

**ОСИПОВ  
КИРИЛЛ ВЛАДИМИРОВИЧ**

**Роль цитаминов в комплексной терапии  
ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ.**

14.00.21 – неврология

14.00.51 – восстановительная медицина

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
в форме научного доклада

Москва – 2017

Работа выполнена в медицинском центре «ЭдисМедКо» (г. Москва)

### **Официальные оппоненты**

Главный врач неврологического клинико-диагностического медицинского центра «МедЛайнСтудия» (г.С.-Петербург), доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН

**Явид Дмитрий Алексеевич**

Заместитель Главного врача клиники «Здоровый позвоночник» (г.Москва), доктор медицинских наук, профессор

**Горбунов Алексей Эдуардович**

Руководитель офтальмологического отделения «ДельтаМедКлиник» (г.Москва), доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

**Непомнящих Владимир Алексеевич**

### **Ведущее учреждение:**

Клиника экологической медицины (г.С.-Петербург)

Защита состоится 25 октября 2017 г. в 15.00 на заседании диссертационного совета Д.001.014.51 по адресу: 123007, г.Москва, 5-я Магистральная ул., д.14, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института регенеративной биомедицины РАЕН

Диссертация в форме научного доклада разослана сентября 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Горбунов А.Э.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

Разработка комплексного подхода эффективного лечения цереброваскулярных заболеваний является важным направлением в неврологии, основанном на динамической оценке и коррекции функциональных резервов организма немедикаментозными методами лечения (А. С. Кадыков, 2010, А. Н. Разумов, 2013; Рогожникова Н.В., 2015). Российские демографические данные свидетельствуют о возрастании численности пожилых возрастных групп - старение населения (Пляйс Я.А., 2017). С возрастом в организме человека развиваются инволютивные изменения всех органов и систем: снижаются функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, нарушается гормональный фон, ухудшается функция чувствительных анализаторов, затрудняется усвоение пищи, развивается остеохондроз позвоночника. У людей старше 70 лет отмечены: серьезные нарушения обмена веществ в 70%, заболевания опорно-двигательного аппарата в 85%, снижение функциональных возможностей головного мозга (нарушения памяти, мышления, депрессии, разрушение структуры сна) – свыше 90% (Дамулин И.В., 1997; Захаров В.В. 2009; Левин О.С., 2011). В настоящее время острые и хронические цереброваскулярные заболевания представляют важную медицинскую и социальную проблему. По данным эпидемиологических исследований, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) составляет до 67% в структуре цереброваскулярных заболеваний. Из них 15-20% случаев обусловлено кардиогенной патологией, 47-55% - атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга в сочетании с артериальной гипертензией (Гиткина Э.С., Пушкарев А.Л., Чапко И.Я., 1998; Юршевич Е.А., Евстигнеев В.В., 2002; Сахарова Н.Ю., 2012).

Сосудистые заболевания головного мозга - одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидности в Российской Федерации. В среднем в РФ ежегодно регистрируется около 400-450 тысяч мозговых инсультов. Доля инсультов в структуре общей смертности составляет 21,4%, уступая лишь смертности от ишемической болезни сердца, а инвалидность после перенесен-

ного инсульта достигает 3,2 на 10 тысяч населения, занимая первое место среди всех причин первичной инвалидности (Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., 2013). Из пациентов, перенесших инсульт, до 80% больных остаются инвалидами разной степени тяжести и полностью не восстанавливаются. Из них 20-30% нуждаются в постороннем уходе (Bonita R., Solomon N., Broad J.B., 1992). От инсульта страдают не только больные, но и члены их семей. Финансовые затраты на это заболевание огромны. В развитых странах на реабилитацию больных после инсульта приходится приблизительно 4% всех затрат на здравоохранение. Другие расходы, связанные, например, с трудовыми потерями, не поддаются подсчету, значительно превышая прямые издержки (Дамулин И.В., 1992).

Лечение пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью представляется сложной медико-социальной проблемой, настоятельно требующей проведения клинических и фармако-экономических исследований. Для оценки клинической характеристики нарушений функции головного мозга, развивающихся в результате сосудистых нарушений, в нашей стране общепринято понятие «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ). В настоящее время термином ДЭ обозначается цереброваскулярная патология, развивающаяся при множественных очаговых или диффузных поражениях головного мозга. Диагноз ДЭ устанавливается при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очагов неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в голове, снижением памяти, работоспособности и интеллекта (Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., 2003). Атеросклеротическая ДЭ возникает вследствие ишемической гипоксии, развивающейся при недостаточном кровоснабжении головного мозга из-за нарушения проходимости церебральных артерий. Это приводит к ишемической атрофии нервных клеток, характеризующейся вторичной реакцией глии, распадом миелиновой оболочки и осевого цилиндра. Для атеросклеротической ДЭ характерно сочетание очагов неполного некроза с малыми поверхностями (гранулярная атрофия коры) и глубинными инфарктами, а часто - и более крупные кор-

ково-подкорковые инфаркты. Ультразвуковая диагностика состояния церебрального кровотока является новым перспективным направлением в изучении ДЭ. Ультразвуковые диагностические методы широко применяются в мире для объективной оценки состояния сосудов головы и шеи, определяя стратегию лечебно-профилактических мероприятий и дифференцированное лечение больных с цереброваскулярными заболеваниями (Гиткина Э.С., Пушкарев А.Л., Чапко И.Я., 1998; Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., 2003).

Согласно литературным данным, в структуре инсультов преобладают ишемические поражения мозга. В России, как и в странах Европы, ишемические инсульты составляют 70-85% от всех случаев инсульта. При этом атеросклеротический процесс в брахиоцефальных и церебральных сосудах является наиболее частой причиной острых нарушений мозгового кровообращения (Стародубцева О.С., Бегичева С.В., 2012)

Острые сосудистые повреждения при атеросклерозе происходят на фоне предшествовавшей хронической сосудистой патологии мозга (Можаев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А., 2009). На ранних стадиях ДЭ неврологическая симптоматика скудна, а лабораторные (фибриноген, липидограмма, коагулограмма) и инструментальные (глазное дно, эхоэнцефалография, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, компьютерная и магнитнорезонансная томография) методы исследования не всегда выявляют характерные изменения. Критерии отнесения ДЭ к той или иной стадии, определяющие тяжесть заболевания, основаны не на качественных, а на количественных показателях – степени выраженности неврологической симптоматики.

ДЭ и инсульт - наиболее частая сосудистая патология из встречаемых патологий центральной нервной системы (Котова О.В., 2013; Bogousslavsky J., 2005). ДЭ - медленно прогрессирующее нарушение кровоснабжения головного мозга, развивающееся на фоне атеросклероза, гипертонической болезни, изредка – на фоне сахарного диабета, сифилиса и других заболеваний, поражающих сосуды головного мозга. Клиника ДЭ обусловлена диффузными мультиочаговыми повреждениями головного мозга. Для диагностики ДЭ применяются методы нейровизуализации - компьютерная томография (КТ) или магнитно-

ядерно-резонансная томография (МРТ). По данным КТ для ДЭ характерными признаками являются расширение субарахноидальных пространств («атрофия»), перивентрикулярное свечение, расширение желудочков мозга. Более детальные изменения обнаруживаются при МРТ-исследовании - множественные мелкоточечные очаги, локализующиеся в белом веществе.

Согласно современным представлениям, ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается эндотелиальная дисфункция, которая проявляется нарушением баланса между основными функциями эндотелия – вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической, антиоксидантной и прооксидантной (Herrmann J., 2001; Behrendt D., 2002; Davignon J., 2004). Доказано, что функции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (Behrendt D., 2002; Davignon J., 2004). В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска атеросклероза реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия (Воробьева Е.Н. соавт., 2006; Jousilahti P., 1999).

В настоящее время концепция факторов риска является научной основой профилактики, снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Именно с высоким уровнем таких традиционных факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, злоупотребление алкоголем, дислипидемия, психосоциальный стресс связана высокая смертность от ССЗ в России (Яхно Н.Н., и соавт. 2011). В связи с этим определение факторов риска и профилактика инсульта представляют актуальную проблему современной медицины (Парфенов В.А., 2002; Мух Е.А., 2005; Bilora F., 1996; Sacco R.L., 1997). В последние годы считается, что лечебно-профилактические мероприятия, направленные на снижение риска осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), могут быть эффективными при уменьшении выраженности дисфункции эндотелия (Бувальцев В.И., 2001; Котова О.В., 2013). В настоящее время с улучшением функционального

состояния эндотелия связывают клинические эффекты многих классов лекарственных средств, а также коррекцию факторов риска ССЗ (Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., 2017; Mancini G.B.J., 1996; Broeders M.A., 2000; Ding Y., 2000; Wassmann S., 2003; Sorrentino S., 2005; Shaltoni H., 2005).

Транскраниальная ультразвуковая доплерография (УЗДГ) предоставляет надежную информацию о характере атеросклеротического поражения, наличии стеноза, окклюзии и вазоспазма основных церебральных артерий, кровотоке через виллизиев круг, цереброваскулярных мальформациях, помогает в выявлении микроэмболических сигналов, источника тромбоемболии, позволяет оценить резерв цереброваскулярной реактивности (Бабанов С.А, 2013; Marcus H.S., 2002). УЗДГ используется для оценки динамики церебрального кровотока у больных с ДЭП, что позволяет объективно оценить вазотропное действие некоторых медикаментозных препаратов.

По основным этиологическим причинам выделяют атеросклеротическую, гипертоническую, смешанную и венозную ДЭ.

Клинически выделяют 3 стадии ДЭ.

В I стадии чаще всего бывают различные субъективные расстройства (головные боли, ощущения тяжести в голове, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, снижение памяти и внимания, головокружения, неустойчивость при ходьбе, нарушения сна). Очаговая неврологическая симптоматика в этой стадии представлена рефлексом орального автоматизма, слабостью конвергенции глазных яблок, реже анизорефлексией.

Во II стадии ДЭ субъективные симптомы и объективно выявляемые неврологические расстройства становятся более выраженными и стойкими, появляются признаки пирамидной и экстрапирамидной недостаточности (дискоординаторный, пирамидный, дисмнестический и др. синдромы).

В III стадии на фоне очаговых неврологических проявлений возникают интеллектуально-мнестические нарушения, которые при прогрессировании мо-

гут трансформироваться в психоорганический синдром. Имеют место пароксизмальные состояния – падения, обмороки, эпилептические припадки.

В патогенезе ДЭ имеют решающее значение двигательные и когнитивные нарушения. Тяжелые двигательные расстройства обычно связаны с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения. Другая причина грубых нарушений двигательной сферы – прогрессирующий экстрапирамидный синдром. Иногда двигательной активности больного препятствуют нарастающие нарушения координации движений. Наряду с прогрессированием очаговой неврологической симптоматики по мере развития ДЭ происходит разрушение высших мозговых функций вплоть до деменции.

Ранняя диагностика церебральных заболеваний, на стадии додементных когнитивных нарушений, существенно увеличивает шансы на успешность терапевтических мероприятий. Доказано, что наибольшее восстановление когнитивных и двигательных функций возможно только в первые месяцы после перенесенного инсульта – ранний восстановительный период (Костенко Е.В. и соавт, 2011; Захаров В.В. и соавт., 2017). В это время (до 6 месяцев) происходит активация репаративных процессов в мозге в условиях сохраняющегося оксидантного стресса. Поэтому целесообразно назначение препаратов, влияющих на гемодинамические показатели, а также средств нейрометаболического, церебропротекторного действия. В медицинской практике с этой целью широко используются препараты, объединенные в одну группу – нейропротекторы (Костенко Е.В. и соавт, 2010; Маркин С.П. и соавт, 2011; Мищенко Т.С. и соавт. 2011; Andersen J.K., 2004; Casson RJ, et al. 2012).

Установлена взаимосвязь ДЭ и гемодинамики, реологических свойств крови. Среди параметров кардиальной гемодинамики, существенно влияющих на кровоток по мозговым артериям, выделяют ударный и минутный объем сердца. Изменение данных величин приводит к диффузному снижению скорости кровотока во всем сосудистом русле (Лелюк С.Э., Лелюк В.Г., 2013). В ряде исследований изучали взаимосвязи между особенностями изменений кардиаль-



ной гемодинамики и стадиями сосудистой патологии мозга. Гундаров И.А. и соавт. (1998) показали, что снижение показателей общей гемодинамики в виде недостаточной сократимости сердца является одним из гемодинамических факторов, лежащих в основе формирования начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК). В I стадии ДЭ у трети больных выявляется уменьшение сократительной способности миокарда и ухудшение периферического кровообращения (Бурцев Е.М., 1998). При ДЭ отмечалось отчетливое уменьшение ударного объема, сердечного выброса и резкое нарастание общего периферического сопротивления. У больных, перенесших малый инсульт, также отмечается снижение сократимости миокарда (Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В., 1999). К неадекватному кровоснабжению мозга может приводить не только контракильная дисфункция ЛЖ (Чазов Е.И., 1987; Симоненко В.Б., Широков Е.А., 1998). Основным механизмом редукции мозгового кровотока связан с активацией многочисленных нейроэндокринных и системных процессов и развитием дисбаланса вазоконстрикторных (ангиотензин II и эндотелин) и вазодилатирующих (эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, эндотелий-зависимый депполярирующий фактор, брадикинин, простаглицлин) медиаторов (Сумин А.Н., Касьянова Н.Н., Масин А.Н. 2004). На первых этапах эти механизмы запускаются с целью поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза, чтобы нормализовать сердечный кровоток и тканевую перфузию, но позже они начинают оказывать негативное воздействие на сердечно-сосудистую гемодинамику, так как повышают общее периферическое сопротивление сосудов и ведут к дальнейшему нарушению сократимости миокарда. При ХСН периферические артерии находятся в состоянии хронической констрикции, причем степень ее выраженности прямо пропорциональна тяжести сердечной недостаточности (Чазов Е.И., 1987; Белова Л.А., 2002; Doehner W., et al., 2001). Это приводит к уменьшению кровоснабжения (недостаточной перфузии) головного мозга, что обуславливает прогрессирование ДЭ (Nakamura M., 1999). Нейроэндокринный дисбаланс в виде активации локальных нейрогормональных систем и выраженной дисфункции эндотелия инициирует процессы

сосудистого ремоделирования: толщина стенок артерий увеличивается, а просвет уменьшается (Терещенко С.Н., 2002). Таким образом, согласно литературным данным, развитие и прогрессирование сосудистой патологии головного мозга происходит на фоне снижения сократительной способности миокарда и нарастающей зависимости мозгового кровообращения от центральной гемодинамики (Белова Л.А., 2002; Машин В.В., Кадыков А.С., 2002).

