

А.А. Шмонин<sup>1,2\*</sup>, В.С. Краснов<sup>1</sup>, И.А. Шмонина<sup>1,2</sup>, Е.В. Мельникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

# СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.

## Часть 1

### Резюме

ХНМК — синдром поражения ГМ, вызванный сосудистыми факторами. ХНМК проявляется КН, аффективными (эмоциональными) расстройствами и очаговыми синдромами. Лечение ХНМК требует комплексного подхода. Комплексная эффективная терапия ХНМК включает вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию. Базисная терапия ХНМК предполагает модификацию ФР, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. На стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин. Отсутствуют однозначные рекомендации по терапии сосудистых недементных (лёгких и умеренных) КН. Обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрхимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН. При подборе психотропных средств нужно учитывать причины и клинические проявления дефицита нейромедиаторов. В качестве основных средств используются антидепрессанты. При синдромах сложной структуры, например при сочетании депрессии с выраженной тревогой, дополнительно применяются нейролептики и транквилизаторы. Назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т.е. нейропротекторы следует назначать в ситуации риска и для уменьшения повреждения. Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин.

**Ключевые слова:** хроническое нарушение мозгового кровообращения, аффективные (эмоциональные) расстройства, патогенез, вторичная профилактика, нейропротективная терапия.

### Abstract

Chronic cerebrovascular attack (CCVA) is a brain lesion caused by vascular factors. CCVA appears as cognitive impairments (CI), affective (emotional) disorders and focal syndromes. Treatment for CCVA requires a comprehensive approach. Combination effective therapy for CCVA involves secondary prevention of stroke and CI; treatment of CI; treatment of depression and other affective disorders; neuroprotective therapy. Basic therapy for CCVA includes modification of risk factors, antihypertensive, hypolipidemic, and antithrombotic therapies. Central acetylcholinesterase inhibitors (galantamine, rivastigmine, donepezil) and a reversible NMDA receptor blocker (memantine) are symptomatically used at a stage of vascular and mixed dementia. There are no unique guidelines for the therapy of mild and moderate vascular nondementia-related CI. Drug use, based on the neurochemical mechanisms underlying the development of vascular CI, is substantiated. When choosing psychotropic agents, it is necessary to take into account the causes and clinical manifestations of neuromediator deficiency. Antidepressants are used as essential drugs. Neuroleptics and tranquilizers are additionally administered in complex-pattern syndromes, such as depression with marked anxiety. Prescription of neuroprotectors may be effective in treating both stroke and CCVA. These medicaments are most effective when a damaging factor acts, i.e. neuroprotectors should be given in a risk situation and to reduce damage. Citicoline is one of the most test drugs in a group of neuroprotectors.

**Key words:** chronic cerebrovascular attack; affective (emotional) disorders; pathogenesis; secondary prevention; neuroprotective therapy.

ХНМК — хроническое нарушение мозгового кровообращения, КН — когнитивные нарушения. АД — артериальное давление, ФР — фактор риска, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ГМ — головной мозг, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ХНМК – синдром хронического прогрессирующего поражения ГМ сосудистой этиологии, который развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения (клинически явных или бессимптомных) и/или хронической гипоперфузии ГМ. В России большинство специалистов рассматривают ХНМК как целостное состояние без выделения отдельных клинических синдромов. Дан-

ное представление формирует и целостный подход к подбору терапии. Для обозначения ХНМК используют различные диагнозы [1]: «медленно прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения», «дисциркуляторная энцефалопатия», «цереброваскулярная недостаточность», «хроническая мозговая дисфункция сосудистой этиологии», «хроническая ишемия мозга» и др. В Европе и Северной Америке при-

\* Контакты. E-mail: langendorff@gmail.com. Телефон: (495) 665-62-50

нято связывать определённые симптомы с ФР и выделять особенности повреждающего действия сосудистого фактора на мозговые функции. Так появились термины «vascular mild cognitive impairment», «post stroke depression», «cognitive impairment in patient with carotid stenosis» и др.

С клинической точки зрения оба подхода правильные. Обобщение мирового опыта и отечественных традиций повысит эффективность терапии. В группу ХНМК следует отнести всех пациентов, имеющих поражение ГМ вследствие действия сосудистых ФР. Это группа больных с неоднородными причинами ХНМК: пациенты с артериальной гипертензией, мерцательной аритмией, ХСН, стенозами брахиоцефальных артерий, пациенты, перенёсшие ишемический инсульт или ТИА либо кровоизлияние, больные с метаболическими нарушениями и множественными «немыми» инсультами.

Современные представления о патогенезе цереброваскулярных заболеваний раскрывают ряд особенностей метаболизма нервной ткани на фоне ФР и в условиях изменённой перфузии. Это определяет тактику ведения пациентов и влияет на выбор лекарственной терапии.

Во-первых, в качестве пусковых факторов ХНМК выступают повышение АД, кардиогенные или артериальные эмболии, гипоперфузия, связанная с поражением мелких (микроангиопатия, гиалиноз) или крупных (атеросклероз, фибромышечная дисплазия, патологическая извитость) сосудов. Также причиной прогрессирования нарушения мозгового кровообращения может быть резкое снижение АД, например при агрессивной антигипертензивной терапии.

Во-вторых, процессы поражения ГМ имеют два вектора развития. С одной стороны, повреждение может быть вызвано острым или хроническим нарушением перфузии мозга, с другой — сосудистое поражение приводит к активации дегенеративных процессов в ГМ. В основе дегенерации лежат процессы программированной клеточной гибели — апоптоза. Причём такой апоптоз является патологическим: повреждаются не только страдающие от недостаточной перфузии нейроны, но и здоровые нервные клетки. Часто дегенерация является причиной КН. Дегенеративные процессы не всегда развиваются в момент нарушения мозгового кровообращения или сразу после него. В ряде случаев дегенерация может быть отсроченной и проявляется через месяц после воздействия пускового фактора. Причина таких феноменов остаётся неясной. Вовлечённость ишемии ГМ в активацию дегенеративных процессов играет большую роль у пациентов с предрасположенностью к таким распространённым заболеваниям, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Очень часто прогрессирование сосудистых нарушений и нарушение перфузии ГМ становятся пусковым фактором для манифестации данных заболеваний.

В-третьих, нарушение мозгового кровообращения сопровождается макроскопическими изменениями мозговой ткани. Проявлением такого поражения может быть клинически явный инсульт или ТИА либо «немой» инсульт.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет определить у таких больных изменения в мозге, однако основным методом является клиническая оценка имеющихся нарушений. При МРТ у пациентов с ХНМК можно выявить следующие синдромы, знание которых позволяет объективизировать часть неврологических нарушений:

- многоочаговое поражение ГМ — последствия множественных лакунарных инфарктов в глубинных отделах мозга;
- диффузное поражение белого вещества ГМ (лейкоэнцефалопатия, лейкоареоз);
- заместительная гидроцефалия — расширение пространства Вирхова–Робена, увеличение размеров желудочков мозга, субарахноидального пространства;
- атрофия гиппокампа;
- инсульт в стратегических зонах;
- множественные микрогеморрагии.

В-четвёртых, современные данные фундаментальных исследований раскрывают ранее неизвестные особенности патогенеза поражения ГМ при ХНМК. ГМ обладает высоким потенциалом к регенерации и компенсации. Факторы, определяющие вероятность повреждения мозга [12–14]:

- длительность ишемии — кратковременная ишемия с ранним спонтанным восстановлением кровотока способствует развитию ТИА или «немого» инсульта, а не собственно инсульта;
- активность механизмов компенсации — многие неврологические расстройства легко компенсируются за счёт сохранённых функций;
- активность механизмов ауторегуляции мозгового кровотока позволяет быстро восстановить перфузию за счёт открытия коллатерального кровотока;
- нейропротективный фенотип — многие патологические состояния могут способствовать активации эндогенных защитных механизмов (например, сахарный диабет является примером метаболического прекодиционирования), что может повышать устойчивость ткани ГМ к ишемии [13].

Таким образом, особенности метаболизма ткани ГМ позволяют компенсировать многие, в том числе тяжёлые, нарушения перфузии ГМ у пациентов с длительным анамнезом сосудистых ФР. КН и очаговые симптомы не всегда коррелируют с выраженностью морфологического поражения ГМ. Наличие множественных ФР необязательно приводит к выраженному повреждению ГМ. Большую роль в развитии повреждения играют механизмы эндогенной защиты нервной ткани, часть из которых носит врождённый, а часть приобретённый характер [13, 14].

## Клинические проявления ХНМК

Как было отмечено, ХНМК — это синдром поражения ГМ у пациентов с разнообразными сердечно-сосудистыми расстройствами, объединёнными общими особенностями кровотока и дегенеративных процессов. Это позволяет выделить у таких больных три группы симптомов: аффективные (эмоциональные) расстройства; синдром КН; очаговые неврологические нарушения (последствия перенесённых клинически явных или «немых» инсультов). Такое разделение имеет большое значение для ведения пациентов.

*Аффективные (эмоциональные) расстройства.* Развитие эмоциональных расстройств связано с гибелью моноаминергических нейронов ГМ, в которых в качестве основных нейромедиаторов выступают серотонин, норадреналин и дофамин. Высказывается мнение, что их дефицит или дисбаланс в центральной нервной системе приводит к появлению эмоциональных нарушений [21]. Клинические проявления аффективных расстройств, связанных с дефицитом серотонина, дофамина и норадреналина [21]:

- симптомы, связанные с дефицитом серотонина: тревога, приступы паники, тахикардия, потливость, тахипноэ, сухость слизистых, нарушение пищеварения, боль;
- симптомы, связанные с дефицитом дофамина: ангедония, нарушение пищеварения, нарушение плавности и содержательности мышления;
- симптомы, связанные с дефицитом норадреналина: утомляемость, нарушение внимания, трудности концентрации, замедление мыслительных процессов, двигательная заторможенность, боль.

Врач может группировать жалобы пациента в зависимости от принадлежности к группе симптомов дефицита моноаминов и на основании этого подбирать лекарственную терапию. Многие препараты, относящиеся к группе нейропротекторов, влияют на моноаминовые системы и в некоторых ситуациях способны оказывать влияние на эмоциональную сферу. Однако исследований на эту тему мало. Таким образом, за всеми жалобами, эмоциональными расстройствами и диагнозами могут стоять [31]: синдром снижения активности в центральной нервной системе ГАМК-нейронов, серотониновых нейронов, дофаминовых нейронов; синдром повышения активности в центральной и вегетативной нервной системе: гистаминовых нейронов, глутаматных нейронов, норадреналиновых нейронов, субстанции Р. Поражение моноаминергических нейронов приводит к формированию различных групп синдромов: депрессии, тревоги, астении, апатии, «снижения порога восприятия от интеро- и экстерорецепторов» и др. «Снижение порога восприятия от интеро- и экстерорецепторов» в сочетании с соматическими заболеваниями и возрастными особенностями пациента способствует формированию следующих синдромов и жалоб: полимиалгический синдром, онемение в конечностях, ощущение

сердцебиения, ощущение нехватки воздуха, шум в голове, «мушки перед глазами», синдром раздражённой кишки и др. Аффективные расстройства у пациентов с цереброваскулярными нарушениями отличаются от таковых у пациентов с нормальным мозговым кровотоком:

- выраженность депрессии, как правило, не достигает степени большого депрессивного эпизода по критериям DSM-IV;
- депрессия часто сочетается с тревогой;
- в ранних стадиях заболевания эмоциональные расстройства скрываются под «маской» ипохондрии и соматических симптомов (нарушение сна, аппетита, головная боль и др.);
- ведущими симптомами являются ангедония и психомоторная заторможенность;
- отмечается большое количество когнитивных жалоб (снижение концентрации внимания, замедленность мышления);
- тяжесть депрессивных симптомов при ХНМК зависит от стадии заболевания и выраженности неврологических нарушений;
- при нейровизуализации выявляется повреждение прежде всего субкортикальных отделов лобных долей. Наличие и тяжесть симптомов депрессии зависят от выраженности очаговых изменений белого вещества лобных долей ГМ и нейровизуализационных признаков ишемического повреждения базальных ганглиев;
- наблюдается парадоксальный ответ на препараты;
- отмечается высокий ответ на плацебо;
- характерна высокая частота нежелательных эффектов антидепрессантов (рекомендуется использовать их малые дозы и препараты селективного действия с благоприятным профилем переносимости);
- наблюдается мимикрия под соматические заболевания.

Депрессия требует обязательного лечения, т.к. она не только влияет на качество жизни больных с ХНМК, но и является ФР инсульта. Депрессия может приводить к снижению когнитивных функций и ухудшению комплаенса. Длительно существующая депрессия вызывает дегенеративные процессы в виде ухудшения метаболизма и структурных изменений в ГМ [19, 20, 25, 27, 30].

На фоне продолжительной депрессии и когнитивного дефицита может наблюдаться нарушение способности осознавать свои ощущения и формулировать жалобы: коэнестезия (чувство неопределённого тотального физического неблагополучия) и алекситимия (неспособность пациента формулировать свои жалобы), что является неблагоприятным прогностическим признаком. Депрессия при ХНМК тесно связана с КН. Больные осознают нарастающие интеллектуальные и двигательные нарушения. Это вносит существенный вклад в формирование депрессивных расстройств (при условии отсутствия выраженного снижения критики в ранних стадиях заболева-

---

ния). Аффективные расстройства и КН могут быть результатом нарушения функций лобных отделов ГМ. Так, в норме связи дорсолатеральной лобной коры истриарного комплекса участвуют в формировании положительного эмоционального подкрепления при достижении цели деятельности. В результате феномена разобщения при хронической ишемии мозга возникает недостаточность положительного подкрепления, что является предпосылкой для развития депрессии [2–8]. Эмоциональное состояние больных также может ухудшаться вследствие терапии соматотропными препаратами. Известны случаи лекарственно-индуцированной тревоги и депрессии. Некоторые соматотропные препараты способствуют развитию тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ХНМК: антихолинергические средства,  $\beta$ -адреноблокаторы, сердечные гликозиды, бронходилататоры (сальбутамол, теофиллин), нестероидные противовоспалительные препараты и др.

*Особенности КН.* Наиболее часто встречающимся синдромом при ХНМК является нарушение когнитивных (познавательных) функций. Для его обозначения используется термин «сосудистые когнитивные расстройства» (англ. vascular cognitive impairment). Данный термин объединяет все формы КН — от лёгкого дефицита до деменции. В группе сосудистых КН выделяют: 1) умеренные КН; 2) сосудистую деменцию; 3) смешанный (сосудисто-дегенеративный) тип — сочетание КН альцгеймеровского типа с цереброваскулярным заболеванием. Актуальность проблемы КН не вызывает сомнений; особое значение она приобретает для врачей, которым в повседневной клинической практике приходится встречаться с гетерогенной группой пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушением познавательных функций. Доказаны более высокие частота госпитализаций, инвалидизации и смертность у пациентов с КН по сравнению с больными без этих нарушений [2–5, 32]. Это во многом объясняется снижением комплаенса у данной группы пациентов и нарушением способности адекватно оценивать симптомы основного заболевания [18]. КН нередко предшествуют развитию других неврологических расстройств, таких как нарушение походки, пирамидные и экстрапирамидные двигательные расстройства, мозжечковые расстройства [4]. Считается, что сосудистые КН являются предиктором развития инсульта и сосудистой деменции [23, 24]. Таким образом, ранняя диагностика, профилактика и эффективная терапия КН — важный аспект ведения пациентов с ХНМК. Разнообразные заболевания

---

сердечно-сосудистой системы, которые приводят к острым нарушениям мозгового кровообращения или хронической ишемии ГМ, являются причинами сосудистых КН. Самыми важными из них являются гипертоническая болезнь, атеросклероз церебральных артерий, заболевания сердца, СД. Более редкими причинами могут быть васкулит, наследственная патология (например, синдром CADASIL), сенильная амилоидная ангиопатия [7]. Представления о патогенезе КН при ХНМК постоянно совершенствуются, однако неизменным на протяжении десятилетий остаётся мнение, что в основе их развития лежит длительный патологический процесс, приводящий к значимому нарушению кровоснабжения ГМ [6, 7, 11, 23, 24]. Клинико-патогенетические варианты сосудистых КН, описанные В.В. Захаровым и Н.Н. Яхно [8], позволяют чётко понять механизм их развития и выбрать необходимое в каждом клиническом случае направление диагностики и лечения. Выделяют следующие варианты КН:

- КН вследствие единичного инфаркта мозга, развившегося в результате поражения так называемых стратегических зон (таламус, полосатые тела, гиппокамп, префронтальная лобная кора, зона теменно-височно-затылочного стыка). КН возникают остро, а затем полностью или частично регрессируют, как это происходит с очаговыми неврологическими симптомами при инсульте;
- КН вследствие повторных крупноочаговых инфарктов мозга тромботической или тромбоэмболической природы. Наблюдается чередование ступенчатого усиления нарушений, ассоциированных с повторными инфарктами мозга, и эпизодов стабильности;
- субкортикальные сосудистые КН вследствие хронической неконтролируемой артериальной гипертонии, когда высокое АД приводит к изменениям в сосудах мелкого калибра с поражением прежде всего глубоких структур полушарий ГМ и базальных ганглиев с формированием множественных лакунарных инфарктов, зон лейкоареоза. Отмечается неуклонное прогрессирование симптомов с эпизодами их усиления;
- КН вследствие геморрагического инсульта. Выявляется картина, напоминающая таковую при повторных инфарктах мозга.

Клиническая картина сосудистых КН гетерогенна. Однако субкортикальный их вариант имеет характерные клинические черты. Поражение глубоких отделов ГМ приводит к разобщению лобных долей и подкорковых структур и формированию вторичной лобной дисфункции. Это проявляется, прежде всего, нейродинамическими расстройствами (снижение скорости переработки информации, ухудшение переключения внимания, уменьшение оперативной памяти), нарушением исполнительных функций. Снижение кратковременной памяти носит вторичный характер и обусловлено имеющимися у таких пациентов нейродинамическими расстройства-

ми. Нередко у этих больных наблюдаются аффективные расстройства в виде депрессии и эмоциональной лабильности.

Клинические особенности других вариантов сосудистых КН определяются как их патогенезом, так и локализацией патологического очага. Ухудшение кратковременной памяти с признаками первичной недостаточности запоминания информации встречается при ХНМК редко. Развитие «гиппокампального» типа мнестических расстройств (отмечается значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением информации) является прогностически неблагоприятным в отношении развития деменции. В этом случае в дальнейшем деменция носит смешанный (сосудисто-дегенеративный характер) [7]. Тщательное изучение когнитивных функций и их нарушений в различных группах пациентов с ХНМК позволяет выделить особенности этих расстройств в зависимости от ведущего этиологического фактора. Так, установлено, что для пациентов с систолической ХСН характерны лобноподкорковый тип расстройств познавательных функций (КН дизрегуляторного характера) и признаки ухудшения кратковременной памяти. Расстройства лобно-подкоркового типа включают нарушения исполнительных функций и нейродинамические изменения: замедление скорости переработки информации, ухудшение переключения внимания и оперативной памяти. При этом увеличение выраженности ХСН до III функционального класса сопровождается нарастанием степени дисфункции теменно-височно-затылочной области ГМ и зрительно-пространственными нарушениями [9].

Знание особенностей КН у пациентов с ХНМК позволяют не только определить причины их развития, но и сформулировать рекомендации при проведении школ для таких пациентов. Например, пациентов с лобно-подкорковым типом КН следует обучать алгоритмам поведения при изменении состояния здоровья, а больным с дисфункцией теменно-височно-затылочных области целесообразно многократное повторение необходимой информации, при этом визуально воспринимаемая информация должна быть максимально проста для запоминания [9].

В случае развития деменции сосудистого типа в клинической картине, кроме признаков профессиональной, бытовой, социальной дезадаптации, присутствуют грубые поведенческие нарушения: раздражительность, снижение критики, патологическое пищевое и половое поведение (гиперсексуальность, булимия).

*Особенности очаговых симптомов.* Очаговые симптомы — неотъемлемая часть ХНМК; они проявляются в развёрнутой стадии заболевания. Очаговые симптомы также являются причиной ухудшения качества жизни и могут приводить к частым падениям. К наиболее типичным очаговым симптомам относится нарушение походки (замедление, скованность, шар-

канье, пошатывание и трудности пространственной организации движений). Также у многих пациентов имеются лёгкая двусторонняя пирамидная недостаточность и лобная симптоматика.

Таким образом, ранними маркерами двигательных расстройств при ХНМК являются нарушение инициации ходьбы, «застывания», патологическая асимметрия шага. Ведущей причиной нарушения ходьбы и позы может быть амиостатический синдром. При развитии синдрома паркинсонизма целесообразно назначать препараты из группы агонистов дофаминовых рецепторов (пирибедил) и амантадинов. Использование данных противопаркинсонических средств может положительно повлиять на ходьбу, а также улучшить когнитивные функции.



