

Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях

М.М. Танащян, Р.Н. Коновалов, О.В. Лагода

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Проблема когнитивных нарушений сосудистого генеза занимает важное место в современной ангионеврологии. Верификация происходящих в веществе мозга изменений проводится с помощью методов нейровизуализации, а функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) с большей долей вероятности может выявить основные точки фармакологической активности препаратов с заявленным нейрометаболическим действием. **Цель исследования.** Объективизация воздействия наиболее часто используемых в ангионеврологической практике препаратов на когнитивную сферу у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Материалы и методы. У 154 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией проведен детальный анализ нейропсихологической сферы (когнитивные тесты) и нейровизуализационных результатов с помощью исследования фармакологической фМРТ головного мозга с использованием когнитивной парадигмы.

Результаты. Несмотря на сходные клинические показания к использованию винпоцетина (кавинтона), кортексина, церебролизина и актовегина, механизм их действия на клеточном уровне, выявленный с помощью фМРТ, оказался различным. Вазоактивный и антиагрегантный клинический эффект винпоцетина дополнен новыми данными об улучшении нейропластичности головного мозга вследствие расширения зон активации и усиления интенсивности сигнала от них, а также о появлении новых зон активации в проекции ассоциативных волокон. Препараты церебролизин и кортексин с нейротрофическим действием приводят к уменьшению зон активации как основных когнитивных зон, так и ассоциативных областей, что может свидетельствовать об уменьшении энергетических затрат мозга при выполнении когнитивных нагрузок. Подобная защитная функция препаратов проявляется в позитивном церебропротективном действии. На фоне лечения актовегином фМРТ выявлено преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга, ответственных за улучшение мнестических когнитивных функций, что отражает полимодальное, в том числе нейропротективное, действие препарата.

Выводы. Использование фармакологической фМРТ вместе с комплексным клинико-лабораторным обследованием позволяет раскрыть новые аспекты действия лекарственных средств и обосновать необходимость персонализированного подхода в лечении когнитивных нарушений.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, нейрометаболическая терапия, функциональная магнитно-резонансная томография.

Адрес для корреспонденции: 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80, ФГБНУ НЦН. E-mail: mtanashyan@neurology.ru. Танащян М.М.

Для цитирования: Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12(3): 30–39.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4

New approaches to correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases

Marine M. Tanashyan, Rodion N. Kononov, Olga V. Lagoda

Research center of neurology, Moscow, Russia

Introduction. The problem of cognitive impairment of vascular genesis takes an important place in modern angioneurology. Verification of changes occurring in the brain is carried out with the help of neuroimaging methods; and functional magnetic resonance imaging (fMRI) may reveal the main points of pharmacological activity of drugs with the declared neurometabolic effect with a greater probability.

Objective. Objectivization of the effect of basic angioneurological drugs on the cognitive sphere in patients with chronic cerebrovascular diseases.

Materials and methods. A detailed analysis of the neuropsychological sphere (cognitive tests) and neuroimaging results by studying a pharmacological fMRI of the brain with a cognitive paradigm was carried out for 154 patients with discirculatory encephalopathy.

Results. Despite similar clinical indications for the use of vinpocetine (cavinton), cortexin, cerebrolysin, and actovegin, the mechanism of their action at the cellular level, identified with fMRI, was different. The vasoactive and antiplatelet clinical effect of vinpocetine is supplemented with new data on the improvement of cerebral neuroplasticity due to the expansion of the activation zones and intensification of the signal intensity from them, as well as the emergence of new activation zones in the projection of associative fibers. Cerebrolysin and cortexin with a neurotrophic effect lead to a narrowing of the activation zones, both of the main cognitive zones and of the associative regions, which may indicate a decrease in brain energy expenditure during the cognitive loads. Given protective function of drugs appears in a positive cerebroprotective effect. During treatment with actovegin, fMRI revealed a primary increase in activation of the hippocampal brain zones responsible for improving cognitive functions, which reveals the polymodal effect of the drug, with neuroprotective action among the others.

Conclusions. *The use of pharmacological fMRI together with a complex clinical and laboratory studies allows us to discover new aspects of the effect of drugs and to justify the need for a personalized approach in the treatment of cognitive impairment.*

Keywords: *cerebrovascular diseases, cognitive impairment, neurometabolic therapy, functional magnetic resonance imaging.*

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: mtanashyan@neurology.ru. Tanashyan M.M.

For citation: Tanashyan M.M., Kononov R.N., Lagoda O.V. [New approaches to correction of cognitive disorders in cerebrovascular diseases]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(3): 30–39. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4

Введение

Сосудистые поражения головного мозга являются важнейшей медицинской проблемой с выраженным социально-экономическим звучанием. Сложные полиэтиологические и полипатогенетические механизмы с прогрессирующим нарастанием неврологических и когнитивных расстройств приводят к физической и умственной дезадаптации и в последующем – к инвалидизации больного. Основными факторами риска развития недостаточности мозгового кровообращения и, соответственно, когнитивных нарушений (КН) сосудистого генеза являются артериальная гипертензия, атеросклероз церебральных сосудов, метаболический синдром, в том числе сахарный диабет, и ишемическая болезнь сердца [1].

Проблема КН сосудистого генеза в последнее время актуализировалась как в связи с возрастанием требований к когнитивной сфере человека по мере развития современного общества, так и с увеличением в целом продолжительности жизни в популяции. КН при сосудистом поражении головного мозга варьируют от минимальных расстройств до деменции и включают дефицит внимания и ухудшение способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке, снижение памяти, особенно на текущие события, замедленность мышления, быструю истощаемость при напряженной умственной работе [2].

По степени тяжести выделяют легкие, умеренные и тяжелые КН. Особую значимость, в том числе в контексте профилактической направленности, в настоящее время приобрела проблема умеренных КН, поскольку именно раннее их выявление и своевременное проведение адекватной терапии позволяет существенно улучшить прогноз [3].

Проведенные за последние 20 лет экспериментальные и клинические исследования позволили выявить различные механизмы повреждения нервной ткани при ишемии и установить мишени для терапевтического вмешательства: практически каждый элемент патофизиологического каскада является точкой приложения того или иного нейропротективного агента [4]. Несмотря на спорные моменты в отношении доказательной базы назначения этой категории лекарственных средств [5], они являются одними из самых востребованных и назначаемых в клинической практике.

Широкое внедрение методов нейровизуализации явилось существенным базисом для количественной и качественной трансформации представлений о патологии мозга. Настоящим прорывом в этой области стало включение в медицинскую практику функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), позволяющей изучать

структурные и функциональные аспекты различных систем центральной нервной системы *in vivo*.