Общепринято комплексное лечение ДЭ, направленное на компенсацию сердечно-сосудистых нарушений, восстановление микроциркуляции и улучшение метаболизма. Патогенетическая терапия ДЭ включает назначение антигипертензивных, вазоактивных, метаболических, ноотропных и пептидных средств. Однако проблема адекватной фармакотерапии ДЭ является актуальной (Котова О.В., 2013; Захаров В.В. и соавт., 2017). Важной задачей терапии ДЭ является восстановление центральной гемодинамики. В диагностике важна эхокардиография, определяющая фракции выброса и минутного объема крови; суточное мониторирование ЭКГ и АД. Общепринято лечение артериальной гипертензии у больных со скрытыми и явными формами недостаточности кровообращения комбинацией небольших доз  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) стали наиболее употребительными средствами антигипертензивной и антиишемической терапии. Механизм действия БКК - блокада входа ионов кальция через медленные каналы в гладкой мускулатуре сосудов, что приводит к вазодилатации резистивных артериол и уменьшению периферического сосудистого сопротивления. БКК не вызывают никаких негативных метаболических эффектов. Это даёт возможность применять их без ограничений при разных нарушениях метаболизма (дислипидемиях, нарушении толерантности к глюкозе, сахарном диабете, метаболическом синдроме X, подагре, нарушениях электролитного гомеостаза и др.). Результаты многочисленных многоцентровых исследований доказали положительное влияние БКК на жёсткие конечные точки - сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. При применении БКК фиксируется замедление прогрессирования

когнитивных расстройств, связанных с возрастом сосудистого генеза и болезни Альцгеймера. Также отмечено замедление прогрессирования атеросклеротических поражений коронарных, сонных, периферических артерий под влиянием БКК, в том числе у больных с артериальной гипертензией (Манвелов Л.С., Кадыхов А.С., 2001; Zancetti A., et al., 2002).

Восстановление церебральной гемодинамики – вторая важнейшая задача терапии ДЭ. В патогенезе ДЭ имеют большое значение стенозы и окклюзии магистральных артерий в сочетании с нарушениями ритма сердца и сердечной недостаточностью, которые способствуют прогрессированию церебральной ишемии. Консервативная терапия симптоматических и асимптоматических стенозов базируется на применении статинов и дезагрегантов. Для улучшения церебральной гемодинамики применяются вазодилататоры – лекарственные препараты, расширяющие внутримозговые артерии. Широкое применение нашли производные малого барвинка (винпоцетин и др.), ксантина (теофиллин, пентоксифиллин и др.), препараты никотиновой кислоты. Циннаризин остается одним из наиболее часто применяемых при цереброваскулярной недостаточности препаратов. В последние годы с этой целью успешно используются принципиально новые препараты, влияющие преимущественно на тонус мелких артерий (триметазидин). Отчетливое влияние на церебральную гемодинамику оказывают блокаторы кальциевых каналов (в большей степени нимодипин) и ингибиторы АПФ. Весьма перспективно применение современных  $\beta$ -адреноблокаторов, обладающих влиянием на NO–зависимый механизм вазодилатации (небиволол). При этом до назначения вазодилататоров для улучшения мозгового кровообращения определяются имеющиеся резервы цереброваскулярной реактивности (Hankey G.J., Warlow C.P., 1999; Аксельрод А.С., 2015). При наличии атеросклерозированных артерий, не способных активизировать кровоток, проводится коррекция микроциркуляторных нарушений. Нарушения микроциркуляции у пожилых связано как с состоянием сосудов (эндотелиальная дисфункция), так и с изменениями крови (Hankey G.J., Warlow C.P., 1999). Характерна гиперкоагуляция, особенно для больных с артериальной гипертензией, сочета-

ющейся с атеросклерозом. Причины гиперкоагуляции связаны со снижением фибринолитических свойств крови, повышенной агрегацией тромбоцитов, эндогенной интоксикацией, высоким содержанием гомоцистеина (Широков Е.А., Леонова С.Ф., 2003).

Метаболическая терапия для улучшения обменных процессов ишемизированной ткани мозга составляет одно из ведущих направлений терапевтической тактики при ДЭ (Perry I.J. , 1999; Широков Е.А., Фролова О.П., 1998; Широков Е.А., 2004). Широкое применение в качестве средств метаболической терапии нашли антиоксиданты (витамины А, Е, С, солкосерил и др.), фосфолипиды (пирацетам), необходимые для построения клеточных мембран и миелина (Мангоян А.Н., 2010).

В последние годы активно используются комбинированные препараты, составляющие оптимальную комбинацию компонентов, влияющих на метаболизм нейронов (фезам). Перспективное направление метаболической терапии связано с применением нейроспецифических пептидов. Низкомолекулярные пептиды (церебролизин, цитамины, проноран, кортексин), полученные из ткани мозга обладают разнонаправленными эффектами в условиях хронической церебральной ишемии. Они способствуют восстановлению межнейрональных связей, проявляют стимулирующее действие, способствуют восстановлению утраченных функций. (Ролик И.С., 2003, 2004, 2010; Хавинсон В.Х., 2009; Осипов К.В., 2010; Умнов Р.С., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х., 2013).

По данным авторов, различные нейроофтальмологические синдромы, обусловленные сосудистыми нарушениями, встречается у 15 – 20,8% пациентов пожилого возраста. Учитывая прогрессирующее с десятилетиями старение населения, проблема лечения ДЭ становится социально значимой проблемой. Различные клинические аспекты этиологии, диагностики и лечения зрительных расстройств при ДЭ не достаточно детально изучены (Бойцов С.А., 2001; Густов А. В. и др., 2000; Полунин Г.С. с соавт., 2007; Смирнова Т.В. с соавт., 2006; Лазарев В.В., 2011; Шилова Т.Ю, 2012; Зарубина И.В., Шабанов П.Д., 2014; Iwamoto et al. 2002; S.R. Sadda et al., 2001).

Сегодня, благодаря интенсивному развитию высоко технологичных технологий, в офтальмологии появляется много новых методов диагностики. Наряду с этим, до настоящего времени остаются неизученными взаимодействие многообразных патогенных факторов и их удельный вес в патогенетической цепи хронической цереброваскулярной патологии и сосудистых офтальмологических нарушений, что создаёт дополнительные сложности в диагностике и лечении ДЭ.

Поэтому проведение пептидотерапии хронических цереброваскулярных нарушений в сочетании с другими заболеваниями органа зрения, остается крайне актуальной и нерешенной на сегодняшний день задачей, что обусловило проведение нашего исследования.

Нами в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии применены нейротропные пептидные биорегуляторы НайТабс Церебрум (NeyTabсCerebrum), НайФок№69(NeyFocNr.69) и Церебралкапс (CerebralCaps), выпускаемые по современной технологии фирмой ВитОрган в Германии (Ролик И.С., 2003, 2004, 2010; Осипов К.В, 2010; Ролик И.С., Ролик О.И., Седышева Я.Н., 2016). Эти средства восстанавливают и регулируют нейротрофические взаимодействия, повышают процессы физиологической регенерации нейроглии, соединительной ткани, сосудистого микроциркуляторного русла, стимулируя клеточную форму регенерации. Нейротропные пептидные препараты являются нейропротекторами, влияют на ряд эффектов, являющихся пусковыми в развитии патологических состояний нервной системы и осуществляют:

- защиту основных биомолекул нервных клеток от избыточно образующихся свободных радикалов в результате активации окислительных процессов,
- торможение высвобождения и защиту от избыточного количества агрессивных аминокислот-нейромедиаторов (глутамата и др.), способных при патологии оказывать токсическое воздействие на нейроны,
- торможение индукции апоптоза нейронов в условиях патологии (при ишемии, радиации, инфекциях, интоксикациях цитостатиками и другими фармсредствами).

Пептидные препараты NeyTabsCerebrum, NeyFoc Nr.69 и CerebralCaps оказывают метаболическое, нейротропное, ноотропное, регенеративное, церебропротективное, гармонизирующее (активирующее) на функции головного мозга, противовоспалительное, иммуноактивирующее, антидегенеративное, андипрессивное, тиреотропное, панкреатотропное, гепатотропное действие.

Нами в комплексной терапии ДЭ применены высокотехнологичные препараты NeyFoc Nr.69, NeyTabs Cerebrum (Фирма ВитОрган, Германия),готавливаемые по современным высоким технологическим стандартам по клеточной технологии Theurer К.Е. (1984, 1987). Впервые в отечественной неврологии нами изучено влияние нового поколения пептидного средства Cerebral Caps (Ролик И.С., Ролик О.И., Седышева Я.Н., 2016), который содержит пептиды, полученные из головного мозга крупного рогатого скота в более высоких концентрациях плюс витамины (В3, В5, В6, В12, С), пантотеновая и фолиевая кислоты, важнейшие минералы. Эти средства, а особенно более выражено Cerebral Caps, восстанавливают и регулируют нейротрофические взаимодействия, повышают процессы физиологической регенерации нейроглии, соединительной ткани, сосудистого микроциркуляторного русла, стимулируя клеточную форму регенерации.

Изученные нами нейротропные пептиды эффективно воздействуют на процессы физиологической регенерации нейроглии, соединительной ткани, микроциркуляцию, стимулируют клеточную форму регенерации, влияют на ряд эффектов, являющихся пусковыми в развитии патологических состояний нервной системы. (Горбунов А.Э., 2010; Непомнящих В.А., 2010; Осипов К.В.; Ролик И.С., 2003, 2004; Ролик О.И., Седышева Я.Н., 2016).

**Цель исследования:** оценить эффективность комплексной пептидотерапии дисциркуляторной энцефалопатии у больных I стадии гипертонической болезни биорегуляторными пептидными препаратами NeyFoc Nr.69, NeyTabs Cerebrum, Cerebral Caps; изучить позитивное влияние пептидных средств на регрессию зрительных нарушений при ДЭ.

### **Задачи исследования:**

1. Изучение клинической эффективности пептидных препаратов NeuFoc №.69, NeuTabs Cerebrum(Вит Орган, Германия) при лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза (в сравнении с общепринятым лечением и контрольной группой).
2. Сравнительное изучение клинической эффективности пептидной и общепринятой терапии на купирование симптомов у больных дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной гипертонической болезнью и атеросклерозом.
3. Показать эффективность CerebralCaps в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии.
4. Изучение динамики церебрального кровотока у больных с ДЭ при терапии пептидными препаратами по данным транскраниальной УЗДГ.
5. Исследование позитивного влияния пептидных препаратов на электрическую активность мозга по данным ЭЭГ у больных ДЭ.
6. Оценка эффективности пептидотерапии препаратом CerebralCaps на динамику офтальмологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

### **Научная новизна работы**

Впервые проведено изучение функционального влияния метода пептидотерапии препаратами NeuTabs Cerebrum, NeuFoc №.6 9и CerebralCaps на клинические и функциональные показатели центральной нервной системы у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией различного генеза разных возрастных групп, а также динамику этих показателей в динамике в амбулаторной практике.

Впервые проведено сравнение эффективности различных методов лечения (стандартной медикаментозной и пептидотерапии) у пациентов ДЭ, распределенных по группам, в которых использовался только один из сравниваемых методов лечения.

Проведенное исследование выявило положительное влияние на центральную гемодинамику под влиянием пептидотерапии при терапии больных ДЭ.

Достоверно показано, что рекомендуемое пептидное лечение ДЭ приводит к улучшению регионарной гемодинамики (по данным УЗДГ) и функции головного мозга (по данным энцефалографии).

Изучено влияние цитамина CerebralCaps на динамику зрительных нарушений при ДЭ.

Разработана и научно обоснована рациональная схема применения пептидотерапии ДЭ.

### **Практическая значимость работы**

В результате проведенных исследований обоснована целесообразность включения пептидных препаратов в комплексное лечение пациентов с ДЭ различного генеза с целью улучшения неврологической симптоматики, оптимизации церебральной гемодинамики, уменьшения частоты обострений заболевания.

Доказана целесообразность использования метода комплексного использования пептидотерапии в лечении пациентов при ДЭ различного генеза разных возрастных групп.

Показано достоверное позитивное влияние пептидного препарата Cerebral Caps на регрессию зрительных нарушений при ДЭ.

Изучены некоторые механизмы лечебного действия и разработаны рациональные схемы применения пептидотерапии у пациентов с ЭП различного генеза.



### **Личное участие автора в получении научных результатов.**

Диссертация представляет собой самостоятельный труд автора. Все пациенты, включенные в исследование, наблюдались лично автором. Формирование групп больных, клинические наблюдения, проведение и оценка результатов исследований, математическая обработка материала выполнены также лично автором. Сроки выполнения и объем представленных материалов являются достоверными, полнота и глубина представленных данных в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации диссертационной работы.

### **Апробация материалов диссертации.**

Основные положения диссертационной работы докладывались на заседаниях кафедры гомеопатии РУДН. Результаты исследований доложены и обсуждены на Международных научных конференциях: «Новые технологии, инновации, изобретения», Иркутск (2010); «Диагностика, терапия, профилактика социально-значимых заболеваний человека; научная международная конференция», Турция (2010); Международных научно-практических конференциях «Органопрепараты: актуальные вопросы ревитализации и восстановительной терапии» г. Санкт-Петербург(2010, 2015); VII Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы охраны здоровья лиц молодого возраста» г. Брянск (2010); 2-я Научно-практическая конференция молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (2016).

