

# Эффективность и клинический профиль действия препарата Брейнмакс в терапии больных с цереброваскулярной патологией (наблюдательное исследование ЭКВИЛИБРИСТ)

*С.А. Живолупов, И.В. Литвиненко, И.Н. Самарцев, Ю.С. Бутакова*

В статье представлены результаты отечественного клинического исследования ЭКВИЛИБРИСТ, целью которого являлась оценка клинического профиля действия, эффективности и безопасности применения препарата Брейнмакс в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ). В исследовании было включено 60 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), которых разделили на 2 группы по критерию наличия или отсутствия вестибулоатактических расстройств. Все пациенты наряду с базовой терапией принимали Брейнмакс по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 1,5 мес. Длительность периода наблюдения составляла 3 мес. Анализ результатов нейровизуализации, проведенной в группах, позволил установить, что общая выраженность цереброваскулярной патологии по данным магнитно-резонансной томографии достоверно коррелировала с тяжестью когнитивных и постуральных расстройств у пациентов с ДЭ. Применение препарата Брейнмакс позволило значительно улучшить когнитивные функции и снизить выраженность статодинамических нарушений у пациентов с ДЭ через 2 мес от начала лечения. Кроме того, применение препарата Брейнмакс оказало положительное влияние на купирование тревожного синдрома, проявлений астении, дневной сонливости и способствовало улучшению когнитивных функций. Показано, что терапия препаратом Брейнмакс характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью лекарственного средства. По результатам исследования препарат Брейнмакс рекомендован для широкого клинического применения у пациентов с ЦВЗ.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные нарушения, вестибулоатактические расстройства, нейровизуализация, Брейнмакс.

## Введение

Одними из основных клинических симптомов цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) являются когнитивные расстройства в сочетании с эмоциональными и двигательными нарушениями. Патогенетической основой развития неврологических нарушений у пациентов с ЦВЗ служат не только патоморфологические изменения вещества головного мозга, возникающие при острой и хронической

ишемии головного мозга, но и сопутствующие им функциональные нарушения, такие как сегрегация (феномен разобщения) нейрональных сетей вследствие развития “немых” инсультов с дисфункцией стратегически важных зон (лобной, височной долей гиппокампа, мозжечка) и перивентрикулярного лейкоареоза, который ассоциирован с нарушением функций головного мозга, требующих сложного взаимодействия между различными коннектами, – памяти, мышления, поддержания равновесия и сложных двигательных актов [1–4]. К развитию вышеуказанных патоморфологических изменений головного мозга приводит ряд заболеваний: инсульты, болезнь мелких сосудов, венозная церебральная дисциркуляция, интоксикации и последствия черепно-мозговых травм, снижение нейропластического потенциала головного мозга, дисфункция лимфатической системы головного мозга [5–9]. В частности, дисфункция лимфатической системы обнаружена при травмах головного мозга, болезни Альцгеймера, идиопатической нормотензивной гидроцефалии, ишемическом и геморрагическом инсультах, а также при сахарном диабете 2-го типа.

Глубинные отделы белого вещества, окружающие боковые желудочки головного мозга, при развитии диффузных изменений белого вещества, связанных с микроангиопати-

**Сергей Анатольевич Живолупов** – докт. мед. наук, профессор кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Минобороны России, Санкт-Петербург.

**Игорь Вячеславович Литвиненко** – докт. мед. наук, профессор, нач. кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Минобороны России, Санкт-Петербург.

**Игорь Николаевич Самарцев** – докт. мед. наук, ст. преподаватель кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Минобороны России, Санкт-Петербург.

**Юлия Сергеевна Бутакова** – врач-невролог, зав. неврологическим отделением для больных с ОНМК ГБУЗ “Новодвинская центральная городская больница”.

Контактная информация: Живолупов Сергей Анатольевич, peroslava@yandex.ru

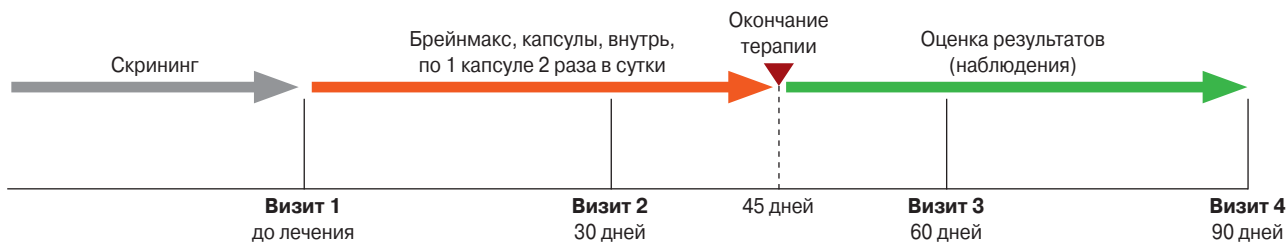


Рис. 1. Графическое изображение дизайна исследования.

ей (перивентрикулярный лейкоареоз), страдают на самых ранних стадиях [10]. Частота встречаемости когнитивных нарушений на I–II стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) составляет 89% [11].

Для терапии неврологических нарушений при ЦВЗ используются различные лекарственные препараты (антигипоксанты, нейропротекторы, антихолинэстеразные средства, витамины группы В) и немедикаментозные методики (когнитивные тренировки, вестибулярная реабилитация, скандинавская ходьба, создание дополнительных точек опоры при принятии ванны и пр.) [12, 13].

