27,8±1,6*

Примечания: в скобках указана клинически значимая максимальная оценка; * $p \leq 0,05$ достоверность различий по критерию Манна – Уитни.

препаратом Элфунат показало значительное уменьшение числа пациентов с ДЭ до 13,3% (4 человека), имевших умеренные когнитивные нарушения, а также восстановление когнитивной продуктивности до 28–30 баллов по шкале MMSE у 53,3% (16 пациентов).

Мы проанализировали данные, полученные с помощью методики «Заучивание 10 слов», предложенной А.Р. Лурия и позволяющей оценить в динамике процессы вербальной памяти: запоминание, сохранение и воспроизведение вербального материала (табл. 9).

Таблица 9

Динамика показателей вербальной памяти у пациентов под влиянием препарата Элфунат

Показатели (число слов)	До лечения	После лечения
Объем 1-го воспроизведения	4,2±1,4	5,7±1,0*
Объем 2-го воспроизведения	5,1±1,4	6,3±1,1*
Объем 3-го воспроизведения	5,9±1,9	6,4±1,8
Объем 4-го воспроизведения	6,6±1,8	7,2±1,9
Объем 5-го воспроизведения	7,1±1,6	7,3±1,8
Объем отсроченного воспроизведения	5,1±1,3	5,9±1,2*

Примечание: * $p \leq 0,05$ достоверность различий по критерию Манна – Уитни.

По результатам теста «Заучивание 10 слов» у пациентов с ДЭ были выявлены мнестические расстройства разной степени выраженности. Показано, что при ДЭ снижается объем непосредственного воспроизведения слов и продуктивность произвольного запоминания вербального материала. Кривая заучивания приобретает «платообразный» тип, время заучивания затягивается. Снижается также объем отсроченного воспроизведения слов, что характерно для нарушений долговременной памяти. После лечения препаратом Элфунат отмечалось достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение объема воспроизведения слов после первого (непосредственное запоминание) и второго воспроизведения, а также достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение объема отсроченного воспроизведения слов. Полученные данные свидетельствуют о позитивном влиянии препарата Элфунат на процессы кратковременной и долговременной вербальной памяти и внимания, что проявлялось в равномерности запоминания и увеличении объема воспроизводимых слов на разных этапах теста.

По данным методики таблицы Шульте, предназначенной для определения устойчивости внимания и динамики работоспособности, было показано, что до лечения у пациентов с ДЭ время отыскивания чисел составляло $43,7 \pm 4,1$ с. После проведения курса лечения препаратом Элфунат этот показатель достоверно ($p \leq 0,05$) снижался до $30,9 \pm 4,1$ с, что свидетельствовало об увеличении объема оперативной памяти и повышении концентрации внимания у пациентов с ДЭ при выполнении теста.

Динамика нейрофизиологических показателей у пациентов с ДЭ под влиянием препарата Элфунат

Визуальный анализ фоновых ЭЭГ позволил выявить у 56,7% (17 пациентов) доминирование альфа-активности с различной степенью выраженности ее регулярности, модулированности и зонального распределения. Для 30,0% (9 пациентов) была характерна дезорганизация электрической активности коры с отсутствием доминирующего ритма. У 13,3% (4 пациентов) на ЭЭГ доминировала низкоамплитудная полиморфная активность. Общим для всей группы пациентов с ДЭ было наличие высокого показателя индекса дельта-активности ($38,6 \pm 2,9$) и низкого показателя индекса бета-активности ($4,1 \pm 0,3$) в лобных отведениях ЭЭГ. После лечения препаратом Элфунат отмечалось достоверное ($p \leq 0,05$) снижение индекса дельта-активности ($28,5 \pm 2,6$) и достоверное ($p \leq 0,05$) повышение индекса бета-активности ($8,3 \pm 0,8$), что отражало ослабление тормозных процессов, способствующее улучшению аналитико-синтетической деятельности лобных отделов мозга.

