

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ

Ефремов В. В.¹, Кушнарева В. В.², Сергиенко В. С.³, Бакузова Д. В.¹

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону
Ростов-на-Дону, Россия (344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), Vik-Torri@yandex.ru

²Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону»
Ростов-на-Дону, Россия (344025, г. Ростов-на-Дону, ул. Сарьяна, 85/38), Vik-Torri@yandex.ru

³Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 3 г. Шахты»,
Россия (346500, г. Шахты, пер. Минский, 1), Vik-Torri@yandex.ru

В статье изучен характер влияния препарата системной энзимотерапии «вобэнзим» на когнитивную функцию и показатели липидного обмена у 40 больных хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза. В результате 8-недельной терапии с вобэнзимом достоверно снизился уровень общего холестерина с $6,13 \pm 0,32$ ммоль/л до $5,39 \pm 0,22$ ммоль/л, ХЛ ЛПНП – с $3,61 \pm 0,28$ ммоль/л до $2,74 \pm 0,15$ ммоль/л, коэффициента атерогенности – с $2,86 \pm 0,34$ до $2,01 \pm 0,17$. У этой группы пациентов продолжительность выполнения пробы Шульце была короче, а когнитивный счет выше по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию. Комплексное лечение с вобэнзимом у больных хронической ишемией головного мозга способствует лучшей динамике когнитивной функции и нормализации липидного профиля, что повышает эффективность терапии.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, лечение, системная энзимная терапия, липидный обмен, когнитивные функции.

EFFECT OF PREPARATIONS OF SYSTEMIC ENZYME THERAPY THE DYNAMICS OF COGNITIVE DISORDERS AND LIPID METABOLISM PARAMETERS IN COMBINATION THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Efremov V. V.¹, Kushnaryova V. V.², Sergienko V. S.³, Bakuzova D. V.¹

¹The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia (344718, Rostov-on-Don, str. Nakhichevan, 29) Vik-Torri@yandex.ru

²The City Hospital №6 of Rostov-on-Don, Russia (344025, Rostov-on-Don, str. Saryan, 85/38) Vik-Torri@yandex.ru

³The City Polyclinic №3 of Shahtyi, Russia (346500, Shahtyi, lane Mirnyi, 1) Vik-Torri@yandex.ru

The article explored the impact of systemic enzyme therapy wobenzym on cognitive function and parameters of lipid metabolism in the 40 patient of chronic cerebral ischemia atherosclerotic and hypertensive cerebral genesis. Against the backdrop of 8-week therapy wobenzym authentically decreased total cholesterol from $6,13 \pm 0,32$ mmol/l to $5,39 \pm 0,22$ mmol/l, cholesterol LDL with $3,61 \pm 0,28$ mmol/l to $2,74 \pm 0,15$ mmol/l, the atherogenicity coefficient with $2,86 \pm 0,34$ to $2,01 \pm 0,17$ after treatment with an additional appointment wobenzym length of time the trial was shorter, and Schulte cognitive score higher compared to patients receiving standard therapy. Supplementation wobenzym to neurometabolic therapy in patients with chronic cerebral ischemia contributes to a more favorable changes in cognitive function and normalization of lipid profile that enhances efficacy standard therapy.

Key words: chronic cerebral ischemia, treatment, systemic enzyme therapy, lipid metabolism, cognitive function.

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) по распространенности занимает ведущее место в структуре цереброваскулярных заболеваний [10, 12], что обусловлено высоким удельным весом артериальной гипертензии и атеросклероза в числе этиологических факторов [2]. Заболеваемость ХИГМ составляет не менее 700 на 100000 населения [8]. Это определяет большой интерес к изучению патогенеза, диагностики и лечения ишемических нарушений мозгового кровообращения [3, 9, 11].

В последние годы внимание исследователей привлекает концепция умеренных когнитивных расстройств (УКР), которая была предложена для обозначения преддементной стадии болезни Альцгеймера, а в дальнейшем стала использоваться также и для характеристики начальных форм интеллектуального дефицита при ХИГМ. Ранняя диагностика преддементных нарушений является одним из наиболее актуальных направлений исследований в области неврологии [3]. Практическая значимость учета УКР при ХИГМ заключается в разработке диагностических и терапевтических алгоритмов ведения больных с начальными симптомами мнестико–интеллектуальной недостаточности с целью предотвращения или замедления наступления деменции, диагностики генеза когнитивных расстройств [12].