### Список литературы

1. *Гудкова В.В., Стаховская Л.В.* Хроническая недостаточность мозгового кровообращения // Справочник поликлинического врача. 2004. № 5. С. 47–51.
2. *Дамулин И.В.* Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
3. *Дамулин И.В.* Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза. Методическое пособие. М., 2006. 39 с.
4. *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. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2005. С. 231–302.
5. *Захаров В.В.* Нарушения когнитивных функций как медико-социальная проблема // Доктор.Ру. 2006. № 5(30). С. 5.
6. *Захаров В.В., Громова Д.О.* Клиника, диагностика и лечение артериальной недостаточности головного мозга // Русский медицинский журнал. 2013. № 21(10). С. 499–503.
7. *Захаров В.В., Локшина А.Б.* Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. 2009. № 17(20). С. 1325–1329.
8. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с.
9. *Краснов В.С.* Когнитивные функции и мозговой кровоток у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012.
10. *Мельникова Е.В., Шмонин А.А.* Нейропротекция при ишемии головного мозга // Фарматека. 2012. № 9(242). С. 36–42.
11. *Одинак М.М., Емелин А.Ю., Коваленко П.А.* и др. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога // Военно-медицинский журнал. 2009. № 330(4). С. 32–40.
12. *Скоромец А.А., Мельникова Е.В., Чурилова И.В., Шмонин А.А.* Многофакторная нейропротекция при ишемическом инсульте (клинико-экспериментальное исследование) // Врач. 2009. № 2. С. 26–30.
13. *Шмонин А.А.* Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин пре- и посткондиционирование. Германия: LAP Lambert Academic Publishing. 2012. 164 с.
14. *Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Власов Т.Д.* Эндогенная защита при ишемическом повреждении мозга // Медлайн-экспресс. 2011. № 1. С. 46–51.
15. *Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Чурилова И.В., Власов Т.Д.* Экспериментальное исследование нейропротективных свойств альфа-липоевой кислоты и супероксиддисмутазы при ишемии мозга у крыс // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2011. № 97(1). С. 65–71.
16. *Шнайдер Н.А.* Неврологические осложнения общей анестезии. 2-е издание. М.: Медика, 2009. 280 с.
17. *Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C.* et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // Cerebrovasc Dis. 2013. Vol. 35, № 2. P. 146–154.
18. *Athilingam P., King K.B.* Heart and brain matters in heart failure: a literature review // JNY State Nurses assoc. 2007. Vol. 38, № 2. P. 13–19.
19. *Bremner J.D., Innis R.B., Southwick S.M.* et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related post-traumatic stress disorder // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157, № 7. P. 1120–1126.
20. *Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R.* et al. Hippocampal volume reduction in major depression // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157, № 1. P. 115–118.
21. *Clark L.A., Watson D.* Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications // J. Abnorm. Psychol. 1991. Vol. 100, № 3. P. 316–336.
22. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // Cerebrovasc Dis. 2008. Vol. 25, № 5. P. 457–507.
23. *Hachinski V.C.* Vascular dementia: radical redefinition. In Vascular dementia: ethiology, pathogenesis and clinical aspects / L.A. Carlson, S.G. Gottfries, B. Winblad, editors. Basel ETC: S. Karger, 1994. P. 2–4.
24. *Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall Y.* Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly // Lancet. 1974. Vol. 2, № 7874. P. 207–210.
25. *Hamidi M., Drevets W.C., Price J.L.* Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes // Biol. Psychiatry. 2004. Vol. 55, № 6. P. 563–569.
26. *Lip G.Y., Bongiorni M.G., Dobreaun D.* et al. Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey // Europace. 2013. Vol. 15, № 10. P. 1526–1532.
27. *Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J.* et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression // Biol. Psychiatry. 1999. Vol. 45, № 9. P. 1085–1098.
28. *Roman G.C., Sachdev P., Royall D.R.* et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia // J. Neurol. Sci. 2004. Vol. 226, № 1–2. P. 81–87.
29. *Secades J.J.* Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // Rev. Neurol. 2011. Vol. 52, № 2. P. 1–62.
30. *Sheline Y.I.* Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain // Biol. Psychiatry. 2003. Vol. 54, № 3. P. 338–352.
31. *Stahl S.M.* Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2008. 601 p.
32. *Turkkan A., Alkan T., Goren B.* et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury // Acta Neurochir (Wien). 2010. Vol. 152, № 6. P. 1033–1042.

А.А. Шмонин<sup>1,2\*</sup>, В.С. Краснов<sup>1</sup>, И.А. Шмони́на<sup>1,2</sup>, Е.В. Мельникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

## СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. Часть 2

Окончание. Начало читайте в № 3(17)

### Резюме

ХНМК — синдром поражения ГМ, вызванный сосудистыми факторами. ХНМК проявляется КН, аффективными (эмоциональными) расстройствами и очаговыми синдромами. Лечение ХНМК требует комплексного подхода. Комплексная эффективная терапия ХНМК включает вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию. Базисная терапия ХНМК предполагает модификацию ФР, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. На стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин. Отсутствуют однозначные рекомендации по терапии сосудистых недементных (лёгких и умеренных) КН. Обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрохимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН. При подборе психотропных средств нужно учитывать причины и клинические проявления дефицита нейромедиаторов. В качестве основных средств используются антидепрессанты. При синдромах сложной структуры, например при сочетании депрессии с выраженной тревогой, дополнительно применяются нейролептики и транквилизаторы. Назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т.е. нейропротекторы следует назначать в ситуации риска и для уменьшения повреждения. Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин.

**Ключевые слова:** хроническое нарушение мозгового кровообращения; аффективные (эмоциональные) расстройства; патогенез; вторичная профилактика; нейропротективная терапия.

### Abstract

Chronic cerebrovascular attack (CCVA) is a brain lesion caused by vascular factors. CCVA appears as cognitive impairments (CI), affective (emotional) disorders and focal syndromes. Treatment for CCVA requires a comprehensive approach. Combination effective therapy for CCVA involves secondary prevention of stroke and CI; treatment of CI; treatment of depression and other affective disorders; neuroprotective therapy. Basic therapy for CCVA includes modification of risk factors, antihypertensive, hypolipidemic, and antithrombotic therapies. Central acetylcholinesterase inhibitors (galantamine, rivastigmine, donepezil) and a reversible NMDA receptor blocker (memantine) are symptomatically used at a stage of vascular and mixed dementia. There are no unique guidelines for the therapy of mild and moderate vascular nondementia-related CI. Drug use, based on the neurochemical mechanisms underlying the development of vascular CI, is substantiated. When choosing psychotropic agents, it is necessary to take into account the causes and clinical manifestations of neuromediator deficiency. Antidepressants are used as essential drugs. Neuroleptics and tranquilizers are additionally administered in complex-pattern syndromes, such as depression with marked anxiety. Prescription of neuroprotectors may be effective in treating both stroke and CCVA. These medicaments are most effective when a damaging factor acts, i.e. neuroprotectors should be given in a risk situation and to reduce damage. Citicoline is one of the most test drugs in a group of neuroprotectors.

**Key words:** chronic cerebrovascular attack; affective (emotional) disorders; pathogenesis; secondary prevention; neuroprotective therapy.

АД — артериальное давление, ГМ — головной мозг, КН — когнитивные нарушения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФР — фактор риска, ХНМК — хроническое нарушение мозгового кровообращения.

Основным принципом терапии ХНМК является комплексный подход, поскольку необходимо не только воздействовать на симптомы и жалобы, но и препятствовать прогрессированию КН и эмоциональных расстройств за счёт снижения сердеч-

но-сосудистого риска. Вторым принципом терапии ХНМК — устойчивый комплаенс и обратная связь.

Каждый пациент должен вести диалог со своим врачом и регулярно выполнять его предписания, а

\* Контакты. E-mail: langendorff@gmail.com. Телефон: (495) 665-62-50

врачу нужно прислушиваться к жалобам пациента и разъяснять необходимость приёма лекарств. Комплексная эффективная терапия ХНМК должна включать: вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию.

## Вторичная профилактика ишемического инсульта

При ХНМК применимы принципы вторичной профилактики инсульта. Цель вторичной профилактики — снижение риска возникновения инсульта, поражения ГМ и прогрессирования КН. Профилактика должна быть направлена на предотвращение не только инсульта, но и инфаркта миокарда, тромбоэмболии лёгочной артерии и внезапной сердечной смерти. У таких пациентов на первый план выходит проблема коморбидности и необходимости комбинировать несколько препаратов.

Вторичная профилактика является ключевым звеном в лечении ХНМК. Во-первых, она позволяет остановить или затормозить прогрессирование заболевания. Во-вторых, отсутствие вторичной профилактики препятствует эффективной терапии КН, аффективных расстройств и нейропротекции. Так, показано [10], что эффективность нейропротекции в значительной степени снижается у пациентов со стенозами и окклюзиями церебральных артерий. Это означает, что без обеспечения полноценного мозгового кровотока и метаболизма эффективность лекарственных препаратов будет низкой.

Базисная терапия ХНМК включает в себя модификацию ФР, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. Для успешного подбора базисной терапии необходимо определить основное заболевание, ставшее причиной нарушения мозгового кровообращения. Это особенно важно на начальных стадиях заболевания, когда один фактор является причиной развития поражения ГМ. Однако в развёрнутой стадии заболевания один из факторов также может превалировать и являться причиной прогрессирования всех соответствующих синдромов. Пациенту нужно объяснить, какие препараты ему назначены и каков механизм их действия. Нужно указать, что эффект некоторых препаратов невозможно почувствовать сразу, т.к. он проявляется в сдерживании прогрессирования депрессии и КН. Назначая антитромботическую терапию, необходимо отдельно обращать внимание пациентов на важность регулярного приёма лекарств [26]. Пропуск приёма препаратов может привести к неэффективности терапии и развитию нового инсульта. «Лекарственные каникулы» и пропуск приёма лекарств — самостоятельный ФР инсульта.

## Лечение когнитивных нарушений

При сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью успешно применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин [19, 21]. Отсутствуют однозначные рекомендации в отношении терапии сосудистых недементных (лёгких и умеренных) КН. Предлагаются разные терапевтические подходы. С нашей точки зрения, обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрохимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН. Известно, что одним из наиболее важных для когнитивных процессов медиатором является ацетилхолин. Показано, что ацетилхолинергическая недостаточность в значительной степени коррелирует с общей выраженностью КН. Дефицит ацетилхолина, основным источником которого являются медиобазальные отделы лобных долей (их структуры проецируются в зону гиппокампа и теменно-височные области ГМ), приводит к повышенной отвлекаемости и плохому запоминанию новой информации. Медиатор дофамин вырабатывается в вентральной части покрышки ствола мозга, структуры которого проецируются в лимбическую систему и префронтальную кору лобных долей. Его дефицит вызывает, прежде всего, нейродинамические нарушения и расстройства исполнительных функций. Оба механизма развития нарушений познавательных функций реализуются при сосудистых КН.

## Нейропротективная терапия

Несмотря на большое количество исследований, посвящённых данной проблеме, в настоящее время имеется очень мало препаратов с доказанным нейропротективным действием, которые продемонстрировали эффективность в крупных исследованиях [22]. В России сложилась особая ситуация: при различных клинических синдромах широко используются препараты, относящиеся к группе нейропротекторов, но большая часть этих препаратов не исследованы по правилам качественной клинической практики — Good Clinical Practice (GCP). Нередко врачи назначают по несколько нейропротекторов, хотя исследований, демонстрирующих возможность использования нескольких препаратов, нет. Очень часто эти препараты назначают в ущерб вторичной профилактике. Необоснованное и некорректное использование препаратов может привести к полипрагмазии и опасно для пожилых пациентов. При взвешенном и рациональном подходе назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК.

Особенностью действия нейропротекторов является зависимость их эффекта от перфузии мозга. Если перфузия мозга снижена, препарат может не попасть в зону ишемии и не оказать действия. Поэтому первостепенная задача лечения ХНМК — выявление причин нарушения перфузии и их устранение. Второй особенностью действия нейропротекторов является зависимость эффекта от повреждающего фактора. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т.е. следует выявлять ситуации риска и назначать нейропротекторы для уменьшения повреждения.

Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин (Цераксон), обладающий мультимодальным нейропротективным и нейрорепаративным эффектами [32]. Проведено множество клинических испытаний цитиколина у пациентов с ХНМК, в том числе испытания по правилам GCP с оценкой его влияния на сосудистые КН разной степени выраженности — от лёгких до тяжёлых. Метаанализ 10 исследований, в которых изучали действие цитиколина на показатели памяти у 924 пожилых пациентов, показал статистически значимый суммарный эффект препарата. Метаанализ 6 исследований, выполненных по правилам GCP, в которых приведены результаты тестирования памяти у 675 пациентов с когнитивным дефицитом, связанным с ХНМК, выявил однородные результаты: статистически значимое положительное действие цитиколина на память. Состояние поведенческой сферы оценивали с помощью 5 разных шкал в 8 исследованиях, включивших 844 пациентов: установлено положительное действие цитиколина на мнестическую функцию и глобальную оценку состояния [29]. Таким образом, имеются убедительные доказательства эффективности препарата в отношении основных симптомов ХНМК у тысячи пациентов.

В фундаментальных исследованиях с помощью методов магнитно-резонансной спектроскопии показано, что цитиколин активирует синтез фосфатидилхолина, являющегося основным структурным компонентом клеточных мембран, в том числе и нейрональных. Препарат также улучшает церебральный энергетический метаболизм, повышает уровень ацетилхолина и эффективность холинергической передачи в целом, что является ключевым в восстановлении и улучшении когнитивных способностей у пожилых пациентов. Кроме того, установлена эффективность препарата в предупреждении КН после первичного ишемического инсульта [17]. Эффективность Цераксона при острых сосудистых катастрофах не вызывает сомнения. Это первый препарат с доказанной эффективностью в остром периоде ИИ, признанный многими медицинскими центрами мира, и единственный препарат, кото-

рый упоминается в Европейских рекомендациях по лечению инсульта [22].

Для лечения ХНМК и профилактики КН целесообразно использовать Цераксон в виде раствора для перорального применения по 2 мл (200 мг) 3 раза в день. Для формирования стойкого нейропротективного ответа курс терапии должен составлять не менее 1 месяца. Применять Цераксон можно длительно в течение нескольких месяцев. Препарат хорошо переносится пожилыми больными и не вызывает нежелательных реакций, требующих отмены лечения при длительном приеме. В ряде случаев препарат может оказывать стимулирующее действие, поэтому предпочтительно вводить его не позже 18.00 [29]. При острых состояниях терапию Цераксонем следует начать как можно раньше по 1 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 14 дней, а затем 1 г 2 раза в сутки внутримышечно. После чего возможен переход на пероральный приём препарата. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г [29].

Эффективность нейропротекции будет выше, если чётко определены её цели. Во-первых, нейропротекторы целесообразно использовать при КН для торможения их прогрессирования. В данном случае причиной КН, как указывалось выше, могут быть различные соматические факторы: перепады АД, декомпенсация почечной недостаточности или ХСН, инфекция и др. Эти факторы могут нарушать перфузию мозга. Такой ишемический процесс может продолжаться длительно и впоследствии привести к дегенерации. Поэтому при прогрессировании КН необходимы длительные курсы нейропротективной терапии. Предпочтительнее использовать препараты в пероральной форме в течение нескольких недель или месяцев. Также обосновано назначение в начале терапии инфузионного курса нейропротективного препарата в течение 10–20 дней с последующим длительным его пероральным приёмом.

Во-вторых, использование нейропротекторов целесообразно для профилактики повреждения мозга у пациентов с ХНМК. Как показывают наши экспериментальные исследования [14, 15], нейропротекторы, назначенные в профилактическом режиме, более эффективны. Поскольку мозговое кровообращение может быть нарушено в ряде клинических ситуаций (фибрилляция предсердий, пневмония, гипертонический криз, инфаркт миокарда, декомпенсация сахарного диабета и др.), целесообразно профилактическое назначение нейропротекторов — до появления симптомов.

В-третьих, нейропротекторы необходимо использовать для профилактики инсульта у пациентов, которым предстоит операция. Хирургическое вмешательство — значимый ФР инсульта и послеопе-

---

рационных КН [16]. Особенно это касается пациентов с ХНМК, у которых вероятность развития КН выше, чем у здоровых [16]. Высокий риск периперационного инсульта вызван гипоперфузией, связанной с этапами хирургического вмешательства. Одним из этапов операции при каротидном атеросклерозе является окклюзия сонной артерии на несколько минут, а при стентировании и ангиопластике мозговых сосудов может возникать большое количество артерио-артериальных атеро- и тромбоэмболий. При операции на сердце с применением аппаратов искусственного кровообращения происходит снижение среднего системного АД до 60–90 мм рт. ст., при стенозе церебральных сосудов или нарушенной ауторегуляции мозгового кровотока может развиваться одна из форм повреждения мозга. Таким образом, пациенты, у которых планируется операция, входят в группу риска в отношении ишемического поражения ГМ и могут быть кандидатами для проведения нейропротективной профилактики. Использование нейропротекторов может снизить количество осложнений после операции.

В-четвёртых, нейропротекторы можно использовать для профилактики инсульта у пациентов с высоким сосудистым риском, либо при наличии ТИА, либо при наличии церебрального артериального стеноза. Пока в России существует система квот, пациенты со стенозом сонных артерий будут ждать операции несколько недель. В этот период пациенту следует назначить нейропротекторы. Пациентам с ТИА и атеросклерозом может быть рекомендовано носить с собой нейропротекторы, например Цераксон.

В-пятых, нейропротекторы могут быть назначены при проведении реабилитации для стимулирования репаративных процессов и скорейшего функционального восстановления.

Таким образом, ХНМК — синдром поражения ГМ, вызванный сосудистыми ФР, при котором в качестве повреждения выступают как ишемическое поражение, так и дегенеративные процессы. Среди проявлений ХНМК — КН, аффективные расстройства и очаговые синдромы, которые требуют комплексного подхода при подборе профилактической, психотропной и нейропротективной терапии. Таким образом, синдром ХНМК является собирательным понятием и не может рассматриваться как отдельная нозологическая единица. Необходимы даль-

---

нейшие исследования ХНМК и выделение определённых синдромов, ассоциированных с ФР и клиническими проявлениями (например, КН у пациентов с гипертонической болезнью, депрессивный синдром у пациентов с мерцательной аритмией и др.). В каждой такой клинической ситуации следует изучить патогенез и подобрать эффективную терапию и методы профилактики, исходя из механизмов, лежащих в основе выявляемых нарушений.



### Список литературы

1. *Гудкова В.В., Стаховская Л.В.* Хроническая недостаточность мозгового кровообращения // *Справочник поликлинического врача.* 2004. № 5. С. 47–51.
2. *Дамулин И.В.* Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
3. *Дамулин И.В.* Лёгкие когнитивные нарушения сосудистого генеза. Методическое пособие. М., 2006. 39 с.
4. *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.* Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2005. С. 231–302.
5. *Захаров В.В.* Нарушения когнитивных функций как медико-социальная проблема // *Доктор.Ру.* 2006. № 5(30). С. 5.
6. *Захаров В.В., Громова Д.О.* Клиника, диагностика и лечение артериальной недостаточности головного мозга // *Русский медицинский журнал.* 2013. № 21(10). С. 499–503.
7. *Захаров В.В., Локшина А.Б.* Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // *Русский медицинский журнал.* 2009. № 17(20). С. 1325–1329.
8. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с.
9. *Краснов В.С.* Когнитивные функции и мозговой кровоток у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012.
10. *Мельникова Е.В., Шмонин А.А.* Нейропротекция при ишемии головного мозга // *Фарматека.* 2012. № 9(242). С. 36–42.
11. *Одинак М.М., Емелин А.Ю., Коваленко П.А.* и др. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога // *Военно-медицинский журнал.* 2009. № 330(4). С. 32–40.
12. *Скоромец А.А., Мельникова Е.В., Чурилова И.В., Шмонин А.А.* Многофакторная нейропротекция при ишемическом инсульте (клинико-экспериментальное исследование) // *Врач.* 2009. № 2. С. 26–30.
13. *Шмонин А.А.* Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин пре- и посткондиционирование. Германия: LAP Lambert Academic Publishing. 2012. 164 с.
14. *Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Власов Т.Д.* Эндогенная защита при ишемическом повреждении мозга // *Медлайн-экспресс.* 2011. № 1. С. 46–51.
15. *Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Чурилова И.В., Власов Т.Д.* Экспериментальное исследование нейропротективных свойств альфа-липовоевой кислоты и супероксиддисмутазы при ишемии мозга у крыс // *Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 2011. № 97(1). С. 65–71.
16. *Шнайдер Н.А.* Неврологические осложнения общей анестезии. 2-е издание. М.: Медика, 2009. 280 с.
17. *Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C.* et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment // *Cerebrovasc Dis.* 2013. Vol. 35, № 2. P. 146–154.
18. *Athilingam P., King K.B.* Heart and brain matters in heart failure: a literature review // *JNY State Nurses assoc.* 2007. Vol. 38, № 2. P. 13–19.
19. *Bremner J.D., Innis R.B., Southwick S.M.* et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157, № 7. P. 1120–1126.
20. *Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R.* et al. Hippocampal volume reduction in major depression // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157, № 1. P. 115–118.
21. *Clark L.A., Watson D.* Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications // *J. Abnorm. Psychol.* 1991. Vol. 100, № 3. P. 316–336.
22. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 // *Cerebrovasc Dis.* 2008. Vol. 25, № 5. P. 457–507.
23. *Hachinski V.C.* Vascular dementia: radical redefinition. In *Vascular dementia: ethiology, pathogenesis and clinical aspects* / L.A. Carlson, S.G. Gottfries, B. Winblad, editors. Basel ETC: S. Karger, 1994. P. 2–4.
24. *Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall Y.* Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly // *Lancet.* 1974. Vol. 2, № 7874. P. 207–210.
25. *Hamidi M., Drevets W.C., Price J.L.* Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes // *Biol. Psychiatry.* 2004. Vol. 55, № 6. P. 563–569.
26. *Lip G.Y., Bongiorno M.G., Dobreanu D.* et al. Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey // *Europace.* 2013. Vol. 15, № 10. P. 1526–1532.
27. *Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J.J., Wei J.* et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression // *Biol. Psychiatry.* 1999. Vol. 45, № 9. P. 1085–1098.
28. *Roman G.C., Sachdev P., Royall D.R.* et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia // *J. Neurol. Sci.* 2004. Vol. 226, № 1–2. P. 81–87.
29. *Secades J.J.* Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.* 2011. Vol. 52, № 2. P. 1–62.
30. *Sheline Y.I.* Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain // *Biol. Psychiatry.* 2003. Vol. 54, № 3. P. 338–352.
31. *Stahl S.M.* Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2008. 601 p.
32. *Turkkan A., Alkan T., Goren B.* et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury // *Acta Neurochir (Wien).* 2010. Vol. 152, № 6. P. 1033–1042.

УДК 616.89-008.452-099-083.98-085.27-085.21

ЛИЗОГУБ Н.В., ДОБРОСТОМАТ У.Н., КУРСОВ С.В., БЕЛАШКО С.А., ПАЩЕНКО О.Н.

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ И АНТИОКСИДАНТОВ НА СОСТОЯНИЕ СОЗНАНИЯ ПРИ ДЕЛИРИОЗНОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

**Резюме.** У 32 больных с делириозным синдромом, развившимся после операции на фоне острого панкреатита, прослежена динамика регрессии энцефалопатии под влиянием 2 схем лечения. Первая схема коррекции включала введение «больших» и «малых» транквилизаторов. При второй схеме лечения помимо транквилизаторов применялись магния сульфат, пиридоксин и натрия тиосульфат. Оценка функции сознания проведена при помощи шкалы тяжести продуктивных расстройств сознания. Применение магния сульфата, пиридоксина и натрия тиосульфата достоверно ускорило восстановление ясного сознания.