Целью исследования являлась оценка клинического профиля действия, эффективности и безопасности применения препарата Брейнмакс в комплексном лечении пациентов с ЦВЗ.

## Материал и методы

В исследование было включено 60 пациентов с ДЭ II–III стадии. Критерии включения и невключения представлены в табл. 1. Участники исследования были разделены на 2 группы: пациенты с когнитивными нарушениями и постуральной неустойчивостью по данным теста Тевенара ( $n = 40$ ) и пациенты с когнитивными нарушениями без вестибулоатактических расстройств ( $n = 20$ ).

Всем больным проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Intera (Philips, Бельгия) с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл, градиентом 30 мТл/м и программным обеспечением Scan tools. Анализировали следующие последовательности: T1- и T2-взвешенное изображение, FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery imaging – инверсия–восстановление с подавлением сигнала от воды) и SWI (susceptibility-weighted imaging – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости).

Неврологические проявления цереброваскулярной патологии оценивали согласно стандартному протоколу STRIVE v1 (STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging – Стандарты описания сосудистых изменений при нейровизуализации) [14] по следующим параметрам:

1) данные шкалы Fazekas для количественной оценки выраженности перивентрикулярных изменений белого вещества головного мозга (ПВ-F) (0–3 балла) [15];

2) наличие лакун в подкорковых областях головного мозга, включая внутреннюю капсулу, лучистый венец и мозолистое тело;

3) наличие микрокровоизлияний;

3) данные шкалы количественной оценки наличия и выраженности расширения периваскулярных пространств (РПП), разработанной Эдинбургской рабочей группой (0–4 балла) [16];

4) общая выраженность цереброваскулярных изменений по шкале от 0 до 4 баллов, при этом 1 балл присуждался за каждый из представленных параметров: выраженные изменения белого вещества головного мозга (3 балла по ПВ-F), наличие лакун, микрокровоизлияний, умеренного или выраженного РПП в области базальных ганглиев [14].

Вестибулоатактический синдром оценивался врачом-исследователем по визуальной аналоговой шкале нарушений (ВАШ-Н) от 0 до 100 мм (нет нарушений – 0–4 мм, слабая выраженность нарушений – 5–44 мм, умеренная выраженность – 45–74 мм, сильная выраженность – 75–100 мм) на основании анамнестических сведений (снижение подвижности пациента, количество падений и пр.), резуль-

Таблица 1. Критерии включения и невключения в исследование (приводятся в сокращении)

Критерии	Описание
Включения	Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (I67)
Невключения	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Противопоказания к приему препарата Брейнмакс</li> <li>2. Противопоказания к проведению магнитно-резонансной томографии</li> <li>3. Невозможность словесного контакта с пациентом и проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции или психических заболеваний)</li> <li>4. Заболевания и патологические состояния, проявляющиеся жалобами на головокружение и неустойчивость: <ul style="list-style-type: none"> <li>• мерцательные аритмии и пороки сердца</li> <li>• сахарный диабет</li> <li>• полиневропатии</li> <li>• паркинсонизм</li> <li>• опухоли головного мозга</li> <li>• периферические вестибулярные расстройства</li> <li>• побочный эффект от приема лекарственных препаратов</li> <li>• инсульты в анамнезе</li> <li>• остеоартрит суставов нижних конечностей</li> </ul> </li> </ol>

**Таблица 2.** Основные демографические и общеклинические характеристики пациентов при распределении по группам

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных, n	40	20
Средний возраст, годы	68,9 [65,6; 73,3]*	60,8 [56,9; 65,2]
Пол, n (%)		
мужской	8 (20)	9 (45)
женский	32 (80)	11 (55)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,6 [22,2–26,8]	23,5 [21,4–26,6]
Курение в настоящее время или в прошлом, n (%)	12 (30)	4 (20)
Коморбидная патология, n (%)		
артериальная гипертензия	40 (100)	20 (100)
гиперхолестеринемия	28 (70)	10 (50)
дорсопатия	26 (65)	12 (60)
ИБС	12 (30)	4 (20)
Наличие синдрома гиперрефлекторного мочевого пузыря, n (%)	14 (35)*	1 (5)
MoCA, баллы	24,2 ± 3,1*	26,3 ± 1,9
HARS, баллы	25,4 ± 5,1*	21,2 ± 4,3
ESS, баллы	8,9 ± 4,1	8,3 ± 3,7
ШАС, баллы	87,5 ± 16,3*	71,8 ± 18,3
ВАШ-Н, мм	54,3 ± 21,2	–
<b>МРТ-маркеры ДЭ</b>		
ОВЦИ, баллы	2,4 ± 0,7*	1,4 ± 0,2
ПВ-Ф, баллы	2,4 ± 1,2*	1,8 ± 0,9
Лакуны, n (%)	22 (55)*	2 (10)
Микрокровизлияния, n (%)	4 (10)	2 (10)
РПП, баллы	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,4

\*  $p < 0,05$  между группами.

Обозначения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОВЦИ – общая выраженность цереброваскулярных изменений, ШАС – шкала астенического состояния, ESS – Epworth Sleepiness Scale (шкала сонливости Эпворта), HARS – Hamilton Anxiety Rating Scale (шкала оценки тревожности Гамильтона), MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала оценки когнитивных функций).

татов неврологического осмотра, включающего оценку показателя теста Тевенара (0–4 балла) и теста на устранение опоры (0–4 балла) [17, 18]. Основные демографические и общеклинические характеристики пациентов приведены в табл. 2.