Большинство методик фМРТ основываются на BOLD (blood oxygen level-dependent) контрасте: изменение гемодинамики (снижение уровня дезоксигемоглобина и повышение уровня оксигемоглобина) в отдельных участках головного мозга в ответ на их активацию. Повышается гомогенность магнитного поля и, следовательно, усиливается интенсивность сигнала на серии T2*-изображений. Количественная оценка усиления сигнала позволяет определить нейрональную активацию. Это достигается при выполнении испытуемым, находящимся в томографе, определенных заданий, чередующихся с периодами покоя. Во время выполнения какого-либо действия в участке мозга, отвечающем за выполнение этой функции, увеличиваются перфузия и сатурация кислорода, что приводит к усилению МР-сигнала. При сравнении (субтракции) фаз покоя и фаз активации возможно точно локализовать структуры мозга, отвечающие за выполнение изучаемой функции. Так называемые «сети покоя» позволяют исследовать изменения, происходящие вследствие болезни в анатомии функциональных сетей, и выявить нейровизуализационные фенотипы заболеваний ЦНС [6].

Благодаря фМРТ выявлено, что патологический процесс, как правило, выходит за рамки предполагаемого основного фокуса заболевания и вовлекает различные сети взаимодействия. Эти фенотипы могут явиться своеобразными маркерами для фармакологической фМРТ (фарм-фМРТ) при исследовании действия лекарственных веществ, а также для установления эффективности лечения, зависимости доза–эффект и определения побочных явлений препаратов [7].

Большой интерес представляет применение фМРТ при фармакологических исследованиях препаратов с заявленным нейрометаболическим действием. Проводимое параллельно нейropsихологическое исследование позволяет визуализировать объем и локализацию зон активации в ответ на когнитивные стимулы. Корреляционный анализ нейровизуализационных и нейropsихологических данных с большей долей вероятности может выявить нейропротективное влияние различных препаратов.

В течение последних 10 лет в Научном центре неврологии был проведен ряд клинико-нейровизуализационных исследований для оценки эффективности и механизмов действия препаратов с заявленным нейрометаболическим действием. **Целью** исследований являлась объективизация воздействия этих препаратов на когнитивную сферу у больных с различными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ).

Материалы и методы

Всего в исследования были включены 154 пациента с диагнозом «Цереброваскулярная болезнь: Дисциркуляторная энцефалопатия», сопоставимых по полу и возрасту (60–75 лет), имевших сходную неврологическую симптоматику, представленную в том числе умеренными КН. При определении характера ЦВЗ использовалась Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанная в НИИ неврологии [8]. Критерием включения в исследование являлась оценка по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) не менее 24 баллов, критерием исключения – грубые двигательные и речевые нарушения.

Для клинической оценки влияния исследуемых препаратов был использован унифицированный подход с определением основных субъективных и объективных симптомов хронической ишемии мозга по 5-бальному рейтингу (0 баллов – отсутствие, 4 балла – максимальное проявление симптома). Анализ нейропсихологической сферы проводили с помощью когнитивных тестов (исследование слухоречевой памяти, тест «свободные ассоциации», таблицы Шульце, тест МоСа, серийный счет) до и после курса лечения. Все пациенты получали базисную терапию, регламентированную федеральным стандартом [9], исключалось назначение вазоактивных и ноотропных препаратов, кроме исследуемого.

В нейровизуализационной части исследования проводили сканирование головного мозга на МР-томографе («Magnetom Avanto», «Siemens») с напряженностью магнитного поля 1,5 Т.

Всем пациентам предлагалось выполнить ряд мнестических заданий, адресованных к зрительной памяти. Для определения зон максимальной активности головного мозга при выполнении фМРТ была разработана методика с использованием когнитивных заданий [10], оценивающая возможность реализации пациентом зрительных стимулов:

- идентифицировать по полу (мужской/женский) лица людей на 24 карточках;
- узнать из других 24 карточек 12 ранее предъявленных;
- определить правильность решения арифметических примеров (сложение и вычитание).

В течение одной сессии сканирования пациент выполнял задание, которое было прорепетировано с ним до исследования. В результате статистической обработки получены индивидуальные карты активации головного мозга для каждого пациента, а также суммарная карта активации для всей выборки. Для анализа изменений зон активации мозга в динамике использовали парный тест.

Полученные данные оценивали при помощи пакета для статистической обработки SPM5 (Welcome Trust Centre of Neuroimaging). Статистическую обработку клинических данных и нейропсихологических тестов проводили в программах Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). В работе использовали также сравнение двух групп по критерию Манна–Уитни и методы описательной статистики.

Результаты

Одним из первых с использованием фарм-фМРТ был изучен винпоцетин (кавинтон®), эффективность которого

у пациентов с хроническими ЦВЗ хорошо известна. Всего в исследование был включен 41 пациент. При использовании винпоцетина в нарастающей дозировке в течение 10 дней: 1–2-й день по 20 мг, 3–4-й день по 30 мг, 5–6-й день по 40 мг, 7–10-й день по 50 мг на 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно отмечен положительный клинический эффект в виде регресса основной неврологической симптоматики (головокружения и атаксии при ходьбе, головных болей), уменьшения субъективных

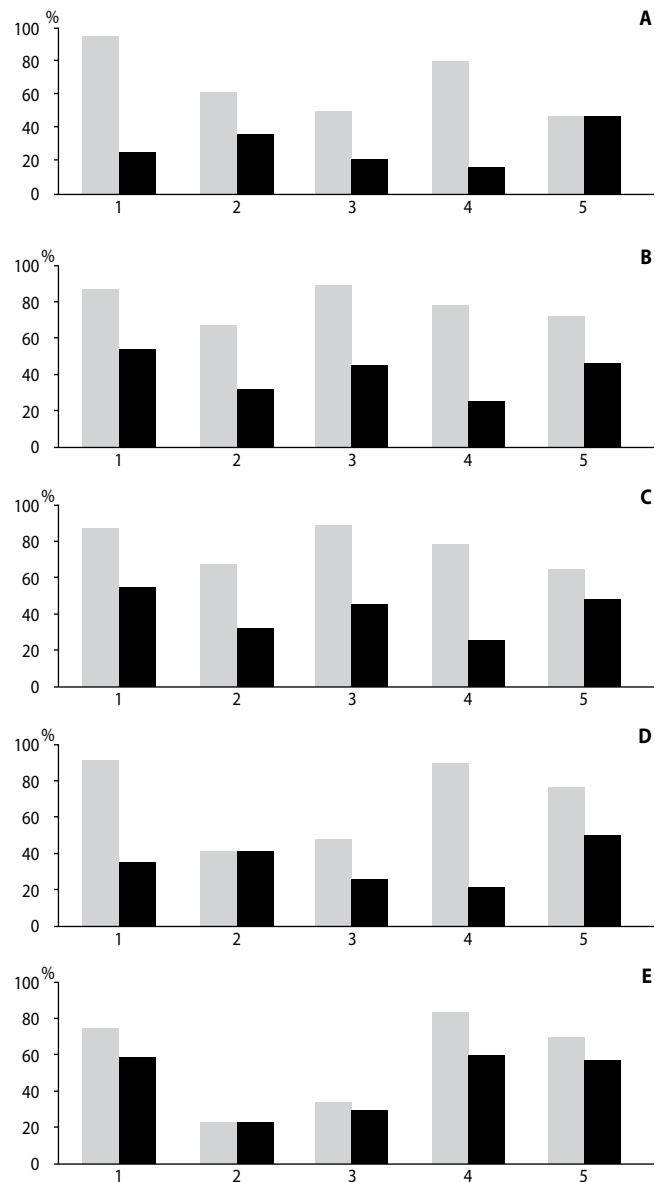


Рис. 1. Динамика клинических симптомов на фоне лечения винпоцетином (А), церебролизин (В), кортексином (С), актовегином в дозе 1000 мг/сут (D) и 160 мг/сут (E).