### **Внедрение результатов работы в практику.**

Метод лечения патологии центральной нервной системы с применением пептидной терапии нашел применение в поликлинике 150 Центрального военного госпиталя, клиниках «Авиценна» и «Чудо-доктор» (Москва), МУЗ «Городская поликлиника» г. Краснознаменска Московской области.

### Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Осипов К.В. Современные пептидные регуляторы в комплексной биотерапии мигрени при дисциркуляторной энцефалопатии.// «Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований», 2010.-№ 8.- С.86.
2. Осипов К.В. Возможности применения высокотехнологичных пептидных препаратов в неврологии. // "Современные наукоемкие технологии".- 2010.- № 7.- С.107.
3. Осипов К.В. Оценка эффективности пептидотерапии дисциркуляторной энцефалопатии. // Дис. ... канд. мед. Наук в форме научного доклада. М.- 2010.- 48 с.
4. Осипов К.В. Эффективность пептидотерапии мигрени при дисциркуляторной энцефалопатии (в печати, журнал "Современные наукоемкие технологии», 2017)
5. Осипов К.В. Роль современных пептидных препаратов в комплексной терапии неврологических расстройств(в печати, журнал «Ревитализация»).
6. Осипов К.В. Эффективность пептидного регулятора Cerebral Caps в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии (в печати в журнале "Современные наукоемкие технологии".- 2017.)
7. Осипов К.В. Эффективность пептидного регулятора CerebralCaps в комплексной терапии зрительных расстройств у больных дисциркуляторной энцефалопатией (в печати в журнале «Ревитализация».)

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

### Глава 1. Материалы и методы исследования.

Настоящая работа основана на результатах обследования 156 пациентов с ДЭ, а также 26 здоровых лиц. Подробная характеристика пациентов отражены в материалах исследования (Главы 3-5). Пациентам основных групп с ДЭ на фоне атеросклероза или ГБ 1 степени проводилось пептидное лечение препаратами NeyTabs Cerebrum (по 1 таблетке утром и вечером) и NeyFoc Nr.69 (по 10 капель утром и вечером сублингвально).

Диагностика ДЭ и определение стадии заболевания проводились в соответствии с классификацией сосудистых поражений нервной системы (Шмидт Е.В., 1985).

Диагноз ДЭ устанавливали на основании:

- детального изучения анамнеза (наличие сопутствующей патологии в виде гипертонической болезни, атеросклероза, сердечной недостаточности);
- клинической картины (жалобы на головные боли, шум в ушах, головокружение, нарушение сна, снижение памяти и работоспособности, изменчивость настроения, немотивированная плаксивость);
- неврологического обследования (характерны полиморфные двигательные нарушения, включающие пирамидные, экстрапирамидные, псевдобульбарные, мозжечковые расстройства; вестибулярная и вегетативная недостаточность легкой степени выраженности).

Анализировали данные компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (наличие мелкоочаговых изменений в структурах мозга или расширения ликворных пространств), ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга и магистральных артерий головы. Верификация диагноза цереброваскулярной патологии проведена методами нейропсихического тестирования, дуплексного сканирования брахицефальных артерий, методов нейровизуализации головного мозга (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография).

Большинство пациентов в течение 5-10 лет беспокоили выраженные приступы головной боли, которые сопровождались нестабильностью артериального давления, головокружением. Два раза в год (весной и осенью) пациенты получали традиционную аллопатическую терапию (кавинтон, церебролизин, трентал и др.) в условиях дневного стационара.

Состояние цереброваскулярной гемодинамики, анатомических и функциональных источников компенсации церебрального кровообращения оценивали по данным УЗДГ магистральных сосудов головного мозга с использованием нагрузочных компрессионных, вентиляционных, ротационных тестов на ультразвуковом доплерографе «Саквойя 512» (Акусон, США) в режиме цветового доплеровского картирования линейным датчиком частотой 7,5 МГц. Для лучшей визуализации и устранения давления на сосуды применяли методику создания “телевой подушки”. Сканирование общих сонных артерий (ОСА) и яремных вен (ЯВ) выполняли в поперечной и продольных плоскостях. ЯВ исследовалась на всём протяжении (от угла нижней челюсти до луковицы).

Оценивали проходимость сосудов, их диаметр, наличие деформаций, подвижность сосудистой стенки, состояние периваскулярных тканей, ЛСК максимальной, усреднённой по времени, минимальной), индекс резистентности (IR) и пульсации (PI), а также объёмную скорость кровотока ( $V_{vol}$ ).

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью носимого монитора (МДП-НС-01, Россия; АВРМ «Meditect 04», Венгрия). Длительность исследования составляла 27 часов, из которых первые 3 часа исключались из дальнейшего анализа результатов. В дневные часы (7:00-23:00) измерения проводились каждые 60 минут. Изучали динамику систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД). Пульсовое АД (ПАД) – рассчитывается как разность между систолическим и диастолическим АД.

Запись ЭЭГ проводилась на 19-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр» с использованием международной системы отведения «10-20» с наложением 19 активных электродов пациентам с энцефалопати-

ей. Запись ЭЭГ проводилась дважды: до начала и по окончании лечения пептидами на 30-31 сутки.

## **Глава 2. Сравнительное изучение клинической эффективности пептидной и общепринятой терапии на купирование симптомов у больных дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной гипертонической болезнью и атеросклерозом.**

Настоящая работа основана на результатах обследования 72 больных (основная группа) ДЭ на фоне атеросклероза или ГБ 1 степени, которым проводилось пептидное лечение препаратами NeyTabs Cerebrum и NeyFoc Nr.69.

В числе обследованных больных основной группы было 28 (28,9%) мужчин и 44 (61,1%) женщин в возрасте от 37 до 73 лет, средний возраст -  $53,2 \pm 9,1$  лет. В группе сравнения – 22 пациента ДЭ, из них мужчин 8 (36,4%), женщин – 14 (63,6%) среднего возраста  $51,6 \pm 8,4$  лет. Пациенты группы сравнения ДЭ и ГБ 1 степени, получали общепринятую терапию (кавинтон и др.).

Критериями исключения из исследования были нарушения больными протокола исследования (выбыло по этой причине 12 пациентов основной группы и 5 из группы сравнения), тяжелые заболевания в стадии декомпенсации, острые нарушения мозгового кровообращения; последствия тяжелых черепно-мозговых травм; постинфарктный кардиосклероз; постоянная форма мерцательной аритмии; поражение сердца инфекционной и токсической этиологии; системные сосудистые заболевания; эндокринная патология; энцефалопатия несосудистого генеза (токсическая, алкогольная и др.), вирусные гепатиты. Этиологическим фактором ДЭ у половины пациентов была эссенциальная АГ, средняя продолжительность которой составила у больных основной группы I стадии  $4,8 \pm 3,6$  лет, у пациентов группы сравнения -  $3,8 \pm 3,9$  лет. Пациентам, принявшим участие в исследовании, ранее не проводилась систематическая антигипертензивная терапия.

Характеристика основной группы больных отражена в Таблице 1.

Таблица 1.

Сведения об основной группе больных

Характеристика		Число больных	% соотношение
Пол	Мужской	28	28,9
	Женский	44	61,1
Сопутствующая патология	Гипертоническая болезнь	36	50
	Атеросклероз	72	100
	Ишемическая болезнь сердца	14	19,4
	Хроническая сердечная недостаточность	3	41,7
Всего больных		72	100

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц (с нормальным уровнем АД, не имевших каких-либо неврологических и кардиологических нарушений), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. Помимо неврологического всем больным было проведено терапевтическое обследование, нацеленное на уточнение характера поражения сердца, выявление признаков ХСН. Неврологический статус оценивали дважды: в начале лечения и на 30-й день. Исследование когнитивных функций проводили на основании следующих тестов: Minimal mental test национального института здоровья, проба Мюнстербергера, нейропсихологический тест на концептуализацию интеллекта, пробы на беглость речи и внимательность. Оценку качества жизни проводили также дважды при помощи шкалы тревоги и депрессии, шкалы самооценки эмоционального состояния и качества сна.

Minimal mental test (FolsteinMF, FolsteinSE, McHughPR.,1975) – ментальный тест опросник, оценивает ориентацию в пространстве, память, внимание, речь, праксис и гносис. В норме – 29-30 (нет нарушений конгитивных функций). Снижение до 24-28 баллов свидетельствует о легких нарушениях конгитивных функций, до 20-23 - характеризует деменцию легкой степени. Шкала национального института здоровья США оценивает уровень сознания, выполнение команд, внимательность, двигательные функции, чувствительность, координацию (норма – 0 баллов). Нейропсихологические тесты характеризуют концептуализацию интеллекта, беглость речи (норма – 3 балла для 2 тестов), внимательность и сообразительность (норма 6 баллов). Таким образом, общее количество баллов в норме – 12. Проба Мюнстерберга (норма 1-2 балла) исследует память, внимание, праксиз и гносиз.

Шкала тревоги и депрессии применяется для оценки психического состояния больных. При этом: 0-7 баллов – норма, 8-10 – субклинически, 11 и более - клинически выраженная тревога и депрессия. Шкала самооценки астенизации и эмоционального состояния (астенизации): 30-50 баллов – норма, 51-75 - слабая астения, 76 -100 баллов – умеренная астения, 100 – выраженная астения. Шкала оценки качества жизни – 0-4 балла. Шкала сопутствующих симптомов оценивает наличие соматических расстройств, фобий, депрессивности, тревожности, паранойяльности, психотизма. Подсчитывается индекс GSI (General Symptomatical Index), характеризующий силу психической нагрузки (в норме стремится к нулю).

Обследование всех пациентов, а также лиц контрольной группы включало проведение суточного мониторинга АД (СМАД) с помощью носимого монитора АВРМ “Meditech 04” (Венгрия). Длительность исследования составляла 27 часов (из которых 3 часа исключались из дальнейшего анализа результатов), в условиях свободного двигательного режима с интервалами между регистрациями 15 минут в период бодрствования и 30 минут в период сна. Помимо регистрации систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего АД, пульсового АД (ПАД), дополнительно изучались скорости и величины

утреннего подъема систолического, диастолического и среднего АД и суточный индекс (СИ). СИ определяется как степень ночной редукции АД в процентном отношении к соответствующему дневному показателю, отдельно для САД, ДАД и среднего АД.

При неврологическом обследовании у больных основной группы выявлена рассеянная микроочаговая симптоматика: ослабление конвергенции у 14 (19,4%), асимметрия глазных щелей у 10 (13,8%) больных, болезненность точек выхода тройничного нерва у 34,0 % пациентов, гипестезия в зоне иннервации I ветви тройничного нерва у 14 (19,4 %) больных, горизонтальный нистагм у 18 (22,2 %), пошатывание в позе Ромберга у 16 (22,2 %) больных.

При прогрессировании ДЭ наряду с нарастанием очаговой неврологической симптоматики у большинства больных ГЭ обращало на себя внимание нарастание симптомов, характерных для венозной церебральной недостаточности. Отмечалась пастозность лица и век в утренние часы, особенно после ночного сна (63,8 %), которая уменьшалась в вечерние часы. При осмотре больных по мере прогрессирования ДЭ обращала на себя внимание выраженная бледность кожных покровов лица, болезненность точек выхода тройничного нерва с гипестезией в зоне иннервации ее первой ветви. По мере прогрессирования заболевания число больных с болезненностью точек Керера увеличивалось.

Повышение порога болевой чувствительности в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва характерно для нарушения венозного оттока из полости черепа (Белова Л. А., 2010; Савельева Л. А., Тулупов А. А., 2010; Бокерия Л.А. с соавт., 2003). Поэтому можно говорить о нейропатии ветвей тройничного нерва при ГЭ, обусловленной длительной компрессией при венозном застое. Другим важнейшим органом - мишенью, поражающимся при АГ, является сердце. Одной из наиболее часто встречаемых форм гипертонического поражения является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В обследуемой основной группе признаки ХСН были выявлены у 17 (47,2%), в группе сравнения ХСН не отмечено.



Большинство пациентов после проведения терапии отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшение головной боли, головокружения, подергивания глаз, лучше стали переносить плохо проветриваемые душные помещения, уменьшилась утомляемость, сонливость, сон стал освежающим, уменьшилась эмоциональная лабильность, гипомнезия, улучшилось внимание.

В процессе лечения побочных действий от употребления препаратов в исследуемых группах не было отмечено. Динамику субъективных ощущений и улучшение субъективных симптомов после пептидотерапии 44 (61%) больных оценивали как «отлично» или «хорошо», остальные затруднились оценить положительно, следовательно «без эффекта». Эти пациенты отметили уменьшение головной боли и головокружения, усиление работоспособности, улучшение настроения.

Результаты исследования когнитивных функций до и после лечения пептидными препаратами отражены в таблице 2.

Таблица 2.

**Динамика когнитивных функций у больных основной группы под влиянием пептидной терапии.**

Тесты	Основная группа				
	Исходные данные	Через 1 месяц	Динамика		
			улучшение	без изменений	ухудшение
Minimal mental test	27,1±1,5	29,2±1,7	100%	-	-
Шкала национального института здоровья	3,5±0,84	1,8±0,7	93,1%	6,9%	-
Нейро-психологический тест	11,5±0,76	12,0±0,9	86,1%	9,7%	4,2%
Проба Мюнстерберга	0,54±0,23	1,32±0,2	86,1%	13,9%	-

Как видно из таблицы 2 по всем показателям, за исключением нейропсихологического теста, отмечалась положительная динамика от пептидной терапии. Наиболее показательная динамика наблюдалась по Minima lmental test (улучшение от  $27,1 \pm 1,5$  до  $29,2 \pm 1,7$ ) при оценке мышления и памяти. По шкале национального института здоровья также видна статистически достоверная положительная динамика. Обращает на себя внимание, что позитивная динамика достигнута в основном за счет улучшения показателей внимания, праксиса и гнозиса. В то же время показатели чувствительности и координации остались без изменения. Возможно, исследуемые пептидные препараты в большей степени благотворно влияют на нейродинамические аспекты мнестической и познавательной деятельности.