После анализа клинических и нейровизуализационных параметров всем пациентам наряду с базовой терапией (упражнения вестибулярной гимнастики по модифицированной методике Sawthorne–Cooksey, а также сопутствующая терапия (антигипертензивная, гиполипидемическая и пр.) по показаниям) назначался Брейнмакс по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 1,5 мес. Анализ эф-

фективности проводимого лечения в отношении влияния на статодинамические нарушения производился лишь у пациентов основной группы. Длительность периода наблюдения составила 3 мес. Количество визитов – 4 (скрининг – визит 1 (до начала лечения), визит 2 – через 30 сут, визит 3 – через 60 сут, визит 4 – через 90 сут). Графическая схема исследования представлена на рис. 1.

Оценка эффективности препарата Брейнмакс осуществлялась по следующим критериям:

1) аффективные расстройства по шкале оценки тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) на основании 14 показателей, которые оценивались по 5-балльной шкале – от 0 баллов (отсутствует) до 4 баллов (тяжелая). Значения показателя  $\leq 17$  баллов свидетельствовали об отсутствии тревоги, 18–24 балла – о средней выраженности тревожного расстройства,  $\geq 25$  баллов – о тяжелой тревоге [19];

2) дневная сонливость по шкале сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS), которая включала 8 вопросов, за каждый из которых пациент мог получить от 0 до 3 баллов. Общее количество баллов в конце опроса суммировалось и интерпретировалось следующим образом: 1–6 баллов – нормальный сон, 7–8 баллов – умеренная сонливость, 9–24 балла – аномальная сонливость [20];

3) астения по шкале астенического состояния (ШАС), включающей 30 пунктов с вариантами ответов, оцениваемых от 1 до 4 баллов, при этом сумма баллов от 30 до 50 расценивалась как отсутствие астении, от 51 до 75 баллов – как слабая астения, от 76 до 100 баллов – как умеренная астения, от 101 до 120 баллов – как выраженная астения;

4) впечатления от лечения по шкале общего рейтинга изменений (Global Rating of Change, GROC) в соответствии с методикой, описанной R. Jaeschke et al. [21]. Пациентам предлагалось оценить изменения в своем состоянии по сравнению с исходным уровнем по шкале от –7 (значительное ухудшение) до +7 (значительное улучшение), при этом показатель 0 расценивался как “без изменений”. Изменения в диапазоне между  $\pm 3$  и  $\pm 1$  расценивались как “незначительные”, между  $\pm 4$  и  $\pm 5$  – как “умеренные” и между  $\pm 6$  и  $\pm 7$  – как “значительные”;

5) когнитивные нарушения по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [22].

Статистический анализ полученных в ходе исследования результатов проводили, исходя из базы данных, сформированной на основе программного обеспечения Excel. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США). Для сравнительного анализа качественных параметров использовали критерий  $\chi^2$  или критерий Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критерию t Стьюдента (для нормально распределенных величин) или

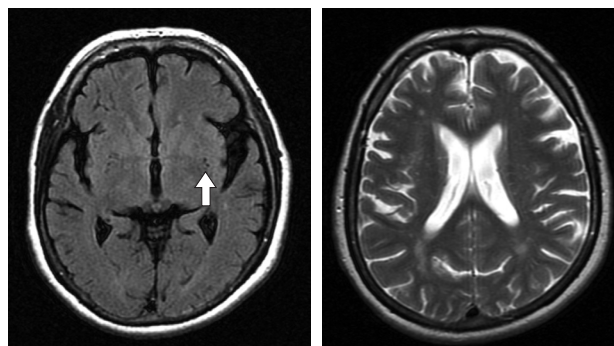
по критерию Манна–Уитни (в случае непараметрических данных). Для анализа взаимосвязи между общей выраженностью цереброваскулярных изменений, а также ее отдельными параметрами (ПВ-Ф, шкала Fazekas для оценки выраженности глубинных изменений белого вещества (Г-Ф), РПП, лакуны, микрокровоизлияния) и показателями по ВАШ-Н использовали модели множественной линейной регрессии с расчетом  $\beta$ -коэффициентов. Для оценки влияния локализации лакун в определенных участках головного мозга на степень тяжести постуральной неустойчивости проводили корреляционный анализ Спирмена. Значимое статистическое различие регистрировали при  $p < 0,05$  [23].

## Результаты

В когорте из 60 пациентов с ДЭ, результаты обследования и лечения которых использовались для статистической обработки, было достоверно больше женщин (мужчины : женщины 1 : 2,5); средний возраст 63,2 [56,9; 73,3] года; индекс массы тела у пациентов основной группы составил 24,6 [22,2–26,8] кг/м<sup>2</sup>, у пациентов контрольной группы – 23,5 [21,4–26,6] кг/м<sup>2</sup>. В перечне сопутствующей патологии преобладали артериальная гипертония (100%), гиперхолестеринемия (у 70% лиц основной группы и у 50% – контрольной), дорсопатия (у 65% лиц основной группы и у 60% – контрольной); ишемическая болезнь сердца встречалась реже (у 30% лиц основной группы и у 20% – контрольной).