1 – вестибулярно-мозжечковые симптомы; 2 – нарушения сна; 3 – астенический синдром; 4 – цефалгический синдром; 5 – пирамидная симптоматика. Светлые столбики – до лечения; темные – после лечения

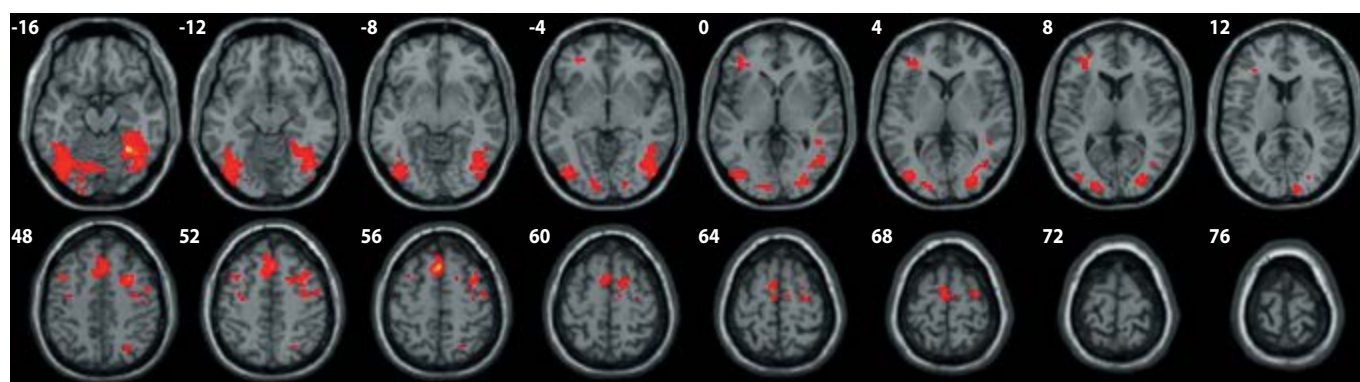
Fig. 1. Clinical symptoms dynamics during treatment with vinpocetine (A), cerebrolysin (B), cortexin (C), actovegin at a dose of 1000 mg/day (D) and 160 mg/day (E).

1 – vestibular-cerebellar symptoms; 2 – sleep disorders; 3 – asthenic syndrome; 4 – cephalgic syndrome; 5 – pyramidal symptoms. Light bars – before treatment; dark bars – after treatment

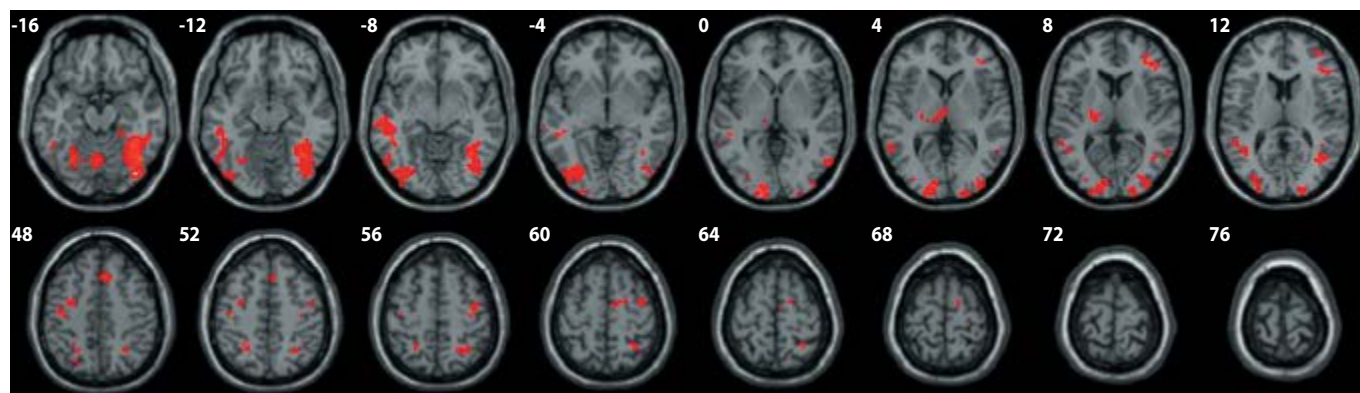
Таблица 1. Улучшение основных исследуемых когнитивных параметров на фоне лечения, %

Table 1. Improvement of the main cognitive parameters under study during treatment with neurometabolic drugs, %

Показатель / Index	Винпоцетин / Vinpocetine (n=41)	Церебролизин / Cerebrolysin (n=22)	Кортексин / Cortexin (n=44)	Актовегин, мг/сут / Actovegin, mg/day	
				1000 (n=23)	160 (n=24)
Нейродинамика / Neurodynamics	58	52	56	54	48
Счет / Count	36	60	57	35	23
Концентрация / Concentration	32	50	45	24	20
Слухоречевая память / Hearing and speech memory	55	58	51	60	46
Воспроизведение / Reproduction	64	75	78	70	65



До лечения / Before treatment



После лечения / After treatment

Рис. 2. Результаты фМРТ до и после лечения винпоцетином (групповой анализ)

Fig. 2. Results of a functional MRI study before and after treatment with vinpocetine (group analysis)