Переносимость препарата Элфунат

При анализе переносимости препарата Элфунат во время проведения курса лечения у пациентов с ДЭ не выявлено нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата (табл. 10). В конце курса лечения 36,7% (11 пациентов) отмечали хорошую переносимость препарата Элфунат, при которой все неприятные ощущения в виде тошноты, сухости слизистой оболочки полости рта, усиления сонливости либо бессонницы, нарушения координации, раздражительности и тревоги исчезли без медицинского вмешательства. Остальные 63,3% (19 пациентов) жалобы



Таблица 10

Показатели переносимости препарата Элфунат

Оценка переносимости	На фоне лечения (14 дней)		После лечения	
	Абс., n=30	%	Абс., n=30	%
Отличная	17	56,7	19	63,3
Хорошая	13	43,3	11	36,7
Удовлетворительная	–	–	–	–
Плохая	–	–	–	–

на ухудшение самочувствия во время курса лечения препаратом Элфунат не предъявляли.

■ ВЫВОДЫ

1. Препарат Элфунат при приеме в дозе 100 мг 2 раза в сутки внутривенно струйно или внутривенно капельно в течение 14 дней, а затем при дальнейшем его приеме в дозе 100 мг один раз в сутки внутримышечно в течение 14 дней способствует уменьшению выраженности объективной и субъективной симптоматики дисциркуляторной энцефалопатии, улучшает когнитивные функции, повышает качество жизни.
2. Препарат Элфунат позитивно влияет на состояние эмоциональной сферы и снижает выраженность проявлений астенического синдрома у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.
3. Препарат Элфунат улучшает когнитивную продуктивность, процессы кратковременной и долговременной памяти, повышает концентрацию внимания и работоспособность.
4. Препарат Элфунат оказывает активирующее влияние на функциональное состояние мозга, обеспечивая реализацию его интегративных функций.
5. Препарат Элфунат показал свою эффективность и хорошую переносимость при лечении дисциркуляторной энцефалопатии и может быть рекомендован в арсенал врачей-практиков.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bilovol O., Gridnev O., Isaeva G. (2016) *Profilaktika neinfektsiinih zahvoryuvan'* [Prevention of noncommunicable diseases]. Biblioteka «Zdorov'ya Ukraïni», 352 p. (in Ukrainian).
2. Ostropelets' N., Zinchenko O., Mischenko T. (2017) *Stan nevrologichnoi sluzhbi v Ukraïni v 2016 rotsi* [The state of the neurological service in Ukraine in 2016]. Harkiv, 22 p. (in Ukrainian).
3. Voloshin P.V., Maruta N.O. (2017) *Osnovni napryamki rozrobok v nevrologii, psichiatrii ta narkologii v Ukraïni* [The main directions of development in neurology, psychiatry and narcology in Ukraine]. *Ukraïns'kii visnik psihonevrologii*, vol. 25, no 1(90), pp. 10–18.