Таким образом, можно объяснить специфическое влияние пептидных препаратов на улучшение кортикально-субкортикальных связей и высшие формы нервной деятельности.

Таблица 3

### Динамика когнитивных функций больных группы сравнения

Тесты	Группа сравнения				
	Исходные данные	Через 1 месяц	Динамика		
			улучшение	без изменений	ухудшение
Minimal mental test	$26,8 \pm 2,1$	$29,1 \pm 1,0$	81,8%	13,6%-	4,6%
Шкала национального института здоровья	$3,5 \pm 0,84$	$1,8 \pm 0,7$	86,1%	9,2%	4,6%
Нейро-психологический тест	$11,5 \pm 0,76$	$12,0 \pm 0,9$	81,6%	9,2%	9,2%
Проба Мюнстерберга	$0,54 \pm 0,23$	$1,32 \pm 0,2$	76,6%	9,2%	13,9%

Анализируя данные таблицы 3, следует сделать вывод, что по всем исследуемым тестам комплексная пептидотерапия оказывает более выраженный те-

рапевтический эффект на деятельность центральной нервной системы по сравнению с общепринятой аллопатической терапией.

Как это следует из представленных сведений, обобщенных в таблицах, пептидотерапия ДЭ по результатам снижения или устранения патологических симптомов более предпочтительна для пациентов, чем общепринятое лечение.

Исследование колебания артериального давления показало следующее. У больных основной группы и группы сравнения отмечено повышение уровня пульсового давления, особенно выраженное у больных с ХСН. Как известно, повышение уровня пульсового давления выше 53 мм рт ст. (Ощепкова Е.В. с соавт., 2002) свидетельствует о формировании или усилении ХСН у больных ДЭ и прогрессировании ГБ.

При анализе динамики пульсового АД у исследуемых групп больных обращает на себя внимание следующее (Рис. 1).

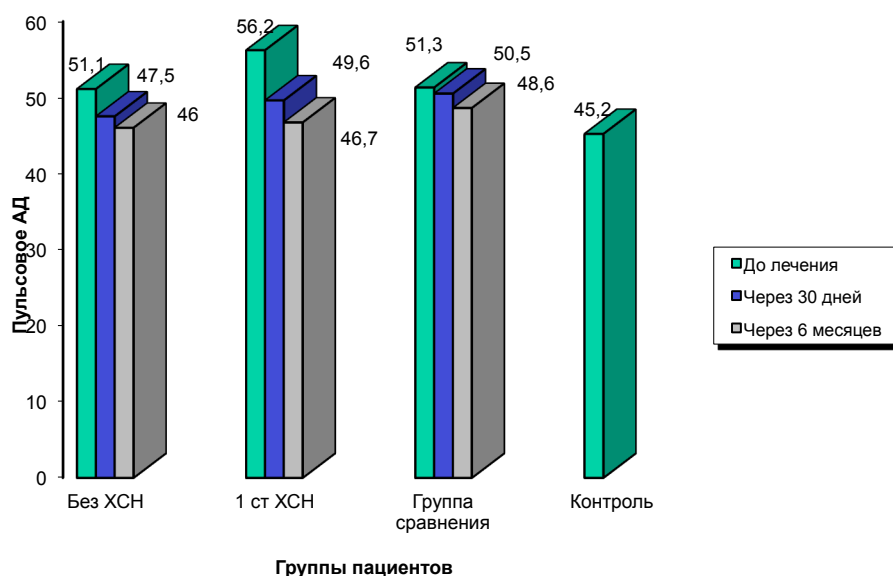


Рис. 1. Показатели пульсового АД у больных дисциркуляторной энцефалопатией в динамике.

Уровень пульсового АД у пациентов основной группы при наличии признаков ХСН составил 56,2, без ХСН – 51,2. В процессе лечения наблюдалось снижение уровня у больных основной группы, особенно выраженное у под-

группы без признаков ХСН. Через 6 месяцев наблюдения у пациентов этой подгруппы отмечена практически нормализация (46,0) пульсового артериального давления ( $p < 0,01$ ); 45,2 – у здоровых лиц группы контроля.

Средние цифры систолического АД у пациентов основной группы составили  $150,3 \pm 6,3$  мм рт.ст, диастолического –  $96,1 \pm 5,9$  мм рт.ст. , через 1 месяц лечения -  $140,2 \pm 6,1$  мм рт.ст, диастолического –  $91,8 \pm 5,9$  мм рт.ст. при среднем пульсовом давлении 48,4 мм рт.ст. (для обеих подгрупп суммарно).

У группы сравнения систолическое АД составило  $148,7 \pm 7,1$  мм рт.ст, диастолического –  $95,1 \pm 5,2$  мм рт.ст. , через 1 месяц лечения -  $147,1 \pm 5,9$  мм рт.ст, диастолического –  $97,3 \pm 6,1$  мм рт.ст. при среднем пульсовом давлении 50,5 мм рт.ст., то есть проведенное лечение практически не повлияло на эти показатели.

У больных основной группы и группы сравнения с ДЭ развитие и прогрессирование ХСН было сопряжено со снижением суточного индекса АД за счет уменьшения числа лиц с нормальным и избыточным снижением ночного АД, прогрессирующим увеличением группы лиц с недостаточной редукцией и повышением АД в ночные часы.

Указанная динамика была характерна как для изменений систолического, так диастолического и среднего АД.

Таким образом, под влиянием пептидной терапии у пациентов ДЭ на фоне гипертонической болезни на 30-е сутки лечения отмечено достоверное понижение уровня систолического АД в среднем на 10,1 мм рт.ст, уменьшение диастолического АД в среднем на 4,3 мм рт.ст при понижении пульсового давления с 54,2 до 48,4 мм рт.ст.

В группе сравнения не отмечено достоверных изменений этих показателей.

### Глава 3. Исследование магистрального кровотока сосудов головы у пациентов с ДЭ методом УЗДГ в динамике.

1-я группа (основная клиническая группа) - 62 больных (28 мужчин и 34 женщин) в возрасте от 50 до 76 лет (средний возраст  $63,4 \pm 2,6$  лет) с ДЭ II стадии.

В основе этого заболевания у 37 больных были церебральный атеросклероз и артериальная гипертензия, у 25 - сочетание церебрального атеросклероза, артериальной гипертензии и венозной дисгемии. Больным этой группы назначались пептидные препараты NeyTabs Cerebrum по 1 таблетке утром и вечером и NeyFoc Nr.69 по 10 капель утром и вечером в течение 1 месяца.

2-я группа (группа сравнения) - 24 больных с ДЭ II стадии, сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела и длительности заболевания, также по этиопатогенетическим причинам недостаточности церебрального кровообращения. Больным этой группы назначали общепринятое лечение (ноотропные препараты).

Комплексное обследование больных проводили трижды: до начала курса лечения, на фоне проводимой терапии (на 15-е сутки) и в конце лечения. Продолжительность курса лечения составила 30 дней.

Клинический диагноз больным выставлен согласно классификации сосудистых заболеваний головного мозга Е.В. Шмидта (1985). Верификация диагноза цереброваскулярной патологии проведена методами нейропсихического тестирования, дуплексного сканирования брахицефальных артерий, методов нейровизуализации головного мозга (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография). Пациентов в течение 5-10 лет беспокоили выраженные приступы головной боли, которые сопровождались нестабильностью артериального давления, головокружением. Два раза в год (весной и осенью) пациенты получали традиционную аллопатическую терапию (кавинтон, церебролизин, инстенон, трентал) в условиях дневного стационара. Однако приступы мигрени полностью не купировались или эффект был кратковременным. Кроме того,

практически все женщины предъявляли жалобы на приступы мигрени в предменструальный период. Исходя из этиологических и патогенетических причин поражения церебральных сосудов были выделены 2 основные группы больных (табл. 4).

### Результаты и их обсуждение.

Проведение компрессионных проб выявило снижение анатомо-функциональных возможностей компенсации кровотока каждой из соединительных артерий виллизиева круга у 16 (25,8%) пациентов 1-й группы и 8 (33,3%) 2-й группы. Допплерографические признаки венозной дисциркуляции определялись у 30 (48,4%) пациентов 1-й группы и 12 (50%) пациентов 2-й группы.

Таблица 4

#### Клиническая характеристика обследованных больных

Допплерографические особенности	Основная группа (n=62)	Группа сравнения (n=24)
Снижение анатомо-функциональных возможностей компенсации кровотока каждой из соединительных артерий виллизиева круга	16 (25,8%)	8 (33,3%)
Допплерографические признаки венозной дисциркуляции	30 (48,4%)	12 (50%)
Отличия фоновой церебральной гемодинамики показателей ЛСК в магистральных сосудах головы и шеи от нормальных возрастных показателей	58 (93,5%)	21 (87,5%)
Асимметричный магистральный тип кровообращения	21 (33,9%)	7 (29,2%)

Критериями нарушения венозного кровообращения считали одностороннее повышение линейной скорости кровотока (ЛСК) до 24,5 см/с по глазничному венозному сплетению с ретроградным кровотоком и повышение ЛСК по большой вене мозга, базальным венам Розенталя и прямому синусу выше 20 см/с; наличие кровотока по позвоночному венозному сплетению в горизонтальном положении пациентов.

При исследовании фоновой церебральной гемодинамики показатели ЛСК в магистральных сосудах головы и шеи отличались от нормальных возрастных величин у 58 (93,5%) пациентов 1-й группы и 21 (87,5%) больного 2-й группы.

Асимметричный магистральный тип кровообращения наблюдался у 12 (30%) больных 1-й группы и 5 (25%) больных 2-й группы. Коэффициент асимметрии по интракраниальным артериям превышал 15%, регистрировались спектральные характеристики нарушения потока и активизации коллатерального кровообращения.

При транскраниальной УЗДГ на фоне проводимой вазоактивной терапии отмечалось статистически достоверное улучшение показателей церебральной гемодинамики у больных 1-й клинической группы, принимавших пептидные препараты. При этом у больных основной клинической группы с венозными дисгемиями регистрировалось статистически достоверное снижение ЛСК ( $p < 0,001$ ) по глазничному венозному сплетению, большой вене мозга, базальным венам Розенталя, но с сохранением флэбосигналов от позвоночного венозного сплетения в горизонтальном положении пациента ( $p > 0,05$ ).

У больных 2-й клинической группы сравнения динамика всех вышеуказанных показателей была не достоверной ( $p > 0,05$ ).

Наряду с позитивным изменением количественных и качественных спектральных характеристик потока церебрального кровообращения в основной группе больных наблюдалось повышение коэффициентов реактивности на гиперкапническую и гипокапническую нагрузки, что свидетельствовало об улучшении ауторегуляторных возможностей церебрального кровообращения.

Также положительная динамика церебрального кровотока при применении пептидных препаратов заключалась в статистически достоверном снижении межполушарной асимметрии по интракраниальным артериям и наблюдалась у

38 (61,3%) больных основной группы, в то время как в группе сравнения статистически достоверное уменьшение межполушарной асимметрии отмечалось только у 8 (33,3%) больных ( $p < 0,05$ ).

Клинический эффект пептидных препаратов проявлялся в уменьшении цефалгического, астенического и синдрома вегетососудистой дистонии у больных с ДЭ. Улучшение показателей УЗДГ прямо коррелировало с улучшением клинических показателей по снижению интенсивности и частоты субъективных проявлений, выраженности неврологических синдромов и нейропсихологическому тестированию по шкалам GBS Райсберга (Reisberg Global Deterioration Scale), MMSE (Mini Mental State Examination), адаптированного теста Векслера и шкале Линдмарка.

Сравнительное исследование переносимости и безопасности препаратов выявило более высокий профиль переносимости и безопасности у пептидных препаратов. Все обследованные пациенты пептидные биорегуляторы переносили хорошо. Только у 3 пациентов отмечалось кратковременное появление или усиление головной боли, у 2 – легкие головокружения в течение 1-3 суток. Ни в одном случае не было отмечено побочных эффектов, способствующих уменьшению суточной дозы или отмене препарата.

Таким образом, как видно из представленных результатов, цитаминны обусловили положительную динамику церебрального кровотока по данным транскраниальной УЗДГ и клинического улучшения у больных с ДЭ, включая как показатели очаговых неврологических симптомов, так и нейропсихологических характеристик.

Отмечено селективное действие цитаминнов в отношении снижения межполушарной асимметрии кровотока, повышения возможностей цереброваскулярного резерва мозгового кровообращения и избирательного действия на венозную систему головного мозга.

Таким образом, на основании УЗДГ исследований можно сделать следующие заключения.



## **Выводы.**

1. Использование пептидных препаратов NeyTabs Cerebrum и NeyFoc Nr.69 приводит к улучшению церебрального кровотока у больных с ДЭ по данным транскраниальной УЗДГ.
2. Пептидные препараты оказывают селективное действие в отношении снижения межполушарной асимметрии кровотока, повышения возможностей цереброваскулярного резерва церебрального кровообращения и избирательного действия на венозную систему головного мозга.
3. Применение изученных препаратов у больных с ДЭ безопасно, хорошо переносится пациентами и не сопровождается побочными эффектами.

## **Глава 4. Эффективность пептидного регулятора Cerebra ICaps в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии.**

Нами продолжены исследования применения в комплексной терапии ДЭ нейротропных препаратов фирмы ВитОрган (Германия): NeyTabs Cerebrum и NeyFoc Nr.69.

Изучено влияние нового средства CerebralCaps, который содержит пептиды, полученные из головного мозга крупного рогатого скота в более высоких концентрациях плюс витамины (В3, В5, В6, В12, С), пантотеновую и фолиевую кислоты, важнейшие минералы. Эти средства восстанавливают и регулируют нейротрофические взаимодействия, повышают процессы физиологической регенерации нейроглии, соединительной ткани, сосудистого микроциркуляторного русла, стимулируя клеточную форму регенерации (Ролик И.С., Ролик О.И., Седышева Я.Н., 2016).