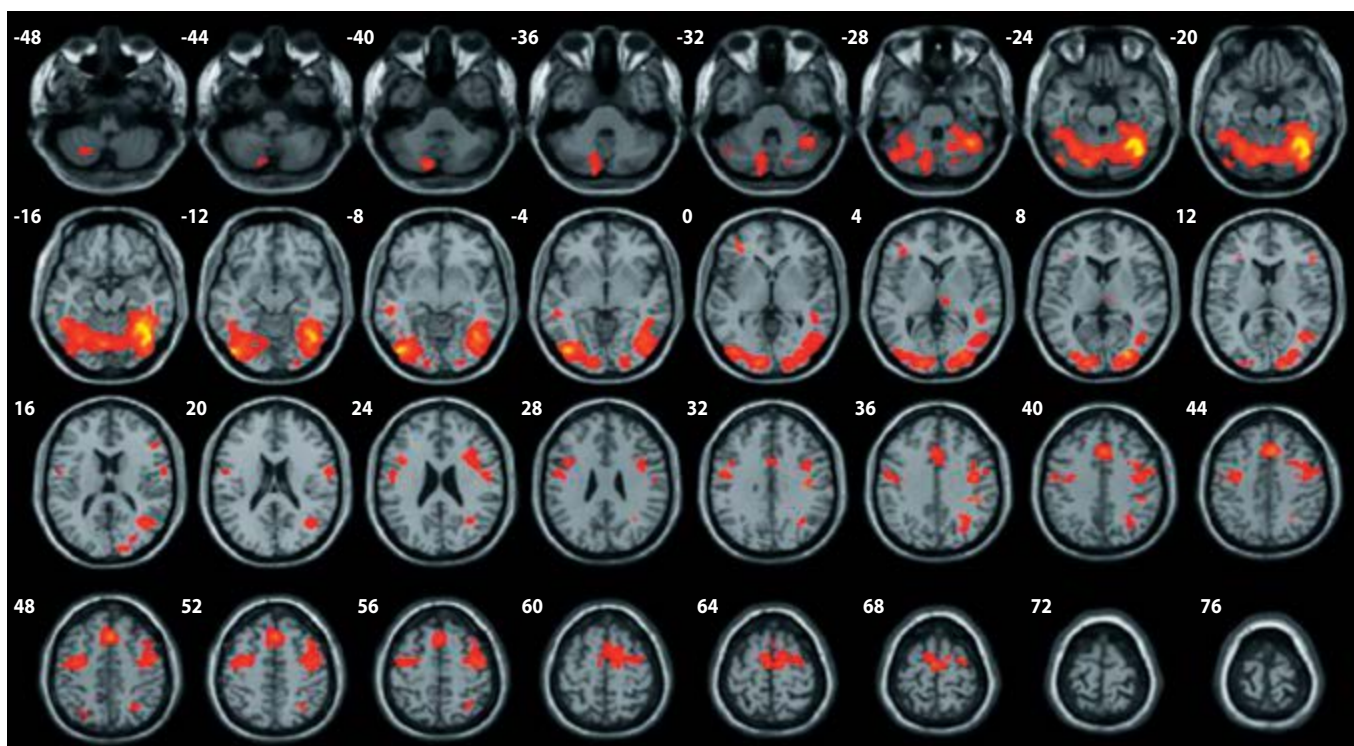
симптомов заболевания, а также улучшения общего состояния у 85% больных (рис. 1А). Вместе с этим выявлено улучшение основных когнитивных параметров (табл. 1).

Сопоставление результатов фМРТ головного мозга до и после курса инфузий винпоцетина обнаружило расширение исходных зон активации (в теменно-затылочной области и парамедиально в зоне проекции ассоциативных связей полушарий мозга) и усиление их интенсивности (рис. 2).

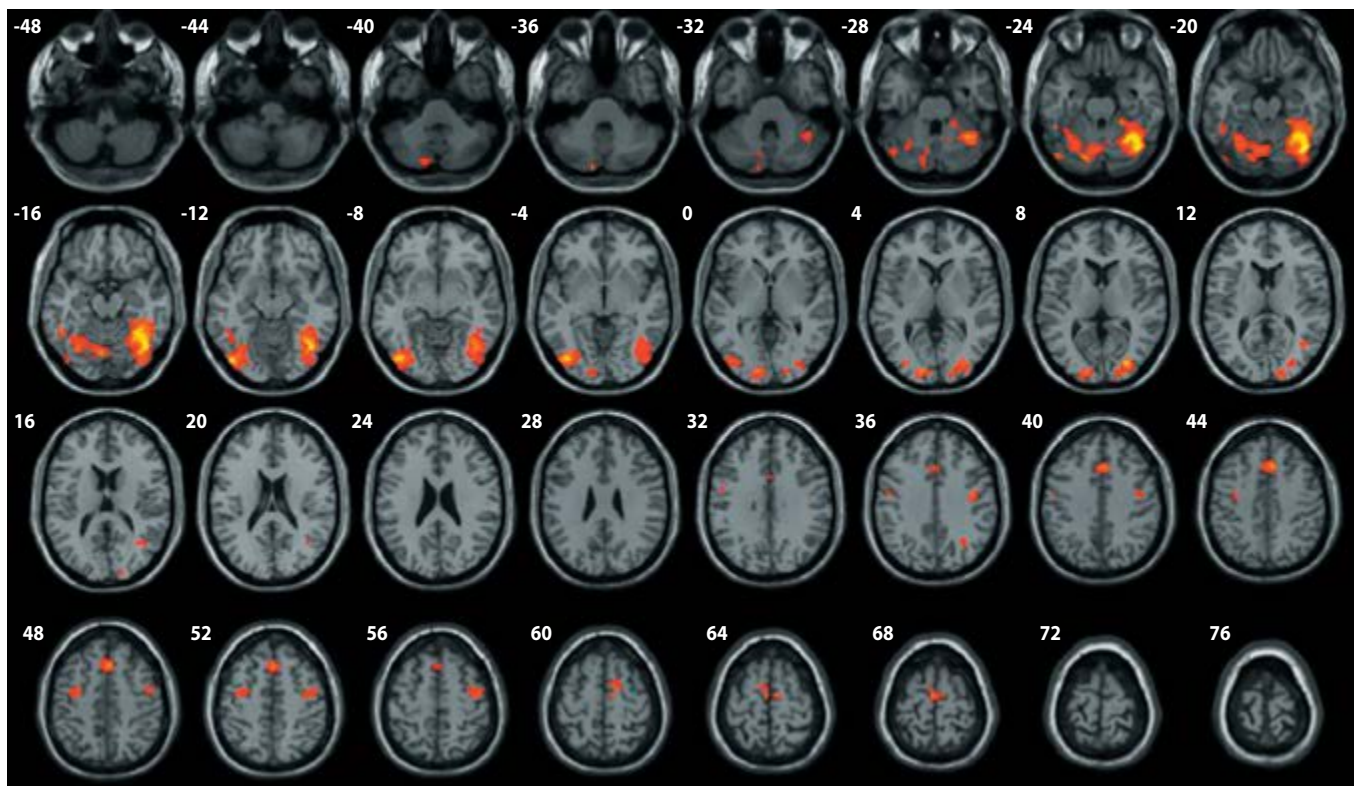
Еще одним препаратом, доказавшим свою безусловную эффективность при лечении больных с хронической ишемией мозга, является церебролизин. Церебролизин получили 22 пациента в течение 14 дней внутривенно капельно по 30 мл на 250 мл физиологического раствора 1 раз в сутки.