В последнее время препараты системной энзимотерапии (СЭТ), содержащие комбинации гидролаз высокой активности животного и растительного происхождения (вобэнзим, флогэнзим), все чаще используют в лечении больных с цереброваскулярной недостаточностью [4]. После перорального приёма они оказывают воздействие на системы иммунитета, гемостаза, реологические свойства крови и метаболические процессы в тканях [5, 6]. Фармакодинамика вобэнзима проявляется в широком спектре эффектов: противовоспалительный, противоотёчный, обезболивающий, иммунномодулирующий, гиполипидемический, антиоксидантный [7]. Несмотря на потенциальные возможности применения СЭТ, при цереброваскулярных заболеваниях, сведения об использовании препаратов СЭТ в неврологии, в частности, при лечении ХИГМ, малочисленны.

Недооценка возможностей коррекции патогенетических звеньев ХИГМ с помощью СЭТ может сопровождаться упущенными возможностями лечения этого заболевания. В связи с этим выполнение работы в этом направлении является актуальным и практически значимым.

Целью работы являлось изучение характера воздействия препарата системной энзимотерапии вобэнзима на когнитивную функцию и показатели липидного обмена у больных хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза.

Материалы и методы. В работу были включены результаты лечения 40 больных (26 (65 %) женщин и 14 (35 %) мужчин) с ХИГМ атеросклеротического генеза, находившихся под наблюдением в МБУЗ «Городская больница № 6» г. Ростова-на-Дону. Возраст пациентов колебался от 40 до 65 лет, в среднем составил $51,9 \pm 6,8$ лет. Диагноз ХИГМ устанавливался на основании клинических данных, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий экстракраниального и интракраниального отделов, МРТ головного мозга.

Больные двух групп длительно получали стандартную терапию (антиагреганты и статины) и придерживались диеты с ограничением животных жиров. В зависимости от характера терапии больные были разделены на две группы. 1 группа больных (n=20) получала стан-

дартную терапию – кардиомагнил в дозе 75 мг по 1 таблетке и симвастол 20 мг по 1 таблетке в сутки. Результаты сравнивались с данными 2 группы (n=20), в схему лечения которых, наряду со стандартной терапией, был включен вобэнзим (9 таблеток в сутки в трехкратном режиме) после двухмесячной терапии. Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим проявлениям.

Исследование когнитивных функций проводили с использованием краткой шкалы психического статуса (Mini – Mental State Examination, MMSE) [13], методики «Таблицы Шульте» [1], «Монреальской шкалы» [14]. Для оценки степени выраженности астении использовали «Субъективную шкалу» MFI-20 [1].

Параметры липидного профиля определяли ферментативными колориметрическими тест-системами «HUMAN» (Германия) на спектрофотометре «PV-1251С» (Беларусь). Общий холестерин оценивали с помощью тест-системы «CHOLESTEROLliquicolor» (CHOD – PAP-Method). В сыворотке крови исследовали концентрацию липопротеидов очень низкой плотности, низкой плотности, высокой плотности, триглицеридов, рассчитывали коэффициент атерогенности.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, США).

Результаты

Из 40 обследованных пациентов у 21 больного (52,5 %) определена I стадия заболевания. У этих пациентов в жалобах доминировали признаки церебрастенического синдрома: головные боли (n=16, 76,2 %), утомляемость (n=18, 85,7 %), нарушения сна (n=12, 57,1 %), снижение памяти (n=11, 52,4 %), раздражительность (n=12, 57,1 %), головокружения (n=7, 30 %), шум в голове (n=14, 66,7 %). В неврологическом статусе больных с I стадией выявлялась рассеянная микросимптоматика в виде легкой анизорефлексии карпорадиальных (n=5, 23,8 %) и коленных (n=4, 19,0 %) рефлексов (пирамидный синдром), горизонтального недифференцированного нистагма (n=8, 38,1 %) и шаткости в позе Ромберга (n=7, 30 %) (вестибулярно-атактический синдром), нарушения конвергенции (n=5, 23,8 %) и симптомов орального автоматизма (n=8, 38,1 %) (экстрапирамидный синдром).

У 19 больных (47,5 %) установлена II стадия заболевания. Пациентов чаще беспокоили снижение памяти (n=17, 89,5 %) и внимания (n=16, 84,2 %). Реже отмечались головные боли (n=11, 57,9 %), головокружения (n=10, 52,6 %), шум в голове (n=10, 52,6 %), нарушения сна (n=11, 57,9 %), утомляемость (n=16, 84,2 %), раздражительность (n=10, 52,6 %). В неврологическом статусе пациентов со II стадией выделялись синдромы: экстрапирамидный (симптомы орального автоматизма – 12 (63,2 %), нарушение конвергенции – 7 (36,8 %)), пирамидный (легкий центральный парез VII и XII нервов – 12 больных (63,2 %), парез VI нерва

– 1 (5,3 %), анизорефлексия коленных и карпорадиальных рефлексов – 10 (52,6 %)), вестибулярно-атактический (горизонтальный нистагм – 8 (42,1 %), шаткость в позе Ромберга – 7 (36,8 %)), пароксизмальный (эпилептические приступы – 4 больных (21,1 %), синкопальные состояния – 4 (21,1 %), вегетативно-сосудистые кризы смешанного характера – 7 (36,8 %)).

Исходные показатели липидного обмена отражены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели липидного обмена в группах обследования исходно и на фоне 8 недель лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных	
		1-я (n=20)	2-я (n=20)
Общий холестерин, ммоль/л	Исходно	6,38±0,38	6,13±0,32
	8-я неделя	5,49±0,38	5,39±0,22°
ХС ЛПВП, ммоль/л	Исходно	1,74±0,15	1,62±0,11
	8-я неделя	1,58±0,11	1,86±0,12
ХС ЛПОНП, ммоль/л	Исходно	0,71±0,14	0,96±0,07
	8-я неделя	0,64±0,06	0,82±0,08*
ХС ЛПНП, ммоль/л	Исходно	3,43±0,20	3,61±0,28
	8-я неделя	2,70±0,30°	2,74±0,15°
ТГ, ммоль/л	Исходно	1,59±0,16	2,07±0,16*
	8-я неделя	1,61±0,16	1,81±0,17
Коэффициент атерогенности	Исходно	3,15±0,24	2,86±0,34
	8-я неделя	2,77±0,23	2,01±0,17°*

Примечание: ° – статистически достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем, * – статистически достоверные различия при $p < 0,05$ в группе с комплексной терапией по отношению к группе со стандартным лечением.

У больных 1 и 2 групп среди параметров липидного профиля исходно было повышено содержание общего холестерина в крови и ХЛ ЛПВП. Фракции ХЛ ЛПНП и ХЛ ЛПОНП, уровень триглицеридов в крови у пациентов с ХИГМ были в норме.

Показатели когнитивной функции в группах обследования исходно и на фоне 8 недель лечения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели когнитивной функции в группах обследования исходно и на фоне 8 недель лечения (M±m)

Показатель	Период наблюдения	Группа больных	
		1-я (n=20)	2-я (n=20)
Проба Шульте, баллы	Исходно	64,64±2,53	59,85±4,5
	8-я неделя	44,64±2,25°	36,92±3,03°*
MMSE, баллы	Исходно	26,71±0,30	27,23±0,36
	8-я неделя	28,36±0,29°	29,08±0,19°*
Шкала MoCa	Исходно	22,9±0,56	24,71±0,71

	8-я неделя	25,3±0,41°	28,1±0,47°*
Шкала общей астении MFI-20	Исходно	12,52±0,55	11,86±0,61
	8-я неделя	11,76±0,51	8,0±0,29°*
Суммарный балл по шкалам MFI-20	Исходно	58,2±1,58	53,0±1,79*
	8-я неделя	56,5±1,43	37,8±1,46°*

Примечание: ° – статистически достоверные различия при $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем, * – статистически достоверные различия при $p < 0,05$ в группе с комплексной терапией по отношению к группе со стандартным лечением.

Исходно параметры пробы Шульте у больных, получавших стандартную терапию, варьировали от 43 до 81, в среднем составив $64,64 \pm 2,53$ с (табл. 2). У пациентов, дополнительно получавших вобэнзим, продолжительность выполнения теста Шульте колебалась от 31 с до 95 с, среднее значение соответствовало $59,85 \pm 4,5$ с (табл. 2).

До лечения при нейропсихологическом исследовании пациентов двух групп выявлялись изменения церебралстенического характера: удлинялось время выполнения заданий, затруднялись фиксация в памяти и воспроизведение не связанных между собой элементов, истощаемость и лабильность активного внимания. Степень когнитивных расстройств значительно варьировала. Ее оценка по шкале MMSE составляла от 20 до 30 баллов. В среднем до лечения когнитивный счет по шкале MMSE в 1 группе составил $26,71 \pm 0,30$ баллов, а во 2 группе – $27,23 \pm 0,36$ баллов (табл. 2). Преддементные когнитивные расстройства (24–27 баллов по шкале MMSE) в группе со стандартным лечением были обнаружены у 12 (60 %) пациентов, а в группе, дополнительно получавшей вобэнзим, – у 11 (55 %) больных. Исходно межгрупповых различий оценок когнитивной функции в двух группах установлено не было.

У пациентов двух групп отмечались нарушение памяти и интеллекта в виде расстройства абстрагирования, уменьшения объема восприятия, не позволяющего удержать в памяти более 3–4 не связанных между собой элементов, быстрой истощаемости психических функций при выполнении сложного задания. Средний балл по Монреальской шкале у больных 1 группы составил $22,9 \pm 0,56$ баллов, а во 2 группе – $24,71 \pm 0,71$ баллов. Умеренная когнитивная дисфункция встречалась у 17 (85 %) больных 1-й и у 15 (75 %) пациентов 2 группы.

Исходно астенический синдром наблюдался у всех больных. Суммарное количество баллов по шкалам MFI-20 превышало верхний уровень нормы у всех пациентов и составило в среднем в группе, получавшей стандартную терапию $58,2 \pm 1,58$, а в группе с вобэнзимом – $53,0 \pm 1,79$. По отдельной шкале общей астении как в 1, так и во 2 группах – 12 баллов и более наблюдалось у 13 (65 %) пациентов.

Через 8 недель лечения среди показателей липидного обмена в стандартной группе наблюдалось только снижение ($p < 0,05$) уровня ХС ЛПНП с $3,43 \pm 0,20$ ммоль/л до $2,70 \pm 0,30$ ммоль/л, остальные показатели достоверно не изменялись. У больных группы с вобэнзимом через 8 недель лечения достоверно снизился уровень общего холестерина с $6,13 \pm 0,32$ ммоль/л до $5,39 \pm 0,22$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХЛ ЛПНП с $3,61 \pm 0,28$ ммоль/л до $2,74 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,05$), коэффициента атерогенности с $2,86 \pm 0,34$ до $2,01 \pm 0,17$ ($p < 0,05$). Таким образом, на фоне лечения благоприятные изменения липидного обмена большей степени выраженности были установлены во второй группе по сравнению с первой. В результате 8-недельного лечения когнитивная функция в двух группах заметно улучшалась. В первой параметры пробы Шульте снижались с $64,64 \pm 2,53$ с до $44,64 \pm 2,25$ с ($p < 0,05$), а когнитивный счет, напротив, повышался с $26,71 \pm 0,30$ до $28,36 \pm 0,29$ баллов ($p < 0,05$). У пациентов 2 группы показатели пробы Шульте после лечения снижались с $59,85 \pm 4,5$ с до $36,92 \pm 3,03$ с ($p < 0,05$), баллы по шкале MMSE повышались с $27,23 \pm 0,36$ до $29,08 \pm 0,19$ баллов ($p < 0,05$). У больных 2 группы изменения когнитивной функции были более выраженными, что привело к достоверным различиям по сравнению с первой. Так, у больных с комплексной терапией, после лечения продолжительность выполнения пробы Шульте была короче ($p < 0,05$), а когнитивный счет выше ($p < 0,05$) по сравнению со стандартным лечением. После 8 недель наблюдения по Монреальской шкале баллы достоверно возросли в двух группах, сократилось количество пациентов с умеренной когнитивной дисфункцией: в 1 группе – с 85 % до 35 %, во 2 группе – с 75 % до 20 %. Суммарное количество баллов по шкалам MFI-20 и по отдельной шкале общей астении статистически значимо ($p < 0,05$) снизилось только в группе с комплексной терапией.

Нежелательных явлений у больных, получавших комплексную терапию, отмечено не было.