4. Mischenko T. (2017) Epidemiologiya tserebrovaskulyarnih zabolevanii i organizatsiya pomoschi bol'nim s mozgovim insultom v Ukraine [Epidemiology of cerebrovascular diseases and organization of care for patients with cerebral stroke in Ukraine]. *Ukrains'kii visnik psihonevrologii*, vol. 25, no 1 (90), pp. 22–24.
5. Shmidt E. (1985) Klassifikatsiya sosudistih porazhenii golovnogo i spinnogo mozga [Classification of vascular lesions of the head and spinal mug]. *Zhurnal nevropatologii i psihatrii im. S.S. Korsakova*, vol. 85, no 9, pp. 1281–1290.
6. Levin O. (2012) Distsirkulyatornaya entsefalopatiya: anahronizm ili klinicheskaya real'nost' [Dyscirculatory encephalopathy: an anachronism or clinical reality]. *Sovremennaya terapiya v psihatrii i nevrologii*, no 3, pp. 40–46.
7. Mischenko T. (2010) *Sovremennaya diagnostika i lechenie nevrologicheskikh zabolevanii* [Modern diagnostics and treatment of neurological diseases]. Kiev, 470 p. (in Russian).
8. Evstigneev V., Yurshevich E., Buzueva O. (2001) Distsirkulyatornaya entsefalopatiya [Dyscirculatory encephalopathy]. *Meditsina*, no 1, pp. 26–29.
9. Damulin I., Parfenov V., Skoromets A., Yahno N. (2003) *Narusheniya krovoobrascheniya v golovnom i spinnom mozge* [Circulatory disorders in the brain and spinal cord]. *Bolezni nervnoi sistemi. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for doctors]. M., pp. 231–302. (in Russian).
10. Mischenko T. (2007) Sovremennie podhodi k lecheniyu bol'nih distsirkulyatornoi entsefalopatii [Modern approaches to the treatment of patients with discirculatory encephalopathy]. *Zdorov'ya Ukraini. Tematicheskii nomer «Nevrologiya i psihiatriya»*, pp. 8–10.
11. Damulin I., Ekusheva E. (2014) Demetsiya vsledstvie porazheniya melkih tserebral'nih sosudov: sovremennie predstavleniya o patogeneze i terapii [Dementia due to the defeat of small cerebral vessels: modern concepts of pathogenesis and therapy]. *Nevrologiya, neiropsihiatriya, psihosomatika*, no 4, pp. 94–100.
12. Levin O., Yunischenko N. (2007) Diagnostika i lechenie kognitivnih narushenii pri distsirkulyatornoi entsefalopatii [Diagnosis and treatment of cognitive disorders in discirculatory encephalopathy]. *Consilium medicum*, no 8, pp. 47–53.
13. Bugrova S. (2009) Problemi diagnostiki i lecheniya sosudistih kognitivnih narushenii [Problems of diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders]. *Mezhdunarodnii nevrologicheskii zhurnal*, no 2(24), pp. 81–84.
14. Bowler J.V., Hachinski V. (2002) The concept of vascular cognitive impairment. *Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz*, pp. 9–26.
15. Yahno N. (2006) Kognitivnie rasstroistva v nevrologicheskoi klinike [Cognitive disorders in the neurological clinic]. *Nevrologicheskii zhurnal*, no 11, pp. 4–13.
16. Putilina M. (2011) *Kognitivnie rasstroistva pri tserebrovaskulyarnoi patologii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Cognitive disorders in cerebrovascular pathology. A guide for doctors]. M., 143 p.
17. Niizuma K., Endo H., Chan P.H. (2009) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J. Neurochem.*, no 109(1), pp. 133–38.
18. Weaver H., Shukla N., Ellinsworth D., Jeremy J.Y. (2012) Oxidative stress and vein graft failure: a focus on NADH oxidase, nitric oxide and eicosanoids. *Curr. Opin. Pharmacol.*, vol. 12, no 2, pp. 160–165.
19. Belenichev I., Buhtiyarova N., Sereda D. (2010) Sovremennie napravleniya neiroproteksii v terapii ostrogo perioda patologii golovnogo mozga razlichnogo geneza [Modern directions of neuroprotection in the therapy of an acute period of the pathology of the brain of various genesis]. *Mezhdunarodnii nevrologicheskii zhurnal*, vol. 2, no 32, pp. 76–86.
20. Genestra M. (2007) Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal*, vol. 19, pp. 1807–1819.



21. Wu W.S. (2006) The signaling mechanism of ROS in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.*, vol. 25, pp. 695–705.
22. Rojkind M. (2002) Role of hydrogen peroxide and oxidative stress in healing responses. *Cell Mol Life Sci.*, vol. 59, pp. 1872–1891.
23. Bachetti T., Comini L., Francolini G. (2003) Arginase pathway in human endothelial cells in pathophysiological conditions. *J. Moll. Cell. Cardiol.*, vol. 37, pp. 515–523.
24. Boger G.I., Rudolph T.K., Maas R. (2007) Asymmetric dimethylarginine determines the improvement of endothelium-dependent vasodilation by simvastatin: effect of combination with oral L-arginine. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, pp. 2274–2282.
25. Buga G.M., Singh R., Pervin S. (1996) Arginase activity in endothelial cells: Inhibition by NG-hydroxyarginine during high-output nitric oxide production. *Am. J. Physiol.*, vol. 271, pp. 1988–1998.
26. Tsirkin V.I., Bagaev V.I., Bein B.N. Rol' dofamina v deyatel'nosti mozga (obzor literaturi) [The role of dopamine in brain activity (literature review)]. *Vyatskii meditsinskii vest.*

Поступила/Received: 07.08.2017

Контакты/Contacts: mishchenko11@ukr.net