Положительный эффект церебролизина наблюдался в отношении таких неврологических симптомов, как головные боли, астенические проявления (слабость, общая утомляемость), а также уменьшение выраженности вестибулярно-мозжечковой симптоматики. Половина пациентов отметили улучшение качества сна, 96% пациентов – улучшение состояния с уменьшением или исчезновением симптомов (рис. 1В).

После курса церебролизина у 56% больных выявлены позитивные изменения в виде улучшения ассоциативной деятельности и устойчивости к интерферирующим воздействиям. Вследствие улучшения внимания более высокие результаты получены в тестах на оперативную память (табл. 1). Более четкая динамика отмечена при легких и средней степени тяжести когнитивных нарушениях, в то



До лечения / Before treatment



После лечения / After treatment

Рис. 3. Результаты фМРТ до и после лечения церебролизином (групповой анализ)

Fig. 3. Results of a functional MRI study before and after treatment with cerebrolysin (group analysis)

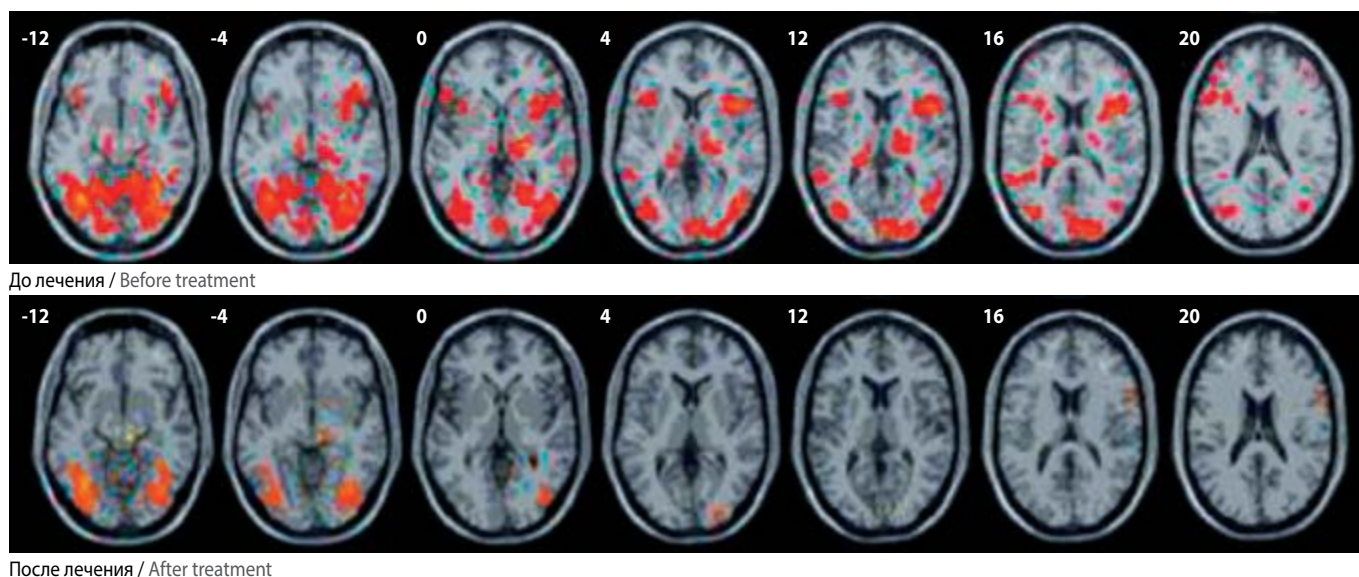


Рис. 4. Результаты фМРТ до и после лечения кортексином (групповой анализ)

Fig. 4. Results of functional MRI study before and after cortexin treatment (group analysis)

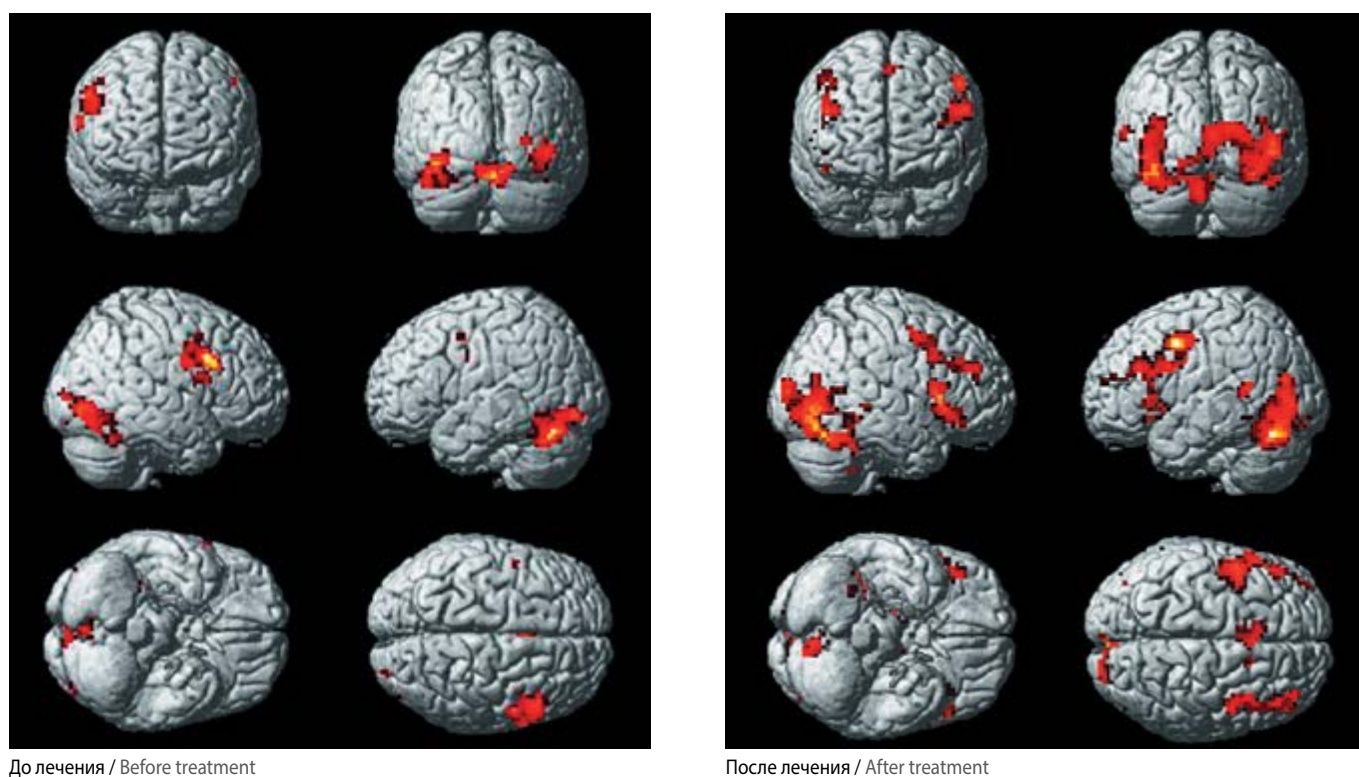


Рис. 5. Результаты фМРТ до и после лечения актовегином в 1-й группе (доза 1000 мг/сут) (групповой анализ)