Для изучения характера влияния разного типа лечения у больных ХИГМ на метаболические и когнитивные параметры был предпринят дисперсионный анализ. Сравнивались данные стандартной терапии и стандартной терапии, дополненной препаратом вобэнзим. Результаты дисперсионного анализа отражены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты дисперсионного анализа влияния дополнительного назначения вобэнзима к стандартной терапии больных в ХИГМ

Показатель	Фактор Фишера F	p
Общий холестерин, ммоль/л	3,10	0,054
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,80	0,005
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,58	0,215
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,39	0,257
ТГ, ммоль/л	0,86	0,430

Коэффициент атерогенности	3,36	0,043
Проба Шульте, баллы	0,76	0,0000047
MMSE, баллы	16,87	0,000002
Монреальская шкала	13,25	0,000006
Шкала астении	21,56	0,000000

Анализ результатов дисперсионного анализа показал, что дополнительное назначение препарата СЭТ достоверно сказалось на изменении ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности, параметров пробы Шульте, когнитивного счета MMSE, баллов по Монреальской шкале и шкале астении. Следовательно, дополнительное назначение вобэнзима было фактором, способствующим нормализации липидного профиля крови и улучшению когнитивной функции, снижению выраженности астенического синдрома.

Вывод

Эффективность лечения больных ХИГМ атеросклеротического генеза с применением антиагрегантов и статинов повышается при совместном использовании препарата СЭТ «вобэнзим». Такой терапевтический подход способствует лучшей динамике липидного профиля крови и показателей когнитивных функций, снижению выраженности астенического синдрома и может быть рекомендован в практической работе.

Список литературы

1. Альманах психологических тестов / Под ред. Р. Р. Римского. – М.: АСТ-ПРЕСС. –С. 112–116.
2. Гусев Е. И., Коновалов А. Н., Скворцова В. И. и др. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения // Неврология – Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 382 с.
3. Дадашева М. Н., Касаткин Д. С., Вишнякова Т. И. и др. Когнитивные расстройства у больных с артериальной гипертензией: ранняя диагностика, возможности оптимизации фармакотерапии // Consilium medicum. – 2011.– Т.13, № 9.– С.78–82.
4. Ефремов В.В. Иммуноопосредованные аспекты патогенеза цереброваскулярной и аутоиммунной патологии центральной нервной системы и возможности коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.36, 14.00.13 / Рост. гос. мед. ун-т. – Ростов-на-Дону, 2007. – 49 с.
5. Кашуба Э. А., Дроздова Т. Г., Орлов М. Д. и др. Влияние Вобэнзима на иммунный ответ при генерализованных формах менингококковой инфекции // Актуальные вопросы ин-

фекционной патологии у детей: Материалы первого конгресса педиатров-инфекционистов, Москва, 4–6 дек. 2002 г. – М., 2002. – С. 67.

6. Рябоконт Е. Н., Гавриленко Т. И., Корнилина Е. М., Якушко Л. В. Влияние вобензима на атерогенный потенциал и воспалительные факторы на этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда // *Врачебное дело.* – 2000. – № 5. – С. 111–114.

7. Савин Д. А., Пилия С. В. Применение вобэнзима в детской неврологической практике // *Новые аспекты системной энзимотерапии: Материалы науч.-практ. конф., Москва, 22 окт.* – М., 2001. – С. 130–132.

8. Скворцова В. И. Хроническая ишемия мозга // *Болезни сердца и сосудов.* – 2006. – № 3. – С. 4–8.

9. Скоромец А. А., Танащян М. М., Чуканова Е. И. Многоцентровая программа по оценке эффективности и безопасности новой схемы терапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С.Корсакова, приложение «Инсульт».* – 2009, 5, – Вып. 2. – Т. 109. – С. 44–48.

10. Суслина З. А. Неврология на рубеже веков: достижения и перспективы // *Вестник Российской Академии медицинских наук.* – 2012. – № 8. – С. 57–65.

11. Суслина З. А., Румянцева С. А., Танащян М. М., Скоромец А. А., Ключева Е. Г., Федин А. И., Коваленко А. Л., Силина Е. В., Шоломов И. И. Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга // *Поликлиника.* – 2012. – № 1. – С. 144–149.

12. Чуканова Е. И., Ходжамжаров Б. Э., Чуканова А. С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции // *РМЖ. Неврология.* – 2012. – № 10. – С. 517–522.

13. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-MentalState: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 189–198.

14. Nasreddine Z. S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.

Рецензенты:

Мартиросян В. В., доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Балязин В. А., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.