**Ключевые слова:** делириозный синдром, транквилизаторы, магния сульфат, пиридоксин, натрия тиосульфат.

### Введение

Осложнение течения основного заболевания делирием всегда связано с увеличением летальности, повышением стоимости лечения и более длительным пребыванием пациентов в стационаре. У пациентов с делирием на 25–30 % увеличивается продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии и на 30–40 % — в госпитале [1]. Формированию делирия способствует тяжелый стресс (в том числе травма, операция), лихорадка, эндогенная интоксикация, прекращение приема этанола [2–4]. Достаточно часто делирий развивается у пациентов мужского пола на фоне острой хирургической патологии органов брюшной полости. Панкреатит, перитонит, кишечная непроходимость, при которых имеет место увеличение активности протеолитических ферментов в крови, ассоциированы с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера для токсических веществ. Одновременно увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера для ионов натрия, которые в норме проходят через него плохо. Вслед за натрием в ткань мозга поступает вода. Нарушение метаболизма глюкозы в мозге, которое приводит к накоплению в клетках лактата и пирувата, увеличивает внутриклеточную осмолярность, и вода перемещается далее, в клетки. Таким образом, формируется отек-набухание головного мозга, при котором начинает страдать мозговая кровотоки и в ЦНС активируются процессы свободнорадикального окисления. Биохимический механизм формирования делирия включает избыточное высвобождение из нейронов возбуждающих медиаторов (глутамата, аспартата, дофамина) и угнетение высвобождения гамма-аминомасляной кислоты. Когнитивные функции при этом процессе грубо нарушаются, возникает длительное, стойкое возбуждение, продуктивная симптоматика. Традиционно и повсеместно для купирования делириозного синдрома применяются «малые» и «большие» транквилизаторы, однако время восстановления ясного сознания у

пациентов может быть весьма продолжительным. Первое введение нейролептиков порой обостряет делирий. Поэтому наряду с психотропными препаратами широко распространены методы лечения делирия, включающие введение витаминов, антигипоксантов, коррекцию водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния.

Мы выбрали для комплексной терапии делириозного синдрома применение сульфата магния, пиридоксина и натрия тиосульфата. Магния сульфат рассматривается как один из наиболее перспективных компонентов защиты мозга. Протективный эффект магнезии связывают со способностью блокировать NMDA-рецепторы возбуждающих аминокислот, благодаря чему ограничивается поступление ионов кальция внутрь нейронов и уменьшается интенсивность процессов перекисного окисления липидов клеточных мембран. Терапия магния сульфатом способствует снижению внутричерепного давления. Магнезию широко используют у больных с черепно-мозговой травмой, субарахноидальными кровоизлияниями, ишемическими инсультами, преэклампсией и эклампсией, гипоксическими поражениями ЦНС, церебральным параличом [9, 10]. Биодоступность магния увеличивается при его использовании в комплексе с пиридоксином [11]. Пиридоксин в организме превращается в пиридоксальфосфат, который участвует в синтезе нейромедиаторов: норадреналина, дофамина, глицина, ГАМК и серотонина. При этом он изменяет баланс указанных медиаторов в сторону преобладания тормозных медиаторов — ГАМК, глицина, а также серотонина. Таким образом, пиридоксин принимает участие в регуляции возбудимости ЦНС, а также активирует антиноцицептивную систему и усиливает действие анальгезирующих средств. По своей химической структуре он приближается к производным 3-оксипиридина, обладающим противогипоксическим и антиоксидантным эффектом [12, 13]. Тиосульфат натрия является детоксикационным и антиоксидантным средством, об-

ладающим свойствами сильного восстановителя, улучшающим функции клеток за счет увеличения содержания в них восстановленного глутатиона. Обладает противовоспалительным действием. Тиосульфат натрия с успехом используется при лечении токсических гепатитов, осложнений химиотерапии, применяется в качестве противовоспалительного средства при острых заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства, препятствует образованию кальцинатов [14, 15].

**Цель исследования.** Оценить эффект комбинированной терапии делириозного синдрома при острой хирургической абдоминальной патологии на основании динамики функции сознания пациентов под влиянием терапии только транквилизаторами и транквилизаторами с комплексом магнезии, пиридоксина и тиосульфата натрия.

## Материалы и методы

Исследование проведено у 32 больных с острой хирургической патологией. Все пациенты — мужчины, зависимые от этанола. Делирий развился в раннем послеоперационном периоде на фоне синдрома повышенного катаболизма и эндогенной интоксикации. Почва для развития делирия — острый панкреатит и прекращение приема этанола. Для купирования делирия 12 больных (контрольная группа) получали 3 раза в сутки инъекции сибазона по 2–4 мл 0,5% раствора и аминазин по 2 мл 2,5% раствора 2–3 раза в сутки. Еще у 20 пациентов (основная группа) помимо транквилизаторов применялись внутривенные инфузии 20 мл 25% раствора магния сульфата в составе глюкозо-калиево-инсулиновой смеси. На ней же вводили пиридоксин по 4 мл 5% раствора 1 раз в сутки. Кроме этого, больным 2 раза в сутки внутривенно медленно вводился натрия тиосульфат в дозе 20 мл 30% раствора. Для оценки тяжести продуктивных расстройств сознания использована шкала, предложенная В.В. Зверевым и А.П. Черемским (2008).

Шкала учитывает:

- 1) характер дезориентированности: во времени, в пространстве, в собственной личности;
- 2) характер нарушений восприятия: иллюзии, галлюцинации зрительные, галлюцинации слуховые, галлюцинации тактильные;
- 3) характер психомоторного возбуждения: ажитация, умеренное, выраженное или хаотичное;
- 4) наличие оглушения: умеренного.

Наличие каждого признака оценивается в 1 балл. Только для характеристики характера психомоторного возбуждения введена оценка от 1 до 4 баллов. В зависимости от суммы баллов диагностируют: пределирий (1–2 балла), делирий средней тяжести (3–5 баллов), тяжелый делирий (6–8 баллов), очень тяжелый делирий (9–12 баллов) [16].

## Результаты исследования и их обсуждение

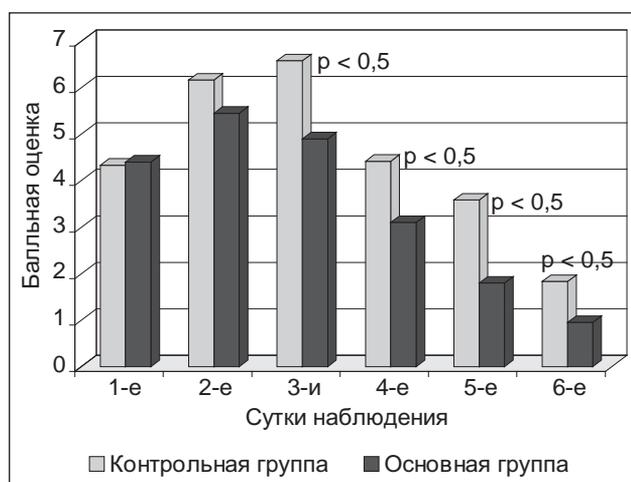
В 1-е сутки появления симптомов делирия средняя оценка тяжести продуктивного расстройства сознания составила у больных контрольной группы  $4,33 \pm 1,30$  балла, у пациентов основной группы —  $4,40 \pm 1,14$  балла ( $p = 0,88$ ). Несмотря на применение седативных психотропных средств, на 2-е сутки обнаружено усиление симптомати-

ки делирия в обеих группах наблюдения. Балльная оценка больных контрольной группы возросла до  $6,17 \pm 0,09$ . У пациентов основной группы нарастание симптоматики оказалось не таким выраженным. Оценка составила  $5,45 \pm 1,15$  балла. Однако достоверной разницы обнаружено не было ( $p = 0,086$ ). Динамика расстройств сознания отражена на рис. 1.

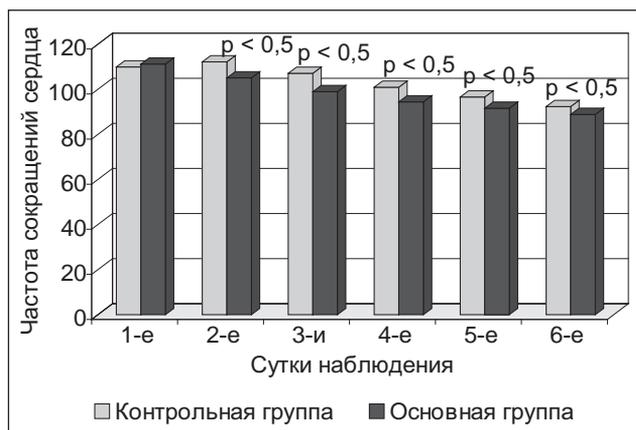
Существенная разница в состоянии больных появилась на 3-и сутки лечения делирия. Если у пациентов контрольной группы тяжесть продуктивной симптоматики продолжала нарастать и балльная оценка составила  $6,58 \pm 1,38$ , то у больных основной группы оценка снизилась до  $4,90 \pm 0,91$  балла. При сравнении показателей  $p = 0,00024$ . Достоверные отличия в дальнейшем сохранялись до конца исследования. То есть пациенты основной группы имели достоверно меньшую тяжесть продуктивной симптоматики. На 6-е сутки лечения делирия полное отсутствие симптомов энцефалопатии обнаружено только у 2 больных контрольной группы — 16,67%. В противовес этому, среди больных основной группы ясное сознание имелось у 8 пациентов — 40%. Таким образом, выявлены существенные преимущества схемы лечения делириозного синдрома, включающей комплекс магнезии, пиридоксина и тиосульфата натрия.

Учитывая, что развитию делирия всегда сопутствует гиперактивация симпатoadренальной системы, мы решили проследить за динамикой наиболее частого проявления нарушенных вегетативных функций при указанном синдроме — тахикардии [17]. Частоту сокращений сердца (ЧСС) у всех пациентов регистрировали в одно и то же время. При этом больным не назначались атропин и бета-адреноблокаторы. Динамика изменений ЧСС в процессе лечения отражена на рис. 2.

Тахикардия имела место у всех пациентов без исключения. В начале развития делирия отмечено повышение ЧСС у больных контрольной группы до  $109,92 \pm 7,34$  уд/мин. У пациентов основной группы ЧСС составила  $112,20 \pm 6,34$  уд/мин. При сравнении этих показателей достоверных различий не выявлено ( $p = 0,605$ ). Но уже на 2-е сутки отличия стали достоверными. У больных контрольной группы тахикардия продолжала нарастать, ЧСС



**Рисунок 1.** Динамика тяжести продуктивных расстройств сознания у пациентов контрольной и основной группы



**Рисунок 2. Динамика частоты сердечных сокращений (уд/мин) у пациентов контрольной и основной группы**

у них составила  $112,17 \pm 4,76$  уд/мин, тогда как в основной группе тахикардия регрессировала. Показатель ЧСС колебался в пределах  $105,05 \pm 6,60$  уд/мин,  $p = 0,0028$ . На 3-и сутки различия стали еще более выраженными. ЧСС в контрольной группе равнялась  $107,08 \pm 5,38$  уд/мин, а в основной —  $98,95 \pm 5,37$  уд/мин ( $p = 0,0003$ ). Наличие достоверной статистической разницы в дальнейшем сохранилось до конца исследования. Следовательно, терапия комплексом препаратов, включающих магнезию, пиридоксин и тиосульфат натрия, в условиях острой хирургической патологии с эндогенной интоксикацией способствовала более скорой нормализации функций вегетативной нервной системы.

## Вывод

Применение комплекса нейротропиков и антиоксидантов, включающего магния сульфат, пиридоксин и тиосульфат натрия, при терапии делириозного синдрома, возникшего на фоне эндогенной интоксикации, способствует ускорению восстановления ясного сознания и нормализации функций вегетативной нервной системы.

## Список литературы

- Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients / J.W.W. Thomason, A. Shintani, J.F. Peterson et al. // *Critical Care*. — 2005. — № 9. — P. 375-381.
- Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? / L.S. Rasmussen, J.T. O'Brien, J.H. Silverstein et al. // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. — 2005. — Vol. 49, № 9. — P. 1225-1231.
- Treatment of fever in neurosurgical patients / M. Cormio, G. Citerio, G. Portella et al. // *Minerva Anestesiologica*. — 2003. — Vol. 69, № 4. — P. 214-222.
- Сытинский И.А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.
- Marotta F. Failure of blood-brain barrier competence in the course of experimental acute pancreatitis / F. Marotta, D.H. Chui, Y. M. Liu, G. Barbi // *European Journal of Clinical Investigation*. — 1997. — Vol. 27, Suppl. 1. — P. 9.
- Yim A. Delirium Tremens in Emergency Medicine Treatment & Management [электронный ресурс] / A. Yim, B.E. Brenner // *Medscape Reference. Drugs, Conditions & Procedures*. — Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/791802-treatment>.
- Spies C.S. Alcohol Withdrawal in the Surgical Patient: Prevention and Treatment / C.S. Spies, H. Rommelspacher // *Anesthesia & Analgesia*. — 1999. — Vol. 88, № 4. — P. 946-954.
- Heymann A. Alcohol Withdrawal in the Surgical Patient: Prevention and Treatment / A. Heymann A.I. Nachtigall, A. Goldmann, C. Spies // *Surgical Intensive Care Medicine*. — 2010. — Issue 11. — P. 659-666.
- Sen A.P. Use of Magnesium in Traumatic Brain Injury / A.P. Sen, A. Gu-lati // *Neurotherapeutics*. — 2010. — Vol. 7, № 1. — P. 91-99.
- Bendure V. Magnesium Sulfate May Offer Protection From Cerebral Palsy // *Health*. — 2011, Feb 11.
- Торшин И.Ю. Механизмы антистрессорного и антидепрессивного действия магния и пиридоксина / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Е.И. Гусев // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2009. — № 11. — С. 107-110.
- Коваль И.В. Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И.В. Коваль, Н.В. Вдовенко, В.А. Козловский, В.П. Кутняк // *Спортивная медицина*. — 2008. — № 1. — С. 36-41.
- Карнаух А.И. Применение антиоксидантов в комплексной терапии травматических внутричерепных кровоизлияний // *Поленовские чтения*. — Санкт-Петербург, 2005. — С. 51.
- Cardioprotective Role of Sodium Thiosulfate on Chronic Heart Failure by Modulating Endogenous H2S Generation / U. Sen, T.P. Vacek, W.M. Hughes et al. // *Pharmacology*. — 2008. — Vol. 82. — P. 201-213.
- Канаян А.С. Влияние тиосульфата натрия на жизнеспособные отделы поджелудочной железы при экспериментальном панкреатите / А.С. Канаян, Н.А. Габриелян, Г.А. Геворкян // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 1983. — № 10. — С. 68-70.
- Зверев В.В. Клінічна оцінка тяжкості продуктивних розладів свідомості на прикладі алкогольного делірійного синдрому / В.В. Зверев, А.П. Черемський // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2008. — № 2(Д). — С. 123-124.
- Циммерман М., Ениг В., Вутке В. и др. Физиология человека: В 3 т. / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса; Пер. с англ. Н.Н. Алипова. — М.: Мир, 1996. — Т. 2. — С. 343-383.

Получено 20.05.11 □

## Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте

А.А. Спасов<sup>1</sup>, В.Ю. Федорчук<sup>1</sup>, Н.А. Гурова<sup>1</sup>, Н.И. Чепляева<sup>1,2</sup>, Е.В. Резников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, Россия

<sup>2</sup> НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, 400131, Волгоград, Россия

**Резюме:** Поиск и изучение соединений с нейропротекторной активностью остается актуальной проблемой. Известны преимущества и недостатки экспериментальных моделей глобальных и фокальных ишемий мозга. В настоящее время назрела необходимость уточнения выбора методики исследования. Цель настоящего исследования – предложить методологический подход для изучения нейропротекторной активности с комплексной оценкой биохимических, неврологических и морфометрических показателей. Модель эндovasкулярной окклюзии среднemозговой артерии с введением монофиламентного волокна предложена как наиболее адекватная, поскольку она является наиболее близкой по клинической картине ишемического инсульта у человека. В качестве биохимического маркера постишемических повреждений мозга рекомендовано определять нейронспецифическую енолазу (NSE) – общий маркер всех дифференцированных нейронов. При изучении неврологического дефицита предложены дополнительные тесты к шкале Гарсия (1995) балльной оценки показателей мышечного тонуса, двигательной активности, основных физиологических рефлексов, координации движения, чувствительности. Морфометрические исследования должны включать не только расчет зоны некроза мозга, но и степень асимметрии полушарий. Адекватность данного метода подтверждена на примере известного в клинической практике препарата с нейропротекторными свойствами – магния сульфата. Магния сульфат (90 мг/кг, внутривенно) снижал рост NSE на 67%, улучшал неврологическую симптоматику на 23,4%, способствовал снижению зоны некроза в 2 раза и степени отека мозга на 3,4%.

**Ключевые слова:** эндovasкулярная окклюзия среднemозговой артерии; нейропротекторы; неврологический дефицит; нейронспецифическая енолаза; магния сульфат.

**Библиографическое описание:** Спасов АА, Федорчук ВЮ, Гурова НА, Чепляева НИ, Резников ЕВ. Методологический подход для изучения нейропротекторной активности в эксперименте. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2014; 4: 39–45.

### METHODOLOGICAL APPROACH TO RESEARCHING NEUROPROTECTIVE ACTIVITY IN EXPERIMENT

A.A. Spasov<sup>1</sup>, V.U. Fedorchuk<sup>1</sup>, N.A. Gurova<sup>1</sup>, N.I. Cheplyaeva<sup>1,2</sup>, E.V. Reznikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russia

**Abstract:** Search and study of compounds with neuroprotective activity remains an important issue. Experimental models of global and focal cerebral ischemia have advantages and disadvantages. At present there is a need to clarify the choice of research methods. The purpose of the present study is to propose a methodological approach to researching neuroprotective activity with complex assessment of biochemical, neurological and morphometric parameters. In rat the middle cerebral artery occlusion model with an intraluminal nylon monofilament is considered to be a convenient and reliable model of human cerebral ischemia. Neuron-specific enolase (NSE) is a surrogate marker for the extent of brain damage after ischemic stroke. Plasma NSE levels correlate significantly with stroke size and can be recommended as biochemical parameter of early post-ischemic damage of brain in experimental models of ischemia. The model of middle cerebral artery endovasculature occlusion with intraluminal nylon monofilament is considered to be the most appropriate, because it is very similar to the clinical aspects of ischemic stroke in humans. Neuron specific enolase (NSE), which is a common marker of differentiated neurons, is recommended as a biochemical marker of post-ischemic brain damage. Certain additional tests when studying neurologic impairment were suggested to Garcia scale (1995) numerical score of muscle tonus, motion activity, basic physiological reflexes, motion coordination, sensitivity. Morphometric studies should comprise not only the evaluation of brain necrosis zone, but also the degree of hemispheric asymmetry. The appropriateness of this method is confirmed by the example of a well known medicine with neuroprotective properties - magnesium sulfate. Magnesium sulfate (90 mg / kg, iv) reduced the increase of NSE by 67%, improved neurological symptoms by 23.4%, contributed to reduce the necrosis zone twofold and reduced cerebral edema by 3.4%.

**Key words:** intraluminal middle cerebral artery occlusion model; neuroprotective agent; neurological deficit; neuron specific enolase; magnesium sulfate.

**Bibliographic description:** Spasov AA, Fedorchuk VU, Gurova NA, Cheplyaeva NI, Reznikov EV. Methodological approach to researching neuroprotective activity in experiment. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2014; 4: 39–45.

На сегодняшний день ишемический инсульт остается одной из основных причин летальности и стойкой утраты трудоспособности как в Российской Федерации, так и в большинстве экономически развитых стран мира [1, 2].

Для понимания конкретных факторов риска, изучения механизмов повреждения тканей головного мозга, неврологических нарушений и тестирования различных субстанций и лекарственных препаратов с нейропротекторной активностью известно большое

разнообразии экспериментальных моделей [2]. Модели ишемического повреждения головного мозга у животных можно разделить по объему ишемии (фокальная и глобальная), по ее обратимости (перманентная и ишемия с реперфузией), а также по способу индукции ишемии (эмболизация артерий, эндоваскулярная окклюзия, фототромбоз, перевязка или коагуляция артерии) [2, 3].

Модель глобальной ишемии позволяет оценить в основном выживаемость животных и уровень мозгового кровотока [4, 5]. Однако анализ неврологического дефицита и биохимических маркеров не столь специфичен из-за выраженного диффузного характера повреждения тканей головного мозга.

Предпочтительнее использовать модель ишемического повреждения головного мозга в области средней мозговой артерии (СМА), поскольку у человека она чаще всего подвержена атеросклеротическим изменениям и эмболиям. Данная группа экспериментальных моделей включает различные варианты окклюзии СМА: с ведением монофиламентного волокна [6, 7, 8], прямым хирургическим доступом [9], модель эмболического инсульта [10], фотохимический тромбоз [11], применение эндотелина-1 [4] и др.

Модель фокального ишемического повреждения, эквивалентная человеческому инсульту, должна отвечать определенным условиям. Во-первых, при моделировании повреждения головного мозга необходимо формировать значимое снижение кровотока в пораженной артерии для хорошей воспроизводимости большого очага некроза и отчетливых неврологических нарушений. Во-вторых, операция должна быть относительно простой и обладать наименьшей хирургической инвазивностью и травматичностью. И, наконец, иметь возможность изучения как ишемического, так и реперфузионного повреждения [2, 12].

Наиболее удовлетворяет данным критериям модель эндоваскулярной окклюзии СМА с введением монофиламентного волокна, которая близка по клинической картине к ишемическому инсульту человека. Впервые на крысах эндоваскулярная окклюзия СМА была воспроизведена в 1986 году Koizumi, в дальнейшем была модифицирована Longa (1989) и Belayev (1999) [6, 7, 8].

Целью настоящего исследования явилось описание методологического подхода для изучения нейротекторной активности новых соединений на примере известного в клинической практике препарата.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все исследования включали следующие этапы: 1) изготовление и подбор оптимального диаметра филамента для моделирования фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс; 2) проведение эндоваскулярной окклюзии левой средней мозговой артерии (ЛСМА) (Koizumi, 1986; Belayev, 1999); 3) оценка биохимических маркеров поврежде-

ния; 4) исследование неврологического дефицита у животных; 5) морфометрическое исследование.

На первом этапе, на основании рекомендаций, описанных в научной литературе [13] и экспериментальных данных был подобран монофиламент, отвечающий оптимальным характеристикам, изготовленный из стандартного шовного материала, для эндоваскулярной окклюзии ЛСМА. Считается, что наиболее подходящим шовным материалом для изготовления филаментов является полипропилен 4-0 фирмы *Ethicon, Inc.* США [14]. Для улучшения воспроизводимости результатов и предотвращения перфорации сосудов волокно покрывали силиконом. При этом форма дистального конца филамента не имеет значения. Для улучшения результатов эндоваскулярной окклюзии ЛСМА обязательно проводили измерение диаметра дистального конца филамента перед использованием (микроскоп бинокулярный ХС-402, «Партнер Про ООО» Россия). Оптимальный диаметр дистальных концов филаментов для эндоваскулярной окклюзии ЛСМА у крыс массой 200–250 г рекомендуют в диапазоне от 0,23 до 0,35 мм [13].

На втором этапе формировали обратимую ишемию в условиях наркоза (хлоралгидрат, 400 мг/кг, внутривенно) путем введения изготовленного монофиламента (рис. 1) [15] длиной 22 мм в наружную сонную артерию, оттуда через бифуркацию во внутреннюю сонную и с последующим перекрытием устья ЛСМА [12]. Продолжительность ишемии составила 60 мин. После чего нить извлекали и ушивали операционную рану.

В настоящее время для оценки функционального состояния мозга при повреждении нервной ткани известно большое разнообразие так называемых нейроспецифических белков (НСБ) — биологически активных молекул, специфичных для нервных тканей и выполняющих функции, характерные для нервной системы. Определение уровня НСБ способствует ранней диагностике, так как значимые изменения их концентрации часто происходят раньше,

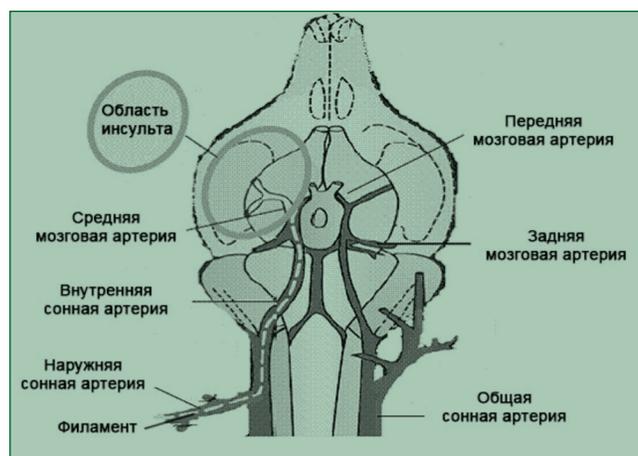


Рис. 1. Схема модели эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии [17]

чем те повреждения, которые можно выявить методами инструментального обследования. Кроме того, они позволяют проводить оценку прогноза течения и исхода заболевания, осуществлять мониторинг лечения. К НСБ относятся основной белок миелина (MBP), нейронспецифическая енолаза (NSE), белок S-100, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротропин-3 (NT3) и нейротропин-4/5 (NT4/5) и другие. Однако единственным известным в настоящее время общим маркером всех дифференцированных нейронов является нейронспецифическая енолаза. Повышение содержания этого фермента в плазме крови после окклюзии СМА наблюдается с 2 ч до 3 дней. Максимальные значения находятся в пределах от 6 до 12 часов [16, 17]. Поэтому мы посчитали целесообразным в наших исследованиях определять NSE и производить забор крови из подъязычной артерии для оценки активности фермента через 6 часов после окклюзии СМА.

Уровень NSE определяли в сыворотке крови иммуноферментным «сэндвич методом» при помощи коммерческого набора Rat neuron-specific Enolase (NSE) Elisa Kit фирмы CUSABIO (Китай). Исследование проводили на универсальном микропланшетном ридере ELX 800 производства фирмы Bio-Tek Instruments, Inc (США). Содержание NSE выражали в нг/мл плазмы.

Через 24 часа после операции оценивали неврологические расстройства у крыс по шкале Гарсия (1995) с использованием дополнительных тестов с учетом следующих показателей: мышечный тонус, двигательную активность, основные физиологические рефлексы, координацию движения, чувствительность [18] (табл. 1). Для анализа неврологических нарушений использовали балльную оценку различий показателей на стороне повреждения и контрлатерально по каждому тесту: 3 балла – норма, 2 балла – незначительное нарушение симметричности,

1–0 балла – выраженные нарушения или отсутствие движения. Тестирование проводилось до и через 24 часа после операции. За конечный результат принимали средний балл за все тесты.

На последнем этапе проводили визуализацию зоны повреждения и выраженность отека мозга методом окрашивания 2,3,5-трифенилтетразолием хлоридом (ТТС) (SIGMA, США). Поперечные срезы головного мозга толщиной 2 мм готовили с помощью матрицы Alto, США (рис. 2). Затем инкубировали в 1% растворе трифенилтетразолия хлорида при  $t=37,0^{\circ}\text{C}$  в течение 5 минут. Анализировали 5 срезов мозга, получаемых во фронтальной плоскости. Затем с помощью фотоаппарата Canon (China) получали цифровые фотографии передней и задней поверхности срезов, на которой измеряли S зоны некроза. Процент зоны повреждения вычисляли по отношению S всего среза к S инфаркта. Расчет степени отека мозга выполняли по асимметрии полушарий, которая выражалась в отношении площади поврежденного полушария (левого) к площади правого фронтального среза мозга. Расчет площадей осуществляли на компьютере с помощью бесплатного графического редактора для обработки и анализа изображений программы Image J, США (imagej.ru).

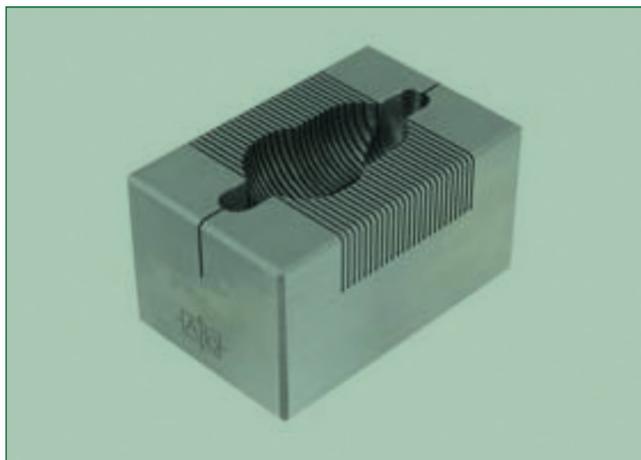
Апробация метода была выполнена на 40 белых неинбредных крысах массой 220–240 г, содержащихся в условиях вивария (температура 22–24 °С), с естественным световым режимом на стандартной диете (ГОСТ Р 50258-92). На момент проведения исследований животные были здоровыми, без изменений поведения, аппетита, режима сна и бодрствования (ООО «Питомник РАМНТ», ветеринарное свидетельство 250 № 0469483 от 16.02.14).

Животные были разделены на 4 группы: 1 – «интактные» (n=10) – животные без оперативного вмешательства; 2 – «ложнооперированные» (n=10) – животным проводился весь комплекс операций, кроме

Таблица 1

### ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА

Показатели	Неврологические симптомы	Источник
Рефлексы	Реакция на звук Роговичный рефлекс Реакция на свет Болевая реакция Хватальный рефлекс	[19]
Двигательная активность	Симметричность движения конечностей Симметричность вытягивания передних лап Спонтанная двигательная активность	[18]
Мышечный тонус	Движение по вертикали забирается по стенке проволочной клетки)	[18]
	Отдергивание передних лапок Подъем груза передними лапами Тест на мышечную координацию (сцепление)	[19]
Координация движения	Удержание на горизонтальной перекладине	[20]
Чувствительность	Реакция на прикосновение	[18]



**Рис. 2.** Матрица из нержавеющей стали для приготовления поперечных срезов головного мозга толщиной 1 мм у крыс весом 175–300 г. (Alto, США, Roboz Surgical Instrument Company, Inc.)

окклюзии ЛСМА; 3 – «контроль-ишемия/реперфузия (ИР)» (n=10) – животным с эндоваскулярной окклюзией ЛСМА внутривенно вводили физиологический раствор за 30 минут до ишемии; 4 – «ИР + магния сульфат» (n=10) – животным с эндоваскулярной окклюзией ЛСМА внутривенно вводили магния сульфат (Фармстандарт ООО, Россия) за 30 минут до ишемии (в дозе 90 мг/кг) [21].

Все статистические расчеты проводили с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0, фирмы StatSoft, Inc. (США). Проводили попарное сравнение выборок с использованием U-критерия Манна–Уитни. Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне  $p < 0,05$ .

Исследование проводили в соответствии с требованиями ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и «Правил лабораторной практики», утвержденных приказом Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 № 708н, с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [22]. Все эксперименты были одобрены Этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета (протокол № 126-2011 от 15 февраля 2013 года).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех животных с окклюзией ЛСМА через 24 часа формировался ишемический инсульт, что было подтверждено ростом уровня NSE в сыворотке крови, возникшими неврологическими нарушениями, а также морфометрическими изменениями.

NSE – внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани). При заболеваниях, сопряженных с непосредственным во-

влечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в спинномозговой жидкости, сыворотке крови или в тканях мозга дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера. NSE может повышаться и при различных неврологических процессах (эпилепсия, субарахноидальное кровоизлияние черепномозговой травме и др.). Он является нейронспецифическим маркером постишемических повреждений мозга.

Результаты лабораторной оценки NSE представлены в таблице 2. В качестве референтного значения концентрации фермента NSE использовали показатель группы интактных животных, который сопоставим с данными литературы [23] и составил 0,34 нг/мл. У контрольных животных с ишемией мозга наблюдали значительный в 4,03 раза рост уровня биомаркера по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ). В группах животных, которым профилактически однократно внутривенно вводили магния сульфат в дозе 90 мг/кг, было выявлено статистически достоверное ограничение роста концентрации фермента в сыворотке крови по сравнению с животными контрольной группы в 1,67 раза. Статистически незначимое повышение концентрации NSE у ложнооперированных животных в сыворотке крови по сравнению с интактными вероятно связано с незначительным и обратимым повреждением нейронов вследствие воздействия наркоза [24].

Оценка неврологических нарушений включала в себя параметры моторных функций и чувствительности. Однако в процессе исследования нами было выявлено, что некоторые тесты шкалы Гарсия не всегда полно отражали картину нарушений. Поскольку иногда животные во всех группах отказывались от выполнения теста из-за угнетенного состояния. Поэтому совместно с оценкой неврологического дефицита по шкале Гарсия были выполнены дополнительные тесты.

При тестировании по шкале Гарсия до операции все животные набрали необходимый максимальный средний балл. Через сутки после операции при повторном тестировании наблюдали нарушение двигательной активности, координации движения, чувствительности, мышечного тонуса и некоторых рефлексов у животных с окклюзией ЛСМА. У крыс контрольной группы с ишемией выявлены выраженные нарушения. Средний показатель неврологического дефицита составил  $1,71 \pm 0,09$  балла, что статистически значимо ниже в 1,4 раза по отношению к животным без патологии. В группе животных, получавших магния сульфат, наблюдали улучшения неврологической симптоматики и по балльной оценке ( $2,11 \pm 0,08$ ), которые статистически значимо отличались от контрольных животных с ишемией на 23,4% (табл. 3).

При проведении морфометрических исследований были выявлены различия в размерах зон некро-

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ СУЛЬФАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ В/В ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 90 МГ/КГ ЗА 30 МИНУТ ДО ИШЕМИИ НА УРОВЕНЬ НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ТРАНЗИТОРНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЛСМА ( $M \pm m$ )**

№	Группа	n	Нейронспецифическая енолаза через 6 ч. после окклюзии (NSE), нг/мл
1.	Интактные	3	0,34±0,16
2.	Ложнооперированные	8	0,78±0,22
3.	Контроль-ишемия/реперфузия	6	1,37±0,15*
4.	Ишемия/реперфузия + магния сульфат	8	0,82±0,20#

Различия статистически значимы ( $P < 0,05$ ) по отношению к группе: \* - ложнооперированных, интактных; # - «контроль-ишемия/реперфузия».

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ СУЛЬФАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ В/В ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 90 МГ/КГ ЗА 30 МИНУТ ДО ИШЕМИИ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ КРЫС С ТРАНЗИТОРНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЛСМА. СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ( $M \pm m$ )**

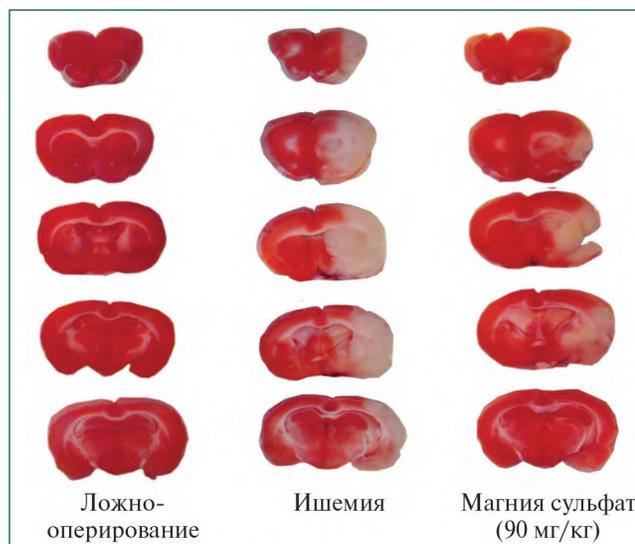
№	Группа	n	Показатель, баллы
1.	Интактные	5	2,47±0,13
2.	Ложнооперированные	5	2,47±0,13
3.	Контроль-ишемия/реперфузия	12	1,71±0,09*
4.	Ишемия/реперфузия + магния сульфат	10	2,11±0,08*#

Различия статистически значимы ( $P < 0,05$ ) по отношению к группе: \* - ложнооперированных, интактных; # - «контроль-ишемия/реперфузия».

за и степени отека мозга у животных с окклюзией ЛСМА, получавших и не получавших магния сульфат. У животных контрольной группы с ишемией зона некроза составила  $19,07 \pm 2,04$  от общей площади всех срезов. Магния сульфат при профилактическом однократном внутривенном введении в дозе 90 мг/кг способствовал ограничению зоны ишемического повреждения головного мозга, которая составила 10,13% и была меньше в 1,9 раза чем у контрольных животных с окклюзией ЛСМА ( $p < 0,05$ ) (рис. 3; табл. 4).

В условиях отсутствия ишемического повреждения головного мозга у интактных животных полушария имели одинаковый размер и коэффициент асимметрии, равный 1. При появлении очага ишемического повреждения происходило увеличение размера левого полушария за счет отека мозга, и наблюдался рост данного коэффициент. Наиболее выраженную асимметрию полушарий наблюдали у контрольной группы животных с окклюзией ЛСМА, коэффициент составил  $1,18 \pm 0,02$  (рис. 4; табл. 4.). В группе «ишемия+магния сульфат» было выявлено снижение коэффициента асимметрии по отношению к контрольным животным на 3,4%.

Таким образом, на модели фокальной обратимой ишемии тестируемый препарат магния сульфата при профилактическом однократном внутривенном введении в дозе 90 мг/кг ограничивал рост NSE, улучшал неврологическую симптоматику, способствовал снижению зоны некроза и степени отека мозга. Из-



**Рис. 3.** Размеры повреждения головного мозга при окрашивании ТТС через 24 часа после окклюзии ЛСМА

вестен многофункциональный механизм действия магния сульфата. Он обладает свойствами антагониста кальция, а так же блокатора потенциалзависимых NMDA- каналов [1, 25] и относится к первичным нейропротекторам. Кроме того, магний способствует снижению окислительного стресса, системной иммуновоспалительной реакции, уменьшению тромбогенного потенциала сосудистой стенки и экспрессии молекул межклеточной адгезии [26, 27].

### ВЛИЯНИЕ МАГНИЯ СУЛЬФАТА ПРИ ОДНОКРАТНОМ В/В ВВЕДЕНИИ В ДОЗЕ 90 МГ/КГ ЗА 30 МИНУТ ДО ИШЕМИИ НА ОБЪЕМ ЗОНЫ НЕКРОЗА И ОЦЕНКА КОЭФФИЦИЕНТА СИММЕТРИИ У КРЫС С ТРАНЗИТОРНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ЛСМА ( $M \pm m$ )

№	Группа	n	Зона некроза, $\Delta\%$	Коэффициент симметрии (у.е.)
1.	Интактные	10	0,00 $\pm$ 0,00	1,00 $\pm$ 0,00
2.	Ложнооперированные	10	0,00 $\pm$ 0,00	1,00 $\pm$ 0,00
3.	Контроль-ишемия/реперфузия	11	19,07 $\pm$ 2,04*	1,18 $\pm$ 0,02*
4.	Ишемия/реперфузия + магния сульфат	9	10,13 $\pm$ 2,58*#	1,14 $\pm$ 0,01*

Различия статистически значимы ( $P < 0,05$ ) по отношению к группе: \* - ложнооперированных, интактных; # - «контроль-ишемия/реперфузия».

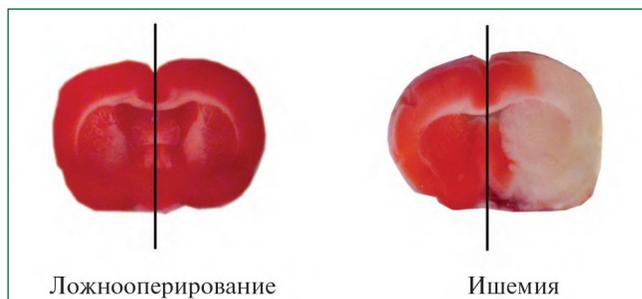


Рис. 4. Отек головного мозга при окрашивании ТТС через 24 часа после окклюзии ЛСМА

### ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований было показано, что магния сульфат на модели 60-минутной ишемии с последующей 24-часовой реперфузией оказал первичное нейропротекторное действие.

Предложенный нами методологический подход, включающий в себя совокупность оценки зоны некроза, отека мозга, неврологических нарушений и уровня нейронспецифической енолазы, может быть применен для изучения новых лекарственных соединений, обладающих нейропротекторными свойствами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Камчатнов ПР. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.Ру 2013; 5(83): 7–12.
2. Sicard KM, Fisher M. Animal models of focal brain ischemia. Exp Transl Stroke Med. 2009; 1(7): 1–6.
3. Щербак НС, Галагудза ММ. Экспериментальные модели ишемического инсульта. Трансляционная медицина 2011; (3): 39–46.
4. Тюренков ИН, Багметова МН, Епишина ВВ. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пирацетама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных. Экспериментальная и клиническая фармакология 2007; 70(2): 24–9.
5. Мирзоян РС, Ганшина ТС, Масленников ДВ, Турилова АИ, Авдюнина НИ, Пятин БМ. Производное адамантана усиливает кровоснабжение ишемизированного мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология 2012; 75(6): 27–30.
6. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, et al. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. Jpn. J. Stroke 1986; (8): 1–8.
7. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989; 20(1): 84–91.
8. Belayev L, Busto R, Zhao W, Clemens JA, Ginsberg MD. Effect of delayed albumin hemodilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats. J Neurosurg. 1997; 87(4): 595–601.
9. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischemia in the rat. I. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1981; (1): 53–60.
10. Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG, Jiang Q, Ewing JR. A rat model of focal embolic cerebral ischemia. Brain Res. 1997; 766(1–2): 83–92.
11. Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. Ann. Neurol. 1985; 17(5): 497–504.
12. Коржевский ДЕ, Кирик ОВ, Байса АЕ, Власов ТД. Моделирование одностороннего ишемического повреждения нейронов стриатума с помощью непродолжительной окклюзии средней мозговой артерии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2009; 147(2): 217–19.
13. Коржевский ДЕ, Кирик ОВ, Сухорукова ЕГ, Власов ТД. Структурная организация микроглиоцитов стриатума после транзиторной фокальной ишемии. Морфология 2012; 141(2): 28–32.

### REFERENCES

1. Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Ischemic stroke. State of the problem. Doctor.Ru 2013; 5(83): 7–12 (in Russian).
2. Sicard KM, Fisher M. Animal models of focal brain ischemia. Exp Transl Stroke Med. 2009; 1(7): 1–6.
3. Scherbak NS, Galagudza MM. Experimental models of ischemic stroke. Translyatsionnaya meditsina 2011; (3): 39–46 (in Russian).
4. Tyurenkov IN, Bagmetova MN, Epishina VV. Comparative characteristics of neuroprotective action of phenotropil and piracetam in ischemia of the brain in laboratory animals. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2007; 70(2): 24–9 (in Russian).
5. Mirzoyan RS, Ganshina TS, Maslennikov DV, Turilova AI, Avdyunina NI, Pyatin BM. Adamantane derivatives increases blood flow to the ischemic brain. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2012; 75(6): 27–30 (in Russian).
6. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T, et al. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. Jpn. J. Stroke 1986; (8): 1–8.
7. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke 1989; 20(1): 84–91.
8. Belayev L, Busto R, Zhao W, Clemens JA, Ginsberg MD. Effect of delayed albumin hemodilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats. J Neurosurg. 1997; 87(4): 595–601.
9. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischemia in the rat. I. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1981; (1): 53–60.
10. Zhang RL, Chopp M, Zhang ZG, Jiang Q, Ewing JR. A rat model of focal embolic cerebral ischemia. Brain Res. 1997; 766(1–2): 83–92.
11. Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. Ann. Neurol. 1985; 17(5): 497–504.
12. Korzhevsky DE, Kirik OV, Baysa AE, Vlasov TD. Simulation of unilateral ischemic neuronal damage in the striatum using a short middle cerebral artery occlusion. Bulletin eksperimentalnoy biologii i meditsiny 2009; 147(2): 217–19 (in Russian).
13. Korzhevsky DE, Kirik OV, Suhorukova EG, Vlasov TD. Structural organization of striatum microglyocysts then transient focal ischemia. Morfologia 2012; 141(2): 28–32 (in Russian).

14. Kuge Y, Minematsu K, Yamaguchi T, Miyake Y. Nylon monofilament for intraluminal middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1995; 26(9): 1655–7
15. Wang-Fischer Y. Manual of stroke models in rats. Boca Raton: Taylor & Francis group; 2009.
16. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993; 623(1): 77–82.
17. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(4): 213–9.
18. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke* 1995; 26(4): 627–34.
19. Гацура ВВ. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина; 1974.
20. Воронина ТА, Гузеватых ЛС. Методические рекомендации по изучению анальгетической активности лекарственных средств. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. С. 212–13.
21. Yang Y, Li Q, Ahmad F, Shuaib A. Survival and histological evaluation of therapeutic window of post-ischemia treatment with magnesium sulfate in embolic stroke model of rat. *Neurosci Lett.* 2000; 285(2): 119–22.
22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. *Official Journal L 276*, 20.10.2010 p. 33–79. (revising Directive 86/609/EEC)
23. Семененко АИ, Кондрацкий БА, Кобеляцкий ЮЮ. Влияние инфузионных растворов на динамику активности нейрон-специфической енолазы и белка S 100 у крыс в условиях острого нарушения мозгового кровообращения. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2013; (4): 38–41.
24. Кашуро ВА, Батоцыренова ЕГ, Елаева НЛ, Савенко ЮН, Лапина НВ, Аксенов ВВ. Динамика содержания нейротрофических факторов головного мозга при экспериментальной коме у крыс. *Казанский медицинский журнал* 2013; (5): 695–99.
25. Петров ВИ, Пономарев ЭА, Маскин СС, Стрепетов НН. Влияние фармакологической нейропотекции на степень повреждения головного мозга при ишемии-реперфузии в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2011; 74(8): 13–16.
26. Спасов АА, Желтова АА, Харитоновна МВ. Магний и окислительный стресс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2012; 98(7): 915–23.
27. Спасов АА, Харитоновна МВ, Иежица ИН, Желтова АА, Тюренокв ИН, Гурова НА. Функциональные резервы сердца в условиях алиментарного дефицита магния. *Кардиология* 2012; 52(10): 39–44.
14. Kuge Y, Minematsu K, Yamaguchi T, Miyake Y. Nylon monofilament for intraluminal middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 1995; 26(9): 1655–7
15. Wang-Fischer Y. Manual of stroke models in rats. Boca Raton: Taylor & Francis group; 2009.
16. Barone FC, Clark RK, Price WJ, White RF, Feuerstein GZ, Storer BL, et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993; 623(1): 77–82.
17. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(4): 213–9.
18. Garcia JH, Wagner S, Liu KF, Hu XJ. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats. Statistical validation. *Stroke* 1995; 26(4): 627–34.
19. Gatsura VV. Methods of primary pharmacological studies of biologically active substances. Moscow: Meditsina; 1974 (in Russian).
20. Voronina TA, Guzevatyh LS. Guidelines for the study of the analgesic activity of medicines. In: Mironov AN, ed. Guidelines for preclinical trials of medicines. Moscow: Grif i K; 2012. P. 212–13 (in Russian).
21. Yang Y, Li Q, Ahmad F, Shuaib A. Survival and histological evaluation of therapeutic window of post-ischemia treatment with magnesium sulfate in embolic stroke model of rat. *Neurosci Lett.* 2000; 285(2): 119–22.
22. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010. *Official Journal L 276*, 20.10.2010 p. 33–79. (revising Directive 86/609/EEC)
23. Semenenko AI, Kondratsky BA, Kobelyatsky YuYu. Effect of infusion solutions on the dynamics of the activity of neuron-specific enolase and protein S 100 rats in conditions of acute stroke. *Chelovek i ego zdorovie* 2013; 4: 38–41 (in Russian).
24. Kashuro VA, Batotsyrenova EG, Elaeva NL, Savenko YuN, Lapina NV, Ak-senov VV. Dynamics of neurotrophic factors brain in experimental coma in rats. *Kazansky meditsinsky zhurnal* 2013; (5): 695–99 (in Russian).
25. Petrov VI, Ponomarev EA, Maskin SS, Strepetov NN. Effect of pharmacological neyropoteksii the degree of brain damage in ischemia-reperfusion injury in the experiment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* 2011; 74(8): 13–16 (in Russian).
26. Spasov AA, Zheltova AA, Haritonova MV. Magnesium and oxidative stress. *Rossiysky fiziologichesky zhurnal imeni I.M. Sechenova* 2012; 98(7): 915–23 (in Russian).
27. Spasov AA, Haritonova MV, Iezhitsa IN, Zheltova AA, Tyurenkov IN, Gurova NA. Functional reserve of the heart in terms of nutritional magnesium deficiency. *Kardiologiya* 2012; 52(10): 39–44 (in Russian).

**ОБ АВТОРАХ:**

Волгоградский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Спасов Александр Алексеевич. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук.

Федорчук Варвара Юрьевна. Аспирант кафедры фармакологии.

Гурова Наталья Алексеевна. Старший преподаватель, канд. мед. наук.

Резников Евгений Владимирович. Врач-интерн, соискатель кафедры фармакологии.

НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета. Российская Федерация, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

Чепляева Наталья Ивановна. Научный сотрудник лаборатории антиоксидантных средств, канд. мед. наук.

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:**

Спасов Александр Алексеевич; [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru).

Статья поступила 20.10.2014 г.

**AUTHORS:**

Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.

Spasov AA. Head of the Department of Pharmacology. Doctor of Medical Sciences.

Fedorchuk VYu. Graduate student of the Department of Pharmacology.

Gurova NA. Senior lecturer. Candidate of Medical Sciences.

Reznikov EV. Doctor-intern, applicant for the Department of Pharmacology.

Institute of Pharmacology of Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation.

Cheplyaeva NI. Researcher of the Laboratory of antioxidant agents. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 30.10.2014 г.

# Нейропротекция при хронической недостаточности мозгового кровообращения

Е.В. Мельникова<sup>1</sup>, А.В. Поздняков<sup>2</sup>,  
А.А. Скоромец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра неврологии и клиники

<sup>2</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедздрава, Санкт-Петербург

Лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК) является сложной задачей для неврологов и терапевтов. Это патологическое состояние требует комплексного подхода к диагностике и лечению, назначению лекарственных средств, влияющих на различные звенья патогенеза дисциркуляторной энцефалопатии – артериальную гипертензию, гипоперфузию мозговой ткани, нейродегенеративный процесс.

Проблеме нарушений мозгового кровообращения посвящается огромное количество научных публикаций, отражающих значительную динамику представлений о патогенезе расстройств мозгового кровообращения, различное отношение к тактике и стратегии профилактики, диагностики, лечения данной группы заболеваний. По-прежнему сложной и спорной остаётся проблема защиты клеток мозга от повреждающих воздействий при хронической недостаточности мозгового кровообращения. Современные неинвазивные методы оценки кровотока и метаболизма в тканях головного мозга могут оказать существенную помощь в оценке степени повреждения при хронических церебральных дисциркуляторных расстройствах.

Подбор наиболее эффективных средств нейропротективного действия с учётом сложного многокомпонентного патогенеза может существенно улучшить качество жизни пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

Были проведены следующие исследования:

1. Исследование метаболических и перфузионных изменений головного мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения с применением современных нейровизуализационных методов.
2. Открытое несравнительное исследование эффективности церебролизина при хронической недостаточности мозгового кровообращения.

## Материалы и методы

В исследовании с использованием нейровизуализационных методов приняли участие 10 пациентов с гипертонической энцефалопатией, 3 па-

циента с мультифокальной деменцией и 3 пациента с болезнью Бинсвангера.

В исследовании применяли нейровизуализационные методы определения изменений кровотока и метаболизма головного мозга. Производили определение регионального мозгового кровообращения с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и концентрации различных метаболитов при протонной магнитно-резонансной спектроскопии (<sup>1</sup>H МРС).

Перфузию головного мозга исследовали с радиофармпрепаратом (РФП) <sup>99m</sup>Tc – гексаметилпропиленаминоксимом (ГМПАО) («Ceretek» фирмы Amersham Ltd) и выражали в мл крови/мин/100 г ткани головного мозга. Данные перфузии ГМ оценивали, выбирая ЗИ в проекции серого вещества, согласно стереотаксическому атласу.

Магнитно-резонансную томографию и <sup>1</sup>H МРС головного мозга пациентам выполняли за время одного исследования на аппарате Magnetom Vision 1,5T (фирма Сименс). Для изучения изменения концентраций метаболитов основной методикой исследования головного мозга пациентов была многовоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия (1H МРС) с временем релаксации TE = 135, которую выполняли в зоне интереса на высокопольном аппарате (1,5 Тл, Magnetom Vision) после получения стандартных изображений головного мозга. Расчёт абсолютных концентраций метаболитов производили с учётом концентрации воды, как внутреннего стандарта, которую определяли в «объёме исследования». Фиксировали основные спектры инозитола (Ins), холина (Cho), креатина/фосфокреатина (Cr), глутамина/глутамата (Glx/Glx1), N-ацетиласпартата (NAA), гаммааминобутилата (GABA), липидов (Lipid), лактата (Lactat). Основные метаболиты, определяющие степень обменных процессов в зоне ишемического очага, по данным 1H МРС, следующие: N – ацетиласпартат – нейромедиатор, инозитол – биологическая роль связана с обменом фосфолипидов, холин – регулирует жировой обмен, играет основную роль в проведении нервных импульсов, креатин – характеризует энергетическое состояние клетки.

В исследовании эффективности церебролизина приняли участие 35 пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Основные характеристики включения в исследование:

- 1) документированный диагноз (в т. ч. с последствиями ОНМК);
- 2) пациенты обоёго пола в возрасте от 55 до 80 лет;
- 3) письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- 4) оценка по шкале MMSE 25–15 баллов.

В исследования не включались пациенты в тяжёлом состоянии, затрудняющем оценку клинической эффективности препарата; с гиперчувствительностью к исследуемым препаратам; при наличии серьёзной сопутствующей патологии, затрудняющей интерпретацию результатов лечения.

До начала терапии осуществлялся сбор анамнеза, оценка наличия и выраженности клинических симптомов заболевания, физикальное, и лабораторное обследование. Оценивались следующие анамнестические данные: гипертоническая болезнь, перенесённые ОНМК, транзиторные ишемические атаки, инфаркты миокарда, наличие гиперхолестеринемии, наличие сахарного диабета, наличие нарушений сердечного ритма.

Для выявления степени когнитивного дефицита применяли шкалу минимального когнитивного дефицита – Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein MF et al., 1975), батарею тестов лобной дисфункции (FAB, Appollonio I et al., 2005), шкалу де-

Таблица 1. Характеристика изменений концентраций метаболитов у больных с ХНМК

Форма заболевания	1H MPC					
	NAA	Cr	Cho	Ins	Lipid	Lactat
Хроническая гипертоническая энцефалопатия	14,4 ± 1,2	14,8 ± 0,6	17,8 ± 1,1	12,1 ± 1,1	0	0
Мультифокальная деменция	11,5 ± 1,7	11,3 ± 1,5	16,8 ± 1,5	5,8 ± 1,1	36,5 ± 1,5	0
Болезнь Бинсвангера (лейкоарайозис)	13,1 ± 1,5	15,1 ± 1,1	22,1 ± 1,2	6,1 ± 1,1	0	0

менции Маттиса (Mattis S., 1988), тест рисования часов (Friedman PJ., 1991), Бостонский тест называния (Tallerg TU, 2005) – до и после курса терапии.

Курс терапии включал 20 ежедневных внутривенных инфузий 20 мл церебролизина в 100 мл физиологического раствора. Все пациенты получали адекватную антигипертензивную и антиагрегантную терапию.

**Результаты и их обсуждение**

**Метаболические и перфузионные особенности головного мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения.** Характеристика изменений метаболитов обследованных больных представлена в таблице 1. Было отмечено снижение концентрации NAA при мультифокальной деменции; концентраций креатина, холина, увеличение концентрации холина и креатина, появление пика липидов при мультифокальной деменции. Концентрация инозитола повышалась при хронической энцефалопатии при артериальной гипертензии. При МРТ головного мозга в этой группе больных наряду с очаговыми изменениями нередко ви-

зуализировались постинсультные фокусы и небольшие кисты, расположенные в области базальных ядер, паравентрикулярно, на границе белого и серого вещества. Кроме того, у большинства пациентов выявлялись признаки гидроцефалии.

**При болезни Бинсвангера** (лейкоарайозис, прогрессирующая субкортикальная энцефалопатия, субкортикальная артериосклеротическая лейкоэнцефалопатия) изменения метаболизма происходили за счёт увеличения концентрации холина и креатина. Также было выявлено незначительное снижение концентрации N-ацетиласпартата. У всех пациентов при 1H MPC липидные фракции и концентрация инозитола не повышались. (рис. 1 А и Б).

*Клинический пример. Пациент С., 45 лет, поступил в клинику нервных болезней с жалобами на снижение памяти. Забывает числа, плохо ориентируется в пространстве и времени. Из анамнеза известно, что в течение нескольких месяцев перед госпитализацией было сильное нервное напряжение, сопровождавшееся неоднократными подъёмами артериального давления. Отмечено несколько случаев нарушения ориентации в пространстве. В последнее время стал забывать выключать газ и домашний адрес. По поводу случившегося случая обратился за медицинской помощью и был госпитализирован с диагнозом болезнь Бинсвангера.*

МР спектроскопия очагов сосудистой дегенерации в головном мозге показало лишь умеренное снижение концентрации NAA (рис. 1 В).

Мультифокальная деменция характеризовалась снижением концентрации N-ацетиласпартата только в очагах сосудистого генеза. Пик липидов регистрировался на фоне сохранения концентраций других метаболитов (рис. 2).

Хроническая гипертоническая энцефалопатия при лучевой диагностике (КТ и МРТ) характери-

Рис. 1. А и Б. Болезнь Бинсвангера. Т1 ВИ – инверсия восстановления. Определяются диффузные и очаговые изменения сигнала в конвекситальных отделах головного мозга и в перивентрикулярной области. В – спектрограмма одного из очагов сосудистых изменений. Определяются увеличенные пики холина и креатина относительно концентрации NAA

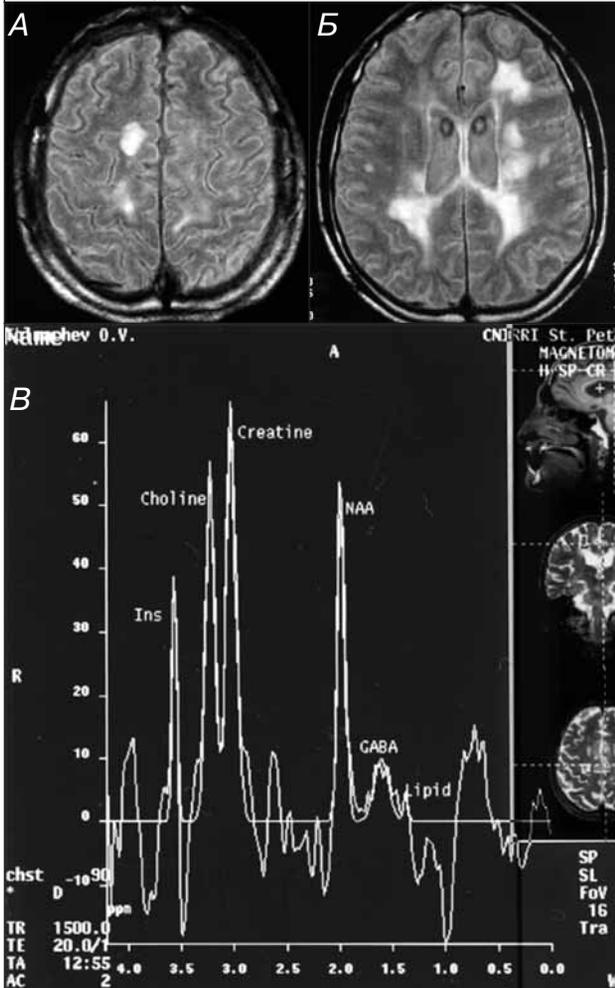


Рис. 2. Пациент с мультифокальной деменцией. На МР томограммах в правой лобной доле визуализируются небольших размеров очаги. MPC показывает пик липидов

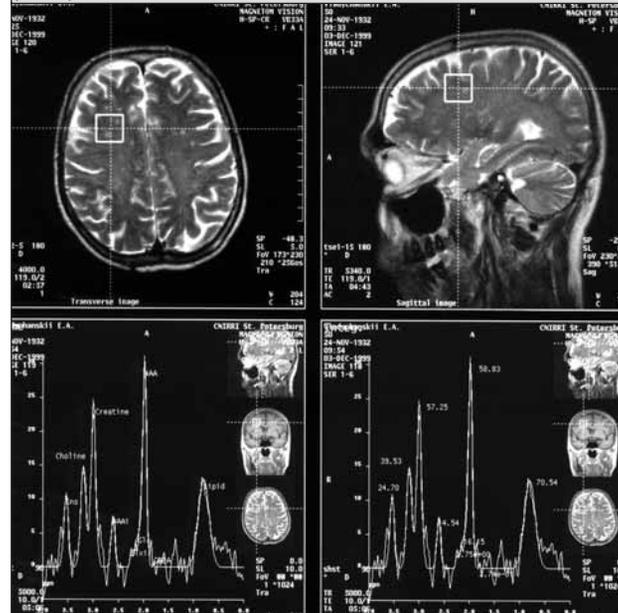
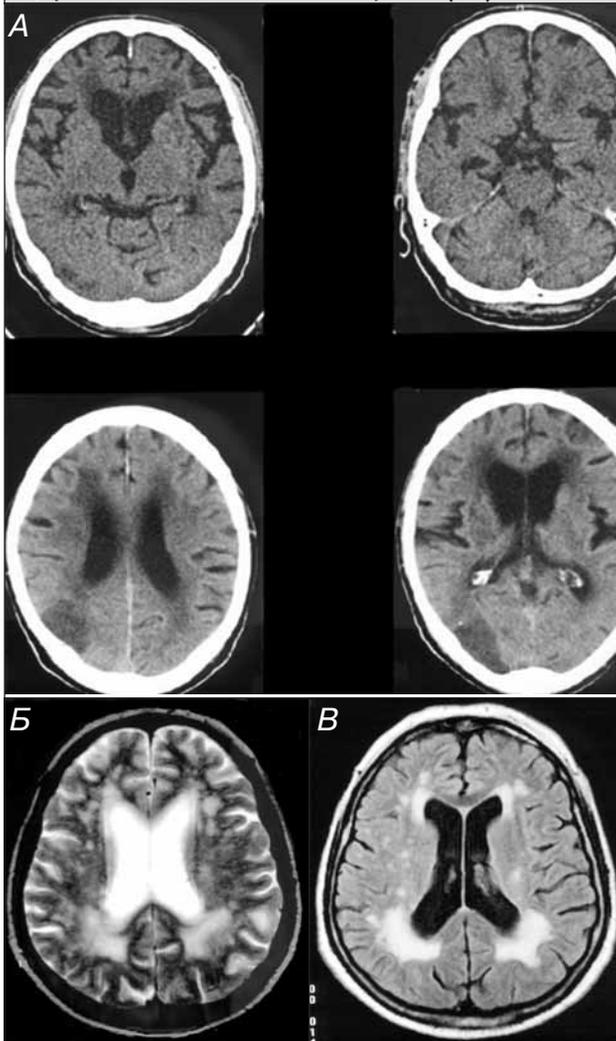


Рис. 3. Характерная картина изменений головного мозга при КТ (А) и МРТ (Б, В) пациента с гипертонической энцефалопатией. Визуализируются участки пониженной плотности с наличием ишемического инсульта в правой затылочной доле, видимого на серии компьютерных томограмм (А) и множество энцефалопатических очагов на МР томограммах (Б, В)



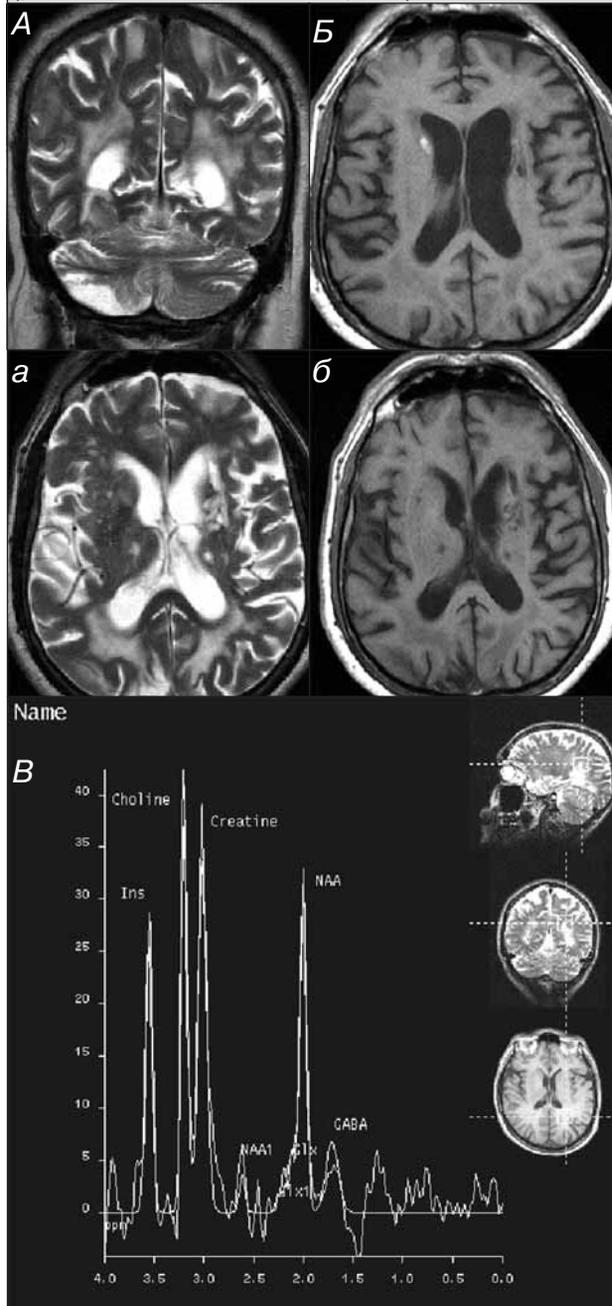
зуется наличием сосудистых очагов с локализацией их преимущественно у передних и задних рогов боковых желудочков. Как правило, выявляются небольшие постишемические кисты и очаги глиоза (рис. 3).

Изменения метаболизма у данной группы пациентов характеризовались увеличением концентраций инозитола и гаммааминобутила (рис. 4 А и Б).

Большинство больных с ХНМК были обследованы в период некоторой клинической декомпенсации. Это проявлялось или усугублением когнитивного дефицита и вызывало жалобы пациента, или неврологическими симптомами в виде нарастания псевдобульбарного синдрома, нарушением координации, появлением вестибулярных жалоб.

В том случае, если у пациентов выявлялся очаговый неврологический дефицит, он не носил стойкого характера. Эти симптомы исчезали как в первые сутки, так и спустя несколько дней. Надо учитывать, что данные изменения можно трактовать как транзиторные ишемические атаки на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения. Однако выявить изменения, характерные для преходящих нарушений мозгового кровообращения, очень трудно. Особого внимания заслуживали пациенты, оказавшиеся на исследовании в момент гипертонического криза. Чувствительность ОФЭКТ в выявлении нарушения перфузии в случае ХНМК не очень высока. Однако при обследовании пациен-

Рис. 4. А и Б – Гипертоническая энцефалопатия. При МРТ выявляются очаги различной интенсивности сигнала на T2 (а) и T1 ВИ (б). В – на спектрограмме определяется высокий пик инозитола и увеличение пика гаммааминобутила (GABA) (у заднего рога левого бокового желудочка)

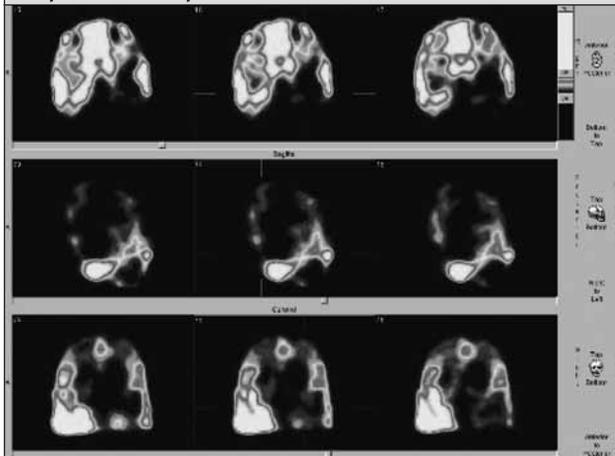


тов с гипертонией были получены результаты, позволившие подтвердить, что при энцефалопатии в момент развития гипертонического криза имеются изменения, сходные с таковыми при ОНМК. Отличительной чертой этой группы пациентов было достаточно быстрое восстановление кровотока после комплекса гипотензивной терапии (рис. 5).

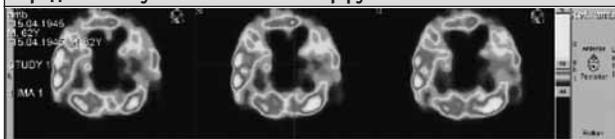
Для пациентов с энцефалопатией без выраженных изменений АД, наоборот было характерно наличие небольших участков снижения кровотока в местах локализации сосудистых очагов и областей лейкоарароза с последующим восстановлением кровотока (рис. 6).

Интерес, на наш взгляд, вызывают изменения, выявленные при ОФЭКТ у пациентов с гипертоническим кризом. Зоны сниженного метаболизма и аперфузионные очаги по сути – это проявления острого нарушения мозгового кровообращения с развитием ишемического и реперфузионного повреждения ткани мозга. С такими событиями можно

**Рис. 5. ОФЭКТ головного мозга пациента с артериальной гипертензией в момент подъёма АД. Определяется наличие выраженных изменений в области кровоснабжения СМА с обеих сторон. Выявляются области с выраженным снижением кровотока. Имеются участки аперфузии. Клиническая картина гипертонического криза**



**Рис. 6. ОФЭКТ пациента с энцефалопатией. У задних рогов боковых желудочков, а также в кортикальных отделах головного мозга определяются участки снижения перфузии**



связывать ступенеобразное развитие, характерное для хронических сосудистых заболеваний головного мозга. В изменённых метаболических и гемодинамических условиях, которые созданы основными причинами ХНМК, острые события могут протекать малосимптомно, демонстрируя клинику преходящих нарушений и многократно повторяясь, создавая фундамент для прогрессирования энцефалопатии.

С нашей точки зрения, нейровизуализационные методы с оценкой метаболических и перфузионных изменений в тканях головного мозга при хронической недостаточности мозгового кровообращения могли бы служить основой для подбора эффективной нейропротективной терапии.

В открытом несравнительном исследовании эффективности церебролизина при *хронической не-*

**Рис. 7. Выраженность неврологических расстройств у пациентов с ХНМК в баллах**



**Примечание.** 0 – нет симптома, 1 – лёгкая степень, 2 – средняя, 3 – выраженная

*достаточности мозгового кровообращения* приняли участие 35 пациентов (15 мужчин и 20 женщин), средний возраст  $67,4 \pm 3,4$  и  $71,8 \pm 4,21$  лет соответственно. 16 пациентов имели в анамнезе ОНМК или инфаркты миокарда. У 15 была выявлена гиперхолестеринемия, у 8 – нарушения сердечного ритма. Средний уровень АД до коррекции антигипертензивной терапии составил  $152,5 \pm 2,6$  мм рт. ст. Выраженность неврологических расстройств приведена на рис. 7.

Исследование эффективности церебролизина при хронической недостаточности мозгового кровообращения было ориентировано в основном на когнитивный дефицит. Во всех группах была продемонстрирована клиническая эффективность применённого лечения – улучшение по сравнению с исходным было статистически достоверным по MMSE и батарее лобной дисфункции (FAB) (табл. 2).

При этом наблюдалась тенденция к улучшению показателей по всем применённым шкалам, ухуд-

**Таблица 2. Динамика когнитивных расстройств у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в динамике лечения церебролизинном**

Шкала	До лечения	В конце курса
MMSE	$20,4 \pm 1,4$	$24,5 \pm 1,5^*$
Шкала Матисса	$117,5 \pm 0,8$	$124,6 \pm 4,8$
Бостонский тест называния	$44,4 \pm 5,0$	$50,8 \pm 1,6$
FAB	$10,0 \pm 0,8$	$13,5 \pm 0,7^*$
Тест рисования часов	$7,7 \pm 0,9$	$8,6 \pm 0,4$

**Примечание.** \* – статистически достоверные различия

**Информация о препарате**

**ЦЕРЕБРОЛИЗИН (ЭБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х.)  
Раствор для инъекций**

**СОСТАВ**

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

**ПОКАЗАНИЯ**

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

**ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 недели (5 инъекций/инфузий в неделю, желательно – ежедневно). При острых со-

стояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно.

При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и сочетанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий.

В нейропедиатрической практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно

**Разделы:** Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

шения не наблюдалось ни по одному из показателей. Вероятно, шкалы для оценки когнитивного дефицита обладают разной чувствительностью, и достоверные статистические результаты при достаточно коротком курсе (20 инфузий) смогли продемонстрировать только наиболее чувствительные – MMSE и батарея лобной дисфункции.

Нейропептиды остаются очень перспективной группой нейропротекторов, являясь эндогенными регуляторами функций ЦНС. Нейропептиды устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействии сложных и разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, восстанавливают их нормальный баланс. В зарубежной литературе обсуждается эффективность церебролизина, поскольку для него, помимо нейротрофического эффекта, возможно влияние на процессы апоптоза (белковый гидролизат содержит калпаин и ингибиторы каспаз) [1, 7].

Церебролизин представляет собой концентрат, содержащий нейропептиды с молекулярным весом до 10 000 Д, обладающие хорошей проникаемостью гематоэнцефалического барьера.

Нейропептиды, входящие в состав церебролизина, способны повышать эффективность аэробного энергетического метаболизма клеток мозга, улучшать внутриклеточный синтез белка, обладают нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, стимулируют формирование синапсов, спруттинг дендритов и предотвращают активацию клеток микроглии и индукцию астроглиоза. В силу этих свойств препарат оказывает положительное влияние при нарушениях познавательных функций, улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания и воспроизведение информации, связанные с кратковременной памятью, повышает способность к приобретению и сохранению навыков, активизирует процесс умственной деятельности, улучшает настроение, способствует формированию положительных эмоций, оказывая, таким образом, модулирующее влияние на поведение.

В нашем исследовании удалось добиться улучшения по двум шкалам при очень коротком для ХНМК курсе лечения (обычно эффект от любого препарата ожидается не ранее 2 месяцев, при грубом дефиците развивается постепенно в течение полугода или вообще не развивается). Мы полагаем, что такой результат свидетельствует об эффективности церебролизина при хронической недостаточности мозгового кровообращения и целесообразности применения препарата в этих условиях. Стоит отметить также хорошую переносимость церебролизина – нежелательных явлений, связанных с его применением, зарегистрировано не было.

Учитывая необходимость продолжения нейропротекции при ХНМК могут быть предложены повторные курсы с внутривенным введением церебролизина, применение нейропротекторов других групп в промежутке между курсами.

Важно учитывать эффективность терапии основных состояний, которые привели к возникновению и способствуют прогрессированию ХНМК – гипертонической болезни, атеросклероза, коронарной патологии. Возможно столь быстрый эффект церебролизина, который мы получили в данном исследовании, был подкреплен хорошей базовой терапией при постоянном наблюдении за пациентами в течение всего курса терапии.

#### Литература

1. Скворцова В.И., Ефремова Н.М., Шамалов Н.А. и др. Церебральная ишемия и нейропротекция // Медицина. Инсульт. 2006; 2: 13: 35–42.
2. Appollonio I., Leone M, Isella V. et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative values in an Italian population sample // Neurol. Sci; 2005; 26: 2: 108–16.
3. Folstein M.F., Folstein S.E. et al. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for clinician // J Psychiatr Res. 1975; 12: 189–198.
4. Friedman, P.J. Clock drawing in acute stroke // Age and Ageing. 1991; 20: 140–145.
5. Mattis S. Dementia rating scale: professional manual. Odessa, Fla: Psychological Assessment Resources Inc., 1988; 88.
6. Tallberg T.U. The Boston Naming test in Swedish normative data. Brain & Language. 2005; 94: 1: 19–31.
7. Walgren N.G., Ahmed N. Neuroprotection in Cerebral Ischemia: Facts and Fancies – The Need for New Approaches // Cerebrovasc Dis. 2004; 17: Suppl. 1: 153–166.

А.Э. ТАЛЫПОВ, д.м.н., М.Ю. МЯТЧИН, к.м.н., Н.С. КУКСОВА, к.б.н., Ю.С. ИОФФЕ, к.м.н., А.Ю. КОРДОНСКИЙ  
Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

# МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

ПРАКТИКА

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее часто встречающихся видов повреждений головного мозга и занимает одно из первых мест среди причин смерти и инвалидизации населения. У большинства пострадавших с ЧМТ наблюдаются последствия различной степени выраженности – от функциональных до грубых неврологических расстройств, также требующих коррекции и влияющих на трудоспособность. Медикаментозная нейропротекция является одним из наиболее перспективных направлений в лечении пострадавших с ЧМТ. В статье обсуждаются результаты оригинального исследования эффективности нейропротекторного препарата Церебролизин в лечении пациентов с ЧМТ средней степени тяжести.

## Ключевые слова:

черепно-мозговая травма  
ушиб головного мозга  
медикаментозная нейропротекция  
Церебролизин

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее часто встречающихся видов повреждений головного мозга и занимает одно из первых мест среди причин смерти и инвалидизации населения. В связи с этим вопросы лечения и реабилитация пострадавших с ЧМТ представляются крайне актуальными. Количество пострадавших с ЧМТ возрастает с каждым годом, и среди пациентов преобладают лица трудоспособного возраста. Увеличение числа пациентов со стойкой потерей нетрудоспособности приводит к большим экономическим потерям [7, 11, 12, 17].

Доля ЧМТ легкой и средней степени тяжести составляет до 80% от общего числа пострадавших с ЧМТ, доля ушибов головного мозга легкой и средней степени тяжести – 25–30%. Несмотря на кажущуюся «легкость» неврологической симптоматики, у большинства пострадавших с ЧМТ даже легкой и средней степени тяжести наблюдаются последствия различной степени выраженности – от функциональных до грубых неврологических расстройств, также требующих коррекции и влияющих на трудоспособность [8, 9, 13]. Нейропротекция представляет собой комплекс мероприятий, направленных на защиту нейронов от повреждения и стимулирование процессов нейропластичности, воздействующих на различные звенья каскадов вторичного повреждения мозга [9]. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении пострадавших с ЧМТ является медикаментозная нейропротекция.

В основе патогенеза ЧМТ лежат понятия первичных и вторичных повреждений мозга [6, 8, 9, 13, 19]. Первичные повреждения образуются в момент травмы. Выраженность первичных повреждений зависит от места приложения

травмирующего агента, интенсивности и длительности воздействия. В области первичного повреждения возникает некроз мозговой ткани, повреждение нейронов и глиальных клеток, образуются синаптические разрывы, тромбоз сосудов, нарушается целостность сосудистой стенки. Вокруг очага первичного повреждения образуется зона пенумбры (или зона перифокального торможения), в которой клетки морфологически не повреждены и сохраняют свою жизнеспособность, но страдают от недостатка доставки кислорода и питательных веществ [7, 10, 12, 17, 27].

**Несмотря на кажущуюся «легкость» неврологической симптоматики, у большинства пострадавших с ЧМТ даже легкой и средней степени тяжести наблюдаются последствия различной степени выраженности – от функциональных до грубых неврологических расстройств, также требующих коррекции и влияющих на трудоспособность**

Вторичные повреждения представляют собой каскад биохимических воспалительных и иммунологических стрессовых реакций, которые развиваются в ответ на первичное повреждение. Вследствие нарастания реакций вторичного повреждения в конечном итоге происходит необратимое ишемическое поражение и гибель клеток, расположенных в непосредственной близости от очага первичного повреждения, и при дальнейшем развитии – вовлечение в патологический процесс неповрежденных клеток мозга. Однако наряду с реакциями вторичных повреждений в момент травмы происходит инициация процессов нейрорегенерации и нейрорепаляции, основную роль в которых играют нейротрофические факторы (специфические внутриклеточные нейрорегуляторные белки) и полипотентные стволовые клетки, расположенные в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и под эндпендимальным слоем

боковых желудочков. В экспериментальных исследованиях на биологических моделях было показано, что при повреждении мозга эти клетки способны мигрировать в пораженную область и в течение нескольких месяцев дифференцироваться в нейрональную или глиальную ткань [21]. Однако в условиях повреждения при массивных очагах некроза и ишемии нервной ткани наблюдается недостаток нейротрофических факторов (НТФ) или их действие сильно ограничено, что приводит к нарушению трофических и регенераторных функций клетки и преобладанию процессов вторичного повреждения над процессами нейрорепаляции [13, 19].

Однако в реальных условиях регенерация и репарация нервной ткани сильно ограничены, в т. ч. из-за недостатка НТФ, и их интенсивность в значительной мере уступает степени вторичных повреждений мозга, которые приводят к ишемии мозга, ухудшают восстановление психической и моторной деятельности больных, повышают риск развития неблагоприятного функционального исхода. Таким образом, важнейшими задачами нейротрофики у пострадавших с ЧМТ являются предупреждение процессов вторичного повреждения, блокада биохимических каскадов, приводящих к гибели клетки, на разных уровнях, а также стимуляция и поддержание нейрорегенерации и нейрогенеза [7–12, 18, 27, 30].

В настоящее время находят применение несколько групп нейротрофических препаратов, действующих на разные звенья биохимического каскада вторичного повреждения мозга [7, 9, 26].

1. Блокаторы кальциевых каналов (нимодипин) ограничивают поступление в клетку ионов кальция, уменьшают эксайтотоксическое действие и препятствуют активации апоптоза.
2. Антиоксиданты и антигипоксанты (Актовегин, Нейрокс, Цитофлавин, токоферол, Унитиол, аскорбиновая кислота, коэнзим Q<sub>10</sub>) являются антагонистами синтазы азота, акцепторами свободных радикалов или предотвращают их образование, восстанавливают активность ферментов антиоксидантной защиты, ускоряют гликолиз.
3. Антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин, Цитофлавин) способствуют ограничению эксайтотоксического действия глутамата.
4. Блокаторы воспалительного и иммунного ответа (цитофлавин, циклоферон, ингибиторы ЦОГ-2, антитела CD11 и CD18) увеличивают концентрацию противовоспалительных цитокинов, блокируют активность фосфолипаз, адгезию гранулоцитов.
5. Стабилизаторы мембран клеток (промежуточные продукты синтеза фосфатидилхолина – цитиколин, препараты магния – магния сульфат, калия – аспаркам, панангин).
6. Препараты, улучшающие проведение нервного импульса в синапсах (предшественники синтеза ацетилхолина – глиатилин).
7. Блокаторы апоптоза (ингибиторы каспазы-3, ингибиторы кальпаинов).
8. Препараты с НТФ-подобным действием (Церебролизин).

Применение нейротрофики, блокирующей только один фактор повреждения, малоэффективно из-за того, что при ЧМТ происходит инициация сразу нескольких биохимических реакций, ведущих к вторичному повреждению клетки. Оптимальная нейротрофическая стратегия должна базироваться на использовании комбинации препаратов разных групп, блокирующих по возможности все звенья цепочки патологических реакций вторичного повреждения. В этой связи большое значение имеет группа нейротрофических препаратов, которые не только блокируют отдельные реакции вторичного биохимического каскада, но и активируют процессы нейротрофики и нейрорегенерации в нервной ткани. Одним из представителей этой группы препаратов является Церебролизин – лекарственный препарат, представляющий собой очищенный гидролизат головного мозга свиньи; действующими веществами препарата являются биологически активные аминокислоты и нейропептиды с низкой молекулярной массой (не более 10 000 Дальтон) [13].

Механизм действия Церебролизина аналогичен действию эндогенных НТФ (нейронспецифическое нейротрофическое действие) [29]. Главным преимуществом применения Церебролизина, по сравнению с НТФ, является способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер, тогда как НТФ не могут этого сделать в силу большой молекулярной массы [13, 19]. Подобно естественным эндогенным НТФ биологически активные аминокислоты и нейропептиды, входящие в состав Церебролизина, индуцируют нейрональную дифференцировку, активируют процессы нейрональной пластичности, регенерации нейронов, обладают антиапоптозным действием за счет ингибирования кальпаинов и инактивации каспаз, а также ограничивают образование свободных радикалов, стимулируют аэробный гликолиз и предотвращают эксайтотоксический каскад путем активации ГАМК- и аденозиновых A1-рецепторов. Таким образом, Церебролизин воздействует одновременно на несколько звеньев патологического каскада посредством стимуляции системы эндогенной защиты нервной ткани [13–14, 23, 28, 31–33].

**Главным преимуществом применения Церебролизина, по сравнению с НТФ, является способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер, тогда как НТФ не могут этого сделать в силу большой молекулярной массы**

Проведенные исследования показали безопасность и эффективность применения Церебролизина как в остром периоде травмы, так и у пациентов с последствиями ЧМТ. Как правило, в остром периоде ЧМТ Церебролизин применяют в максимальной дозе 30–50 мл/сут, в позднем периоде травмы и при лечении ее отдаленных последствий используют малые дозы препарата – 2–10 мл/сут.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности применения препарата Церебролизин у пострадавших с ЧМТ средней степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контролируемое проспективное рандомизированное клиническое испытание препарата Церебролизин проведено на основании анализа результатов лечения 62 пациентов с ЧМТ средней степени тяжести, находившихся в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 01.09.2012 по 14.03.2014.

Пострадавшие были включены в исследование по следующим критериям:

- Мужчины и женщины в возрасте от 20 до 60 лет.
- Наличие у пострадавшего ушиба головного мозга средней степени тяжести (мелкоочаговые ушибы головного мозга, травматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК), сочетание ушиба мозга и оболочечной гематомы), подтвержденного рентгеновской компьютерной томографией (КТ) головы.
- Срок до 48 ч от момента травмы.
- Планируемая или осуществляемая терапия препаратом Церебролизин® (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению).

Критерии исключения из исследования.

- Тяжелая сочетанная и (или) комбинированная травма (более 15 баллов по шкале тяжести повреждения – Injury Severity Score).
- Снижение уровня бодрствования при поступлении менее 10 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ).
- Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на лекарственные препараты (в т. ч. к Церебролизину).
- Тяжелые соматические заболевания, включая онкологические заболевания, хроническую легочную, почечную и печеночную недостаточность, хронический алкоголизм.
- Использование в ходе лечения пациента иных ноотропных средств.

Всем пострадавшим проводили консервативную терапию.

Основную группу составили 30 пациентов, которые, наряду с лечением в соответствии с медицинскими экономическими стандартами, получали препарат Церебролизин. Все пациенты или их родственники давали информированное согласие на применение препарата.

В контрольную группу вошли 32 пострадавших, которые получали стандартную терапию. Пострадавших относили в основную или контрольную группу после вскрытия исследователем конверта с указанием метода лечения.

Продолжительность наблюдения пациентов составила от 14 до 21 дня.

Методы введения, дозировку, длительность курса лечения определяли на основании инструкции по применению препарата. В течение первой недели Церебролизин вводили внутривенно капельно по 20 мл на 200 мл физиологического раствора два раза в день. С 8-го по

14-й день дозировка уменьшалась (внутривенно капельно 20 мл на 200 мл физиологического раствора один раз в день).

Обследование пострадавших при поступлении включало клинико-неврологический осмотр, КТ головного мозга. Проводили КТ в динамике на 7-й и на 14-й день или экстренно при необходимости. Оценивали лабораторные анализы: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови. Поясничную пункцию и анализ цереброспинальной жидкости выполнили всем 62 пациентам. Невролог осматривал пострадавших при поступлении, на 5-е и 10-е сут.

Данные заносили в базу данных в программе «Statistica». При формализации клинических признаков для оценки степени бодрствования применяли ШКГ, для определения периода посттравматической амнезии применяли тест на ориентацию и амнезию Галвестон (Galveston orientation and amnesia test). Индивидуальную оценку степени головной боли оценивали по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ). Субъективную оценку пациентами результатов лечения производилась на 14-й день лечения по 5-ступенчатой шкале: 0 – ухудшение, 1 – без динамики, 2 – удовлетворительно (небольшое улучшение), 3 – хорошо (заметное улучшение), 4 – отличный эффект.

***Контролируемое проспективное рандомизированное клиническое испытание препарата Церебролизин проведено на основании анализа результатов лечения 62 пациентов с ЧМТ средней степени тяжести, находившихся в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 01.09.2012 по 14.03.2014***

К вестибулярно-атакическим расстройствам относили нистагм, атаксию при выполнении координаторных проб, головокружение. Симптомами астено-вегетативного синдрома были общая слабость, утомляемость, раздражительность, плаксивость, дневная сонливость и нарушения ночного сна, лабильность пульса и артериального давления, дистальный гипергидроз. Оценивали наличие и степень выраженности менингеального синдрома (светобоязнь, болезненность движений глазных яблок, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига).

Электроэнцефалографию (ЭЭГ) проводили в день поступления и на 14-е сут. у 20 пострадавших из основной группы и 24 из контрольной группы. У 6 пострадавших проводили регистрацию ЭЭГ в динамике до и сразу после внутривенного введения Церебролизина. Монопольную ЭЭГ регистрировали на картографе фирмы МБН по международной схеме 10–20% с последующей математической обработкой безартефактных фрагментов и построением графиков и топографических карт спектральной мощности основных ритмов ЭЭГ в диапазоне частот от 1 до 30 Гц. Для анализа пароксизмальной активности использовали программу трехмерной локализации эквивалентных источников BrainLoc с целью поиска предположительного фокуса.

Рисунок 1. Виды повреждений мозга



Таблица 1. Результаты анализа распределения сравниваемых факторов в основной и контрольной группах

Факторы	Основная группа n = 30 Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> ]	Контрольная группа n = 32 Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> ]	Уровень значимости
Пол*	26/4	28/2	p > 0,05
Возраст	34 [26; 47]	35 [28; 47]	p > 0,05
Уровень бодрствования при поступлении	15 [14; 15]	15 [14; 15]	p > 0,05
Объем геморрагического компонента УГМ при поступлении	5 [2; 13]	4 [1; 12]	p > 0,05
Объем эпи- или субдуральной гематомы при поступлении	6 [4; 13]	6 [4; 8]	p > 0,05

Примечание. Me – медиана; Q<sub>1</sub> – верхний квартиль; Q<sub>2</sub> – нижний квартиль.  
 \* Точный критерий Фишера.

Транскраниальную доплерографию (ТКДГ) проводили всем пациентам при поступлении и на 10-е сут. Измеряли скорость кровотока по средней мозговой и передней мозговой артериям, как на стороне патологического очага, так и на противоположной стороне.

При статистической обработке материала использовали непараметрические критерии. Данные представляли в виде медианы (Me) с верхним и нижним квартилями (Q<sub>1</sub> и Q<sub>2</sub>) в формате Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>2</sub>]; для определения значимости различий в сравниваемых выборках использовали критерий Манна – Уитни, точный критерий Фишера, для выявления корреляционной связи – метод ранговой корреляции Спирмена. Анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 8.0 фирмы StatSoft@ Inc., USA.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мелкоочаговые ушибы головного мозга (УГМ) были у 17 из 30 пациентов основной группы и 20 из 32 пациентов в контрольной группе. Эпидуральная или субдуральная гематома была обнаружена у 10 пациентов из основной и 12 пациентов из контрольной группы. У 21 больного в основной группе и 18 в контрольной было травматическое САК по данным анализа поясничной пункции (рис. 1).

Объем геморрагической части ушиба в обеих группах составлял от 2 до 18 см<sup>3</sup>, зона перифокального отека составляла от 3 до 32 см<sup>3</sup>. Объем эпи- или субдуральной гематомы колебался от 4 до 13 см<sup>3</sup>.

Проведен анализ случайности распределения в основной и контрольной группах по полу, возрасту, степени бодрствования при поступлении, КТ-данным (вид повреждения, объем плотной части и общий объем очага ушиба мозга, объем гематомы). Достоверных различий при сравнении по этим признакам не выявлено (критерий Манна – Уитни) (табл. 1).

Посттравматическая амнезия различной степени была у 22 пострадавших в основной и у 20 в контрольной группе. Средний балл по шкале Галвестон при поступлении у пострадавших в основной группе составлял 62, в контрольной группе – 64 балла.

Головная боль была у всех пострадавших в обеих группах.

Интенсивность головной боли постепенно уменьшалась в обеих группах. К 5-м сут. головная боль сохранялась у 18 пострадавших в основной и у 25 больных в контрольной группе. Достоверные различия в интенсивности головной боли между основной и контрольной группами были отмечены к 5-му дню наблюдения (тест Манна – Уитни; p < 0,05; n = 62). К концу срока наблюдения умеренная головная боль сохранялась у 2 пострадавших в основной группе и 10 в контрольной, также обнаружены достоверные различия по степени интенсивности головной боли между пострадавшими в основной и контрольной группах (рис. 2).

Симптомы, характерные для посттравматического вестибулярно-атактического синдрома (головокружение, координаторные нарушения, нистагм), при поступлении встречались одинаково часто. Нистагм был зарегистрирован у большинства пациентов (26 в основной группе и 28 в контрольной). Реже встречалась атакия (10 пациентов в основной и 11 в контрольной) и головокружение (12 в основной и 15 в контрольной). В таблице 2 показана динамика вестибулярно-атактического синдрома. К 5-м сут. атакия сохранялась у 2 пострадавших из основной группы и у 5 из контрольной. К 5-м сут. у всех пациентов

Рисунок 2. Динамика интенсивности головной боли у пострадавших в основной (n = 30) и контрольной группах (n = 32)



**Таблица 2. Динамика вестибулярно-атактического синдрома в изучаемых группах**

Симптомы	Основная группа			Контрольная группа		
	1-е сут.	5-е сут.	10-е сут.	1-е сут.	5-е сут.	10-е сут.
Головокружение	12	-*	-	15	4	-
Атаксия	10	2*	-	11	5	-
Нистагм	26	-*	-	28	11	-

\* Различия между группами ( $p < 0,05$ , критерий Манна – Уитни).

из основной группы регрессировало головокружение, тогда как среди пострадавших из контрольной группы оно сохранялось у 4. Таким образом, регресс вестибулярно-атактического синдрома достоверно быстрее происходил у пациентов из основной группы (критерий Манна – Уитни,  $p < 0,05$ ).

Анизорефлексия и оживление сухожильных рефлексов были у 16 пострадавших в основной и у 15 пациентов в контрольной группе. У 2 пациентов в основной и 3 в контрольной группе были патологические стопные рефлексы. К 10-м сут. анизорефлексия и патологические рефлексы не были зарегистрированы ни у одного пациента в основной и контрольной группах. Достоверных различий в динамике рефлексов между группами нами обнаружено не было (табл. 3).

Астено-вегетативный синдром был отмечен у всех пациентов в обеих группах. Наиболее часто у пострадавших выявляли астенические симптомы и вегетативные нарушения. Большинство пострадавших жаловались на общую слабость, повышенную утомляемость, раздражительность, нарушения сна. Подобные жалобы пострадавшие чаще предъявляли на 2–6-е сут. после травмы. В целом астеническая симптоматика быстрее регрессировала у пострадавших, получавших терапию Церебролизином. Различия между основной и контрольной группами были выявлены в динамике регресса нарушений сна и общей слабости: нарушения сна к 10-м сут. сохранялись у 2 пациентов в контрольной группе, в то время как в основной группе жалоб на нарушение сна пациенты не предъявляли. Общую слабость к 10-м сут. отмечали 7 пациентов из контрольной группы и ни один пациент из основной (табл. 4).

**В группе пациентов, получавших Церебролизин, к 10-му дню 24 пациента из 30 оценили свое состояние как отличное, тогда как в контрольной группе большинство пациентов (19 из 32) отметили лишь заметное улучшение**

Достоверная разница была выявлена в субъективной оценке пациентами изменения своего состояния в ходе лечения. В группе пациентов, получавших Церебролизин, к 10-му дню 24 пациента из 30 оценили свое состояние как отличное, тогда как в контрольной группе большинство пациентов (19 из 32) отметили лишь заметное улучшение. Особое внимание следует уделить тому факту, что

**Таблица 3. Динамика пареза и рефлексов**

Симптомы	Основная группа			Контрольная группа		
	При поступлении	5-е сут.	10-е сут.	При поступлении	5-е сут.	10-е сут.
Парез мышц	4	1	-	4	2	-
Анизорефлексия	16	5	-	15	5	-
Патологические рефлексы	2	-	-	3	1	-

**Таблица 4. Динамика астено-вегетативного синдрома**

Признаки	Основная группа			Контрольная группа		
	При поступлении	5-е сут.	10-е сут.	При поступлении	5-е сут.	10-е сут.
Гипертермия	6	1	-	9	2	-
Нарушения сна	18	3*	-*	22	18	2
Гипергидроз	5	-	-	6	2	-
Общая слабость	24	4*	-*	26	23	7

\* Различия между группами ( $p < 0,05$ , критерий Манна – Уитни).

**Таблица 5. Динамика когнитивных нарушений**

	Основная группа		Контрольная группа	
	1-е сут.	10-е сут.	1-е сут.	10-е сут.
КШОПС (баллы)	25	29	26	28

**Таблица 6. Динамика изменений по данным КТ**

Симптомы	Основная группа		Контрольная группа	
	1-е сут.	10-е сут.	1-е сут.	10-е сут.
Очаг УГМ	3 [2; 8]/ 8 [5; 16]	5 [2; 7]/ 13 [6; 20]	2 [1; 7]/ 9 [3; 14]	5 [1; 9]/ 24 [9; 36]
САК	У 15	У 3	У 18	У 7
Эпи- или субдуральная гематома	6 [4; 13]	5 [3; 10]	6 [4; 8]	4 [2; 7]

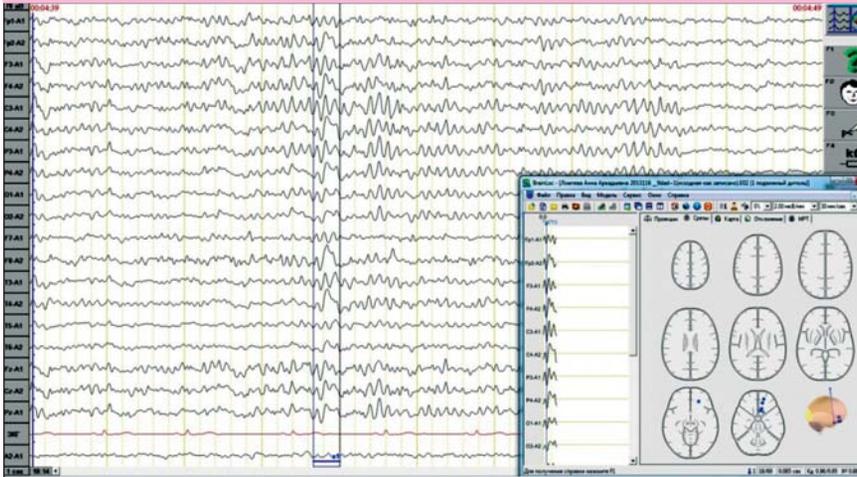
пациенты не всегда могли субъективно адекватно оценить свое состояние в процессе лечения. Это явление было связано с развитием анозогнозии у пострадавших с поражением лобных долей недоминантного полушария, а также наблюдалось у части пациентов основной группы, критика которых к своему состоянию в процессе лечения снижалась.

При анализе когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) между группами достоверных отличий в динамике обнаружено не было (табл. 5).

При контрольном КТ-исследовании на 10–14-е сут. наблюдалось некоторое нарастание объема очагов УГМ у 10 из 17 пациентов основной и 11 из 20 пациентов контрольной группы, что связано с естественным течением ушиба головного мозга [22]. Значительной разницы в динамике объемов геморрагического компонента ушибов мозга по данным КТ головного мозга между группа-

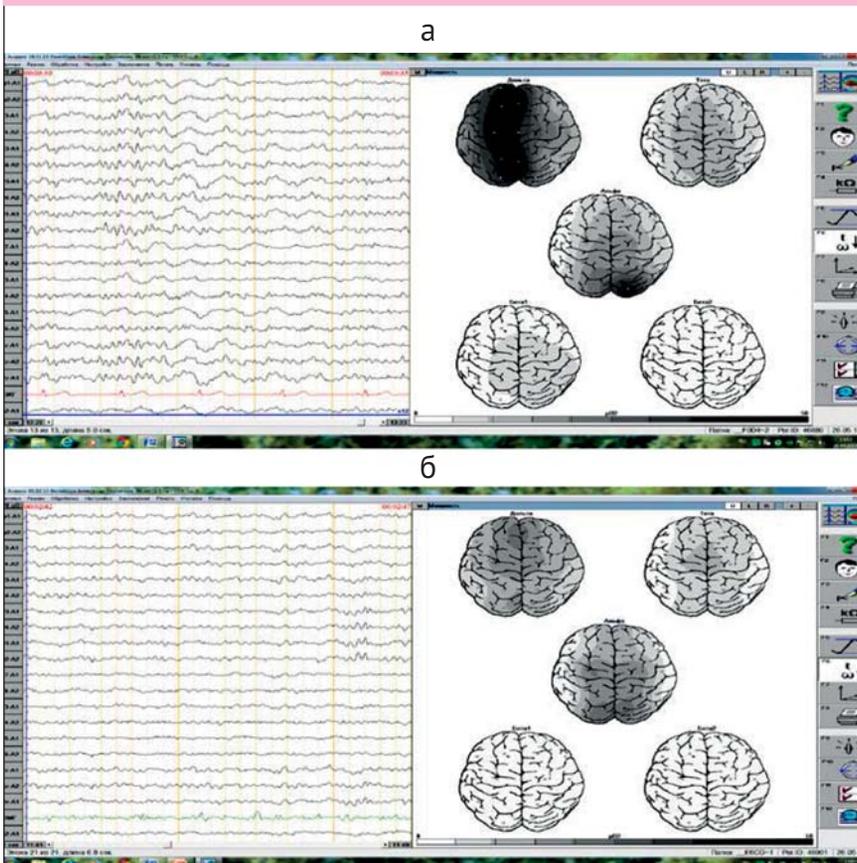


Рисунок 6. ЭЭГ и данные трехмерной локализации пароксизмальной активности пациентки с ушибом лобных и височных долей



Рамкой выделен пароксизмальный разряд по типу «острая волна – медленная волна», преобладающий по амплитуде справа. В правом нижнем углу представлены данные BrainLoc, указывающие на локализацию эквивалентных источников данного разряда в области медио-базальных отделов правой лобной доли

Рисунок 7. Динамика показателей электрической активности пациента с ушибом левых лобной и височной долей и травматическим САК: а) – ЭЭГ и карты мощности до лечения, б) – после курса лечения



Отмечается четкая положительная динамика в виде снижения мощности медленной активности дельта-диапазона и регресса межполушарной асимметрии

преобладала в одном из полушарий (рис. 6).

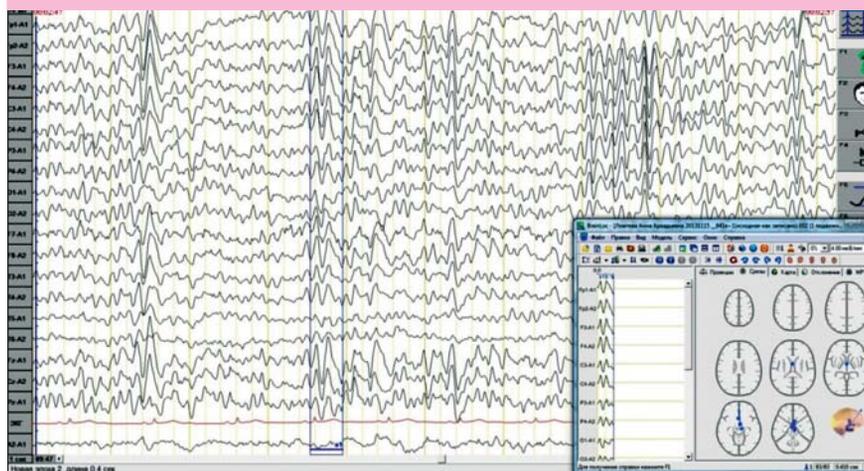
В контрольной группе выраженные диффузные нарушения спонтанной электрической активности были у 5 из 24 пострадавших (рис. 3). Медленную активность, главным образом в виде локальных медленных волн умеренной амплитуды, регистрировали у 8 пострадавших из 24, пароксизмальную – у 3 пациентов.

У 6 пострадавших из основной группы после регистрации первичной ЭЭГ проводили ЭЭГ-исследование во время или сразу после внутривенного введения Церебролизина. Среди пострадавших, которым ЭЭГ регистрировали во время введения препарата, у 2 пациентов была отмечена тенденция к нарастанию индекса альфа-ритма и у 2 – некоторое увеличение мощности билатерально-синхронной активности. У одного пострадавшего были зарегистрированы более четкие изменения параметров ЭЭГ: нормализация зональных различий и снижение индекса медленной активности. Нарастания пароксизмальной активности во время введения препарата не было зарегистрировано ни у одного пациента.

При динамическом исследовании в основной группе у 9 пациентов было выявлено улучшение показателей спонтанной электрической активности, главным образом за счет нормализации альфа-ритма, реже – за счет снижения мощности медленной активности и частичного регресса межполушарной асимметрии (рис. 7).

У 8 пострадавших существенной динамики показателей электрической активности за время наблюдения выявлено не было. У одного пострадавшего с ушибами лобной и височной долей отмечено увеличение индекса пароксизмальных разрядов и нарастание активности билатерального характера альфа- и тета-диапазона (рис. 8). Еще у 2 пострадавших из основной группы была зарегистрирована разнонаправленная динамика, заключающаяся в увеличении мощности альфа-ритма, снижении индекса активности

**Рисунок 8. Динамика ЭЭГ пострадавшей с ушибом лобных и височных долей**



По сравнению с записью при поступлении (рис. 4) отмечается значительное нарастание пароксизмальной активности с тенденцией к генерализации разрядов и признаками вовлечения в процесс генерации срединных образований стволово-диэнцефального уровня (по данным BrainLoc)

билатерального характера, что свидетельствовало о нормализации ЭЭГ в целом. Также было отмечено нарастание в одном наблюдении локальной медленной активности, а в другом – пароксизмальной активности.

При динамическом исследовании в контрольной группе положительная динамика по данным ЭЭГ была выявлена у 15 пострадавших из 24 и выражалась в увеличении индекса альфа-ритма, снижении мощности медленной активности и активности билатерально-синхронного характера, частичном регрессе межполушарной асимметрии или локальных изменений. В одном наблюдении было отмечено снижение индекса пароксизмальной активности. В трех наблюдениях существенной динамики выявлено не было. Отрицательная динамика была отмечена у одного пострадавшего и выражалась в появлении пароксизмальной активности и активности альфа-диапазона билатерально-синхронного характера. Разнонаправленная динамика, аналогичная той, которая была выявлена у пострадавших основной группы, была выявлена в двух наблюдениях.

При ТКДГ достоверных признаков ангиоспазма обнаружено не было ни у одного пациента в обеих группах. Однако отмечена некоторая тенденция к увеличению скорости кровотока на стороне УГМ и снижению ее в ходе лечения в обеих группах.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современная концепция лечения пациентов с УГМ направлена на поддержание нормального мозгового кровотока и сохранение функции клеток в зоне «пенумбры». Дискуссия относительно целесообразности раннего применения нейропротективной терапии и ее эффективности в настоящее время является одной из самых обсуждаемых научным сообществом [2, 9]. Основная проблема, возникающая при проведении подобных исследований, заключается в неоднородности выборки. Пострадавшие,

включенные в исследования, значительно различаются по многим параметрам, как эпидемиологическим, так и клиническим [4, 16]. Другой немаловажной проблемой является оценка эффективности применения препарата.

В исследование были включены пациенты без значительного нарушения бодрствования, выраженной дислокационной симптоматики, у которых преобладали общемозговые, вегетативные и астено-невротические симптомы, что позволило широко применять числовые шкалы, позволяющие свести к минимуму субъективизм. Для инструментальной оценки эффективности мы применяли регистрацию ЭЭГ в динамике, в т. ч. регистрацию ЭЭГ во время или сразу после введения препарата.

Церебролизин достоверно ускорял регресс общемозговой симптоматики. Так, пациенты из контрольной группы достигали такого же снижения интенсивности степени болевого синдрома к 10-м сут., как пациенты из основной группы к 5-м сут. (рис. 4).

Головная боль представляет собой симптом, который может возникать вследствие различных причин, однако не вызывает сомнений, что на субъективную оценку боли оказывает влияние множество факторов, таких как эмоциональное состояние пострадавшего, когнитивные нарушения, наличие сопутствующего болевого синдрома и многие другие. Нами, в частности, было отмечено, что эмоциональное состояние пациентов основной группы было значительно лучше, чем в контрольной, причем различие становилось очевидным уже к 3–5-м сут. и сохранялось в течение всего периода лечения, что, конечно, влияло и на оценку пострадавшим общего состояния, качество сна и эффективность лечения (табл. 4). Более того, у некоторых пострадавших из основной группы с ушибами лобных долей лечение приводило к повышенной общей активности, недооценке тяжести своего состояния, несоблюдению режима.

**Современная концепция лечения пациентов с УГМ направлена на поддержание нормального мозгового кровотока и сохранение функции клеток в зоне «пенумбры». Вопрос целесообразности раннего применения нейропротективной терапии и ее эффективности в настоящее время является одним из самых обсуждаемых научным сообществом**

Не было выявлено достоверных различий в динамике парезов и рефлексов между группами, что объясняется подбором пациентов с ушибом мозга средней степени

тяжести, когда патологический очаг имел относительно небольшой размер и не приводил к тяжелым пирамидным расстройствам (табл. 5).

Обнаруженное при контрольном КТ-исследовании нарастание очагов геморрагического повреждения у некоторых пациентов как в основной, так и контрольной группе было связано с естественным течением УГМ. Согласно современной концепции микрососудистой дисфункции, прогрессирование очагов при УГМ основано на отсроченном молекулярном повреждении эндотелия церебральных капилляров. Кинетическая энергия, недостаточная для создания морфологического повреждения клеток и сосудов головного мозга, может привести к дезорганизации сигнальных путей на молекулярном уровне: нарушению транскрипции регуляторных молекул, гиперактивации транспортных ионных каналов, инициации процессов апоптоза в клетках эндотелия сосудов [17]. Вероятно, Церебролизин не оказывает влияние на эти процессы, поскольку отличия в нарастании очагов УГМ между группами не было.

**Церебролизин достоверно ускорял регресс общемозговой симптоматики. Так, пациенты из контрольной группы достигали такого же снижения интенсивности степени болевого синдрома к 10-м суткам, как пациенты из основной группы к 5-м суткам**

Также механизм действия препарата не позволяет прогнозировать эффективность его применения на травматический ангиоспазм. По данным нашего исследования, разницы в скоростях кровотока по средним и передним мозговым артериям между пациентами обеих групп обнаружено не было.

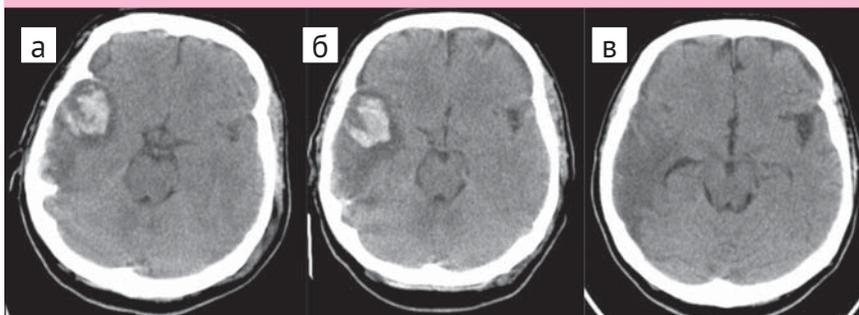
Сравнительный анализ динамики ЭЭГ не выявил достоверных различий у пострадавших: у 67% пациентов в основной группе и 71% в контрольной группе наблюдалась положительная динамика. Однако необходимо отметить, что среди пострадавших в контрольной группе было несколько меньше пациентов с выраженными нарушениями электрической активности мозга. Применение в комплексе лечения больных с ушибом головного мозга Церебролизина чаще способствовало нормализации параметров ЭЭГ у пострадавших с выраженными нарушениями электрической активности с высоким индексом медленных колебаний. И наоборот, отсутствие признаков нормализации ЭЭГ у трети пострадавших основной группы имело место при изначально минимальных нарушениях ЭЭГ без медленной активности или с незначительным количеством медленных

патологических колебаний. Такие нарушения были у пострадавших с более грубым повреждением мозга, обусловленным как первичным ушибом, так и воздействием вторичных факторов, при которых в наибольшей степени может реализовываться нейропротективный и нейрорегенеративный эффект Церебролизина. Наличие медленной активности на ЭЭГ отражает нарушение метаболических процессов в мозге, что показано в ряде как экспериментальных, так и клинических исследований [14, 18, 20–22, 24]. В частности, В. Szelies et. al. (1999) выявили прямую зависимость между снижением уровня метаболизма глюкозы по данным позитронно-эмиссионной томографии и увеличением мощности медленной активности на ЭЭГ [24]. Подобная закономерность зависимости эффективности применения Церебролизина от степени выраженности структурного повреждения головного мозга была отмечена в ранее проведенных исследованиях [5]. Отсутствие положительной динамики показателей электрической активности мозга у пациентов с небольшими изменениями на ЭЭГ может быть обусловлено как наличием преморбидных изменений, так и небольшим сроком наблюдения пострадавших в стационаре. В исследовании было отмечено нарастание пароксизмальной активности у одного пострадавшего после лечения Церебролизин, однако нарастание пароксизмальной активности было и у одного пострадавшего из контрольной группы (рис. 6, 8). Некоторое нарастание пароксизмальной активности, вероятно, было обусловлено прогрессированием очагов ушиба. Необходимо отметить тот факт, что при регистрации ЭЭГ во время введения препарата не было зарегистрировано нарастания пароксизмальной активности.