Fig. 5. Results of fMRI before and after treatment with actovegin in the 1st group (dose 1000 mg/day) (group analysis)

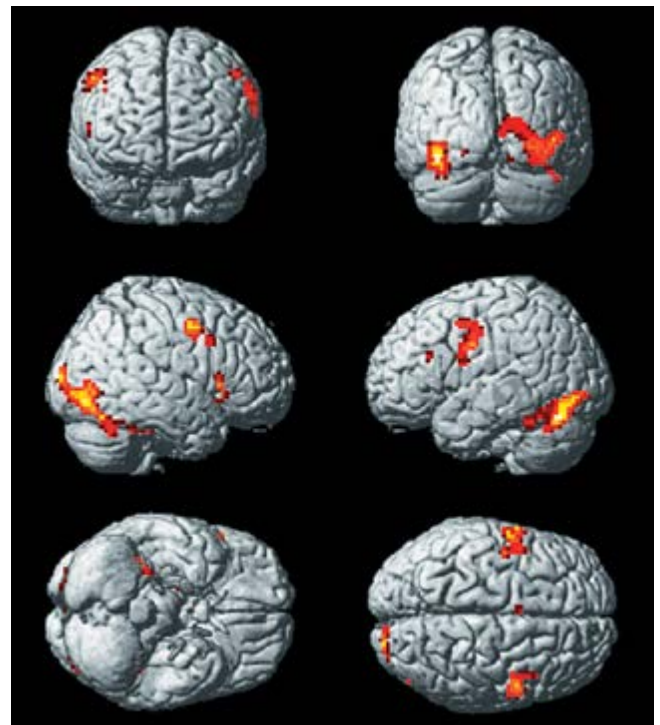
время как у пациентов с выраженными КН курс лечения приводил к незначительной динамике мнестических нарушений. Анализ нейровизуализационных данных после курса лечения церебролизином выявил уменьшение активности зрительной и двигательной коры и достоверное уменьшение зон активации как основных когнитивных зон, так и лобно-височных областей по сравнению с данными до лечения. Кроме того, уменьшилась активация в

проекции ассоциативных областей (межполушарная область; рис. 3).

Отечественный препарат пептидной структуры кортексин 44 пациента получали в дозе 10 мг 2 раза в день внутримышечно в течение 14 дней. По окончании курса лечения в преобладающем числе случаев уменьшалась выраженность субъективных и объективных симптомов: эмоциональной



До лечения / Before treatment



После лечения / After treatment

Рис. 6. Результаты фМРТ до и после лечения актовегином во 2-й группе (доза 160 мг/сут) (групповой анализ)

Fig. 6. Results of fMRI before and after treatment with actovegin in the 2nd group (dose 160 mg/day) (group analysis)

лабильности, тревоги и депрессивных реакций, утомляемости, головной боли, головокружения (рис. 1С), выявлена четкая тенденция к увеличению объема слухоречевой памяти (как непосредственной, так и отсроченной), а также увеличение продуктивности ассоциативно-вербальной деятельности при подборе слов по категориальному признаку (табл. 1). Положительный клинический и нейропсихологический эффект кортексина сочетался, согласно результатам фМРТ, с достоверным уменьшением зон активации, особенно в височных и лобных долях (рис. 4).

В клинической практике широко и успешно используется актовегин, однако нет единого мнения относительно доз препарата, необходимых для лечения различных форм ЦВЗ. Для уточнения оптимальной дозы препарата при лечении КН сосудистого генеза пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы: в 1-й группе ($n=23$) препарат назначался в виде внутривенных капельных инфузий по 1000 мг/сут, пациентам 2-й группы ($n=24$) — по 160 мг/сут в течение 14 дней.

В ходе исследования у всех больных выявлено благоприятное влияние актовегина на основные неврологические проявления (рис. 1). При этом эффект актовегина был дозозависимым: улучшение отмечено в 90% случаев в 1-й группе по сравнению с 61% случаев во 2-й группе ($p<0,05$; рис. 1 D, E).

Нейропсихологическое исследование в 1-й группе пациентов обнаружило более выраженное и значимое улучшение основных исследуемых когнитивных параметров, несмотря на изначально худшие показатели (табл. 1). При проведении фМРТ головного мозга выявлено увеличение зон функциональной активности мозга у подавляющего чис-

ла обследованных в обеих группах, однако большие дозы препарата приводили к более значимому увеличению силы сигнала и зон активации (рис. 5, 6).

Обсуждение

Имеющийся большой исследовательский багаж, современные клинические рекомендации и стандарты отводят нейротропикам при лечении хронических ЦВЗ особое место [12].

Основными тенденциями в использовании препаратов с нейротропными, нейрометаболическими и нейрорегенеративными свойствами являются применение значительно более высоких доз, а также длительный (до полугода) прием лекарственных средств на фоне адекватной базисной терапии основного сосудистого заболевания. Вместе с тем все актуальнее необходимость персонализированного подхода, который в вопросе лечения КН должен являться доминирующим с учетом преморбидного фона каждого пациента.

Чрезвычайно большие надежды на верификацию происходящих в веществе мозга изменений отводятся современным методам нейровизуализации (прежде всего, фМРТ). Положительные особенности фарм-фМРТ заключаются в возможности исследования эффектов фармакологических препаратов на уровне нейрональных сетей, в то время как позитронная эмиссионная томография и молекулярные методы могут выявить области максимальной концентрации препарата, рецепторов к нему, но не дают информации о его воздействии на функциональном уровне [13]. Следовательно, фарм-фМРТ позволяет системно оценить эффекты применения препарата независимо от биохимического

Таблица 2. Преимущественный механизм действия препаратов на зоны когнитивной ответственности головного мозга

Table 2. The primary mechanism of drugs action in the zones of cognitive responsibility of the brain

