

Самарцев И.Н.¹, Живолупов С.А.¹, Бутакова Ю.С.³, Морозова М.В.², Барсуков И.Н.⁴

¹Кафедра нервных болезней и ²кафедра ЛОР-болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия; ³ГБУЗ Архангельской области «Новодвинская центральная городская больница», Новодвинск, Россия; ⁴кафедра терапии ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» Минобрнауки России, Калининград, Россия
^{1,2}194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ³164900, Архангельская область, Новодвинск, ул. 3-й Пятилетки, 9; ⁴236016, Калининград, ул. А.Невского, 14

Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС)

Жалобы на головокружение часто встречаются у больных с диагнозом хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). Эффективная терапия таких пациентов является одной из наиболее актуальных проблем амбулаторной неврологической практики.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности длительного приема винпоцетина (Кавинтон Комфорте) при лечении головокружения у пациентов с ХНМК.

Пациенты и методы. В открытом клиническом исследовании в параллельных группах приняли участие 139 пациентов. В 1-й группе (n=69) пациентам назначали винпоцетин (Кавинтон Комфорте) и вестибулярную гимнастику, во 2-й группе (n=70) — вестибулярную гимнастику. Эффективность лечения оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы головокружения (ВАШ-Г), шкалы влияния головокружения на повседневную активность (Dizziness Handicap Inventory, DHI), шкалы приверженности лечению (Drug Attitude Inventory, DAI), монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), 5-балльной шкалы Лайкерта, а также видеонистагмографических тестов. Анализовали концентрацию нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в плазме крови до и после завершения лечения. Общая длительность исследования составила 8 мес (6 мес терапии и 2 мес наблюдения после ее отмены).

Результаты и обсуждение. Применение винпоцетина значимо снизило субъективную выраженность головокружения (по шкале ВАШ-Г), а также улучшило повседневную активность больных (по шкале DHI) и ряд параметров по данным видеонистагмографических тестов — теста плавных следящих движений и исследования саккад. Динамика улучшения состояния больных по данным шкалы DHI значимо коррелировала с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови в течение всего наблюдения (коэффициент корреляции Пирсона >0,5). Применение винпоцетина позволило улучшить когнитивные функции больных (по тесту MoCA и 5-балльной шкале Лайкерта) и повысить приверженность проводимой терапии (по шкале DAI). Клинически значимый эффект улучшения статодинамической функции на фоне приема винпоцетина отмечался через 2 мес и был максимальным через 5 мес терапии, значимое улучшение когнитивных функций наблюдалось через 6 мес. Длительный прием винпоцетина не ассоциировался с риском развития серьезных нежелательных явлений.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать винпоцетин для длительного (не менее 5 мес) лечения головокружения и когнитивных нарушений (не менее 6 мес) у пациентов с ХНМК, при этом клинический эффект реализуется за счет стимуляции нейропластичности, в частности индукции синтеза BDNF.

Ключевые слова: хроническая недостаточность мозгового кровообращения; головокружение; постуральная неустойчивость; винпоцетин (Кавинтон Комфорте); нейротрофический фактор головного мозга; нейропластичность; безопасность.

Контакты: Игорь Николаевич Самарцев; alpinaigor@mail.ru

Для ссылки: Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С. и др. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):36–47.

Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study)

Samarstev I.N.¹, Zhivolupov S.A.¹, Butakova Yu.S.³, Morozova M.V.², Barsukov I.N.⁴

¹Department of Nervous System Diseases and ²Department of ENT Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Novodvinsk Town Central Hospital, Novodvinsk, Arkhangelsk Region, Russia; ⁴Department of Therapy, Immanuel Kant Baltic Federal University, Ministry of Education and Science, Kaliningrad, Russia

^{1,2}6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044; ³9, Third Pyatiletka St., Novodvinsk, Arkhangelsk Region 164900;

⁴14, A. Nevsky St., Kaliningrad 236016

Complaints of dizziness are common in patients diagnosed with chronic cerebrovascular insufficiency (CCVI). Effective therapy of these patients is one of the most urgent problems of outpatient neurological practice.

Objective: to evaluate the efficiency and safety of long-term administration of vinpocetine (Cavinton Comforte) in the treatment of dizziness in patients with CCVI.

Patients and methods. A total of 139 patients took part in an open-label parallel-group clinical study. Vinpocetine (Cavinton Comforte) and vestibular exercises were prescribed in Group 1 (n=69); vestibular exercises were used in Group 2 (n=70). The efficiency of treatment was evaluated using a visual analog scale (VAS) in assessing vertigo and dizziness, the Dizziness Handicap Inventory (DHI), the Drug Attitude Inventory (DAI), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the 5-point Likert scale, and videonystagmographic tests. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations were analyzed before and after treatment. The total duration of the investigation was 8 months (6 months of therapy and 2 months of follow-up after therapy discontinuation).

Results and discussion. The administration of vinpocetine significantly decreased the subjective intensity of vertigo and dizziness (on the VAS) and improved daily activities in patients (on the DHI) and a number of parameters according to the video nystagmographic tests: pursuit and saccadic eye movement tests. According to the DNI scores, the improvement changes in the patients' condition significantly correlated with increased plasma BDNF expression throughout the follow-up (Pearson's correlation coefficient >0.5). The use of vinpocetine could improve cognitive functions (on the MoCA and the 5-point Likert scale) and increase patient adherence to the therapy performed (on the DAI). The clinically significant effect in improving the statodynamic function was shown by vinpocetine at 2 months of its administration and was highest at 5 months; there was a significant improvement in cognitive function at 6 months. The long-term use of vinpocetine was not associated with the risk of serious adverse events.

Conclusion. The findings allow vinpocetine to be recommended for long-term (at least 5 months) treatment of vertigo, dizziness, and cognitive impairment in patients with CCVI, in this case, the clinical effect is achieved through stimulating neuroplasticity, inducing BDNF synthesis in particular.

Keywords: chronic cerebrovascular insufficiency; dizziness; postural instability; vinpocetine (Cavinton Comforte); brain-derived neurotrophic factor; neuroplasticity; safety.

Contact: Igor Nikolaevich Samartsev; alpinaigor@mail.ru

For reference: Samartsev IN, Zhivolupov SA, Butakova YuS, et al. Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study). *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):36–47.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-36-47

Головокружение — одна из наиболее частых жалоб у пациентов пожилого возраста (более 65% у лиц старше 65 лет) [1], которым в нашей стране устанавливают диагноз хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). Головокружение значительно ухудшает качество жизни пациентов и является предиктором спонтанных падений, ассоциированных с увеличением риска переломов бедренной кости и костей запястья [2, 3]. Кроме того, спровоцированное головокружением бытовой травматизм приводит к снижению двигательной активности пациентов, ограничивает способность к самообслуживанию, а также является ведущей причиной случайной смерти у лиц старше 65 лет [4].

При изолированной ХНМК системное головокружение не встречается [5]. Пациентов, как правило, беспокоит неустойчивость при стоянии и ходьбе обычно в непривычных условиях или при резких поворотах, так называемый синдром постуральной неустойчивости. Такие статодинамические нарушения можно отнести к расстройствам высшего уровня — интегративным нарушениям двигательного контроля, связанным с поражением лобных долей и их связей. Кроме того, необходимо различать головокружение при ХНМК вследствие множественной сенсорной недостаточности [2], психогенного головокружения [6] и ряда других причин (нормотензивная гидроцефалия, синдром нистагма, бьющего вниз, и пр.). По данным нейровестибулярного обследования более 700 пациентов с головокружением, сосудистый характер нарушений верифицирован лишь в 6% случаев; частыми причинами нарушения равновесия и ощущения головокружения были доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (33%), постуральная фобическая неустойчивость (25%),

болезнь и синдром Меньера (12%), мультисенсорная недостаточность (4%) [7].

Патогенетической основой развития головокружения у пациентов с ХНМК является уменьшение количества нейронных связей (асинапсия) в системе поддержания равновесия в покое и при ходьбе, а морфологическим субстратом — главным образом «немые инсульты» с дисфункцией стратегически важных зон (лобной, височной доли гиппокампа, мозжечка) и перивентрикулярный лейкоареоз, который ассоциирован с нарушением функций головного мозга, требующих сложного взаимодействия различных его областей — памяти, мышления, поддержания равновесия и нормальной походки [8, 9]. При этом выраженность перивентрикулярного лейкоареоза коррелирует с частотой падений. К развитию указанных морфологических изменений головного мозга приводит ряд патофизиологических механизмов: болезнь мелких сосудов, венозная церебральная дисциркуляция [10], интоксикация и воздействие повторных легких черепно-мозговых травм [11, 12], снижение нейропластического потенциала головного мозга [13], дисфункция глимфатической системы головного мозга [14]. Последний механизм является наименее изученным, однако, вероятно, чрезвычайно важным патогенетическим процессом, способствующим повреждению ткани головного мозга. Глимфатическая система (от glial + lymphatic) головного мозга участвует в эвакуации из церебрального нейропиля токсических белковых метаболитов, образующихся в процессе активного функционирования нейронов. Система работает за счет конвективного всасывания ликвора в ткань головного мозга (через пространство Вирхова—Робена при непосредственном участии водопроводящих каналов, образованных аквапорином 4) с последующим смешиванием ее с

Таблица 1. Характеристика больных, участвовавших в исследовании, n (%)

Параметр	Основная группа (винпоцетин 30 мг/сут; n=69)	Контрольная группа (n=70)	Всего (n=139)
Возраст, годы*	63,5±5,4	64,4±5,0	63,9±5,2
Пол:			
мужчины	27 (39,1)	30 (42,9)	57 (41)
женщины	42 (60,9)	40 (57,1)	82 (59)
Курение:			
никогда не курили	38 (55,1)	36 (51,4)	74 (53,2)
курили ранее	18 (26,1)	22 (31,4)	40 (28,8)
курят	13 (18,8)	12 (17,2)	25 (18)
Сопутствующие заболевания/состояния:			
АГ	69 (100)	70 (100)	139 (100)
ожирение	19 (27,5)	20 (28,6)	39 (28,1)
дислипидемия	22 (31,9)	25 (35,7)	47 (33,8)
остеоартрит	60 (87)	62 (88,5)	122 (87,8)
гиподинамия	30 (43,5)	33 (47,1)	63 (44,3)
Сопутствующий прием препаратов:			
иАПФ	14 (20,3)	15 (21,4)	29 (20,9)
АРА II	11 (15,9)	7 (10)	18 (12,9)
БКК	9 (13)	12 (17,2)	21 (15,1)
диуретики	3 (4,3)	3 (4,3)	6 (4,3)
комбинированная антигипертензивная терапия	30 (43,5)	29 (41,4)	59 (42,4)
статины	18 (26,1)	17 (24,3)	35 (25,8)
НПВП	20 (28,9)	16 (22,9)	36 (25,9)

Примечание. * – средние значения ± стандартное отклонение. Здесь и в табл. 2: АГ – артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

интерстициальной жидкостью, содержащей шлаковые белки (тау-протеин, Аβ и др.), и выделением образующегося субстрата через периневральные пространства, идущие вдоль черепно-мозговых нервов, менингеальные лимфатические сосуды и пахионовы грануляции в общую лимфатическую систему организма [14]. Наибольшая активность лимфатической системы наблюдается в ночное время, причем во сне в положении на боку (если экстраполировать результаты экспериментальных исследований на человека) [15]. Дисфункция лимфатической системы отмечается при болезни Альцгеймера, идиопатической нормотензивной гидроцефалии, травмах головного мозга, ишемическом и геморрагическом инсульте, а также при сахарном диабете 2-го типа. При всех этих состояниях, вследствие неясных пока причин, происходит резкое снижение элиминации токсических протеинов из ткани головного мозга с их последующим депонированием и патологическим влиянием на здоровые церебральные нейроны.

Для терапии статодинамических нарушений при ХНМК предлагается использовать различные лекарственные препараты и методики (вестибулярная реабилитация, ходьба с тростью или треккингowymi палками, создание дополнительных точек опоры при принятии ванны и др.) [16]. В исследовании 2016 г. мы оценивали эффективность винпоцетина (Кавинтон Комфорте) в комплексной терапии хронического головокружения у пациентов с ХНМК [16]. В группе пациентов, применявших винпоцетин, через 2 мес лечения отмечались значимое улучшение всех исследуемых параметров: длительности и выраженности головокружения по визуальной аналоговой шкале головокружения (ВАШ-Г), расширение двигательной активности в течение дня по

шкале влияния головокружения на повседневную активность (Dizziness Handicap Inventory, DHI), повышение показателей по шкале приверженности лечению (Drug Attitude Inventory, DAI) по сравнению с исходными данными, а через 3 мес терапии (винпоцетин и упражнения для вестибулярной реабилитации) – и по сравнению с контрольной группой (применение исключительно методики вестибулярной реабилитации). Важно отметить, что уровень нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в плазме крови у пациентов, принимавших винпоцетин, повысился практически в 3 раза по сравнению с исходным. Это свидетельствует о том, что в основе терапевтической эффективности препарата лежит модуляция нейропластичности головного мозга.

Цель настоящего исследования – оценка эффективности и безопасности длительного приема винпоцетина в лечении головокружения у пациентов с ХНМК.

Пациенты и методы. В открытом клиническом исследовании эффективности длительного приема винпоцетина в лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС) в параллельных группах, проведенном на базе клиники нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также отделения неврологии Новодвинской центральной городской больницы приняли участие 195 пациентов с верифицированным диагнозом ХНМК, предъявлявших жалобы на длительно существующее головокружение, клинически манифестирующее постратуральной неустойчивостью. В дальнейшем 155 больных были случайным образом рандомизированы на две группы.

Таблица 2. Стратификация по достоверности и значимости основных предикторов развития выраженных статодинамических нарушений (DHI>54) у пациентов с ХНМК

Предиктор	ОШ (скорректированное, 95% ДИ)	p
Возраст, годы:		
<60	0,22 (0,13–0,37)	0,686
60–70	0,94 (0,88–1,09)	0,087
>70	2,95 (2,82–3,08)	0,001*
Пол:		
мужчины	0,43 (0,33–0,55)	0,523
женщины	0,48 (0,43–0,56)	0,324
Курение:		
никогда не курили	0,29 (0,14–0,44)	0,728
курили ранее	0,95 (0,86–1,11)	0,165
курят	1,01 (0,77–1,10)	0,081
Сопутствующие заболевания/состояния:		
АГ	0,82 (0,55–0,85)	0,188
ожирение	0,79 (0,64–0,93)	0,241
дислипидемия	0,69 (0,64–1,05)	0,179
остеоартрит	0,48 (0,33–0,92)	0,211
гиподинамия	0,89 (0,76–1,09)	0,097
Сопутствующий прием препаратов:		
иАПФ	0,74 (0,65–0,83)	0,112
АРА II	0,82 (0,77–0,84)	0,146
БКК	0,67 (0,56–0,75)	0,243
диуретики	0,90 (0,82–1,05)	0,088
комбинированная антигипертензивная терапия	0,93 (0,55–1,40)	0,087
статины	0,47 (0,32–0,59)	0,252
НПВП	0,38 (0,17–0,57)	0,376
Общий балл шкалы MoCA на момент визита 1:		
≤ 25	2,24 (1,51–3,44)	0,018*
≥ 26	0,57 (0,44–0,70)	0,244
Уровень BDNF на момент визита 1, пк/мл:		
<10	1,98 (1,46–2,42)	0,040*
≥ 10	0,78 (0,66–1,08)	0,078

* – значимое влияние (p<0,05).

Общая длительность исследования составила 8 мес: 6 мес терапии и 2 мес наблюдения после завершения лечения. Визиты пациентов проходили с частотой 1 раз в месяц.

1-ю (основную) группу составили 75 пациентов, получавших комплексное лечение – Кавинтон Комфорте по 10 мг 3 раза в день и сопутствующую терапию (антигипертензивная, гиполипидемическая и др.) по показаниям. Всех пациентов обучали методам вестибулярной гимнастики (модифицированная методика Sawthorne–Cooksey) [17]. В этой группе исследование завершили 69 пациентов, а 6 участников выбыли: 3 – вследствие нарушения протокола и 3 – из-за развития побочных эффектов. Общая характеристика больных приведена в табл. 1. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 80 пациентов, в лечении которых использовали вестибулярную гимнастику по модифицированной методике Sawthorne–Cooksey, а также сопутствующую терапию (антигипертензивная, гиполипидемическая и др.) по показаниям. Исследование завершили 70 больных, 10 пациентов выбыли из-за нарушения протокола.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании клинических данных с учетом анализа результатов тестов и динамики изменения уровня BDNF в сыворотке крови. Для объективизации полученных данных применяли

ВАШ-Г, опросники DHI и DAI, монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), 5-балльную шкалу Лайкерта для субъективной оценки памяти (ответ на вопрос: «Как вы оцениваете свою память в настоящее время?»). Кроме того, 10 пациентам основной и 10 пациентам контрольной групп во время визита 1, а также через 3, 6 и 8 мес после начала исследования выполняли видеонистагмографию, выбирали пациентов, которые на момент визита 1 имели значения DHI>54 (значимое влияние головокружения на повседневную активность).

Для сравнительного анализа уровня BDNF в плазме крови у пациентов обеих групп использовали метод иммуноферментного анализа до начала исследования, а затем через 3, 4, 5, 6 мес лечения. Значения BDNF в плазме крови сравнивали с нормативными показателями, отражающими интенсивность синтеза пептида: 0–15 пк/мл – низкая, 15–30 пк/мл – средняя, >30 пк/мл – высокая концентрация. На протяжении всего наблюдения за пациентами проводили активное выявление и регистрацию нежелательных явлений (НЯ).

Большинство участников исследования были женщины (n=82, 59%) пожилого возраста (63,9±5,2), никогда не курившие (n=74, 53,2%), страдавшие артериальной ги-

пертензией, которая требовала приема лекарственных препаратов.

К началу исследования всем пациентам с ХНМК была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате с мощностью магнитного поля не менее 1Т. У всех пациентов были выявлены признаки диффузного двустороннего поражения белого вещества головного мозга (лейкоареоз $2,8 \pm 0,7$ балла по С. Liu и соавт. [18]), а у части больных (49/31,6%) также субкортикальные лакуны (МР-признаки болезни мелких сосудов головного мозга).

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 7.0 в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [19]. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений) или χ^2 . Значимость различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни (в случае двух групп). В случае трех групп использовали метод ANOVA или непараметрический тест Краскела–Уоллиса. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (rs) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне $< 0,05$. Для оценки динамики переменных (две временные точки: до и после) использовали критерий ANOVA Repeated (для нормального распределения) и критерий Вилкоксона (для непараметрических случаев). Отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывали согласно рекомендациям D.G. Altman [20].

Результаты. При визите 1 у пациентов были установлены основные предикторы развития выраженных статодинамических нарушений (ДНГ > 54) по степени их достоверности и значимости (рассчитывали ОШ; табл. 2). Наиболее значимыми предикторами были возраст старше 70 лет (ОШ скорректированное 2,95; 95% ДИ 2,82–3,08; $p = 0,001$), общий балл шкалы MoCA < 25 (ОШ скорректированное 2,24; 95% ДИ 1,51–3,44; $p = 0,018$) и уровень BDNF в крови < 10 пк/мл (ОШ скорректированное 1,98; 95% ДИ 1,46–2,42; $p = 0,040$).

Оценка влияния лечения на головокружение. На момент начала исследования при субъективной оценке выраженности головокружения по ВАШ-Г пациенты обеих групп охарактеризовали его как умеренно выраженное (в основной группе – $6,3 \pm 0,7$ балла, в контрольной – $6,4 \pm 0,9$ балла; $p > 0,05$; табл. 3), оказывающее значимое отрицательное влияние на повседневную активность, согласно результатам опросника ДНГ (в основной группе – $63,4 \pm 4,4$ балла, в контрольной – $65,6 \pm 7,4$ балла; $p > 0,05$). При этом анализ параметров подшкал ДНГ продемонстрировал, что ощущение головокружения и ассоциированная с ним постуральная неустойчивость отрицательно сказывались как на физической активности, так и на эмоциональном состоянии больных.

В основной группе пациентов через 2 мес лечения отмечалось значимое ($p < 0,05$) по сравнению с исходными параметрами уменьшение интенсивности головокружения (ВАШ-Г), которое имело тенденцию к дальнейшему снижению и в последующие месяцы наблюдения, достигнув

минимальных значений после 5 мес терапии ($2,7 \pm 1,2$ балла). По сравнению с группой контроля у пациентов основной группы значимо менее выраженное головокружение наблюдалось через 3 мес лечения и в течение дальнейшего наблюдения.

Аналогично при оценке по опроснику ДНГ у больных основной группы значимое различие по сравнению с исходным показателем было получено через 2 мес терапии, максимальным оно было через 5 мес ($23,8 \pm 7,2$ балла). По сравнению с группой контроля достоверное различие средних показателей опросника ДНГ зарегистрировано через 3 мес лечения и сохранялось до конца исследования.

В группе контроля значимое снижение выраженности головокружения по ВАШ-Г и влияния головокружения на повседневную активность (опросник ДНГ) по сравнению с исходными показателями отмечено через 3 мес наблюдения/лечения и сохранялось вплоть до конца 5-го месяца.

Оценка влияния лечения на когнитивные функции. При анализе профиля когнитивных нарушений пациенты обеих групп во время визита 1 предъявляли жалобы на ту или иную степень снижения памяти, трудности при запоминании новой информации, сложности при обучении новым навыкам; при этом жалобы на снижение памяти были доминирующими (100% пациентов). Средний балл опросника MoCA в основной группе составил $24,8 \pm 2,1$, а в контрольной – $24,5 \pm 2$ ($p > 0,05$; см. табл. 3). Таким образом, у 50 (72,5%) пациентов основной группы и у 55 (78,6%) контрольной группы имеющиеся жалобы удовлетворяли критериям умеренных когнитивных нарушений (УКН). У остальных 19 (27,5%) больных основной группы и 15 (21,4%) контрольной группы были диагностированы субъективные когнитивные нарушения (СКН); этим пациентам предлагалось ответить на вопрос: «Как вы оцениваете свою память в настоящее время?» Результаты оценивались по 5-балльной шкале Лайкерта и приведены в табл. 4.

В основной группе значимое изменение результатов тестирования по опроснику MoCA по сравнению с исходными данными ($24,8 \pm 2,1$ балла), а также с группой контроля было получено через 6 мес лечения ($25,7 \pm 1,7$ балла) и сохранялось в дальнейшем. Число пациентов с верифицированным синдромом УКН снизилось с 50 на этапе визита 1 до 45 через 6 мес лечения. В этой группе число пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями которые по 5-балльной шкале Лайкерта оценили свою память как хорошую, возросло с 0 на момент визита 1 до 7 через 6 мес терапии.

У больных контрольной группы значимых изменений как по результатам опросника MoCA, так и по другим параметрам (число пациентов с УКН, СКН, а также число пациентов, субъективно отметивших улучшение памяти по 5-балльной шкале Лайкерта) за весь период исследования не выявлено.

Динамика параметров видеонистагмографии. Протокол проведения видеонистагмографии включал следующие тесты:

1. Исследование нистагма (наличие спонтанного/взор-индуцированного нистагма, средняя величина скорости медленного компонента нистагма).

2. Оценка плавного слежения в горизонтальной плоскости (отношение скорости движения мишени к скорости движения глаз – коэффициент усиления; скорость медленной фазы, боковое различие).

3. Исследование саккад (латентность, скорость, амплитуда, процент точности, длительность саккадических движений).

4. Битермальный калорический тест (лабиринтная асимметрия, степень дирекционно-го преобладания, максимальная скорость медленного компонента нистагма в момент кульминации).

На начальном этапе исследования полученные значения сравнивали с нормой (средние показатели, зарегистрированные ранее у 20 здоровых добровольцев 22–35 лет). Согласно результатам сравнительного анализа, наиболее значимые различия по сравнению с нормой отмечались при оценке тестов плавного слежения и саккад. Именно на эти исследования было в дальнейшем обращено максимальное внимание.

В основной группе через 3 мес лечения наблюдалось значимое улучшение показателей теста плавного слежения (коэффициент усиления и скорость медленной фазы) по сравнению с исходными значениями и результатами в контрольной группе (табл. 5). Такая же закономерность зарегистрирована и через 6 мес после начала исследования. При анализе параметров теста исследования саккад (латентность, скорость, процент точности) значимое улучшение в основной группе по сравнению с исходными результатами и параметрами в контрольной группе выявлены через 3, 6 и 8 мес после начала терапии и наблюдения. Достоверной динамики результатов других видеонистагмографических тестов не обнаружено.

У пациентов контрольной группы значимых изменений параметров видеонистагмографических тестов за весь период исследования не получено.

Оценка влияния лечения на продукцию BDNF. Содержание BDNF в плазме крови было низким у всех пациентов с ХНМК без достоверного различия между группами. В основной группе через 3 мес комплексного лечения с применением винпоцетина отмечалось значимое увеличение продукции BDNF по сравнению как с исходным уровнем, так и с показателями в группе контроля. При последующем наблюдении средний уровень BDNF продолжал увеличиваться и достиг максимума через 5 мес лечения ($27,8 \pm 2,2$ пк/мл). Затем его экспрессия несколько снизилась, однако и через 2 мес после отмены винпоцетина продолжала значимо отличаться от базального уровня и показателя в контрольной группе ($9,8 \pm 2,4$ пк/мл). При корреляционном анализе установлено, что динамика улучшения состояния больных с ХНМК по данным шкалы DHI значимо коррелировала (коэффициент корреляции Пирсона $>0,5$) с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови на протяжении всего исследования (см. рисунок, а, б; табл. 3).

Таблица 3. Оценка эффективности терапии у пациентов основной и контрольной групп

Параметр	Период исследования, мес								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Основная группа									
ВАШ-Г, баллы	6,3±0,7	6,0±0,7	4,5±0,9 [#]	3,1±1,1 ^{*,#}	3,0±1,1 ^{*,#}	2,7±1,2 ^{*,#}	3,2±1,1 ^{*,#}	3,9±1,2 ^{*,#}	4,3±1,0 ^{*,#}
DHI, баллы	63,4±4,4	53,1±7,2	42,1±6,3 [#]	28,1±6,6 ^{*,#}	26,8±7,0 ^{*,#}	23,8±7,2 ^{*,#}	30,3±8,0 ^{*,#}	35,4±5,8 ^{*,#}	40,8±7,7 ^{*,#}
MoCA, баллы	24,8±2,1			25,0±2,0			25,7±1,7 ^{*,#}		25,5±1,8 ^{*,#}
BDNF, пк/мл	9,2±2,2			19,6±2,9 ^{*,#}	22,5±3,1 ^{*,#}	27,8±2,2 ^{*,#}	24,6±3,6 ^{*,#}		15,8±3,8 ^{*,#}
DAI, баллы	-7,7±2,2	-5,6±2,0	2,4±3,8 ^{*,#}	8,3±3,0 ^{*,#}	10,1±3,6 ^{*,#}	13,5±4,0 ^{*,#}	5,5±2,5 ^{*,#}		
Коэффициент корреляции Пирсона (BDNF по сравнению с DHI)	-0,504			-0,509	-0,502	-0,519	-0,511		
Контрольная группа									
ВАШ-Г, баллы	6,4±0,9	6,1±1,1	5,9±1,2	5,7±1,0 [#]	5,7±1,2 [#]	5,6±1,4	5,7±1,3	5,9±1,4	6,0±1,4
DHI, баллы	65,6±7,4	55,4±7,1	50,3±7,7	45,6±7,5 [#]	47,7±6,8 [#]	46,6±7,2 [#]	50,5±6,3	56,6±8,7	58,9±8,1
MoCA, баллы	24,5±2,0			24,7±2,5			24,9±2,0		24,6±1,9
BDNF, пк/мл	9,0±2,6			11,7±2,0	12,4±3,3	12,6±4,4	11,1±2,9		9,8±2,4
DAI, баллы	-8,2±3,0	-6,6±3,1	-5,4±2,6	-2,1±2,0 [*]	-2,0±1,7 [*]	-3,6±2,0 [*]	-4,0±2,1 [*]		

Примечание. Представлены средние значения ± стандартное отклонение. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля; # — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными внутри группы.

Таблица 4. Распределение больных по вариантам нарушения когнитивных функций, n (%)

Параметр	Период исследования, мес			
	0	3	6	8
Основная группа (n=69)				
СКН	19 (27,5)	20 (28,9)	24 (34,8)	23 (33,3)
5-балльная шкала Лайкерта, ответ на вопрос: «Как вы оцениваете свою память в настоящее время?»:				
плохо	12 (63,2)	11 (55)	6 (25)*, ^t	7 (30,4)*, ^t
средне	7 (36,8)	9 (45)	11 (45,8)	12 (52,2)
хорошо	—	—	7 (29,2)*, ^t	4 (17,4)
очень хорошо	—	—	—	—
отлично	—	—	—	—
УКН	50 (72,5)	49 (71,1)	45 (65,2)	46 (69,7)
Контрольная группа (n=70)				
СКН	15 (21,4)	17 (24,3)	18 (25,7)	14 (20)
5-балльная шкала Лайкерта, ответ на вопрос: «Как вы оцениваете свою память в настоящее время?»:				
плохо	11 (73,3)	11 (64,7)	11 (61,1)	9 (64,3)
средне	4 (26,7)	6 (35,3)	7 (38,9)	5 (35,7)
хорошо	—	—	—	—
очень хорошо	—	—	—	—
отлично	—	—	—	—
УКН	55 (78,6)	53 (75,7)	52 (74,3)	56 (80)

Примечание. Здесь и в табл. 5: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными; ^t – p<0,05 по сравнению с группой контроля.

У пациентов контрольной группы в течение 3–5 мес наблюдения отмечалась тенденция к увеличению среднего уровня BDNF в плазме крови, однако значимых различий по сравнению с исходным показателем не достигнуто. В последующем произошло снижение экспрессии BDNF, и к концу исследования (через 8 мес) его средний уровень в крови практически сравнялся с уровнем, зарегистрированным во время визита 1 (9,8±2,4 пк/мл).

Оценка приверженности лечению. Первичный анализ результатов тестирования по шкале DAI выявил отрицательный средний суммарный балл у пациентов обеих групп (в основной группе -7,7±2,2, в контрольной -8,2±3,0; p>0,05), что свидетельствовало об изначально низкой комплаентности больных при терапии головокружения, что наиболее вероятно связано с длительностью существующих жалоб, неэффективностью проводимой ранее терапии, а также наличием у пациентов сомнений в возможности улучшения их состояния (см. табл. 3).

Через 2 мес лечения у пациентов основной группы средний балл шкалы DAI стал положительным (2,4±3,8) и значимо отличался от исходного и показателя в контрольной группе. В последующем средний балл шкалы DAI продолжал увеличиваться, достиг максимума после 5-го месяца лечения (13,5±4,0) и значимо отличался от результата, полученного до начала исследования, а также у больных контрольной группы. После 6 мес терапии значение шкалы DAI несколько снизилось, но при этом сохранялись значимые различия с показателями при визите 1 и в контрольной группе.

У пациентов контрольной группы динамика показателей шкалы DAI оказалась следующей: после 4 мес терапии отмечалось некоторое незначимое увеличение среднего балла, после чего произошло его снижение. При этом в те-

чение всего наблюдения средний балл шкалы DAI в контрольной группе оставался отрицательным.

Оценка побочных эффектов. В основной группе за все время наблюдения НЯ зарегистрированы у 9 (13%) пациентов, в 3 (4,3%) случаях НЯ стали причиной отказа от дальнейшей терапии (табл. 6). У 2 (2,9%) пациентов отмечались диспептические явления в виде дискомфорта в области живота и сухости во рту после приема винпоцетина. Эти явления имели транзиторный характер и не повлияли на решение пациентов продолжать терапию. У 3 (4,3%) больных наблюдались НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы: у 1 (1,4%) – транзиторная артериальная гипотензия (продолжил прием винпоцетина) и у 2 (2,9%), наоборот, – частые эпизоды повышения артериального давления, в связи с чем они были вынуждены прекратить прием препарата. Со стороны кожи и кожных придатков отмечен 1 (1,4%) случай НЯ – повышенная потливость, что не привело к отмене препарата. У 1 (1,4%) пациента на фоне приема винпоцетина возникла головная боль, которая потребовала отмены препарата. У 2 (2,9%) больных развились НЯ со стороны обмена веществ и питания – снижение аппетита (продолжили прием винпоцетина).

Обсуждение. В настоящем исследовании мы оценивали эффективность длительного применения Кавинтона Комфорте в лечении головокружения у пациентов с ХНМК. Критерием включения больных с ХНМК в протокол терапии и наблюдения было наличие жалоб на хроническое не системное головокружение, которое клинически манифестировало постуральной неустойчивостью. Наиболее значимыми предикторами развития статодинамических нарушений у данной категории пациентов были: возраст старше 70 лет, общий балл шкалы MoCA≤25 и низкий уровень BDNF в крови (<10 пк/мл). Эти результаты свидетельству-

Таблица 5. Динамика наиболее значимых параметров видеонистагмографии у пациентов основной и контрольной групп

Тест	Период исследования, мес				
	0	3	6	8	0
		основная группа, n=10 (ДНН ₀ >60)		контрольная группа, n=10 (ДНН ₀ >60)	
Исследование плавного слежения:					
коэффициент усиления, %	79,2±13	82,4±12*,†	88,2±11*,†	80,6±10	78,8±14
скорость медленной фазы, %/с	8,46±2	8,78±2*,†	9,9±3*,†	8,64±2	8,45±2
Исследование саккад:					
латентность, мс	295,4±75	255,4±70*,†	245,4±53*,†	260,4±63*,†	284,9±55
скорость, %/с	168,5±45	210,8±35*,†	232,4±55*,†	220,3±41*,†	168,5±41
точность, %	70,4±19	85,5±11*,†	89,2±10*,†	82,6±10*,†	73,3±18

Таблица 6. Стратификация НЯ у пациентов основной группы (n=69), n (%)

НЯ	Число пациентов с НЯ	Число пациентов, отказавшихся от терапии из-за НЯ
Со стороны ЖКТ	2 (2,9)	–
Со стороны ССС	3 (4,3)	2 (2,9)
Со стороны кожи и ее придатков	1 (1,4)	–
Со стороны нервной системы	1 (1,4)	1 (1,4)
Со стороны обмена веществ и питания	2 (2,9)	–
Всего	9 (13)	3 (4,3)

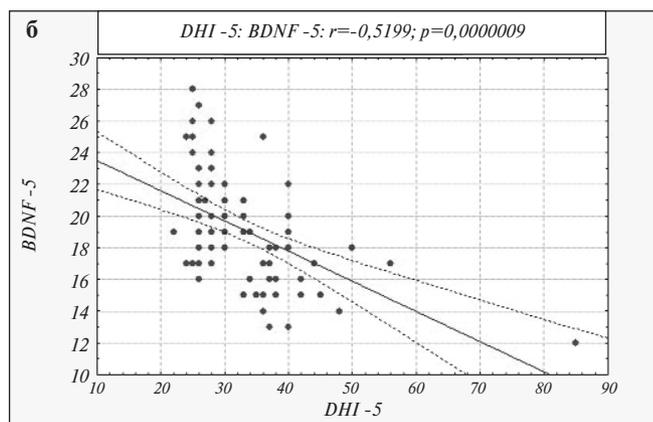
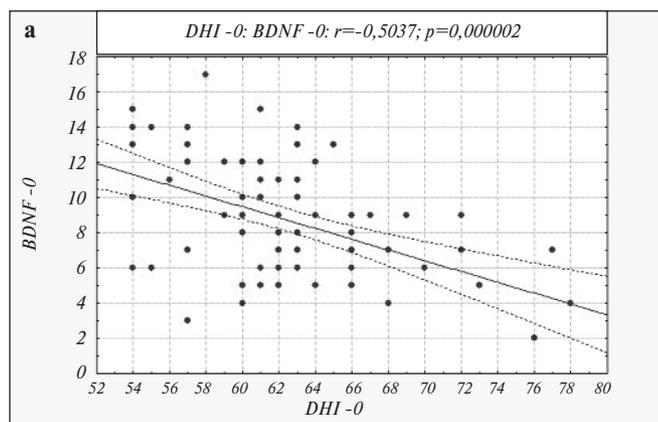
Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ССС – сердечно-сосудистая система.

ют о том, что возраст сам по себе не является единственным фактором, определяющим развитие постуральной неустойчивости и ощущения головокружения у пациентов с ХНМК, это отмечают и другие исследователи [21]. В то же время D. Pinter и соавт. [22], изучавшие нарушение статодинамических функций у пациентов с болезнью мелких сосудов, установили, что изменение походки наблюдается у 11% пациентов 60–69 лет и у 38% 70–79 лет. При этом наличие сопутствующей артериальной гипертензии ухудшало функцию поддержания равновесия у данной категории больных. В исследовании М.В. Замерграда [23] средний возраст пациентов с ХНМК, предъявлявших жалобы на головокружение, составлял 72,3±4,5 года, в большинстве случаев (87,5%) при МРТ выявлены изменения в перивентрикулярном веществе головного мозга (мелкие очаги, лейкоареоз), а у 12,5% пациентов – изменения в стволе мозга и мозжечке. Автор предполагает, что неустойчивость у этих пациентов была обусловлена повреждением лобно-подкорковых связей вследствие немых лакунарных инсультов или лейкоареоза.

В нашей работе другим фактором, влияющим на нарушение статодинамической функции у пациентов с ХНМК, явились наличие определенного декремента когнитивных функций (что отражает результат тестирования по опроснику MoCA) и снижение нейропластического потенциала головного мозга (низкий уровень BDNF). Участие когнитивных функций в поддержании равновесия при ходьбе и в покое было впервые научно обосновано М. Woollacott и А. Shumway-Cook [24] в исследовании, получившем название «Парадигма двой-

ных заданий» (Dual task paradigm). Авторы продемонстрировали значимую связь между концентрацией внимания и успешностью поддержания равновесия при выполнении простых задач (например, тест timed up and go или его модифицированный вариант со стаканом, наполненным водой). По мнению исследователей, применение «парадигмы двойных заданий» в практических целях позволит прогнозировать риск падений и оценивать успешность терапии статодинамических нарушений у пациентов с постуральной неустойчивостью.

Как известно, маркерами и регуляторами нейропластичности являются нейротрофические ростовые факторы (НРФ), которые относятся к физиологически активным полипептидам, регулирующим рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, а также способствующим формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [25]. В связи с этим НРФ играют решающую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, а также в восстановлении функций при сосудистых и травматических поражениях нервной системы [26]. BDNF занимает особое положение среди НРФ, так как участвует в дифференцировке нейронов и модулирует активность разных типов клеток в ЦНС, способствует функциональной матурации нейронов, участвует в образовании новых синапсов и арборизации дендритов, поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток, а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМК-ергических нейронов коры головного мозга [27]. Важно отметить, что концентрация BDNF в периферической крови может отражать уровень



Корреляция между значением шкалы DHI и концентрацией BDNF в плазме крови на момент начала исследования (а) и через 5 мес терапии (б) у пациентов основной группы

экспрессии BDNF в ЦНС (как это в настоящее время доказано для серотонина [28]) и по сути демонстрирует интенсивность нейропластических процессов, главным образом модулирования активности и образования новых нейрональных связей и ассоциаций. Установлено, что снижение экспрессии BDNF наблюдается при болезни Альцгеймера и других формах деменции, болезни Паркинсона, хорее Гентингтона и ряде психических заболеваний [26, 29]. В то же время физические упражнения способствуют повышению образования BDNF в головном мозге, а экзогенное введение BDNF может предотвращать гибель нейронов и снижать их чувствительность к глутаматной эксайтотоксичности [30]. Кроме того, по данным видеонистагмографии, у пациентов с ХНМК с DHI >54 отмечались нарушения ряда параметров тестов плавного слежения и саккад по сравнению с нормой, что может вносить вклад в развитие у них неустойчивости, особенно при поворотах либо движениях в условиях множества меняющихся зрительных стимулов (метро, скопление людей и др.). Следует отметить сложность сравнительной оценки параметров видеонистагмографии у разных категорий пациентов, поскольку унифицированной нормативной базы в настоящее время не существует. По данным F. Seferlis и соавт. [31], уже после 50 лет у людей, не предъявляющих жалобы на нарушения равновесия, отмечаются отклонения в результатах видеонистагмографии по сравнению с лицами молодого возраста, в частности при исследовании плавных следящих движений и саккад. Сходные результаты были получены и другими авторами [32–34]. Вместе с тем L.A. Abel и соавт. [35] при оценке саккадических движений не зарегистрировали значимых различий у молодых людей и лиц пожилого возраста. Ряд исследователей полагает, что на результаты видеонистагмографии существенное влияние могут оказывать время суток [36], наличие или отсутствие макияжа и/или накладных ресниц, ширина глазной щели, квалификация врача, выполняющего исследование [31]. Этими причинами, а также, вероятно, особенностями критериев включения в исследование можно объяснить отсутствие отклонений от нормы при нейровестибулярном обследовании пациентов с ХНМК (средний возраст $72,3 \pm 4,5$ года) в работе М.В. Замерграда [23].

Через 2 мес терапии в группе пациентов, получавших винпоцетин, мы наблюдали значимое снижение интенсивности головокружения (по ВАШ-Г) и его влияния на повсе-

дневную активность (по шкале DHI) по сравнению с исходными параметрами, а через 3 мес – по сравнению с группой контроля. Тенденция к еще более выраженному субъективному улучшению состояния пациентов сохранялась на протяжении 5 мес терапии (максимальный клинический эффект), а затем инвертировалась. Тем не менее даже через 2 мес после отмены винпоцетина, после завершения 6-месячного курса его приема, у пациентов основной группы отмечались значимо менее выраженное ощущение головокружения и уменьшение его влияния на повседневную активность по сравнению с исходным уровнем и соответствующими показателями в группе контроля. Важно отметить, что динамика улучшения состояния у пациентов с ХНМК по данным шкалы DHI значимо коррелировала (коэффициент корреляции Пирсона >0,5) с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови на протяжении всего наблюдения, что свидетельствует о наличии четкой связи между субъективным улучшением состояния и активизацией нейропластических процессов в головном мозге. Помимо субъективного изменения состояния пациентов, по данным видеонистагмографии через 3 мес терапии выявлено объективное улучшение показателей теста плавного слежения и теста исследования саккад по сравнению с исходными значениями и соответствующими результатами у больных контрольной группы. Такая же закономерность отмечена при оценке обоих тестов и через 6 мес исследования, а для теста исследования саккад даже через 2 мес после отмены винпоцетина (после 8-го месяца наблюдения).

Субъективное и объективное улучшение функционирования системы статодинамического контроля, которое мы наблюдали у пациентов, принимавших винпоцетин, наиболее вероятно возникло вследствие убиквитарной перестройки работы нейрональных центров, отвечающих за поддержание равновесия, т. е. активизации адаптивных нейропластических процессов в ЦНС. Они позволяют формировать устойчивые функциональные системы, обеспечивающие максимально эффективную компенсацию статических нарушений на основе трех принципов: адаптации (ремоделирование нейрональных связей), замещения (усиление роли наиболее «здоровых» сенсорных сигналов в сохранении статического контроля – влияние на множественный сенсорный дефицит) и привыкания (увеличение порога для сенсорных раздражителей).

Этим и объясняется двухмесячный период, необходимый для возникновения значимой позитивной динамики исследуемых параметров по сравнению с исходными значениями. В это время происходит формирование устойчивых нейрональных связей, что проявляется в увеличении продукции BDNF. Сходный процесс наблюдается при обучении каким-либо новым навыкам (например, вождению автомобиля, езде на велосипеде), когда требуется значительное время для формирования стойкого гармоничного паттерна движений.

Некоторое снижение эффективности винпоцетина после 5 мес приема также, вероятно, объясняется нейропластическим феноменом — привыканием. После 5 мес использования препарата и выполнения упражнений для вестибулярной реабилитации организм достигает максимально возможной компенсации. Для преодоления этой проблемы мы рекомендуем, во-первых, предложить пациенту уйти на двухмесячные «лекарственные каникулы», а во-вторых, по возможности увеличить сложность и/или интенсивность выполняемых упражнений.

Важным фактором успешной терапии головокружения у пациентов с ХНМК является высокая приверженность лечению. Как показали результаты настоящего исследования, пациенты очень тонко чувствуют наличие или отсутствие положительных изменений своего состояния и реагируют на них соответствующим образом: положительное значение шкалы приверженности лечению (DAI) в основной группе мы получили как раз только через 2 мес терапии винпоцетином, когда пациенты впервые отметили значимое субъективное улучшение самочувствия. N. Muszbek и соавт. [37], изучавшие влияние низкой приверженности пациентов приему лекарственных препаратов на эффективность и стоимость лечения, показали, что приверженность терапии сахарного диабета составляет 45–80%, артериальной гипертензии — 15–35%, гиперхолестеринемии — 31–59%, а стенокардии — 60–96%. Авторы отметили, что повышению приверженности лечению в большой степени способствует более широкое информирование пациентов о его целях и задачах. Поэтому мы рекомендуем разъяснять пациентам важность длительного приема винпоцетина, поскольку, согласно полученным нами результатам, ожидаемый положительный эффект от приема препарата возникает только после 2 мес терапии.

Улучшение когнитивных функций (по опроснику MoCA) в основной группе по сравнению с исходными данными, а также с группой контроля наблюдалось только через 6 мес лечения. Кроме того, в этот же период мы отметили значимое снижение числа пациентов с верифицированным синдромом УКН, а также увеличение числа больных с СКН, которые оценили свою память как хорошую (по 5-балльной шкале Лайкерта). Положительное влияние винпоцетина на когнитивные функции у пациентов с ХНМК отмечено ранее в исследованиях Г.Р. Табеевой и соавт. [38], Н.В. Вахниной и О.В. Миловановой [39], О.А. Шавловской и соавт. [40]. Более раннее наступление значимого положительного эффекта в этих исследованиях (через 1–3 мес терапии винпоцетином) по сравнению с нашей работой наиболее вероятно объясняется различиями в критериях включения больных и в использованных нейропсихологических тестах. На наш взгляд, полученные в настоящем исследовании результаты являются следствием нескольких причин. Существует связь

между уровнем BDNF в крови и выраженностью когнитивных нарушений (в том числе УКН) у пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями. Увеличение продукции BDNF ассоциировано с улучшением выполнения нейропсихологических тестов и качества жизни больных [41]. Точные механизмы влияния BDNF на работу нейрональных центров, ответственных за реализацию когнитивных функций, до настоящего времени дискутируются: помимо влияния BDNF на выживаемость нейронов головного мозга, синаптическую пластичность, спрутинг аксонов, морфологические свойства нервных клеток, работу клеток головного мозга в центрах, ответственных за память и мышление, обсуждаются участие BDNF в процессе стабилизации атеросклеротических бляшек [41] и его протективное действие в целом у пациентов с высоким риском цереброваскулярных катастроф. Так, по данным А. Píkula и соавт. [42], снижение уровня BDNF в крови было ассоциировано с более высоким риском церебрального инсульта по сравнению с таковым у пациентов, имеющих аналогичный цереброваскулярный риск, но нормальный уровень BDNF в крови.

Таким образом, улучшение когнитивных функций у пациентов, принимавших винпоцетин, в нашем исследовании наиболее вероятно обусловлено влиянием BDNF на два фундаментальных процесса в головном мозге: нейропластичность (формирование новых синаптических связей и модуляция активности существующих) и нейропротекцию (так называемый resilience-феномен — усиление способности головного мозга противостоять неблагоприятным внешним и внутренним факторам). Кроме того, увеличение двигательной активности, которое мы отмечали через 2 мес у пациентов, принимавших винпоцетин, также могло повлиять на улучшение у них когнитивных функций. Известно, что у лиц с гиподинамией риск развития деменции на 21,8% выше, чем у тех, кто ей не подвержен [43], а регулярные физические нагрузки позволяют значимо снизить риск развития деменции у пациентов с УКН [44].

Длительный прием винпоцетина в нашем исследовании не был ассоциирован с развитием серьезных НЯ. Научно обоснованные указания на благоприятный профиль безопасности винпоцетина появились еще в 2003 г. в Кохрановском обзоре исследований, включавших пациентов, леченных винпоцетином [45]. У 2 (2,9%) больных на фоне приема винпоцетина возникли частые эпизоды повышения артериального давления, в связи с чем они были вынуждены прекратить прием препарата и выйти из исследования. В остальных 7 (10,1%) случаях НЯ носили невыраженный транзиторный характер и не послужили причиной отказа от терапии.

Заключение. Жалобы на головокружение у пациентов с ХНМК являются следствием асинапсии в системе нейрональных ансамблей, ответственных за поддержание равновесия в покое и при ходьбе. Возникающий при этом вариант статодинамических нарушений включает постуральную неустойчивость и истощение концентрации внимания при движении (особенно в непривычных для пациента условиях), что субъективно ощущается как нарушения пространственной ориентации, «туман в голове», страх падения. Термин «когнитивное головокружение» позволяет точно охарактеризовать патогенетическую основу этого клинического феномена.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что комбинация фармакотерапии (винпоцетин) и упражнений

для вестибулярной реабилитации у пациентов с ХНМК позволяет уменьшить субъективную выраженность головокружения, а также его отрицательное влияние на повседневную активность. При этом наблюдается также улучшение ряда параметров видеонистагмографических тестов, что объективно подтверждает позитивное влияние винпоцетина на процесс поддержания равновесия. Динамика улучшения состояния больных с ХНМК по данным шкалы DHI значимо коррелировала с увеличением экспрессии BDNF в плазме крови на протяжении всего наблюдения. Помимо этого, винпоцетин позволяет улучшить когнитивные функции и повысить приверженность пациентов терапии. Анализ временных параметров наступления клинических эффектов

при использовании винпоцетина позволил уточнить длительность его приема. У пациентов с ХНМК для терапии головокружения мы рекомендуем регулярно применять винпоцетин в дозе 30 мг/сут в течение 5 мес с последующим перерывом на 2 мес; для терапии когнитивных нарушений — в дозе 30 мг/сут в течение минимум 6 мес, что не ассоциировано с риском развития серьезных НЯ.

Согласно полученным данным, клинический эффект Кавинтон Комфорте наиболее вероятно реализуется посредством индукции нейропластических процессов в головном мозге, в частности за счет стимуляции экспрессии BDNF. Таким образом, этот препарат может быть отнесен к группе «стимуляторов нейропластичности».

ЛИТЕРАТУРА

1. Barin K, Dodson EE. Dizziness in the elderly. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Apr;44(2): 437-54, x. doi: 10.1016/j.otc.2011.01.013.
2. Ekvall Hansson E, Magnusson M. Vestibular asymmetry predicts falls among elderly patients with multi-sensory dizziness. *BMC Geriatr.* 2013 Jul 22;13:77. doi: 10.1186/1471-2318-13-77.
3. Vaz Garcia F. Disequilibrium and its management in elderly patients. *Int Tinnitus J.* 2009; 15(1):83-90.
4. Mueller M, Strobl R, Jahn K, et al. Burden of disability attributable to vertigo and dizziness in the aged: results from the KORA-Age study. *Eur J Public Health.* 2014 Oct;24(5):802-7. doi: 10.1093/eurpub/ckt171. Epub 2013 Nov 8.
5. Парфенов ВА, Замерград МВ. Головокружение в неврологической практике. *Неврологический журнал.* 2005;(1):4-12. [Parfenov VA, Zamergrad MV. Dizziness in neurological practice. *Neurologicheskii zhurnal.* 2005;(1):4-12. (In Russ.)].
6. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015;7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1): 37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
7. Антоненко ЛМ. Неврологические аспекты диагностики и реабилитации пациентов с головокружением и неустойчивостью. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 2018. 48 с. [Antonenko LM. Neurological aspects of diagnosis and rehabilitation of patients with dizziness and instability. Autoref. dis. doct. med. sci. Moscow; 2018. 48 p.]
8. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений. *Русский медицинский журнал.* 2013;21(10):518-23. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Differential diagnosis and treatment of cognitive impairment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;21(10):518-23. (In Russ.)].
9. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes. The LADIS study. *Neurology.* 2008 Mar 18;70(12):935-42. doi: 10.1212/01.wnl.0000305959.46197.e6.
10. Белова ЛА. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение. *Неврологический вестник.* 2010;XLII(2):62-7. [Belova LA. Venous cerebral discirculation in chronic brain ischemia: clinic, diagnosis, treatment. *Neurologicheskii vestnik.* 2010;XLII(2): 62-7. (In Russ.)].
11. Guskiewicz KM, McCrea M, Marshall SW, et al. Cumulative effects associated with recurrent concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2549-55.
12. Iverson GL, Gaetz M, Lovell MR, Collins MW. Cumulative effects of concussion in amateur athletes. *Brain Inj.* 2004 May;18(5): 433-43.
13. Li C, Layman AJ, Geary R, et al. Epidemiology of vestibulo-ocular reflex function: data from the Baltimore longitudinal study of aging. *Otol Neurotol.* 2015 Feb;36(2):267-72. doi: 10.1097/MAO.0000000000000610.
14. Rasmussen K, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):1016-1024. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
15. Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci.* 2015 Aug 5;35(31):11034-44. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015.
16. Живолупов СА, Самарцев ИН, Яковлев ЕВ и др. Эффективность винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и его влияние на концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;(1):48-53. [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV, et al. The effectiveness of Vinpocetine (Cavinton Comfort) in the treatment of dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy and its effect on the concentration of brain neurotrophic factor (BDNF) in plasma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2016;(1):48-53. (In Russ.)].
17. Bittar RS, Pedalini ME, Lorenzi MC, Formigoni LG. Treating vertigo with vestibular rehabilitation: results in 155 patients. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2002;123(1):61-5.
18. Liu C, Miller BI, Cummings JL, et al. A quantitative study of vascular dementia. *Neurology.* 1992 Jan;42(1):138-43.
19. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург: ВМедА; 2005. 292 с. [Yunkerov VI, Grigor'ev SG. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy* [Mathematical and statistical processing of medical research data]. Saint-Petersburg: VMedA; 2005. 292 p.]
20. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall; 1991. 263 p.
21. Mahlknecht P, Kiechl S, Bloem BR, et al. Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60-97 years: a population-based study. *PLoS One.* 2013 Jul 24;8(7): e69627. doi: 10.1371/journal.pone.0069627. Print 2013.
22. Pinter D, Ritchie SJ, Doulal F, et al. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance. *Sci Rep.* 2017 Jan 30;7:41637. doi: 10.1038/srep41637.
23. Замерград МВ. Возрастные аспекты диагностики и лечения головокружения. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва; 2015. 48 с. [Zamergrad MV. Age aspects of diagnosis and treatment of dizziness. Autoref. dis. doct. med. sci. Moscow; 2015. 48 p.]
24. Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture.* 2002 Aug;16(1):1-14.
25. Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci.* 2013 Jan;14(1):7-23. doi: 10.1038/nrn3379.
26. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol.* 2009 Jun;5(6):311-22. doi: 10.1038/nrneur.2009.54.
27. Robinson RC, Radziejewski C, Stuart DL, Jones EY. Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer.

- Biochemistry*. 1995 Apr 4;34(13):4139-46.
28. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996 Nov 29;274(5292):1527-31.
29. Литвиненко ИВ. Болезнь Паркинсона. Москва: Миклош; 2006. 216 с. [Litvinenko IV. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson's disease]. Moscow: Miklosh; 2006. 216 p.].
30. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995 Mar;15(3 Pt 1):1768-77.
31. Seferlis F, Chimonaa T, Papadakisa C, et al. Age related changes in ocular motor testing in healthy subjects. *J Vestib Res*. 2015;25(2):57-66. doi: 10.3233/VES-150548.
32. Shepard N, Schubert M. Background and technique of ocular motility testing. In: Jacobson G, Shepard N, editors. Balance function assessment and management. San Diego: Plural; 2008. P. 133-46.
33. Spooner J, Sakala S, Baloh R. Effect of aging on eye tracking. *Arch Neurol*. 1980 Sep; 37(9):575-6.
34. Warabi T, Kase M, Kato T. Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. *Ann Neurol*. 1984 Oct;16(4):449-54.
35. Abel LA, Troost BT, Dell'Osso LF. The effects of age on normal saccadic characteristics and their variability. *Vision Res*. 1983;23(1):33-7.
36. Wilson SJ, Glue P, Ball D, Nutt DJ. Saccadic eye movement parameters in normal subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Jan;86(1):69-74.
37. Muszbek N, Brixner A, Benedict A, et al. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract*. 2008 Feb; 62(2):338-51. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01683.x.
38. Табеева ГР, Калимеева ЕЮ, Коберская НН, Гереева СИ. Возможности терапии ранних проявлений хронической ишемии головного мозга: результаты программы «ПРОФИЛЬ». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):36-41. [Tabeeva GR, Kalimeeva EYu, Koberskaya NN, Gereeva SI. Possibilities of therapy for early manifestations of chronic cerebral ischemia: results of the PROFILE program. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3): 36-41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-36-41
39. Вахнина НВ, Милованова ОВ. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):32-7. [Vakhnina NV, Milovanova OV. Neurological disorders in patients with hypertension and their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):32-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-32-37
40. Шавловская ОА, Локшина АБ, Гришина ДА. Кавинтон комфорте в коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):61-5. [Shavlovskaya OA, Lokshina AB, Grishina DA. Cavinton comforte in correcting cognitive impairment in chronic brain ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(8):61-5. (In Russ.)].
41. Mannia L, Nikolova V, Vyagova D, et al. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005 Jun 22;102(1):169-71.
42. Pikula A, Beiser AS, Chen TC, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham study. *Stroke*. 2013 Oct;44(10): 2768-75. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001447. Epub 2013 Aug 8.
43. Norton S, Matthews F, Barnes D, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
44. Gallaway PJ, Miyake H, Buchowski MS, et al. Physical Activity: A Viable Way to Reduce the Risks of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Older Adults. *Brain Sci*. 2017 Feb 20;7(2). pii: E22. doi: 10.3390/brainsci7020022.
45. Szatmari S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003119

Поступила 7.12.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.