### **Цель исследования.**

Оценить эффективность комплексной пептидотерапии мигрени пептидным биорегулятором CerebralCaps при дисциркуляторной энцефалопатии.

## Материалы и методы.

Под нашим наблюдением в течение 24 месяцев находилось 17 пациентов в возрасте от 42 до 74 лет (9 мужчин, 8 женщин), страдающих ДЭ и гипертонической болезнью. Пациентов в течение 5-10 лет беспокоили выраженные приступы головной боли, которые сопровождались нестабильностью артериального давления, головокружением. Два раза в год (весной и осенью) пациенты получали традиционную аллопатическую терапию (кавинтон, церебролизин, инстенон, трентал) в условиях дневного стационара. Однако приступы мигрени полностью не купировались или эффект был кратковременным.

Таблица 5.

Показатели кровоснабжения головного мозга

Показатели	Исходное состояние	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
В/А (%)	74±3.2	80.3±9.4	98.1±5.9	101±4.2*	105.1±4.2
А (Ом)	0.03±0.005	0.05±0.007	0.07±0.006	0.07±0.02*	0.09±0.004
ВО(%)	41.2±1.2	39.3±3.6	32.3±2.1	29.3±4.2*	27.1±1.19*

\* Данные статистически достоверны.

Исследование мозгового кровообращения производили с помощью реографического прибора РПКА2-01 МЕДАСС. Начальные исследования выявили снижение показателя тонуса сосудов (ВА) в среднем на 47% от нормы, уменьшение интенсивности артериального кровоснабжения (А) на 31% от нормы, затруднение венозного оттока (ВО) на 34-41%, низкий тонус вен. Данные реограммы указывали на ангиоспастический тип нарушения мозговой гемодинамики (табл. 1). Очаговых изменений в неврологическом статусе выявлено не было.

Биотерапия включала назначение CerebralCaps по 1 капсуле под язык 2 раза в день 20 дней, затем по 1 капсуле 40 дней.

### **Результаты.**

После 20-30 дней биотерапии 76% больных отмечали снижение интенсивности и частоты приступов мигрени, уменьшение головокружения, улучшение общего состояния. Отмечался выраженный пролонгированный эффект.

К 3-му месяцу наблюдения лечения достоверно улучшилось мозговое кровоснабжение. Это подтверждалось клинически: уменьшением количества и интенсивности приступов мигрени и головокружения, стабилизацией артериального давления. Ни один из пациентов не отмечал ухудшения общего состояния. При этом все женщины отмечали снижение количества приступов мигрени и улучшение общего состояния в менструальном периоде.

Через 6 месяцев исследование показателей кровоснабжения головного мозга не выявило их снижения. Однако, некоторые пациенты указывали на появление приступов мигрени после психоэмоциональных нагрузок, которые купировались приемом гомеопатических седативных препаратов.

Таким образом, биопрепарат CerebralCaps (Германия) оказывает выраженное терапевтическое влияние на устранение мигрени, улучшает мозговой кровоток и способствует уменьшению кардинальных симптомов дисциркуляторной энцефалопатии.

## **Глава 5. Влияние пептидных препаратов на улучшение электроэнцефалографических показателей у больных ДЭ.**

Как известно, при диагностике ДЭ большую ценность имеет электроэнцефалографическое исследование. У большинства (85-90%) здоровых взрослых при закрытых глазах в покое на ЭЭГ регистрируется доминирующий  $\alpha$ -ритм. Максимальная амплитуда  $\alpha$ -ритма наблюдается в затылочных отделах. По

направлению к переднему полюсу  $\alpha$ -ритм уменьшается по амплитуде и комбинируется с  $\beta$ -ритмом. В лобных отведениях регистрируются очень слабо выраженный  $\alpha$ -ритм и  $\beta$ -колебания, сравнимые с ним по амплитуде (Гнездицкий В.В., 2000).

У 10-15% здоровых обследуемых регулярный  $\alpha$ -ритм на ЭЭГ не превышает 10 мкВ и по всему мозгу регистрируются высокочастотные низкоамплитудные колебания. Такого типа ЭЭГ называют «плоскими», ЭЭГ с амплитудой колебаний, не превышающей 20 мкВ, - низкоамплитудными. «Плоские» и низкоамплитудные ЭЭГ, по современным данным, указывают на преобладание в мозге десинхронизирующих влияний. ЭЭГ-паттерны при ДЭ не специфичны, обычно наблюдаются «плоские» ЭЭГ, низкоамплитудная биоэлектрическая активность и легкие (умеренные) диффузные изменения головного мозга.

Было проведено открытое сравнительно-контролируемое рандомизированное (по возрасту больных) исследование. Наблюдали 45 больных в возрасте от 31 до 77 лет (средний  $56,2 \pm 5,4$  года). В основную группу вошли 30 больных (средний возраст составил  $54,1 \pm 6,2$  года), страдавших ДЭ.

Все пациенты основной группы получали на фоне стандартной терапии (вазоактивные препараты - кавинтон, трентал, пентоксифиллин и витаминотерапия) препараты NeuTabs Cerebrum (по 1 таблетке утром и вечером) и NeuFos Nr.69 (по 10 капель сублинвально утром и вечером).

Группу сравнения составили 15 человек (средний возраст  $54,4 \pm 5,7$  года) с ДЭ, получавших только аллопатическую терапию, как и пациенты основной группы, без использования пептидных или иных ноотропных и нейротрофических препаратов.

Запись ЭЭГ проводилась дважды: до начала и по окончании лечения пептидными препаратами на 30-31 день.

Оценка результатов лечения больных осуществлялась в соответствии с критериями эффективности и переносимости. Основными критериями были: оценка характера и степени регресса когнитивных нарушений, неврологических симптомов с учетом клинических данных, динамики ЭЭГ.

Полученные данные по группам приведены в табл. 6 - 7.

Таблица 6

Характеристика динамики когнитивных расстройств у больных с ДЭ.

Когнитивные нарушения	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После пептидо-терапии	До лечения	После лечения
Легкие	4(13,3%)	12(40%)	10 (66,7%)	10(66,7%)
Умеренные	22(73,3%)	18(60%)	5(33,3%)	5(33,3%)
Выраженные	4(13,3%)	0	-	-
Итого:	30 (100%)	30 (100%)	15 (100%)	15 (100%)

Анализируя данные таблицы 6, следует отметить, что если процент легких когнитивных нарушений у больных основной группы до начала лечения составлял 13,3%, то после пептидотерапии вырос в 3 раза (до 40%).

Число больных с умеренно выраженными когнитивными нарушениями под влиянием пептидотерапии уменьшилось на 13,3% и составило 60%.

После пептидотерапии не было пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями, так как они были расценены как «средние».

В группе сравнения не было достоверных различий после проведенного общепринятого лечения ДЭ (таблица 7).

Электроэнцефалографическое исследование показало, что под влиянием пептидотерапии в основной группе отмечено снижение степени выраженности диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга (с умеренной до легкой), которое после лечения достигло 50%.

Примечательно, что в группе сравнения показатели ЭЭГ практически не изменились.

Изменение показателей ЭЭГ у больных дисциркуляторной энцефалопатией.

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После пептидо-терапии	До лечения	После лечения
Низкая биоэлектрическая активность головного мозга	17 (56,7%)	14 (46,7%)	7 (46,7%)	7 (46,7%)
Легкие диффузные изменения головного мозга	8 (26,7%)	15 (50%)	8 (53,3%)	8 (53,3%)
Умеренные диффузные изменения головного мозга	5 (16,6%)	1 (3,3%)	-	-
Итого:	30 (100%)	30 (100%)	15 (100%)	15 (100%)

Таким образом, проведенный корреляционный анализ показал достоверную прямую связь между улучшением клинических показателей у пациентов основной группы и пептидотерапией ДЭ.

### **Глава 6. Оценка эффективности пептидотерапии препаратом CerebralCaps офтальмологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.**

Методы офтальмологического обследования: визометрия по стандартной методике; биомикроскопия на щелевой лампе; аппланационная тонометрия по Маклакову; офтальмотонометрия по Маклакову; прямая офтальмоскопия при помощи прямого офтальмоскопа и обратная офтальмоскопия на щелевой лампе

на фоне расширения зрачка мидриатиками; периметрия на полусферическом периметре.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение.**

На момент обследования всем пациентам был установлен диагноз дисциркуляторная энцефалопатия I и II стадий. В соответствии с установленным диагнозом пациенты были разделены на две группы: первая группа состояла из 17 пациентов (34%) в возрасте от 53 до 67 лет (средний возраст 59,2 лет) с ДЭ I стадии. Вторую группу составили 33 пациента (66%) в возрасте от 59 до 75 лет (средний возраст составил 68,7 лет) с ДЭ II стадии.

За исключением жалоб, свойственных патологии органа зрения, в большинстве случаев пациенты обеих групп чаще всего предъявляли жалобы на головную боль, быструю утомляемость, головокружение, снижение памяти, шум в голове, которые ухудшали работоспособность и качество жизни (табл. 8).

В клинической картине пациентов было отмечено достоверное преобладание субъективных жалоб над объективной симптоматикой. Пациенты жаловались на повышение утомляемости (96%), непостоянные головные боли и ощущения тяжести в голове (94%), сердцебиения и нестабильность АД (90%), общую слабость и снижение работоспособности (96%), головокружения (80%). Субъективные жалобы в виде эмоциональной лабильности с аффективными реакциями были у 54,5%, снижение памяти и внимания у 55,2%, нарушения сна – у 58% пациентов. Как правило, эти симптомы возникали на фоне хронических стрессовых ситуаций или во время напряженной умственной деятельности.

У подавляющего большинства пациентов при этом наблюдалось сочетание двух и более жалоб.

Зрительные расстройства отмечены у 6 (35,2%) пациентов 1 группы и у 9 (28%) пациентов 2 группы.

Дополнительно пациенты предъявляли жалобы на затруднение сосредоточения, осуществления умственных операций, снижение концентрации внимания, нарушение памяти, особенно на текущие события.

Характер и частота жалоб у обследованных пациентов

Основные жалобы	Количество случаев	
	Абсолютное	Относительное
Выраженные зрительные расстройства	15	30,0%
Фотопсии	11	22%
Кратковременная диплопия	13	26%
Быстрая утомляемость, слабость	48	96,0%
Головная боль	47	94,0%
Снижение памяти	47	94,0%
Сердцебиение, нестабильность АД	45	90%
Снижение работоспособности	44	88%
Потливость, онемение кистей и стоп	41	82,0%
Головокружение	40	80%
Раздражительность, плохое настроение	36	72%
Нарушение сна	29	58%

Эмоционально-волевые нарушения проявлялись нестабильностью настроения со склонностью к аффективным реакциям, раздражительностью, нетерпимостью, частыми депрессивными эпизодами.

У 90% больных отмечен полиморфный цефалгический синдром. Пациенты не могли понять, когда возникали головные боли. Часть больных отмечали метеозависимость или взаимосвязь с семейными неприятностями или затруднениями в работе. Отмечалось преимущественно понижение эмоционального



фона астенического, тревожно-депрессивного характера, сочетание с вегетативными расстройствами.

При объективном клинико-неврологическом обследовании пирамидный синдром наблюдался у 12 пациентов. Это были не ярко манифестирующие проявления: умеренная гипер- и анизорефлексия, мимическая асимметрия, незначительные рефлекторные парезы, появление рефлексов орального автоматизма, кистевые симптомы. Снижение силы при поражении пирамидной системы часто сопровождалось наличием патологических пирамидных знаков.

Всегда фиксировали повышение сухожильных рефлексов и отсутствие поверхностных рефлексов. У большинства обследованных отмечалась диссоциация амплитуды сухожильных рефлексов по вертикали, то есть более выраженная в ногах, при этом в 40% случаях была выявлена умеренная асимметрия. Наряду с двигательными и чувствительными расстройствами у 33,3% пациентов развивался мягкий акинетико-ригидный синдром.

У пациентов с ДЭ II стадии психические расстройства были выявлены более разнообразно, однако для них также была характерна динамичность и обратимость.

Сравнивая средние суммарные показатели общего количества объективных симптомов поражения нервной системы между пациентами с разными стадиями ДЭ мы отметили наличие достоверных различий этих показателей ( $p < 0.001$ ). Среднее количество суммарных показателей объективных симптомов поражения нервной системы у пациентов с ДЭ II ст. составляло  $15,5 \pm 2,1$ , что существенно превышало аналогичный показатель у пациентов с ДЭ I ст. –  $7,9 \pm 1,2$ .

Ишемическая болезнь сердца у пациентов с ДЭ II стадии отмечена у 63,3% (21 чел.) и атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей – у 33,3% (11), у 63,6% (21 чел.) имелась артериальная гипертензия.

Средний уровень артериального давления пациентов с ДЭ II ст. составил  $148 \pm 17$  на  $89 \pm 8$  мм рт. ст., что достоверно превышало средний уровень АД у пациентов с ДЭ I ст.  $122 \pm 18$  на  $75 \pm 11$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при клиническом неврологическом исследовании было установлено, что у пациентов с I стадией ДЭ наблюдалось отчетливое преобладание субъективной неврологической симптоматики, которая усиливалась при активной умственной деятельности.