Препарат / Drug	Действие / Action	Данные фМРТ / Functional magnetic resonance imaging data до лечения / before treatment	после лечения / after treatment	Механизм действия / Mechanism of action
Винпоцетин (Кавинтон®)	Вазоактивное, антиагрегантное	Активация зон в теменно-затылочной, лобной долях	Расширение зон первичной активации и усиление интенсивности сигнала от них, появление новых зон активации парамедианно в проекции ассоциативных волокон	Цереброактивирующее действие, улучшение микроциркуляции
Vinpocetine (Cavinton®)	Vasoactive, antiplatelet	Activation of zones in parieto-occipital, frontal lobes	Widening of primary activation zones and intensification of the signal from them, the paramedian emergence of new activation zones in the projection of associative fibers	Cerebroactivating effect, microcirculation improvement
Церебролизин	Нейротрофическое	Активация зон в теменно-затылочной, лобной долях	Уменьшение активации зон в теменно-затылочной, лобной областях	Уменьшение энергетических затрат мозга
Cerebrolysin	Neurotrophic	Activation of zones in parieto-occipital, frontal lobes	Reduction of activation of the zones in the parieto-occipital, frontal regions	Decreased energy expenditure of the brain
Кортексин	Нейротрофическое	Активация зон в височных и лобных долях	Уменьшение зон первичной активации	Уменьшение энергетических затрат мозга
Cortexin	Neurotrophic	Activation of zones in temporal and frontal lobes	Reduction of primary activation zones	Decreased energy expenditure of the brain
Актовегин	Вазоактивный и метаболический	Активация зон в теменно-затылочной, лобной долях	Увеличение первичных зон активации мозга	Улучшение микроциркуляции и метаболизма нейронов
Actovegin	Vasoactive and metabolic	Activation of zones in parieto-occipital, frontal lobes	Widening of primary brain activation zones	Improvement of microcirculation and neurons metabolism

механизма его действия. Препараты зачастую действуют на несколько подтипов рецепторов, расположенных в различных областях, поэтому и эффективность лекарственных средств может зависеть от совместной активации различных структур мозга. Вместе с тем фМРТ позволяет определять совокупный эффект на нескольких областях мозга [14]. В связи с этим с помощью фарм-фМРТ возможно построение так называемых карт активации для дальнейшего тестирования действия препарата. Немаловажным преимуществом данного метода является отсутствие ионизирующего излучения и биологических побочных эффектов.

Использование фарм-фМРТ вместе с комплексным клинико-лабораторным подходом позволяет раскрыть новые аспекты действия уже хорошо известных и используемых при лечении ишемических ЦВЗ лекарственных средств. В цикле исследований, проведенных в Научном центре неврологии, показано, что, несмотря на сходные клинические показания к использованию винпоцетина, кортексина, церебролизина и актовегина, механизм их действия на клеточном уровне, выявленный с помощью фМРТ, оказался различным.

Известный вазоактивный и антиагрегантный клинический эффект винпоцетина (кавинтона) дополнен новыми данными об улучшении нейропластичности головного мозга в связи с повышением концентрации нейротрофического фактора мозга – физиологически активного полипептида, регулирующего рост и дифференцировку нейронов, а так-

же способствующего формированию новых синаптических связей в головном мозге [15]. В нашем исследовании это подтверждается расширением зон активации и усилением интенсивности сигнала от зон в теменно-затылочной области, а также появлением новых зон активации в проекции ассоциативных волокон парамедианно. Это, возможно, свидетельствует о новых аспектах действия препарата – церебропротективном и цереброактивирующем, чем и объясняется его влияние на когнитивные и другие высшие корковые функции [16].

Церебролизин по своим свойствам сходен с естественным фактором роста нервов, однако активные пептидные компоненты препарата химически отличаются и от известных нейротрофических субстанций, и антитела к естественному фактору роста нервов не блокируют их фармакологическое действие. Согласно полученным нами результатам церебролизину более свойственно уменьшение энергетических затрат мозга, что в целом приводит к стабилизации и улучшению его функций.

В аннотации кортексина заявлено о его способности активировать пептиды нейронов и нейротрофических факторов мозга, препятствовать образованию свободных радикалов, оптимизировать баланс возбуждающих и тормозных аминокислот в сторону снижения уровня пароксизмальной готовности мозга. Сочетание позитивных клинических изменений (неврологических и нейропсихологических) с уменьшением зон активации, особенно в височных и лоб-

ных долях, также свидетельствует об уменьшении энергозатрат мозга на выполнение стандартных психологических нагрузок. Подобная защитная функция препарата проявляется в позитивном церебропротективном действии препарата.

Как церебролизин, так и кортексин, по результатам фарм-фМРТ, приводят к уменьшению зон активации основных когнитивных зон и ассоциативных областей, что свидетельствует об уменьшении энергетических затрат мозга на выполнение когнитивных нагрузок. Полученный «энергосберегающий» эффект свидетельствует о протективном влиянии пептидных препаратов на метаболизм клеток мозга, что чрезвычайно важно для пациентов с сосудистой энцефалопатией [12].

Актовегин обладает широким спектром фармакологического действия, позволяющим применять его при всех формах сосудистой патологии мозга атеросклеротического и гипертонического генеза, в том числе на фоне метаболического синдрома. Обоснованность применения актовегина при хронических ЦВЗ обусловлена его антигипоксическим и антиоксидантным действием. Детальный и суммарный анализ результатов фМРТ на фоне лечения актовегином выявил преимущественное увеличение активации гиппокампальных зон мозга, ответственных за улучшение мнестических когнитивных функций. Подобное действие обусловлено улучшением метаболизма и перфузии в этих областях мозга под влиянием комплексного полимодального, в том числе нейропротективного, механизма актовегина. Кроме того, это улучшение когнитивных функций свидетельствует также о возможном воздействии на нейропластичность. Значимое модулирующее действие на когнитивные параметры, улучшение функций памяти и внимания, верифицируемые изменениями при проведении фМРТ в виде увеличения зон активации нейрональной активности мозга, позволяет рекомендовать актовегин пациентам с преимущественными нарушениями этих психических функций [17, 18].

Список литературы

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга*. М.; 2015. 440 с.
2. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; (1): 22–31.
3. O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. (eds.) *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia*. L.; 2004.
4. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Возрастная когнитивная дисфункция: диагностика и лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006; 11(106): 33–38.
5. Шпрах В.В., Саютина С.Б., Ромазина Т.А. *Лечение когнитивных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях*. Иркутск; 2009. 24 с.
6. Bullmore E. The future of functional MRI in clinical medicine. *Neuroimage* 2012; 62: 1267–1271. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.026. PMID: 22261374.
7. Nathan P.J., Phan K.L., Harmer C.J. et al. Increasing pharmacological knowledge about human neurological and psychiatric disorders through functional neuroimaging and its application in drug discovery. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 14: 54–61. DOI: 10.1016/j.coph.2013.11.009. PMID: 24565013.
8. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1985; 85(9): 1281–1288.
9. Стаховская Л.В. (ред.) *Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками*. М.; 2017. 208 с.
10. Танашьян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Применение винпоцетина для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими це-

Предполагаемые варианты церебропротективного воздействия исследованных препаратов на функции мозга в целом отражены в табл. 2, что, однако, не исключает другие варианты их действия.