Клиническая характеристика больных на момент визита 1 представлена в табл. 2. Как следует из анализа данных таблицы, в основной группе преобладали пациенты более старшего возраста (68,9 [65,6; 73,3] vs 60,8 [56,9; 65,2] года;  $p < 0,05$ ), у которых наблюдались более значимые клинические нарушения когнитивных функций (MoCA-тест: 24,2  $\pm$  3,1 vs 26,3  $\pm$  1,9 балла;  $p < 0,05$ ), мочеиспускания (14 (35%) vs 1 (5%)), тревожный синдром (HARS: 25,4  $\pm$  5,1 vs 21,2  $\pm$  4,3 балла;  $p < 0,05$ ) и астения (ШАС: 87,5  $\pm$  16,3 vs 71,8  $\pm$  18,3 балла;  $p < 0,05$ ), а также более выраженные проявления цереброваскулярной патологии по данным МРТ головного мозга (общая выраженность цереброваскулярных изменений (ОВЦИ): 2,4  $\pm$  0,7 vs 1,4  $\pm$  0,2 балла;  $p < 0,05$ ), преимущественно за счет поражения перивентрикулярного белого вещества (ПВ-Ф: 2,4  $\pm$  1,2 vs 1,8  $\pm$  0,9 балла;  $p < 0,05$ ) и более частого выявления лакун (22 (55%) vs 2 (10%);  $p < 0,05$ ). По другим показателям (встречаемость микрокровоизлияний и РПП) достоверных межгрупповых различий не было выявлено. Данные МРТ головного мозга одного из пациентов основной группы представлены на рис. 2.

После проведения статистической обработки данных с применением множественной линейной регрессии была установлена достоверная ассоциация ОВЦИ с тяжестью когнитивных и постуральных расстройств у пациентов с ДЭ; при этом среди всех МРТ-маркеров ДЭ наличие лакун оказалось наиболее значимым для развития выраженных ког-



**Рис. 2.** МРТ головного мозга (режим Т1) пациента П. основной группы, 72 года. Стрелкой указаны лакуны в области базальных ганглиев.

нитивных нарушений и вестибулоатактических расстройств ( $\beta = 0,483$ ; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,021–0,923;  $p = 0,042$ ) (табл. 3). Другие нейровизуализационные маркеры (микрокровоизлияния, РПП) не имели достоверной корреляционной связи с клинико-неврологическим симптомокомплексом (см. табл. 3), однако была обнаружена достоверная взаимосвязь между общим количеством лакун и выраженностью постуральных нарушений по ВАШ-Н у пациентов с ДЭ ( $p = 0,022$ ;  $r = 0,507$ ). В подкорковых областях, таламусе, инфратенториальных структурах лакуны встречались в единичных случаях, что не имело значимой корреляции с выраженностью когнитивных и постуральных расстройств у пациентов с ДЭ.

До начала терапии у пациентов основной группы наблюдались умеренно выраженные постуральные нарушения: показатель по ВАШ-Н 54,3  $\pm$  21,2 мм, при этом средний показатель теста Тевенара составил 1,8  $\pm$  0,6 балла, а теста на устранение опоры – 2,7  $\pm$  1,2 балла. Кроме того, у больных обеих групп была выявлена средняя выраженность тревожного расстройства (HARS: 22,3  $\pm$  4,2 балла), умеренная сонливость в дневное время (ESS: 8,9  $\pm$  4,1 балла) и умеренная астения (ШАС: 79,7  $\pm$  14,2 балла). На фоне терапии препаратом Брейнмакс и выполнения упражнений вестибулярной реабилитации наблюдалась положительная динамика, при этом значимое различие по сравнению с исходным показателем по ВАШ-Н было получено по прошествии 2 мес от начала терапии (40,2  $\pm$  17,6 балла;  $p < 0,05$ ) (рис. 3), когда тяжесть нарушения равновесия у пациентов с ДЭ стала расцениваться как “легкая”. Тенденция к еще

**Таблица 3.** Результаты анализа множественной линейной регрессии для оценки взаимосвязи между нейровизуализационными маркерами ДЭ и выраженностью клинических нарушений

Маркер	p	$\beta$ (95% ДИ)
ПВ-Ф	0,095	0,361 (–0,081–0,659)
Г-Ф	0,727	0,118 (–0,483–0,712)
Лакуны	0,042	0,483 (0,021–0,923)
Микрокровоизлияния	0,671	0,113 (–0,372–0,585)
РПП	0,353	–0,212 (–0,723–0,244)

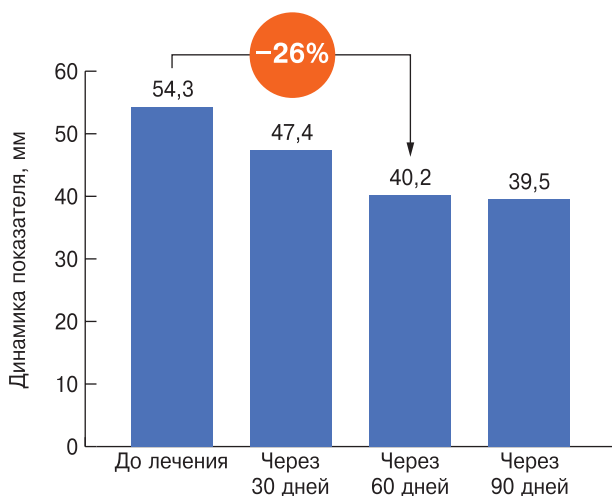


Рис. 3. Динамика показателей по ВАШ-Н ( $p < 0,05$ ).

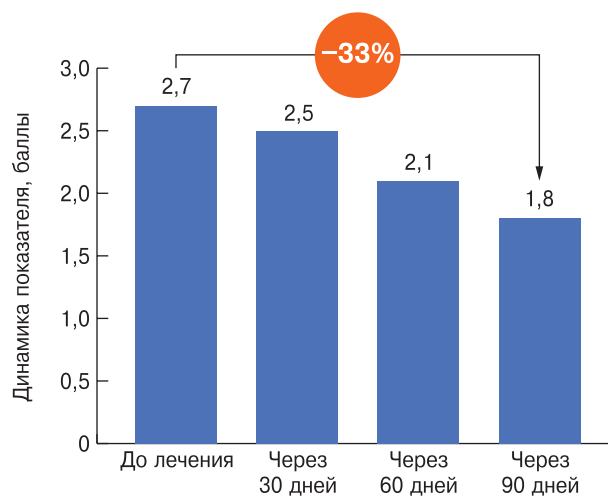


Рис. 4. Динамика показателей теста на устранение опоры ( $p < 0,05$ ).

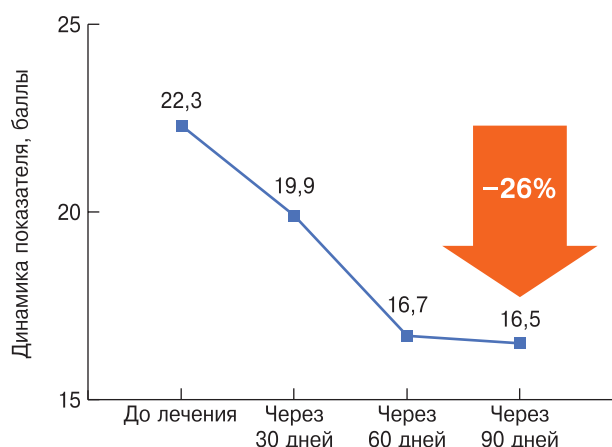


Рис. 5. Динамика тревожного синдрома по HARS ( $p < 0,05$ ).

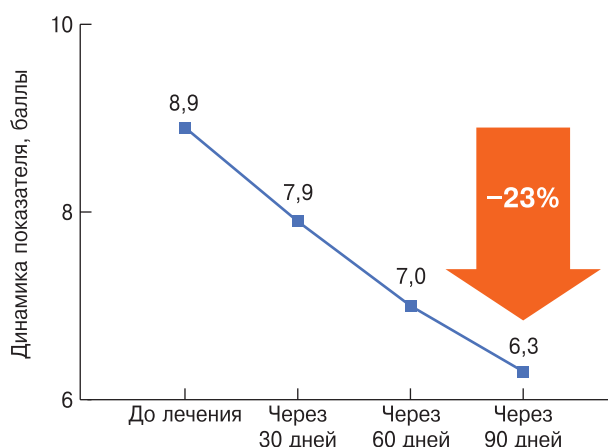


Рис. 6. Динамика уровня дневной сонливости по ESS ( $p < 0,05$ ).

большему улучшению статодинамической функции у пациентов сохранялась в последующем периоде – через 3 мес от начала исследования показатель по ВАШ-Н составлял  $39,5 \pm 20,1$  мм ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 3). При этом достоверных различий между исходными данными теста Тевенара и его показателями, зарегистрированными в дальнейшем, получено не было, в то время как результаты анализа средних показателей теста на устранение опоры свидетельствовали о том, что лечение способствовало значимому их улучшению уже через 2 мес наблюдения ( $2,7 \pm 1,2$  балла исходно vs  $2,1 \pm 0,7$  балла через 2 мес;  $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Положительная динамика клинических проявлений ДЭ отмечалась также при анализе других показателей в обеих группах больных: выраженность тревожного синдрома достоверно снизилась через 2 мес терапии (HARS:  $16,7 \pm 4,1$  балла;  $p < 0,05$ ) и по завершении курса лечения составила  $16,5 \pm 3,9$  балла – отсутствие тревоги ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Дневная сонливость на фоне использования препарата Брейнмакс также уменьшилась – достоверная положитель-

ная динамика этого показателя была зарегистрирована через 2 мес наблюдения (ESS:  $7,0 \pm 4,0$  балла;  $p < 0,05$ ), а через 3 мес параметры дневного сна нормализовались (ESS:  $6,3 \pm 3,1$  балла;  $p < 0,05$ ) (рис. 6).

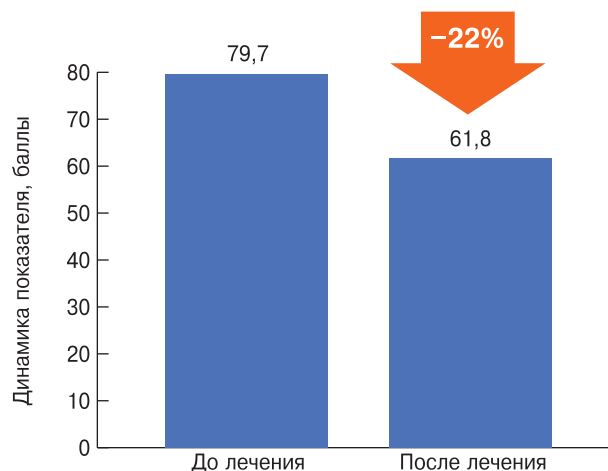


Рис. 7. Динамика выраженности астении по ШАС ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Динамика общегрупповых параметров (n = 60)

Параметр	Визит 1 (до лечения)	Визит 2 (1 мес)	Визит 3 (2 мес)	Визит 4 (3 мес)
HARS, баллы	22,3 ± 4,2	19,9 ± 3,1	16,7 ± 4,1*	16,5 ± 3,9*
ESS, баллы	8,9 ± 4,1	7,9 ± 3,9	7,0 ± 4,0*	6,3 ± 3,1*
ШАС, баллы	79,7 ± 14,2	76,1 ± 12,8	67,6 ± 13,5*	61,8 ± 18,2*
MoCA, баллы	25,9 ± 3,0	26,1 ± 3,2	27,3 ± 3,7	27,8 ± 3,2*
Синдром гиперрефлекторного мочевого пузыря, n (%)	15 (25)	14 (23)	12 (20)	10 (17)
Шкала GROC, n (%)				
незначительное улучшение	–	18 (30)	8 (13)	15 (25)
умеренное улучшение	–	42 (70)	30 (50)	15 (25)
выраженное улучшение	–	–	22 (37)	30 (50)

\* p &lt; 0,05.

Умеренно выраженная астения, которая беспокоила пациентов с ДЭ в период начала исследования, через 2 мес терапии значительно уменьшилась (ШАС: 67,6 ± 13,5 балла; p < 0,05), достигнув уровня “слабой” после окончания лечения (через 3 мес ШАС: 61,8 ± 18,2 балла; p < 0,05) (рис. 7).

Следует также отметить значимое улучшение когнитивных функций у пациентов с ДЭ, которое было зарегистрировано в конце наблюдения (MoCA: 25,9 ± 3,0 балла исходно vs 27,8 ± 3,2 балла через 3 мес терапии; p < 0,05). Значимого терапевтического эффекта препарата Брейнмакс на нарушения мочеиспускания у больных в нашем исследовании не выявлено, хотя наблюдалась некоторая положительная динамика (табл. 4).

Статистический анализ субъективной оценки эффекта проведенной терапии в обеих группах больных с помощью шкалы GROC продемонстрировал, что на момент завершения исследования большая часть пациентов (45 (75%)) расценили улучшение от проведенной терапии как “умеренное” и “выраженное”. При этом применение препарата Брейнмакс не сопровождалось развитием каких-либо нежелательных явлений, которые бы стали причиной отказа от лечения, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата.

## Обсуждение

Несмотря на разнообразие клинических проявлений ДЭ и широкую вариацию актуальности отдельных жалоб для конкретного больного, существуют “ключевые” симптомы, определяющие симптомокомплекс у коморбидного больного и прогноз его состояния. В частности, когнитивные нарушения и вестибулоатактические расстройства являются наиболее значимыми причинами снижения качества жизни у лиц пожилого возраста, ограничения повседневной активности вследствие риска травматизма из-за падений и уменьшения продолжительности жизни [24–26]. Снижение устойчивости тела в пространстве, как и когнитивная дисфункция, связаны с физиологическим старением человека, однако их курация представляет собой

актуальную проблему современной неврологии, которая требует пристального внимания [27].

Одной из наиболее частых причин развития когнитивных и статодинамических нарушений у людей старшего возраста является ДЭ – прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга вследствие ряда наследственных (наследственная церебральная амилоидная ангиопатия и пр.) и приобретенных (гипертоническая микроангиопатия, спорадическая церебральная амилоидная ангиопатия и др.) причин. Однако диагноз ДЭ должен основываться не только на клинических данных, но и на результатах объективных методов обследования, таких, например, как нейровизуализационные маркеры. После публикации международного консенсуса STRIVE v1 у специалистов появились четкие МРТ-критерии поражения головного мозга при ЦВЗ; в ряде исследований продемонстрирована достоверная взаимосвязь между нейровизуализационными изменениями (поражения белого вещества, микрокровоизлияния) и нарушением равновесия у пациентов с ДЭ. Более того, установлена обратная корреляционная взаимосвязь между продолжительностью стояния в пробе Уемуры и выраженностью перивентрикулярного лейкоареоза по данным МРТ, а также с количеством падений в предшествующем осмотру году; тем не менее не все согласны с этим утверждением [14].

В наше исследование было включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом ДЭ, у части из которых наряду с когнитивными нарушениями имел место вестибулоатактический синдром (40 пациентов – основная группа). Пациенты основной группы достоверно отличались от больных контрольной группы (20 человек с ДЭ без признаков постуральной неустойчивости) более старшим возрастом (68,9 [65,6; 73,3] vs 60,8 [56,9; 65,2] года; p < 0,05), более выраженным нарушением когнитивных функций (MoCA-тест: 24,2 ± 3,1 vs 26,3 ± 1,9 балла; p < 0,05), тревожным синдромом (HARS: 25,4 ± 5,1 vs 21,2 ± 4,3 балла; p < 0,05) и астенией (ШАС: 87,5 ± 16,3 vs 71,8 ± 18,3 балла;

$p < 0,05$ ), а также нарушением функции тазовых органов (14 (35%) vs 1 (5%);  $p < 0,05$ ).

Очевидно многообразие клинических проявлений ДЭ и их нарастание по мере прогрессирования ЦВЗ, однако в большинстве исследований, посвященных этой патологии, освещается главным образом проблема нарушения аффективных или когнитивных функций, в то время как другие симптомокомплексы остаются без должного внимания. Примечательно, что на ранних стадиях ЦВЗ корреляции между степенью статодинамических, когнитивных и аффективных расстройств не отмечается [28]. Это может быть обусловлено тем, что различная локализация очаговых церебральных поражений определяет индивидуальный спектр клинических проявлений ДЭ в дебюте заболевания, однако по мере формирования диффузного поражения головного мозга кумулятивный эффект очагов диссинапсии, приводящий к сегрегации локальных нейрональных сетей, индуцирует формирование “классического” фенотипа больного ЦВЗ, имеющего когнитивный дефицит, аффективные, постуральные и тазовые расстройства. Тем не менее помимо сосудистого поражения головного мозга у части пациентов с ДЭ не исключается наличие других медленно протекающих нейродегенеративных заболеваний [29].

После проведения нейровизуализационного обследования и последующей статистической обработки полученных данных было установлено, что общая выраженность цереброваскулярных изменений по данным МРТ достоверно ассоциирована с тяжестью когнитивных постуральных расстройств у пациентов с ДЭ. К сожалению, нами не найдено аналогичных работ в доступной литературе, поэтому сравнить степень такой взаимосвязи по данным разных источников не представляется возможным. При этом среди всех МРТ-маркеров ДЭ наличие лакун в области базальных ганглиев оказалось наиболее значимым для развития выраженных нарушений равновесия ( $\beta = 0,483$ ; 95% ДИ 0,021–0,923;  $p = 0,042$ ). В аналогичных исследованиях было установлено, что количество и локализация лакун в области таламуса имеют прогностическое значение в плане развития когнитивных нарушений и статодинамических расстройств у пациентов с болезнью малых сосудов независимо от сопутствующей неврологической патологии, например болезни Паркинсона [30].

Базисной терапией пациентов с ДЭ считается фармакологическое и немедикаментозное (коррекция образа жизни) воздействие на модифицируемые факторы риска цереброваскулярной патологии. Еще одним не менее приоритетным направлением в лечении пациентов этого профиля является нейропротекция и стимуляция нейропластичности, что позволяет значительно улучшить функционирование нейросетей головного мозга, ответственных за поддержание неврологических функций, в условиях острой и хронической ишемии [8, 12, 13].

Из фармакологических агентов, способных индуцировать нейропротективные и нейропластические процессы в головном мозге, следует выделить класс нейропротекторов с мультимодальным действием, к которым относится препарат Брейнмакс. Он представляет собой янтарнокислый координационный комплекс с триметилгидразинием. Компоненты комплекса связаны между собой нековалентным электростатическим межмолекулярным взаимодействием, обеспечивающим выгодную конформацию молекул компонентов для лучшего связывания с рецепторами и более выраженного действия. Брейнмакс улучшает энергетический потенциал клеток (оптимизация работы митохондрий) и защищает их от повреждений, вызванных окислительным стрессом, активирует рецепторы ацетилхолина, что улучшает межнейрональное взаимодействие и уменьшает эндотелиальную дисфункцию [31]. Брейнмакс оказывает выраженный антиоксидантный, антигипоксанта́ный и антиамнестический эффекты [32]. Как следствие, препарат препятствует нейрональной гибели (по типу некроза или апоптоза) в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации и оказывает модулирующее влияние на нейропластичность (увеличивает рост дендритных шипиков).

В настоящей работе использование препарата Брейнмакс позволило значимо улучшить когнитивные функции и снизить выраженность статодинамических нарушений у пациентов с ДЭ через 2 мес от начала лечения. Кроме того, применение препарата Брейнмакс оказало положительное влияние на купирование тревожного синдрома (по данным HARS) – отмечалось достоверное снижение степени его выраженности через 2 мес наблюдения. Кроме этого, у больных в обеих группах значимо уменьшились проявления астении (по ШАС), нормализовались параметры дневного сна (по ESS) и улучшились когнитивные функции (по MoCA). Положительное влияние препарата Брейнмакс на когнитивные функции у пациентов с ЦВЗ отмечено ранее в исследованиях М.М. Танамян и соавт. и В.Н. Шишковой и соавт. [32, 33]. В исследовании В.Н. Шишковой и соавт. были проанализированы данные 60 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, перенесших первый ишемический инсульт в каротидной или вертебрально-базиллярной системе и получавших препарат Брейнмакс. Уже к 25-му дню лечения у пациентов отмечалась достоверная положительная динамика суммарного балла по MoCA, что свидетельствовало об улучшении когнитивных функций на фоне проводимой терапии [33].

В то же время влияние препарата Брейнмакс на уровень дневной сонливости у пациентов с ДЭ ранее не оценивалось. Следует отметить, что терапия препаратом Брейнмакс характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

## Заключение

Когнитивные нарушения и постуральная неустойчивость служат ключевыми взаимосвязанными клиническими

маркерами хронической цереброваскулярной патологии, значительно ограничивающими повседневную активность пациентов. Именно поэтому развитие вестибулоатактического синдрома является наиболее ожидаемым у пациентов пожилого возраста, страдающих когнитивными расстройствами, тревожным синдромом, астенией и нарушением мочеиспускания. Среди многообразия нейровизуализационных маркеров ДЭ выраженность статодинамических нарушений у больных этой категории наиболее достоверно связана с наличием лакун в области базальных ганглиев.

Использование препарата Брейнмакс для лечения пациентов с ДЭ позволяет значительно уменьшить выраженность когнитивных нарушений и постуральной неустойчивости, тревожного синдрома и астении, нормализовать циркадный ритм сна, что позволяет рекомендовать препарат для широкого клинического применения.

### Список литературы

- Lim JS, Lee JJ, Woo CW. Post-stroke cognitive impairment: pathophysiological insights into brain disconnectome from advanced neuroimaging analysis techniques. *Journal of Stroke* 2021 Sep;23(3):297-311.
- Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, Salat DH, Schultz A, Shoamanesh A, Ayres AM, Vashkevich A, Rosas D, Schwab K, Leemans A, Biessels GJ, Rosand J, Johnson KA, Viswanathan A, Gurol ME, Greenberg SM. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2015 Jan;138(Pt 1):179-88.
- Живолупов С.А., Власенко А.И., Самарцев И.Н. Современные представления о патофизиологических механизмах формирования неврологических расстройств при заболеваниях и травмах нервной системы. *Неврология Сибири* 2021;1(9):33-40.
- Weaver NA, Kuijff HJ, Aben HP, Abrigo J, Bae HJ, Barbay M, Best JG, Bordet R, Chappell FM, Chen CPLH, Dondaine T, van der Giesen RS, Godefroy O, Gyanwali B, Hamilton OKL, Hilal S, Huenges Wajer IMC, Kang Y, Kappelle LJ, Kim BJ, Köhler S, de Kort PLM, Koudstaal PJ, Kuchcinski G, Lam BYK, Lee BC, Lee KJ, Lim JS, Lopes R, Makin SDJ, Mendyk AM, Mok VCT, Oh MS, van Oostenbrugge RJ, Rousset M, Shi L, Staals J, Del C Valdés-Hernández M, Venketasubramanian N, Verhey FRJ, Wardlaw JM, Werring DJ, Xin X, Yu KH, van Zandvoort MJE, Zhao L, Biesbroek JM, Biessels G. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *The Lancet. Neurology* 2021 Jun;20(6):448-59.
- Salvalaggio A, De Filippo De Grazia M, Zorzi M, Thiebaut de Schotten M, Corbetta M. Post-stroke deficit prediction from lesion and indirect structural and functional disconnection. *Brain* 2020 Jul;143(7):2173-88.
- Ter Telgte A, van Leijssen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nature Reviews. Neurology* 2018 Jul;14(7):387-98.
- Lau KK, Li L, Schulz U, Simoni M, Chan KH, Ho SL, Cheung RTF, Kuker W, Mak HKF, Rothwell PM. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: validation in 2 large cohorts. *Neurology* 2017 Jun;88(24):2260-7.
- Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management. *Current Opinion in Neurology* 2021 Apr;34(2):246-57.
- Yi T, Gao P, Zhu T, Yin H, Jin S. Glymphatic system dysfunction: a novel mediator of sleep disorders and headaches. *Frontiers in Neurology* 2022 May;13:885020.
- Hershey LA, Olszewski WA. Ischemic vascular dementia. In: *Handbook of dementing illnesses*. Morris JC, editor. New York, NY: Marcel Dekker; 1994: 335-51.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005;105(2):13-7.
- Скоромец А.А., Алиев К.Т., Лалаян Т.В., Пугачева Е.Л., Смолко Д.Г. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базиллярной системе у пожилых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(4):18-24.
- Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Кравчук А.Ю., Воробьева М.Н., Яковлев Е.В., Бутакова Ю.С. Холинергический профиль как мишень рациональной терапии заболеваний и травм центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(12):31-38.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge R, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norving B, Gorelick PB, Dichgans M; STANDARDS for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. The Lancet. Neurology* 2013 Aug;12(8):822-38.
- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993 Sep;43(9):1683-9.
- Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010 Mar;41(3):450-4.
- Suzuki K, Fujita H, Matsubara T, Hirata K. Non-motor symptoms in postural instability/gait difficulty subtype in the early stage of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2019 Mar;26(3):37-43.
- Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *The Lancet. Neurology* 2007 Jan;6(1):63-74.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 1959;32(1):50-5.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991 Dec;4(6):540-5.
- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference. *Controlled Clinical Trials* 1989 Dec;10(4):407-15.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005 Apr;53(4):695-9.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002. 312 с.
- Vaz Garcia F. Disequilibrium and its management in elderly patients. *The International Tinnitus Journal* 2009;15(1):83-90.
- Mueller M, Strobl R, Jahn K, Linkohr B, Peters A, Grill E. Burden of disability attributable to vertigo and dizziness in the aged: results from the KORA-Age study. *European Journal of Public Health* 2014 Oct;24(5):802-7.
- de Laat KF, van den Berg HA, van Norden AG, Gons RA, Olde Rikkert MG, de Leeuw FE. Microbleeds are independently related to gait disturbances in elderly individuals with cerebral small vessel disease. *Stroke* 2011 Feb;42(2):494-7.
- Fujita H, Kasubuchi K, Wakata S, Hiyanizu M, Morioka S. Role of the frontal cortex in standing postural sway tasks while du-



- al-tasking: a functional near-infrared spectroscopy study examining working memory capacity. *Biomed Research International* 2016;2016:7053867.
28. Benisty S, Gouw AA, Porcher R, Madureira S, Hernandez K, Poggesi A, van der Flier WM, Van Straaten EC, Verdelho A, Ferro J, Pantoni L, Inzitari D, Barkhof F, Fazekas F, Chabriat H; LADIS Study group. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2009;80:478-83.
  29. Lee J, Choi JC, Kang S, Kang J, Na HR, Park J. Effects of lacunar infarctions on cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 2011 Dec;7(4):210-4.
  30. Mahlknecht P, Kiechl S, Bloem BR, Willeit J, Scherfler C, Gasperi A, Rungger G, Poewe W, Seppi K. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60–97 years: a population-based study. *PLoS One* 2013 Jul;8(7):e69627.
  31. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. *Русский медицинский журнал* 2022;4:51-4.
  32. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я., Кузнецова П.И., Меркулова И.Ю. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Терапевтический архив* 2022;94(6):748-55.
  33. Шишкова В.Н., Капустина Л.А., Имамгаязова К.Э. Современный взгляд на перспективы медикаментозной терапии в постинсультной нейрореабилитации. *Медицинский совет* 2022;16(11):8-17. ●