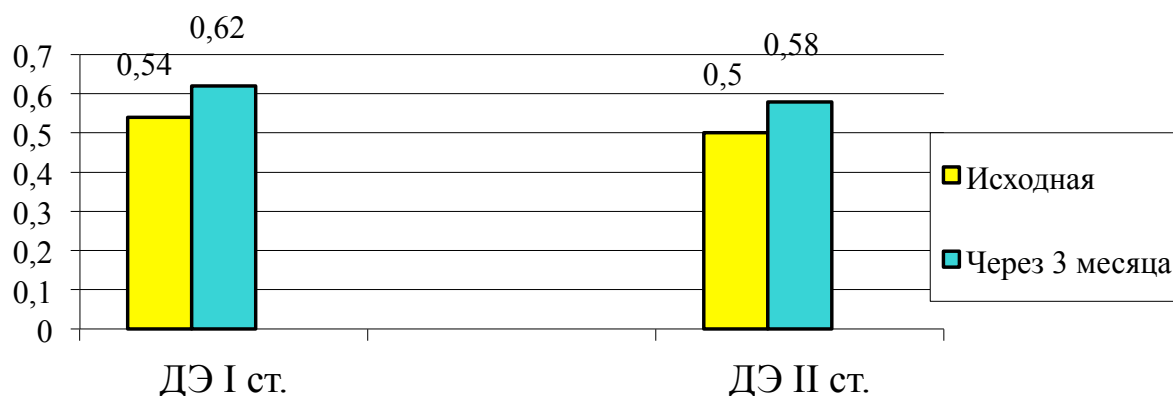
Объективные неврологические симптомы не выявляли очаговый характер поражения, не имели отчетливой прогрессивности и не всегда выявляли признаки имеющегося сосудистого поражения головного мозга. При II стадии ДЭ усиливались мнестические, интеллектуальные и эмоциональные нарушения, нарастала объективная неврологическая симптоматика.

Жалобы на зрительные расстройства различной интенсивности предъявляли почти все пациенты обследованных групп. Чаще всего пациенты жаловались на преходящие нарушения зрения, которые проявлялись эпизодами затуманивания зрения. Реже отмечались появление диплопии и фотопсий. Затуманивание зрения имело место у 11 пациентов (22%). Преходящее затуманивание зрения пациенты описывали как кратковременную потерю фокуса, расплывчатость изображения при взгляде вдаль и вблизи. В основном указанные жалобы отмечали у пациентов с ДЭ I стадии. Пациенты не всегда могли объяснить появление фотопсий и указать причину их появления. Фотопсии не связывали с повышением уровня артериального давления. При офтальмологическом обследовании, особенно у пациентов с высокой миопией, проводилось тщательное исследование глазного дна с целью исключения отслойки сетчатой оболочки.

В анамнезе у 13 (26%) пациентов в основном с ДЭ II стадии было кратковременное двоение предметов (бинокулярная диплопия), которое возникало преимущественно при длительной работе вблизи, и носило транзиторный характер. Пациенты и часто врачи объясняли диплопию проявлениями зрительного утомления и не связывали с ДЭ. Эпизодов кратковременной полной потери зрения у обследованных нами пациентов не отмечалось.

При изучении данных остроты зрения у пациентов двух исследуемых групп существенных изменений и каких-либо закономерностей нами не обнаружено (рис.2).

### Динамика остроты зрения у пациентов ДЭ



Исходно максимальная острота зрения с коррекцией составляла  $0,54 \pm 0,03$  при ДЭ I ст. и  $0,50 \pm 0,07$  – при ДЭ II ст. ( $p < 0,05$ ), через 3 месяца после лечения острота зрения повысилась и составила соответственно –  $0,62 \pm 0,01$  и  $0,58 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

До лечения 9 (18%) пациентов жаловались на ухудшение зрения вблизи, повышенную утомляемость при чтении. После обследования и назначения пресбиопической коррекции эти жалобы купировались. Поэтому мы не связывали наличие этих транзиторных проявлений с ДЭ, а объяснили клиническими проявлениями пресбиопии.

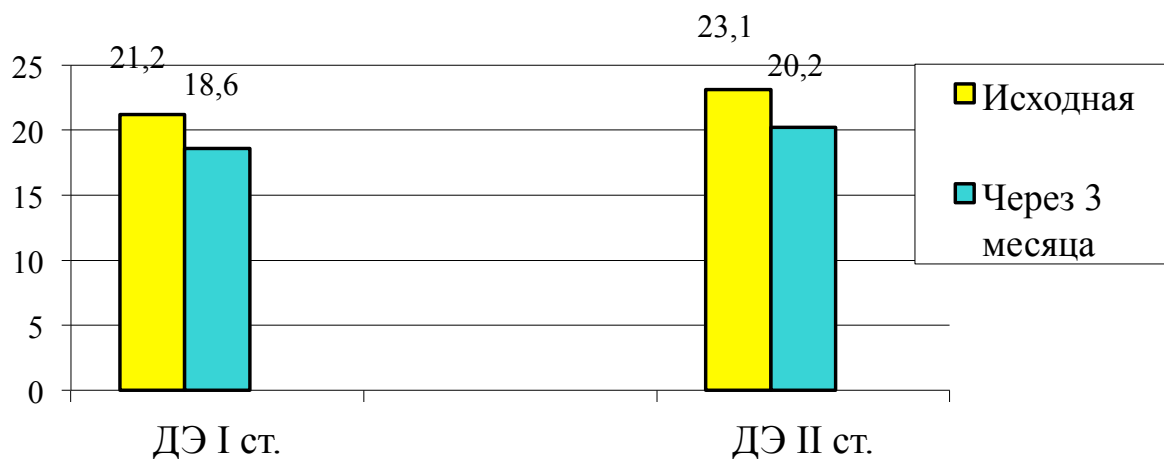
Внутриглазное давление.

Исходно уровень ВГД у пациентов с ДЭ I ст. был  $21,2 \pm 1,3$  мм рт.ст. (по Маклакову), у больных с ДЭ II ст. был примерно на 2 мм рт.ст. выше и составил  $23,1 \pm 1,2$  мм рт.ст. (по Маклакову). Зафиксирована ассиметрия уровня ВГД (свыше 3 рт.ст.) у 6 пациентов. В процессе лечения выявлен умеренный гипотензивный эффект на 67,6% глаз. Внутриглазное давление (ВГД) понизилось в среднем на 2,6 мм рт.ст. (до  $18,6 \pm 1,2$  мм рт.ст.) у пациентов с ДЭ I ст. На 2,9 мм рт.ст. понизилось ВГД и составило 20,2 мм рт.ст. у пациентов с ДЭ II ст.

Примечательно, что у 5 пациентов (из 6, у которых она была исходно) исчезла асимметрия ВГД (рис.3).

Рис.3

### Динамика ВГД у пациентов с ДЭ под влиянием пептидотерапии



Таким образом, наши исследования показали, что пептидотерапия у больных ДЭ приводит к умеренному понижению или нормализации ВГД.

Акцентируем внимание, что субъективные проявления офтальмологической патологии у всех обследованных пациентов отмечались многообразием, однако имели свои индивидуальные различия и во многом определялись стадией основного цереброваскулярного заболевания.

При проведении офтальмоскопического исследования у всех пациентов были выявлены характерные изменения по типу ангиопатии, ангиосклероза и ангиоретинопатии. В ряде случаев определялись очаговые изменения в макулярной области по типу неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Артериальные симптомы по типу ангиоспазма проявлялись сужением и извитостью артерий, симптомы ангиосклероза – изменениями сосудов сетчатки по типу «медной» или «серебряной проволоки» и патологической извитостью

артериол в парамакулярной зоне (симптом Гвиста). Среди изменений венозного русла отмечались расширение, неравномерный калибр и извитость вен. Также определялись офтальмоскопические симптомы, косвенно свидетельствующие о патологических изменениях сосудистой стенки – нарушение дихотомического деления мелких артериол.

Нарушение кровообращения в дистальных отделах сосудистого русла характеризовалось обеднением артериального сосудистого рисунка и окклюзиями дистальных ветвей артерий.

Артерио-венозные перекресты (симптом Салюса-Гунна) были обнаружены у 42 (84%) пациентов, преимущественно с I степенью ДЭ.

Офтальмоскопические изменения ДЗН были выявлены у 4 пациентов на обоих глазах в виде легкой деколорации ДЗН.

Кроме того, у 4 пациентов (6 глаз) в макулярной и парамакулярной областях были выявлены единичные твердые ретинальные друзы, круглые, четко отграниченные пятна бело-желтого цвета. Нами на небольшом клиническом материале не были выявлены закономерности изменений сетчатой оболочки и состояния зрительного нерва в зависимости от стадии ДЭ.

При проведении статической компьютерной периметрии изменения полей зрения были обнаружены у многих пациентов, при этом чаще всего (21 чел.) изменения полей зрения были бинокулярными, и только у 3 – монокулярными.

С учетом результатов, полученных в ходе настоящего исследования, нами был разработан комплекс лечебных мероприятий для пациентов с офтальмологическими нарушениями, обусловленными дисциркуляторной энцефалопатией.

В комплекс фармакологических препаратов нами был включен пептидный препарат CerebralCaps, который назначали по 1 капсуле утром и вечером 20 дней, затем по капсуле утром в течение 40 дней.

Оценка эффективности проведенного лечения проводилась на основании суммарного учета динамики объективных показателей клинико-неврологического статуса, офтальмологического статуса пациентов и результатов допол-

нительных инструментальных методов исследований после завершения, через 8 недель с начала лечения.

Динамическое наблюдение состояния глазного дна показало уменьшение количества друз, снижение степени выраженности дегенеративных изменений макулярной области и признаков венозного застоя после курса консервативного лечения. При сравнении офтальмоскопической картины пациентов до и после курса консервативной терапии в подавляющем большинстве случаев отмечалась стабилизация патологических изменений.

При проведении компьютерной периметрии наиболее выраженная положительная динамика полей зрения на фоне проводимого лечения определялась у пациентов с признаками ДЭ I ст. В этих случаях у пациентов частота обнаружения скотом центральной зоны уменьшилась после курса лечения в 3 раза (с 28 до 10,1%), а парацентральной – в 2 раза (с 44,9 до 22,4%).

После проведения курса лечения пептидами и в течение 6 месяцев после ее окончания у всех пациентов не было отмечено появление фотопсий и диплопии.

Таким образом, применение патогенетически обоснованных системных препаратов у пациентов с ДЭ приводит к улучшению глазной гемодинамики и функционального состояния органа зрения в целом.

### **Заключение**

Пептидотерапия пациентов со зрительными нарушениями, обусловленными дисциркуляторной энцефалопатией, препаратом CerebralCaps патогенетически обоснована, приводит к устранению фотопсий и диплопии, повышению остроты зрения, уменьшению числа парацентральных и центральных скотом в 2-3 раза в поле зрения, улучшению состояния сетчатой оболочки и зрительного нерва.

## ВЫВОДЫ

1. Пептидотерапия препаратами NeyTabs Cerebrum и NeyFoc Nr.69у пациентов с ДЭ на фоне гипертонической болезни на 30-е сутки лечения достоверно понижает уровень систолического АД в среднем на 10,1 мм рт.ст, диастолического АД - в среднем на 4,3 мм рт.ст при понижении пульсового давления с 54,2 до 48,4 мм рт.ст.

В группе сравнения не отмечено достоверных изменений этих показателей.

2. Комплексная пептидотерапия ДЭ обусловила положительную динамику церебрального кровотока по данным транскраниальной УЗДГ.

Отмечено селективное действие пептидных биорегуляторов на снижение межполушарной асимметрии кровотока, повышение возможностей цереброваскулярного резерва мозгового кровообращения и избирательное влияние пептидных регуляторов на венозную систему головного мозга.

3. Пептидный препарат CerebralCaps показал свою эффективность в комплексной пептидотерапии ДЭ. После 8 недель применения CerebralCaps достоверно улучшилось мозговое кровоснабжение у 76% больных., что клинически проявилось значительным снижением интенсивности и частоты приступов мигрени, уменьшением головокружения, улучшением общего состояния.

CerebralCaps оказывает выраженный пролонгированный клинический эффект.

4. Пептидотерапия пациентов со зрительными нарушениями, обусловленными дисциркуляторной энцефалопатией, препаратом CerebralCaps патогенетически обоснована, приводит к устранению фотопсий и диплопии, повышению остроты зрения ( с  $0,54 \pm 0,03$  при ДЭ I ст. и  $0,50 \pm 0,07$  – при ДЭ II ст., до  $0,62 \pm 0,01$  и  $0,58 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ )) соответственно.

Одновременно происходит уменьшение числа парацентральных и центральных скотом в 2-3 раза в поле зрения, улучшение состояния сетчатой оболочки и зрительного нерва.

Отмечается также умеренный гипотензивный эффект. На 67,6% глаз внутриглазное давление понизилось в среднем на 2,6 мм рт.ст. (до  $18,6 \pm 1,2$  мм рт.ст.) у пациентов с ДЭ I ст. и на 2,9 мм рт.ст. (до 20,2 мм рт.ст.) у пациентов с ДЭ II ст.

5. Комплексная пептидотерапия улучшает показатели электроэнцефалограммы у 50% больных дисциркуляторной энцефалопатией, значительно сокращая (с 16,6% до 3,3%) степень выраженности диффузных изменений биоэлектрической активности головного мозга (с умеренной до легкой).

В группе сравнения показатели ЭЭГ при проведении общепринятого лечения без пептидных регуляторов практически не изменяются.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Комплексную пептидотерапию пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией рекомендуем проводить высокотехнологичными и эффективными средствами природного происхождения NeuTabs Cerebrum по 1 таблетке утром и вечером в течение 37 дней (упаковка содержит 75 таблеток) и NeuFoc Nr.69 (по 10 капель сублингвально утром в течение 1 месяца).

2. Рекомендуемые пептидные средства можно применять в качестве синергистов наряду с общепринятыми ноотропными, вазоактивными препаратами на фоне привычной общей гипотензивной терапии.

3. Для пептидотерапии зрительных нарушений при ДЭ рекомендуем использовать показавший свою высокую клиническую эффективность ци-



тамин CerebralCaps по 1 капсуле утром и вечером 20 дней, затем по 1 капсуле утром в течение 40 дней.

4. Рекомендуемая пептидотерапия обеспечивает стойкое улучшение неврологических расстройств, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии.

5. Критерием эффективности предлагаемой пептидотерапии дисциркуляторной энцефалопатии являются положительные изменения со стороны клинической картины, уменьшение выраженности неврологических синдромов (по данным электроэнцефалографии), улучшение церебральной гемодинамики по данным УЗДГ.

#### Литература

1. Аксельрод А.С. Высокая эффективность небиволола и улучшение качества жизни пациентов // "Кардиология и ангиология" №2 (34) -| 2015- С.21-27.
2. Александров Ю.А., Пак К.О., Александрова С.Г., Ильина А.Б. Опыт комплексной пептидотерапии рассеянного склероза у детей.// Ревитализация. 2008. 4. 25-28.
3. Андреева Г.О. Комплексная пептидотерапия компрессионно-ишемических невропатий.// Ревитализация. 2008. 4.- С. 29-31.
4. Андреева Г.О. Комплексная пептидотерапия периферических невропатий. // По стопам Парацельса. 2010. 9. С.1.
5. Белова Л.А. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертонической энцефалопатии// Дисс. ...канд. мед.наук. – 2002. –167 с.
6. Белова Л. А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение // Неврологический вестник. 2010. Т. XLII, вып. 2, с. 62–67.
7. Безхмельница И.А., Черненко Н.П., Масловский А.Г. и др. Применение кортексина при хронической недостаточности мозгового кровообращения.// Сб. научных трудов - Проблемы восстановительной медицины - Воронеж, 2002. - Вып. 2.- С. 38-40.
8. Белова Л.А. Венозная дисциркуляция головного мозга при гипертонической энцефалопатии//Дисс. ...канд. мед.наук. - 2002. – 167 с.
9. Бокарев И.Н. Атеросклероз – проблема современности. //Тромбоз, гемостаз и реология. –2000; 1: 6–7.

10. Борисова С.А. Ультразвуковая доплерография в офтальмологии. // Вестник офтальмологии. 1997. - № 6. - с. 43-45.
11. Брюховецкий А.С. Травма спинного мозга. Клеточные технологии в лечении и реабилитации. //М.: Практическая медицина.- 2010.- 352 с.
12. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная сосудистая/ энцефалопатия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – № 1. – С. 45-48.
13. Варакин Ю.Я. Артериальная гипертония и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // Неврологический журнал. – 1996. – № 3. – С. 11-15.
14. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. //М., 1997. – 228 с.
15. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. //Пер. с англ. М., 1999 - 672 с.
16. Воробьева Е.Н. соавт. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероз // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006; 5(6)- С. 129-136.
17. Гаркави Л.Х. и соавт. Повышение сопротивляемости организма с помощью адаптационных реакций тренировки и активации на разных уровнях реактивности организма. Методические рекомендации. – Ростов-на-Дону, 1983.- 88 с.
18. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. //Таганрог: ТРТУ 2000; 640 с.
19. Голубев М.В. и соавт. Эффективность и патогенетическая значимость психоэмоциональной коррекции при ранних формах хронической цереброваскулярной патологии. // Клиническая неврология. -2008.- №4. -С.38-42.
20. Горбунов А.Э. Комплексная пептидотерапия ишемической болезни сердца на санаторном этапе реабилитации. Монография-руководство. //М.- РегБиоМед. 2010.-240 с.
21. Гринёва Е.В. Комплексная пептидотерапия последствий нарушения мозгового кровообращения. // По стопам Парацельса. 2010.- 9.- С.2.
22. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. //М.: Медицина. 2000. –328 с.
23. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. // М.- 2002. -С.70-85
24. Дамулин И.В., Брызжахина В.Г., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Клинико-нейропсихологическое и МРТ сопоставление. //Неврол. журн. 2004; 4: 13-8.
25. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: «Болезни нервной системы. Руководство для врачей»– М. Медицина, 2005. – Т.1. – С. 231–302.

26. Джибладзе Д.Н. Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта // Клинические, ультразвуковые и гемодинамические аспекты. – М., 2002. – 207 с.
27. Дубасов С.В. Комплексная пептидотерапия дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. //Ревитализация. 2009. 5.- С. 23-24.
28. Ерошенко Т.М., Титов С.А., Лукьянова Л.Л. Каскадные эффекты регуляторных пептидов. - М.: ВИНТИ, 1991.- 204 с.
29. Жученко Т.Д. Нарушения равновесия у больных пожилого возраста с хронической сосудистой мозговой недостаточностью (клинико-стабилографический анализ).// Автор.дисс.к.м.н. М.,- 1995.- 23 с.
30. Захаров В.В. и соавт. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта // 18.01.2017 <http://www.remedium.ru/doctor/detail.php?ID=70542>
31. Иванив А.П. Гомеопатические средства в неврологии и медицинской реабилитации больных с поражением нервной системы. - Одесса: «Астропринт», 2003. - 371 с.
32. Кадыков А.С., Шапаронова Н.В., Черникова Л.А. Реабилитация неврологических больных. М., 2009. - 346 с.
33. Калашникова Л. А. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте // Журн. невропатол. и психиатр. 1997, № 6. С. 59-65.
34. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения . Возможности метаболической терапии.- Москва, -2008. -39с.
35. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. М.: Гэотар медицина. - 1999. - с.74-77.
36. Киселева Т.Н. Глазной ишемический синдром (клиника, диагностика, лечение): Дисс. докт. мед наук. - М. 2001. - 162 с.
37. Китаева Е.Ю., Шпрах В.В. Антиагреганты в лечении и вторичной про-филактике ишемического инсульта (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАН №2 (2017).- С 5-15
38. Комаров В.Ф. Применение пептидных биорегуляторов в клинической медицине // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма: Матер.межд. симп.- СПб.: Наука,1996.- С.48.
39. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Зайцев К.А. и др. Опыт применения антиоксидантной терапии (Мексиприм) при лечении больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта полушарной локализации // РМЖ. 2010. № 26. С. 1619–1624.
40. Кузник Б.И. Пептидные биорегуляторы // БМ.: Вузовская книга, 2004. - 400 с.

41. Кунцевич Г.И., Тимина И.Е, Бурцева Е.А. Ультразвуковое исследование магистральных артерий и вен шеи у больных окклюзионными поражениями сонных артерий. // Москва, 2003.- 22 с.
42. Куцемелов И.Б., и др. Применение современных антиоксидантов (Мексиприм) в комплексном лечении больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // РМЖ. 2012.- № 10.- С.509–513.
43. Левин О.С. Комбинированная фармакотерапия дисциркуляторной энцефалопатии // Фарматека №9 (302) 2015- С.6-14.
44. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология. // 2007. – 324 с.
45. Локшина А.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Легкие и умеренные когнитивные расстройства у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. IX Всероссийский съезд неврологов// Ярославль, 2006.-С.69.
46. Максудов Г. А. Дисциркуляторная энцефалопатия. В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. акад. АМН СССР Е. В. Шмидта. М.: Медицина, 1975. С. 501-512.
47. Манвелов Л.С., Кадыков А.В. Лёгкие и умеренные расстройства когнитивных функций при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга // Практическая неврология и реабилитация.М.- 2008, -№3.-С.42-46.
48. Мангоян А.Н. Защита мозга – миф или реальность? (обзор литературы) // Медицинский вестник Эребуни – Ереван.- №1.- 2010 (41).- С.9-13.
49. Маркин С.П. Применение Мексиприма при ишемии головного мозга // РМЖ. 2011. № 29.- С.1820–1823.
50. Машин В.Вл., Кадыков А.С. Гипертоническая энцефалопатия. Клиника и патогенез. // Ульяновск: УлГУ, 2002. – 139 с.
51. Минеев В.Н. Кортексин как отражение тенденции современной медицины к междисциплинарному подходу к совместному лечению. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости, 2009 - №1. - С. 70-73.
52. Мищенко Т.С., Деревецкая В.Г., Перцева Т.Г. и др. Новые возможности в лечении больных с умеренными когнитивными нарушениями // Ліки України. 2011. № 4. С. 82–85.
53. Можаяев С.В., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. // Нейрохирургия. -. 2009. - 480 с.

54. Мух Е.А. Прогнозирование инсульта и оценка эффективности профилактики цереброваскулярных заболеваний на основе комплексного анализа факторов риска. // Дисс. ...к.м.н. – М.- 2005.- 139 с.
55. Насникова И.Ю., Харлап С.И., Круглова Е.В. Пространственная ультразвуковая диагностика заболеваний глаза и орбиты. Клиническое руководство. //М.: Издательство РАМН. - 2004. – 176 с.
56. Непомнящих В.А. Клеточные биорегуляторы в комплексной терапии глазных болезней. Монография - руководство. //М.: РегБиоМед. 2010.- 140 с.
57. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга. //М., Спектрмед. - 1995. - 147 с.
58. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Нейроофтальмология. //М., ГЭОТАР Медиа. 2008. - 621с.
59. Оганов Р. Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. //Качество жизни 2003; 2: 10-15.
60. Одинак М. М., Вознюк И. А. // Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы. СПб.- 2001.- 62 с.
61. Осипов К.В. Современные пептидные регуляторы в комплексной биотерапии мигрени при дисциркуляторной энцефалопатии //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2010. - № 8- С. 8991-0
62. Органопрепараты в педиатрии. // Руководство. Под редакцией Ролика И.С., М.: Регбиомед, 2007.- 224 с.
63. Органопрепараты (пептидные биорегуляторы) vitOrgan. Справочник. // М: РегБиоМед, 2010.- 160 с.
64. Осипов К.В. Оценка эффективности пептидотерапии дисциркуляторной энцефалопатии. // Дис. ... к.м.н.в форме научного доклада. М.-2010.- 48 с.
65. Ощепкова Е. В., Варакин Ю. Я. Артериальная гипертония и профилактика инсульта. Пособие для врачей. М., 1999.
66. Парфенов В.А., Старчина Ю.А., Яхно Н.Н. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений.//Неврологический журнал.–2007.– №1.– С.46–51.
67. Перминова С.К. Клинико-нейрофизиологические и психологические особенности пациентов с легкими когнитивными нарушениями при сосудистых заболеваниях головного мозга и их динамика под влиянием фармакотерапии и психотерапевтической коррекции. // Автореф... к.м.н. - Казань, 2012. - 22 с.
68. Пляйс Я.А., и соавт. Политология. Учебник. Гриф МО РФ // Инфра-М. - 366 с.

69. Путилина М.В., Шабалина Н.И. Возможности ранней коррекции легких и умеренных когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Лечащий врач. 2010. № 9. С. 100–103.
70. Путилина М. В., Ермошкина Н. Ю. Венозная энцефалопатия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013, т. 113, № 4, с. 26–34.
71. Преображенский Д. В. и др. Первичная профилактика церебрального инсульта. // Часть I. Журн. неврол. и психиат. 2002; 6: С.19-23.
72. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты: клиническое применение. // М., РегБиоМед, 2003.- 736 с.
73. Ролик И.С. Основы клинической фармакологии органопрепаратов. // М., РегБиоМед, 2004.- 336 с
74. Ролик И.С., Седышева Я.Н., Ролик О.И. Органопрепараты (пептидные биорегуляторы). Справочник. // М.: РегБиоМед. 2010. - 160 с.
75. Ролик И.С., Ролик О.И., Седышева Я.Н. Компендиум по пептидотерапии и пептидной трансплантации (клеточные биорегуляторы: гомеопатические пептиды, пептидные концентраты)//Москва.- РегБиоМед.-2016.-170 с.
76. Румянцева С.А. Силина Е.В. Нейропротекция при сосудистых заболеваниях мозга. // Москва, 2008 -20 с.
77. Савельева Л. А., Тулупов А. А. Особенности венозного оттока от головного мозга, по данным магнитно-резонансной ангиографии // Вестник Новосибирского гос. универс. Серия: Биология, клиническая медицина. 2009. Т. 7, вып. 1, с. 36–40.
78. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. // Руководство для врачей. 2 изд. М.: Медицина, 2001.–240 с.
79. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Стабилометрия. //М., "Антидор", 2000; 190 с.
80. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Современные методы доказательной медицины.// Неврол. и псих. 2001, Т. 101, вып. 8, С. 32-35.
81. Соловьев О.И. Нейротропное действие церебролизина по данным компьютеризированной топографии и визуального анализа ЭЭГ. // Третий Междун. Симпозиум по Церебролизину. 1991. Москва.- с.61-70.
82. Сорокина И.Б., Гудкова А.А., Гехт А.Б. Умеренные когнитивные расстройства при сосудистых заболеваниях головного мозга: диагностика и принципы терапии // Трудный пациент. 2010. Т. 8, № 3. С. 9–13.

83. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий //Фундаментальные исследования. – 2012. –№ 8 (часть 2) – С. 424-427
84. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. // Автореф. дисс. к.м.н.– Москва.– 2006.- 22 с.
85. Стрелкова Н. И. Физические методы лечения в неврологии. М.: Медицина. 1991.
86. Суслина З. А., Высоцкая В. Г. Антиагрегационное действие и клинические эффекты малых доз аспирина при лечении больных артериальной гипертензией с цереброваскулярными нарушениями // Клиническая медицина. 1983, № 9. С. 51-57.
87. Терещенко С.Н. Хроническая сердечная недостаточность и нарушение мозгового кровообращения // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 6. – С. 1-4.
88. Тойер К. Биологическая иммунотерапия: способы изготовления и применения органопрепаратов vitorgan, сывороток, вакцин из аутокрови и другого биоматериала. // Сб. патентов и статей за период 1955-1096 г.г. М.. 2007.- 255 с.
89. Трошин В.Д., Густов А.В., Трошин О.В. Острые нарушения мозгового кровообращения: Руководство. – Н. Новгород., 1999. – 440 с.
90. Умнов Р.С., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Нейропротекторные эффекты пептидных биорегуляторов у людей разного возраста: обзор литературы // Успехи геронтологии. – Т.26.- № 4.-2013.- С.671-678.
91. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А. Влияние препарата Актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия в коже человека // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010, № 1, т. 6, с. 119–123.
92. Фоякин А.В. Ишемический инсульт: кардиальная патология в патогенезе, течении и прогнозе. Автореферат дис. ... док.мед. наук. – М., 2000. – 36 с.
93. Фритас Г.Р., Богуславский Дж. Первичная профилактика инсульта. Журн. неврол. и психиат. (Приложение «Инсульт») 2001; 7-21.
94. Хавинсон В.Х. Пептидная биорегуляция старения // М.- 2009 - 83 с.
95. Чуканова Е. И., Чуканова А. С., Даниялова Н. Д. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности // Неврология. Нейросоматика. Нейропсихиатрия. 2014, № 1, с. 26–34.
96. Шавловская О.А. Эффективность препаратов антиоксидантного типа действия в терапии легких и умеренных когнитивных расстройств // РМЖ. 2013. №10. С. 476
97. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М., 2001 – 192 с.

100. Широков Е.А., 100. Леонова С.Ф. Нарушения гемостаза и реологических свойств крови у больных с высоким риском инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт: приложение к журналу. Вып. 9. 2003. – С. 140.
101. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. психиатр. –1985. –N 9. – С. 1281–1288.
102. Шоломов И.И., Лутошкина Е.Б. Оценка эффективности применения кортексина у больных с цереброваскулярной патологией // Terra Medica nova. 2002.- № 3. С. 31-32.
103. Чуканова Е.И. Влияние церебролизина на клинические проявления и течение дисциркуляторной энцефалопатии. // Журнал неврол. и псих им.Корсакова, №1. 2005, С.42–45.
104. Эльнер А.М. Исследование периферических и центральных механизмов регуляции вертикальной позы человека и ее нарушений: Автореферат дисс. на соискание уч. степени д. м. н. М., 1988; 34.
105. Явид Д.А. Руководство. Клеточные биорегуляторы в комплексной терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. // Москва: Рег-БиоМед.- 2016.- 256 с.
106. Янакаева Т.А. Эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и болезни Паркинсона. // Автореферат дисс... к.м.н. - М. 1999.-22 с.
107. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции // Руководство для врачей.-М., 2011- 272 с.
108. Albert M.L. Subcortical dementia. In: Alzheimers disease : Senile Dementia and Related Disorders. New York, Raven Press, 1978, V.7, pp 173-180.
109. Allard P, Englund E, Marcusson JO. Reduced number of caudate nucleus dopamine uptake sites in vascular dementia. Dementia 1999; 10: 77-80.
110. Allard P, Englund E, Marcusson J. Caudate nucleus dopamine D2 receptors in vascular dementia. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2002; 14: 22-5.
111. Alexopoulos G. The depression-executive dysfunction syndrome of late life. Am J Geriatr Psychiatry 2001; 9: 22-9.
112. Amaducci L., Andrea L. The epidemiology of the dementia in Europe. In: A.Culebras, J.Matias Cuiu, G.Roman (eds) : New concepts in vascular dementia . Barselona : Prous Science Publishers, 1993, p 1927.
113. Argentine C., Prencipe M. The Burden of stroke: a need for prevention. In: Prevention of Ischemie Stroke. Eds. C. Fieschi, M.Fischer. London: Martin Dunitz 2000; 1-5.



- 114.Andersen JK (July 2004). «Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?». Nat. Med. 10 Suppl (7): S18–25. doi:10.1038/nrn1434. PMID 15298006.
- 115.Awad I.A., Masaryk T., Magdinec M. Pathogenesis of subcortical hypertense lesions on MRI of the brain. //Stroke. 1993. V.24. P.13391346.
- 116.Barclay A. Falls in the elderly: is prevention possible? Postgrad. Med. 1988; 83: 241-248.
- 117.Bartoli G, Wichrowska E. Controlled clinical trial of piribedil in the treatment of cerebrovascular insufficiency. La Clin Terapeutica 1976; 78: 141-51.
- 118.Bogousslavsky J. On behalf of the European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner. Cerebrovasc Dis 1999; 9: Suppl 4: 1-68.
- 119.Bohannon P. W., Andrews A. W. // Arch. Phys. Med Rehabil. 1990; 71: 186-199.
- 120.Bonita R., Solomon N., Broad J.B. Prevalence of stroke-related disability. Estimates from the auckland stroke studies. Stroke 1997; 28:1898-1902.
- 121.Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In T. Erkinjuntti, S.Gauthier (eds). Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz 2002; p. 9-26.
- 122.Brunner L.L., Kanier D.S., Manson J.E. Primary prevention of stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1392-1400.
- 123.Caso V., Agnelli G., Paciaroni M. Frontiers of Neurology and Neuroscience. Handbook on Cerebral Venous Thrombosis. 2008. V. 23.
- 124.Casson RJ, Chidlow G, Ebnetter A, Wood JP, Crowston J, Goldberg I (2012). «Translational neuroprotection research in glaucoma: a review of definitions and principles». Clin. Experiment. Ophthalmol. 40 (4): 350–7. doi:10.1111/j.1442-9071.2011.02563.x. PMID 22697056.
- 125.Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. Edited by O'Brien J., Ames D., Gustafson L. Et al.–Martin Dunitz–2004.
- 126.Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. London 2000.
- 127.Court JA, Perry EK, Kalaria RN. Neurotransmitter changes in vascular dementia. J.O'Brien et al (eds). Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. London. Martin Dunitz, 2004; 133-52.
- 128.Cummings J.L., Benson D.F. Subcortical dementia. Review of an emerging concept. //Arch Neurol. 1984. V.41. P.874-879.
- 129.DeBacker W. A. et al. // Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151 (1).
- 130.De Keyser J., Sulter G., Luiten G. Clinical Trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we Doing the right thing? Trends Neurosc 1999; 22: 535-540.

- 131.Desmond D., Tatemichi T., Paik M., Stern Y. Risk factors for cerebro-vascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Arch Neurol* 1993, 50 162-166
- 132.Dufouil C, Chalmers J., Coskun O. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*.–2005.–112(11).–P.1644–1650.
- 133.Inzitari D., Marinoni M., Ginanneschi A. Pathophysiology of leucoaraiosis. // In: New concepts in vascular dementia. A.Culebras, J.Matias Guiu, G.Roman (eds). Barcelona: Prous Science Publishers. 1993. P.103-113.
- 134.Iqbal K., Winblad B., Nishimura T., Takeda M., Wisniewski H.M. (eds) *Alzheimers Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics* John Willey and Sons Ltd, 1997, 830 p.
- 135.Israel L., DellAccio E., Martin G., Hugonot R. Extrait de Ginkgo biloba et exercices de renforcement de la memoire. Evaluation comparative chez des personnes agees ambulatoires. // *Psychol Med*. 1987. V.19. P.1431-1439.
- 136.Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall J. Multiinfarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. // *Lancet*. 1974. V.2.-P.207-210.
- 137.Hachinski V.C. Binswanger disease: neither Binswangers nor a disease. // *J. Neur. Sci*. 1991. V.103. P.113.
- 138.Hayward C. S. et al. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002, № 40, p. 521–528.
- 139.Halama P. Was leistet der Spezialextrakt (Egb 761) // *Therapiewoche*. 1990. V.40. P.3760-3765.
- 140.Hachinski V, Bowler JV. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology* 1993;43:2159–2160.
- 141.Hankey G.J., Warlow C.P. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations/ *The Lancet*. 1999; 354: 1457–63.
- 142.Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia. // New York etc.: Marcel Dekker, Inc. 1994. P.335-351
- 143.Huber S.J.et al. Cortical vs subcortical dementia: neuropsychological differences. *Arch Neurol*. 1986. V.43. P.392-394.
- 144.Kalaria R.N., Lewis H., Cookson N.J., Shearman M. The impact of cerebrovascular disease on alzheimers pathology in elderly. // *Neurobiol. aging*. 2000. V.21.-N.1.S.-P.S.6667.
- 145.Kofler B., Erhart C., Erhart P. Harrer G. A multidimensional approach in testing nootropic drug effects (Cerebrolysin). // *Arch. Gerontol. Geriatr*. 1990. V.10. P.128-140.
- 146.Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. // *J Psychiatr Res*. 1975 Nov; 12(3):189-98.

147. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. // *Lancet* 1998; 52: 1347–1351.
148. Lambroso J, The value of Trivastal in the long-term treatment of chronic cerebral insufficiency. *CR Ther* 1983; p. 1-9.
149. Levy E. - From cost of illness to cost-effectiveness in heart failure // *Europ. Heart.J.* 1998. - 19-p. 2-4.
150. Lees K.R. et. al. Glycine antagonist / gavestinel in neuroprotection GAIN International in patients with acute stroke, a randomized controlled trial *Lancet* 2000; 355: 1949-1954.
151. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. // Martin Dunitz Ltd. 2000. P.145.
152. Nakamura M. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure: clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms // *J Card Fail.* – 1999. – Vol. 5. – № 2. – P. 127-138.
153. Nagaraja D, Jayaashree S. Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1517-9.
154. Niehans P. Die Zellulärtherapie (Lehrbuch). München: Urban-Schwarzenberg. 1957. 194 S.
155. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* 2003; 2: 89-98.
156. Oswald WD, Tritt K. Cognitive deterioration in old age and in the course of dementia. In K.A. Jellinger et al (eds). *New trend in the diagnosis and therapy of Alzheimer's disease.* Springer-Verlag, 1994; p. 105-14.
157. Overstall R.W., Exton-Smith A.N., Imms F.J., Jonson A.Z. Falls in the elderly related to postural imbalance. *Br. Med. J.* 1977; 1: 261-264.
158. Plum F. Neuroprotection in acute ischemic stroke. *JAMA* 2001; 285: 1-4.
159. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet* 2001; 358: 1033 – 1041.
160. Reisberg B, Ferris S, Oo T et al. Staging: relevance for trial design in vascular burden of the brain. In T. Erkinjuntti, S. Gauthier (eds). *Vascular cognitive impairment.* Martin Dunitz 2002; p. 557-70.
161. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54: 447-451.
162. Roman G.V. Vascular dementia: NINDS AIREN diagnostic criteria. // In: *New concepts in vascular dementia.* A. Culebras, J. Matias Guieu, G. Roman (eds). Barcelona: Prous Science Publishers. 1993. P.19.

163. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology* 2002; 1: 426-36.
164. Sacco R.L. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995; 45: Suppl 1: 10-14.
165. Sacco R.L., DeRossa J.T., Haley Ec. Jr. et al. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke. GAIN Americans: randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1760-1761.
166. SaintCyr J.A., Taylor A.E., Nikolson K. Behavior and basal ganglia. //In : W.J. Weiner, A.E.Lang (eds) : Behavioral Neurology of Movement Disorder. *Adv Neurol.* 1995. V.65. P.129.
167. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. et. al. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231-1248.
168. Scatton B., Carter C., Benevaides J., Giroux C. N-methyl-aspartate receptor antagonists, a novel therapeutic prospective for treatment of ischemic brain injury. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 121-135.
169. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). // *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
170. Siesjo B.K., Katsura K.I., Kristian T. et .al. In. Mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma. New York 1996; 8-14.
171. Schmid F. Cell Therapy: A dimension of medicine. // Thoune /Switzerland: Ott Publishers. 1983.- 417 s.
172. Schmidtke K, Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? *J Neurol Sciences* 2005; 229/230: 13-
173. Scholing WE. A double-blind study using psychometric tests trivastal versus a reference compound. *Tempo Medical* 1982; 114b.
174. SuchanekFrohlich H., Wunderlich E. Uber die Wirksamkeit eines Aminosauere Peptid Randomisierte Doppelblind Placebo Vergleichsstudie. // *Neuropsychiatrie.* 1986. V.1. N.1. P.45-48.
175. Tien R. The Dementias: Correlation of Clinical Features, Pathophysiology, and Neuroradiology. // *A. J. R.* 1993. V.161. P.245-255.
176. Theurer K.E. Innovative Biotherapie: Fortschritte d. Zell-, Molekular u. Immunobiologie. // Stuttgart: Hippokrates-Verlag.-1987.- 304 s.
177. Tool J. Cerebrovascular Disease. 5-th ed. NY 1995
178. Warlow C.P. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998; 352: Suppl 11: 1-4

179. Galluzzi S, Sheu C-F, Zanetti O et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 196-203.
180. Gauthier S, Touchon J. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. 2004; p. 61-70.
181. Ginsburg M.D., Yao H., Markgraf C.G. et al. Microcirculatory Stasis in the Brain. *Amsterdam* 1993, 249-259.
182. Gottfries C.G., et al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* - 1982,-vol.1 -p.311-330.
183. Grigsby J, Kaye K, Shertterly SM et al. Prevalence of disorders of executive cognitive functioning among elderly. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 213-20.
184. Gorelick P. B. Status of risk factors for dementia associated with stroke // *Stroke*. 1997. Vol. 28. P. 459–463.
185. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // *J Neural Transm*. 2000; 107: 1027–1063.
186. Mir C., Clotet J., Aledo R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // *J Mol Neurosci*. 2003; 20: 53–60.
187. Nitta A., Fukuta T., Hasegawa T., Nabeshima T. Continuous infusion of beta-amyloid protein into the rat cerebral ventricle induces learning impairment and neuronal and morphological degeneration // *Jpn J Pharmacol*. 1997; 73: 51–57.
188. Petersen R. C., Stevens J. C., Ganguli M. et al. Mild cognitive impairment (an evidence-based review) // *Neurology*. 2001; 56: 1131–1142.
189. Secades J. J. CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002; 24: Suppl. B: 1–53.
190. Secades J. J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral hemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre pilot study // *Cerebrovasc Dis*. 2006; 21: 5–6: 380–85.
191. Hijdra A. Vascular Dementia. In: *Neurology in Clinical Practice*. Chapter 70. The Dementias. Butterworth-Heinemann, 2000.
192. Hurtado O., Moro M. A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // *Neurobiol Dis*. 2005; 18: 336–45.
193. Warach S. J., Pettigrew L. C. et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Ann Neurol*. 2000; 48: 713–722.