Разработка наиболее рационального подхода к коррекции КН у больных с ЦВЗ – сложная и комплексная задача, требующая тщательной оценки клинических, нейрофизиологических, нейropsychологических и нейровизуализационных данных. Надо отметить, что оптимизм в плане выработки индивидуализированных карт фМРТ для каждого пациента сопровождается некоторым пессимизмом. Так, в связи с определенными методологическими трудностями метод фМРТ косвенно определяет нейрональную активность за счет изменения концентрации дезоксигемоглобина в крови в ответ на изменение метаболических потребностей нейронов (BOLD-эффект) [19]. Кроме того, применение препаратов вызывает очень небольшие изменения сигнала на фМРТ. Поэтому, как правило, используют фМРТ покоя. В этом случае сравнивают паттерны активации, определяемые на фМРТ на фоне приема препаратов и без них (или при приеме плацебо). Изменение BOLD-сигнала может происходить за счет работы препарата как на нейрональном, так и на сосудистом уровне, что усложняет обработку результатов. Для более правильной интерпретации изменений BOLD-сигнала дополнительно оценивают скорость мозгового кровотока с помощью метода меченых артериальных спинов.

Имеющийся на сегодняшний день недостаток знаний в области важнейшего стратегического направления – лечения ишемических ЦВЗ и сопряженных с ним КН может быть восполнен более широким и адаптированным к клинической практике внедрением метода фарм-фМРТ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

References

1. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. *Klinicheskoye rukovodstvo po ranney diagnostike, lecheniyu i profilaktike sosudistykh zabolevaniy golovnoy mozga* [Clinical guidelines for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases]. Moscow; 2015. 440 p. (In Russ.)
2. Zakharov V.V. [Cognitive disorders without dementia: classification, underlying causes and treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2016; (1): 22–31. (In Russ.)
3. O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. (eds.) *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia*. L.; 2004.
4. Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. [Age-related cognitive dysfunction: diagnosis and treatment]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2006; 11(106): 33–38. (In Russ.)
5. Shprakh V.V., Sayutina S.B., Romazina T.A. *Lecheniye kognitivnykh narusheniy pri serdечно-sosudistykh zabolevaniyakh* [Treatment of cognitive disorders in cardiovascular diseases]. Irkutsk; 2009. 24 p. (In Russ.)
6. Bullmore E. The future of functional MRI in clinical medicine. *Neuroimage* 2012; 62: 1267–1271. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.026. PMID: 22261374.
7. Nathan P.J., Phan K.L., Harmer C.J. et al. Increasing pharmacological knowledge about human neurological and psychiatric disorders through functional neuroimaging and its application in drug discovery. *Curr Opin Pharmacol* 2014; 14: 54–61. DOI: 10.1016/j.coph.2013.11.009. PMID: 24565013.
8. Shmidt E.V. [Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord]. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 1985; 85(9): 1281–1288. (In Russ.)
9. Stakhovskaya L.V. (ed.) *Klinicheskkiye rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskimi insul'tom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami* [Clinical recommendations for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow; 2017. 208 p. (In Russ.)
10. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Fedin P.A. et al. [The use of vinpocetine for the treatment of cognitive impairment in patients with chronic cerebrovascular

реброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2007; 107(10): 41–43.

11. Строчков И.А., Федорова О.С., Фокина А.С., Головачева В.А. Актювегин: механизмы действия и эффективность при неврологических осложнениях сахарного диабета. *Атмосфера. Нервные болезни* 2012; 3: 21–26.
12. Пирадов М.А., Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Нейропротекция при cerebrovasкулярных заболеваниях: поиск жизни на Марсе или перспективное направление лечения? Часть 2. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9(3): 10–19.
13. Mehta M.A., O'Daly O.G. Pharmacological application of fMRI. *Methods Mol Biol* 2011; 711: 551–565. DOI: 10.1007/978-1-61737-992-5_28. PMID: 21279622.
14. Borsook D., Becerra L., Hargreaves R. A role for fMRI in optimizing CNS drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 411–424. DOI: 10.1038/nrd2027. PMID: 16604100.
15. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. *Клиническая фармакология и терапия* 2016; 25(1): 49–54.
16. Танащян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и др. Современные подходы к лечению больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Атмосфера. Нервные болезни* 2010; (4): 19–22.
17. Шавловская О.А. Новые аспекты применения Актювегина: от механизмов действия к клиническим эффектам. *Эффективная фармакотерапия. Неврология* 2016; (2): 2–6.
18. Танащян М.М., Бархатов Д.Ю. Метаболическая терапия в неврологии: новые подходы. *Русский медицинский журнал* 2012; 20(8): 406–408.
19. Logothetis N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869–78. DOI: 10.1038/nature06976. PMID: 18548064.

diseases]. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova* 2007; 107(10): 41–43. (In Russ.)

11. Strokov I.A., Fedorova O.S., Fokina A.S., Golovacheva V.A. [Actovegin: mechanisms of action and effectiveness in neurological complications of diabetes mellitus]. *Atmosfera. Nervnyye bolezni* 2012; 3: 21–26. (In Russ.)
12. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. [Neuroprotection in cerebrovascular diseases: a search for life on Mars or a promising direction of treatment? Part 2. Chronic forms of disorders of cerebral circulation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2015; 9(3): 10–19. (In Russ.)
13. Mehta M.A., O'Daly O.G. Pharmacological application of fMRI. *Methods Mol Biol* 2011; 711: 551–565. DOI: 10.1007/978-1-61737-992-5_28. PMID: 21279622.
14. Borsook D., Becerra L., Hargreaves R. A role for fMRI in optimizing CNS drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 411–424. DOI: 10.1038/nrd2027. PMID: 16604100.
15. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Yakovlev E.V. et al. [Evaluation of the efficacy of vinpocetine (Cavinton Comforte) in the treatment of vertigo in patients with dyscirculatory encephalopathy according to the level of the neurotrophic brain factor (BDNF) in blood plasma]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2016; 25(1): 49–54. (In Russ.)
16. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Fedin P.A. [Modern approaches to the treatment of patients with chronic vascular diseases of the brain]. *Atmosfera. Nervnyye bolezni* 2010; (4): 19–22. (In Russ.)
17. Shavlovskaya O.A. [New aspects of the use of Actovegin: from the mechanisms of action to clinical effects]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya* 2016; (2): 2–6. (In Russ.)
18. Tanashyan M.M., Barkhatov D.Yu. [Metabolic therapy in neurology: new approaches]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 20(8): 406–408. (In Russ.)
19. Logothetis N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869–78. DOI: 10.1038/nature06976. PMID: 18548064.

Информация об авторах: Танащян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Коновалов Родион Николаевич – к.м.н., с.н.с. отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Лагода Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с. 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Marine M. Tanashyan, D. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for scientific research work, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Rodion N. Konovalov, PhD, senior researcher, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Olga V. Lagoda, PhD, senior researcher, 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia