

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*А.Ж. Бекбосынов*

Определены направленность и степень влияния цитиколина и кортексина на состояние сосудистого эндотелия больных с острым ишемическим инсультом. Выявлено положительное влияние нейрорегуляторных пептидных препаратов на состояние функций сосудистого эндотелия у больных ишемическим инсультом.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт; эндотелий; цитиколин; кортексин.

Лечение острых нарушений мозгового кровообращения – одна из сложнейших задач в современной медицинской науке. Тяжелая дискоординация кровообращения, очень малый промежуток времени, в течение которого возможно предотвращение необратимых нарушений мозговой ткани, неопределенность ресурсов коллатерального кровообращения в каждом конкретном клиническом случае обуславливают значительную степень неопределенности результатов применения любых способов коррекции мозгового кровотока при ишемическом инсульте [1].

Универсальным подходом к улучшению результатов своевременного лечения ишемического инсульта могла бы являться эффективная нейропротекторная терапия. Сущность последней заключается в снижении потребности ткани головного мозга в кислороде и/или энергетических субстратах, а также в скорейшем устранении эффектов последовательности “ишемия – реперфузия”, заключающихся в оксидативном повреждении ткани [2]. Кроме того, нейропротекторная терапия может быть направлена на ослабление вторичных воспалительных реакций в ишемизированных тканях головного мозга, что также уменьшает степень повреждения нервных клеток, оставшихся интактными в период гипоксии [1, 2].

Повреждение клеток и структур головного мозга при инсульте рассматривается патогенетически

в виде так называемого “ишемического каскада” (гипоксия/аноксия – активация анаэробных механизмов – накопление недоокисленных продуктов – повреждения липидов и белков клеточной стенки – повреждение субклеточных структур – декомпартментализация протеолитических ферментов – повреждения субклеточных структур – гибель клетки). Прекращение функционирования этого патогенетического механизма на ранних стадиях обеспечивает улучшение морфофункциональных результатов лечения ишемического инсульта [3]. Поэтому продолжается поиск препаратов, способных оказать нейропротекторный эффект при инсульте. Одним из средств, показавших обнадеживающие результаты, явился **цитиколин** [4].

В последние годы при лечении ишемического инсульта стал с успехом применяться ноотропный препарат с нейропротекторным действием кортексин – средство пептидной структуры, разработанное коллективом ученых Военно-медицинской академии (РФ), содержащее комплекс левовращающихся аминокислот и полипептидов с молекулярной массой от 1 до 10 кДа и сбалансированный витаминный и минеральный состав [5].

В то же время многие аспекты, определяющие возможное влияние и клиническую эффективность полипептидных препаратов, до настоящего времени не изучены. Последнее относится, в частности,

Таблица 1 – Особенности состояния NO-продуцирующей функции и ЭЗВД у больных ишемическим инсультом (7 сутки)

Показатель	Контрольная группа, n = 30	Больные ИИ, n = 82
Содержание метаболитов NO в крови, мкг/мл	0,26±0,02	0,38±0,02*
Содержание метаболитов NO в моче, мкг/мл	0,79±0,05	0,92±0,07
ЭЗВД, %	17,5±2,0	9,4±1,1*

Примечание: \* – различия с показателем контрольной группы статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Таблица 2 – Функциональные показатели сосудистого эндотелия в ходе лечения в зависимости от проводимой терапии (7 сутки)

Показатель	Контрольная группа, n = 30	Больные ИИ, n=82		
		группа терапии без нейрорегуляторов, n = 30	группа применения цитиколина, n = 25	группа применения кортексина, n = 27
Содержание метаболитов NO в крови, мкг/мл	0,26±0,02	0,47±0,02**	0,34±0,01**	0,35±0,01**
Содержание метаболитов NO в моче, мкг/мл	0,79±0,05	1,06±0,06*	0,87±0,06	0,84±0,05#
ЭЗВД, %	17,5±2,0	6,3±0,8*	11,2±0,9*#	10,1±1,1*#

Примечания:

\* – различия с показателем контрольной группы статистически значимы,  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

# – различия с группой терапии без нейрорегуляторов статистически значимы,  $p < 0,05$ .

к их воздействию на функциональное состояние сосудистого эндотелия.

Цель исследования – определение наличия, направленности и степени влияния пептидных препаратов (цитиколина и кортексина) на состояние сосудистого эндотелия.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 82 больных ишемическим инсультом, наблюдавшихся с момента поступления в стационар (Городская больница № 1 г. Павлодар) в остром периоде заболевания. В их числе 46 мужчин и 36 женщин, средний возраст по группе –  $60,2 \pm 1,8$  года. В зависимости от проводимой терапии все больных были разделены на три группы, в одной из которых ( $n = 30$ , мужчин – 17, женщин – 13) проводилась традиционная консервативная терапия. В двух остальных группах в состав лечения были включены препараты цитиколин и кортексин. Численный состав данных групп – 25 и 27 человек соответственно, в том числе мужчин – 14 и 15, женщин – 11 и 12. По возрастному составу, особенностям клинического течения инсульта, обследованные группы были репрезентативными.

**Критерии включения** больных в исследование: возрастной (45–65 лет); наличие клинически верифицированного окончательного диагноза ише-

мического инсульта; наличие информированного согласия больных на применение препаратов цитиколин и кортексин (при бессознательном состоянии больного на момент госпитализации согласие на применение препаратов и участие в исследовании в письменной форме давали ближайшие родственники).

**Критерии исключения:** наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации; коматозное состояние больного при поступлении в клинику, продолжающееся более одного часа; отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе.

В качестве контрольной группы обследованы 30 практически здоровых лиц, средний возраст по группе –  $54,7 \pm 1,2$  года.

Осуществлено исследование показателей функций сосудистого эндотелия, включая содержание метаболитов оксида азота в крови и в моче по методике Navarro J.A., Molina J.A., 1993 в модификации Карпюк В.Б. и соавт., 1998, предусматривающее реакцию с реактивом Грисса, оцениваемую на спектрофотометре при длине волны 538 нм [6], эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по Celermajer D. et al. (1992) в модификации Д.А. Затеишикова путем доплерэхометрической пробы с реактивной

Таблица 3 – Функциональные показатели сосудистого эндотелия в ходе лечения в зависимости от проводимой терапии (21 сутки)

Показатель	Контрольная группа, n = 30	Больные ИИ, n = 82		
		группа терапии без нейрорегуляторов, n = 30	группа применения цитиколина, n = 25	группа применения кортексина, n = 27
Содержание метаболитов NO в крови, мкг/мл	0,26±0,02	0,39±0,02*	0,31±0,02 <sup>#</sup>	0,30±0,01 <sup>#</sup>
Содержание метаболитов NO в моче, мкг/мл	0,79±0,05	1,01±0,06*	0,90±0,04	0,87±0,04
ЭЗВД, %	17,5±2,0	9,2±1,2*	14,1±1,2 <sup>#</sup>	13,5±1,0 <sup>#</sup>

Примечания:

\* – различия с показателем контрольной группы статистически значимы,  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

<sup>#</sup> – различия с группой терапии без нейрорегуляторов статистически значимы,  $p < 0,05$ .

гиперемией на плечевой артерии. Рассчитывалась потокзависимая дилатация как характеристика эндотелийзависимого ответа, равная отношению изменений диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженная в процентах к исходному диаметру.

Анализ статистической значимости различий показателей в группах осуществлялся по Манну – Уитни. Нулевая гипотеза об отсутствии значимых различий между группами отвергалась при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Данные, характеризующие состояние NO-продуцирующей функции сосудистого эндотелия, представлены в таблице 1.

В общей группе больных ишемическим инсультом в острой стадии было зарегистрировано значимое повышение содержания метаболитов NO в крови, но не в моче. Степень этого превышения составила 46,2 % ( $p < 0,05$ ).

Парадоксальным на первый взгляд кажется одновременное достоверное снижение средней величины ЭЗВД, достигающее 46,3 % ( $p < 0,05$ ). Однако в ряде исследований показано, что превышение продукции NO при острых нарушениях регионального кровообращения ассоциировано со степенью оксидативного стресса и не отражает компенсаторной реакции, направленной на оптимизацию вазодилатации.

В таблице 2 отражена зависимость исследованных показателей эндотелиальной функции от проводимой терапии.

Видно, что наиболее выраженное отклонение исследованных показателей от контрольных наблюдались в группе без нейрорегуляторов. При применении последних отмечался не только менее значительный уровень нарушений, но и достоверное различие

с данной группой сравнения. В частности, содержание метаболитов NO в крови при применении цитиколина было ниже на 22,7 % ( $p < 0,05$ ), а средний показатель ЭЗВД – на 53,4 % выше ( $p < 0,05$ ).

В группе применения кортексина степень различий по первому из указанных показателей составила 20,4 %, по второму – 37,9 % ( $p < 0,05$  в обоих случаях), кроме того, отмечалось наличие достоверного относительного снижения по содержанию метаболитов NO в моче (на 18,1 %,  $p < 0,05$ ).

Последующее обследование больных данной группы было проведено через три недели после поступления в стационар. Полученные данные представлены в таблице 3.

Не было достоверных различий с контрольной группой ни по одному из исследованных показателей, отражающих функциональное состояние эндотелия, в группах применения нейрорегуляторных препаратов. В группе сравнения таковые сохранялись по всем трем исследованным параметрам. Имелись достоверные различия между группой сравнения и больными, у которых проводилось лечение цитиколином и кортексином, по содержанию метаболитов NO в крови (на 20,5 и 23,1 % соответственно,  $p < 0,05$  в обоих случаях) и ЭЗВД (на 53,3 и 46,7 % соответственно,  $p < 0,05$  в обоих случаях).

В отдельных исследованиях показана эффективность кортексина в остром периоде ишемического и геморрагического инсульта. У пациентов, получавших препарат, отмечался значительный регресс неврологических симптомов, улучшение ЭЭГ и когнитивных показателей, начиная с 5-го дня лечения, более быстрое восстановление двигательных функций и возможность более раннего начала реабилитационных мероприятий. Однако в данных исследова-

дованиях препарат назначался в различные сроки от момента развития заболевания, эффективность оценивалась в основном по клиническим данным, нередко касаясь отдельных симптомов [7].

Нами было выявлено наличие положительного влияния применения пептидных препаратов на состояние функций сосудистого эндотелия у больных ишемическим инсультом. В условиях настоящего исследования существенных различий между примененными препаратами цитиколином и кортексином обнаружено не было.

### Литература

1. *Виберс Д.* Руководство по цереброваскулярным заболеваниям / Д. Виберс, В. Фейгин, Р. Браун; пер. с англ. М.: Изд-во "БИНОМ", 1999. 672 с.
2. *Гусев Е.И.* Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. М.: Медицина, 2001. 327 с.
3. *Ovbiagele B., Kidwell C.S., Starkman S., Saver J.L.* Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke // *Curr Treat Options Neurol.* 2003. Vol. 5. P. 367–375.
4. European Stroke Organization. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // *Cerebrovascular disease.* 2008. Vol.25. P. 457–507.
5. *Авдюшенко С.А.* Влияние цитомедина кортексина, обладающего антигипоксической активностью, на нейрональную активность / С.А. Авдюшенко // Матер. рос. науч. конф. "Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы". СПб., 1994. Вып. 3. С. 227.
6. *Карпюк В.Б.* Лабораторные критерии оценки НО-синтетазной активности у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга / В.Б. Карпюк, Ю.С. Черняк, М.Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. 1998. № 8. С. 40.
7. *Скорыходов А.П.* Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилем / А.П. Скорыходов, Ю.А. Кобанцев // Неврологический вестник. 2001. Т. 33. В. 3–4. С. 59–60.