**Клинический пример 1**

Пациентка М, 54 лет, поступила в отделение нейрохирургии Научно-исследовательского института скорой помощи (НИИ СП) им. Н.В. Склифосовского с диагнозом «Закрытая ЧМТ, УГМ средней тяжести, травматическое САК, перелом левой височной кости, перлом левой скуловой дуги, ушибы и ссадины мягких тканей головы». Уровень

Рисунок 9. КТ головного мозга. Аксиальная проекция



Эволюция очага УГМ. а) при поступлении пациентки: в правой височной доле очаг УГМ объемом 13 см<sup>3</sup> (геморрагический компонент) с зоной окружающего отека 48 см<sup>3</sup>; б) контрольное исследование на 3-е сут. – отмечается нарастание геморрагического компонента очага УГМ до 24 см<sup>3</sup> и зоны окружающего отека – до 102 см<sup>3</sup>; в) контрольное исследование на 14-е сут. – обратное развитие очага УГМ

бодрствования при поступлении – 14 баллов по ШКГ. Пациентка предъявляла жалобы на головную боль, которую по шкале ВАШ оценила в 8 баллов, а также на общую слабость. При неврологическом обследовании обнаружен менингеальный синдром, атаксия, горизонтальный мелко-размашистый нистагм, анизорефлексия. По данным КТ выявлен очаг ушиба  $13 \text{ см}^3$  с отеком-ишемией правой височной доли  $48 \text{ см}^3$ , острая субдуральная гематома правой височной области объемом  $3 \text{ см}^3$ , острая эпидуральная гематома левой височной области объемом  $2 \text{ см}^3$ , конвексимальное САК.

Пациентке был проведен курс лечения препаратом Церебролизин, на фоне которого отмечалась выраженная положительная динамика, что выражалось в снижении интенсивности головной боли и полном ее исчезновении уже на 5-е сут. Также пациентка не предъявляла жалобы на общую слабость с 7-х сут. Мелко-размашистый горизонтальный нистагм и элементы атаксии сохранялись до 5 сут. Отдельно нами было отмечено улучшение эмоционального фона пациентки.

При контрольной КТ на 3-е сут. отмечается некоторое нарастание объема очага ушиба ( $14 \text{ см}^3$ ) и окружающего отека ( $102 \text{ см}^3$ ), однако, учитывая положительную клиническую динамику, терапия Церебролизином была продолжена. Нарастание очага ушиба было расценено как его естественная эволюция.

При контрольной КТ головы на 14-е сут. выявлено уменьшение размеров очага УГМ до  $4 \text{ см}^3$  с зоной окружающего отека до  $38 \text{ см}^3$  (рис. 9).

Пострадавшая выписана под наблюдение невролога поликлиники на 15-е сут. после травмы с улучшением.

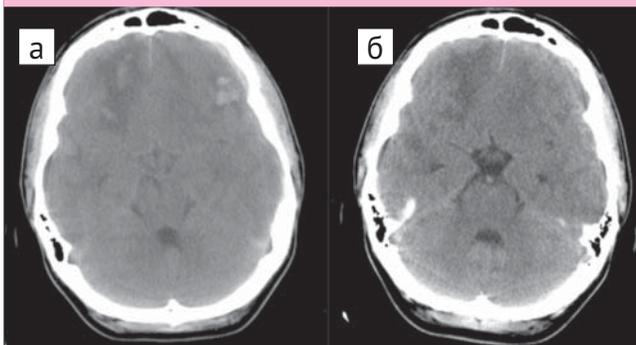
**Головная боль представляет собой симптом, который может возникать вследствие различных причин, при этом не вызывает сомнений, что на субъективную оценку боли оказывает влияние множество факторов, таких как эмоциональное состояние пострадавшего, когнитивные нарушения, наличие сопутствующего болевого синдрома и др.**

#### **Клинический пример 2**

Пациент Р, 25 лет, поступил в отделение нейрохирургии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с диагнозом «Закрытая ЧМТ, УГМ средней тяжести, травматическое САК, перелом затылочной и клиновидной костей, ушибы и ссадины мягких тканей головы».

Уровень бодрствования при поступлении – 15 баллов по ШКГ. Пациент предъявлял жалобы на головную боль, которую по шкале ВАШ оценил в 6 баллов. При неврологическом обследовании обнаружены горизонтальный мелко-размашистый нистагм, анизорефлексия. По данным КТ выявлены мелкоочаговые ушибы в правой лобной области объемом  $6 \text{ см}^3$ , в левой лобной области объемом  $5,3 \text{ см}^3$ , в правой височной области объемом  $2,2 \text{ см}^3$ , острая субдуральная гематома в левой лобно-височной области объемом  $7 \text{ см}^3$ , базальное и конвексимальное САК.

Рисунок 10. КТ головного мозга. Аксиальная проекция.  
Прогрессирование очага ушиба головного мозга



а) при поступлении пациента: мелкоочаговые ушибы в правой лобной области (6 см<sup>3</sup>), в левой лобной области (5,3 см<sup>3</sup>), в правой височной области (2,2 см<sup>3</sup>), острая субдуральная гематома в левой лобно-височной области (7 см<sup>3</sup>);  
б) контрольное исследование на 4-е сут. – обратное развитие очагов УГМ

Пациенту был начат курс лечения препаратом Церебролизин. На 4-е сут. лечения пациент при осмотре жалоб не предъявлял, однако был не критичен к своему состоянию, расторможен, неадекватно реагировал на осмотр и опрос. При выполненной в экстренном порядке КТ головы была отмечена положительная динамика в виде обратного развития очагов ушиба (рис. 10), однако терапия препаратом Церебролизин была прекращена. В даль-

**Применение Церебролизина в комплексном лечении больных с ушибом головного мозга чаще способствовало нормализации параметров ЭЭГ у пострадавших с выраженными нарушениями электрической активности с высоким индексом медленных колебаний**

нейшем состоянии пациента было с положительной динамикой, пострадавший выписан на 14-е сут. после травмы с улучшением.

Таким образом, применение Церебролизина при лечении пациентов с УГМ средней тяжести позволяет уменьшить степень выраженности общемозговой симптоматики, астено-вегетативного и вестибуло-атактического синдромов, улучшить эмоциональный статус в ближайшем постравматическом периоде. Применение Церебролизина улучшает показатели электрической активности мозга у пациентов с выраженными нарушениями и преобладанием медленной активности на ЭЭГ. Следует с осторожностью применять препарат Церебролизин у пациентов с ушибом лобных долей в связи с возможным нарастанием психомоторного возбуждения. Применение Церебролизина в комплексе терапии пациентов с ЧМТ средней степени тяжести способствует ранней компенсации нарушенных функций, улучшает функциональные исходы лечения.



**ЛИТЕРАТУРА**

- Бэр М. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия: пер. с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 429 с.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2000. 328 с.
- Живолупов С.А., Шапкова Е.Ю., Самарцев И.Н., Юрин А.А. Влияние нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. 111(4): 31-36.
- Лебедев В.В., Крылов В.В. Дислокационный синдром при острой нейрохирургической патологии. *Нейрохирургия*. 2000. 1: 4-11.
- Островая Т.В., Черный В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины. *Медицина неотложных состояний*. 2007. 2 (9): 48-53.
- Потапов А.А., Файтур Э.И. Биомеханика и основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Под ред. Коновалова А.Н. и соавт. М.: Антидор, 1998. 1: 152-168.
- Пурас Ю.В., Кордонский А.Ю., Талыпов А.Э. Механизмы эволюции очагов ушиба головного мозга. *Нейрохирургия*, 2013, 4: 91-96.
- Пурас Ю.В., Талыпов А.Э. Факторы риска развития неблагоприятного исхода в хирургическом лечении острой черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2013. 2: 8-16.
- Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Крылов В.В. Декомпрессивная трепанация черепа в раннем периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2011. 3: 19-26.
- Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Кордонский А.Ю. Механизмы вторичного повреждения мозга и нейротрофическое действие Церебролизина при черепно-мозговой травме. *Нейрохирургия*. 2012. 4: 94-102.
- Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Трифонов И.С., Крылов В.В. Судорожный синдром в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия*. 2011. 2: 35-40.
- Alvarez XA, Lombardi VR, Fernández-Novoa L et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl*. 2000. 59: 281-292.
- Bullock R, Chesnut R, Clifton G et al. Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury. Brain Trauma Foundation (c), Washington, 2000. 116.
- Devinsky O, Sato S, Conwit RA, Schapiro MB. Relation of EEG alpha background to cognitive function, brain atrophy, and cerebral metabolism in Down's syndrome. Age-specific changes. *Arch Neurol*. 1990 Jan, 47(1): 58-62.
- Hartbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J Neural Transm*. 2001. 108(4): 459-473.
- Jantzen JP. Prevention and treatment of intracranial hypertension. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007. 21(4): 517-538.
- Patel AD, Gerzanich V, Geng Z, Simard JM. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury. *J NeuropatholExp Neurol*. 2010. 69(12): 1177-1190.
- Pramming S, Thorsteinsson B, Stigby B, Binder C. Glycaemic threshold for changes in electroencephalograms during hypoglycaemia in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Mar 5, 296(6623): 665-7.
- Reed AR, Welsh DG. Secondary injury in traumatic brain injury patients – a prospective study. *S. Afr. Med. J.* 2002. 92: 221-224.
- Rudolf J, Ghaemi M, Ghaemi M, Haupt WF, Szelies B, Heiss WD. Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999 Jan, 11(1): 17-24.
- Sánchez-Arroyos R, Gaztelu JM, Zaplana J, Dajas F, García-Austt E. Hippocampal and entorhinal glucose metabolism in relation to cholinergic theta rhythm. *Brain Res Bull*. 1993, 32(2): 171-8.
- Sheridan PH, Sato S, Foster R, Bruno G, Cox C, Fedio P, Chase TN. Relation of EEG alpha background to parietal lobe function in Alzheimer's disease as measured by positron emission tomography and psychometry. *Neurology*. 1988 May, 38(5): 747-50.
- Sugita Y, Kondo T, Kanazawa A et al. Protective effect of FPF 1070 (cerebrolysin) on delayed neuronal death in the gerbil – detection of hydroxyl radicals with salicylic acid. *No To Shinkei*. 1993. 45(4): 325-331.
- Szelies B, Mielke R, Kessler J, Heiss WD. EEG power changes are related to regional cerebral glucose metabolism in vascular dementia. *Clin Neurophysiol*. 1999 Apr, 110(4): 615-20.

И.Б.СОРОКИНА, к.м.н., с.н.с., РГМУ, Москва

# Основные направления

## НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Применение нейропротекторов, с помощью которых можно предотвратить ишемию головного мозга на клеточном и молекулярном уровнях, является одним из основных направлений патогенетического лечения заболеваний нервной системы.**

**Ключевые слова:** тревожные расстройства, фобии, диагностика, лечение, антидепрессанты

Существует два вида нейропротекции: первичная и вторичная. Первичная направлена на прерывание быстрых реакций глутаматно-кальциевого каскада и блокирование высвобождения свободных радикалов. Применение первичных нейропротекторов эффективно с первых минут ишемии мозга и в течение первых 3 дней острого нарушения мозгового кровообращения. Вторичная нейропротекция уменьшает выраженность отдаленных последствий ишемии, иммуновоспалительного ответа и апоптоза. Ее можно начинать через 3–6 ч после развития инсульта и проводить в течение нескольких недель.

При ишемии мозга одним из главных внутриклеточных событий является образование свободных радикалов. Появление этих субстанций приводит к гибели клеток, опосредованной пероксидным окислением липидов, окислением тиоловых групп и т.п. В связи с этим целями нейропротекции также являются повышение утилизации глюкозы, ослабление свободно-радикального и пероксидного окисления липидов.

### ■ ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Несмотря на то что получен большой отрицательный клинический опыт применения многих нейропротекторов, проводятся новые экспериментальные и клинические испытания. Основными направлениями исследований является изучение действия естественного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов (Mg), агонистов ГАМК-рецепторов подтипа A и агонистов крупных калиевых каналов.

Эти препараты, влияя на размеры очагов ишемии, способны увеличивать потенциал покоя мембран и угнетать периинфарктную деполяризацию. Активация крупных калиевых каналов способствует уменьшению внутриклеточной концентрации каль-

ция и снижению пресинаптического высвобождения возбуждающих аминокислот.

### ■ ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Фармакологическое действие зарегистрированных в настоящее время нейропротекторов направлено на прерывание основных этапов ишемического каскада, что повышает выживаемость клеток головного мозга. Раннее назначение нейропротекторов при инсульте позволяет уменьшить размеры очага инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна», защитить мозговую ткань от реперфузионного повреждения (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001).

Установлено, что при ишемии мозга происходит снижение содержания фосфолипидов вследствие ослабления их биосинтеза и усиления деградации фосфатидилхолина за счет активации фосфолипазы A2. В настоящее время усиленный катаболизм фосфолипидов считается одним из ведущих нейрохимических механизмов при цереброваскулярной патологии. Но, к сожалению, непосредственно влиять на этот процесс не способно ни одно из лекарственных средств. Действие многих нейропротекторов опосредованно связано с ингибированием фосфолипазы A2, что оправдывает их назначение при острых и хронических формах нарушений мозгового кровообращения.

Еще одной актуальной проблемой в неврологии является лечение когнитивных нарушений, как умеренных, так и достигших степени деменции (болезни Альцгеймера, сосудистой деменции др.)

Патоморфологические изменения при нейродегенеративных заболеваниях и цереброваскулярной патологии в большинстве случаев имеют смешанный сосудисто-дегенеративный характер. Даже при

**■ Раннее назначение нейропротекторов при инсульте позволяет уменьшить размеры очага инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна», защитить мозговую ткань от реперфузионного повреждения.**

болезни Альцгеймера болезни диффузных телец Леви, первичные клеточные изменения индуцируют развитие сосудистых изменений вещества головного мозга и представляют собой два взаимосвязанных между собой патогенетических процесса. Поэтому при деменциях, наряду с препаратами нейромедиаторного ряда, оправданно назначение нейропротекторов в качестве дополнительной терапии, защищающей нервные клетки от ишемических последствий.

Снижение интенсивности синтеза, высвобождения и связывания ацетилхолина с холинэргическими рецепторами принято считать ведущим механизмом возрастных нарушений когнитивных функций. При физиологическом старении мозга также снижается уровень фосфолипидов, что приводит к ухудшению функции мембран нервных клеток. От нейрональной передачи импульсов, которая ухудшается при повреждении мембран, напрямую зависят память и реализация высших психических функций. В связи с этим, для коррекции когнитивных расстройств у пожилых людей при цереброваскулярной патологии наиболее оправданно назначение препаратов нейропротективного ряда с дополнительным нейромедиаторным и мембраностабилизирующим действием.

Распространенным заболеванием нервной системы является травматическое повреждение головного мозга, причинами которого является гибель клеток вследствие отека, нарушения целостности ГЭБ, ишемии, сотрясения и ослабления холинэргической передачи мозга. Только дополнительное назначение нейропротекторов позволяет прервать основные этапы ишемических реакций, улучшить нейрональную проводимость и нейромедиаторный баланс.

В ходе изучения патогенеза ведущих по частоте развития заболеваний нервной системы (инсульта, дисциркуляторной энцефало-

патии, деменции, черепно-мозговой травмы) были выявлены общие звенья возникающих патологических реакций. В связи с этим обоснованно применение комбинации лекарственных средств, воздействующих на основные этапы ишемического каскада и обладающих нейромедиаторным и мембраностабилизирующим действием.

Однако не следует оценивать эффективность нейропротекторов изолированно от других методов лечения заболеваний нервной системы. Только комплексный медикаментозный подход, включающий ограничение повреждающих факторов головного мозга (лечение артериальной гипертензии, гиперлипидемий, сахарного диабета и др.) и коррекцию сопутствующих заболеваний позволяет достичь наибольшей эффективности терапии.

#### ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПАНТОГАМ АКТИВ В ПРАКТИКЕ НЕВРОЛОГА

Избежать негативных последствий полипрагматии, особенно у пожилых пациентов, позволяет назначение препаратов с разносторонними фармакологическими эффектами, хорошим профилем безопасности и лекарственного взаимодействия.

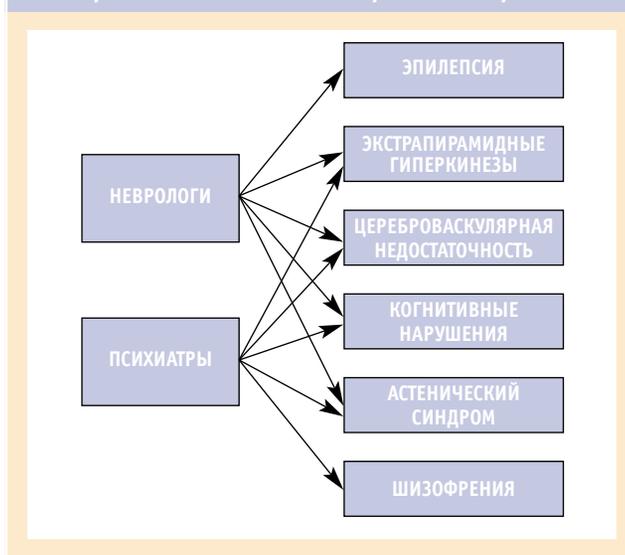
Таким лекарственным средством является оригинальный отечественный препарат пантогам актив (рац-гопантенная кислота). По химической структуре пантогам актив представляет собой рацемат

(смесь равных частей право- и левовращающих изомеров) гопантенной кислоты, имеющей в своей структуре ГАМК — один из главных медиаторов торможения ЦНС.

Препарат является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, но, в отличие от самой ГАМК, благодаря наличию в молекуле пантоильного радикала обладает способностью проникать через гемато-

**■ Для коррекции когнитивных расстройств у пожилых людей при цереброваскулярной патологии наиболее оправданно назначение препаратов нейропротективного ряда с дополнительным нейромедиаторным и мембраностабилизирующим действием.**

Рисунок. Применение пантогама актив в неврологической и психиатрической практике



энцефалический барьер и оказывать выраженное воздействие на функциональную активность мозга.

Пантогам актив относится к ноотропным препаратам смешанного типа с широким спектром показаний к клиническому применению. Механизм действия препарата обусловлен прямым влиянием пантогама на ГАМК(подтип B)-рецептор-канальный комплекс, что позволяет модулировать активность различных нейротрансмиттерных систем, в частности ГАМКергических, ацетилхолинергических, глутаматергических, локализованных как в коре больших полушарий, так и в подкорковых образованиях.

В настоящее время накоплен достаточный опыт клинического применения пантогама актив. Применение препарата способствует улучшению зрительно-моторной координации, повышению уровня внимания и объема кратковременной зрительной памяти.

Пантогам актив применяется при цереброваскулярной патологии, травматических повреждениях головного мозга и др. заболеваниях нервной системы, хотя дополнительные эффекты препарата (снижение судорожной готовности, уменьшение возбудимости и улучшение нейромедиаторного баланса), обусловленные его ГАМКергической и ацетилхолинергической активностью, открывают многочисленные возможности для коррекции многих неврологических симптомов.

Назначение пантогама актив обоснованно при сосудистых умеренных когнитивных расстройствах

и деменциях вследствие нарушений мозгового кровообращения. Показанием для дополнительного назначения препарата являются черепно-мозговая травма с поражением передних отделов и снижением порога судорожной готовности, сосудистые формы эпилепсии, различные формы гиперкинезов у взрослых.

Формула препарата оказывает выраженное ноотропное, нейропротективное, противосудорожное действие и обладает умеренным противотревожным (анксиолитическим) эффектом. Учитывая отсутствие взаимодействия с другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, пантогам актив можно безопасно комбинировать с другими лекарственными препаратами (антиагрегантами, антигипертензивными, гипогликемическими средствами и др.).

Тактика применения пантогама актив может меняться в зависимости от поставленных врачом задач. При этом разовая доза составляет 0,3–0,6 г, максимальная суточная доза — 2,4 г. Для поддерживающей терапии используют средние дозы препарата (1,2–1,8 г/сут). Курс лечения составляет 1–4 месяца, в отдельных случаях — до 6 месяцев.

Таким образом, основные фармакологические эффекты пантогама актив открывают широкие возможности для его применения в неврологической и психиатрической практике.



# Применение нейропротекторов при тяжелых повреждениях головного мозга

*Ваизова О.Е., Заутнер Н.А., Алифирова В.М., Колмаков Д.В., Головина Е.А., Молодых А.С.*

## Application of neuroprotectors in severe brain injuries

*Vaizova O.Ye., Zautner N.A., Alifirova V.M., Kolmakov D.V., Golovina Ye.L., Molodykh A.S.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Ваизова О.Е., Заутнер Н.А., Алифирова В.М. и др.

В клинических исследованиях у 52 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения установлено, что нейропротекторы с холинопозитивным действием цитиколин и холина альфосцерат в первые дни после инсульта снижали в крови концентрацию белка S100. У 16 пациентов с черепно-мозговыми травмами трехмесячный курс терапии милдронатом уменьшал концентрацию нейронспецифической енолазы. В результате нейропротективной терапии стабилизировалась проницаемость гематоэнцефалического барьера.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, белок S100, нейронспецифическая енолаза, цитиколин, холина альфосцерат, милдронат.

Blood concentration of protein S100 was been decreased with choline-liked neuroprotectors citicoline and choline alfoscerate in clinical trial 52 patients in early day after stroke. Concentration of neuron-specific enolase was been decreased with three month mildronat therapy in blood of 16 patients with traumatic brain injury. Neuroprotective therapy has stabilization of blood-brain barrier as result.

**Key words:** stroke, brain injury, S100 protein, neuronspecific enolase, citicoline, choline alfoscerate, mildronat.

УДК 615.214.2.038:616.831-001.31/.46

## Введение

Высокая частота и тяжелое течение сосудистых заболеваний головного мозга являются одной из актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. В России ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, среди которых ишемический инсульт составляет около 70—80%, кровоизлияние в мозг — 15—20%, субарахноидальное кровоизлияние — 3—5% [2].

Новым и перспективным направлением терапии тяжелых поражений головного мозга травматического и нетравматического генеза выступает применение лекарственных средств с нейрометаболическим действием — нейропротекторов [4]. Под нейропротекторным действием подразумевают предотвращение гибели нейронов при нейродеге-

неративных заболеваниях, нарушениях мозгового кровообращения, травматических или токсических повреждениях. В настоящее время лекарственные средства, обладающие нейропротекторным действием, не выделены в отдельную фармакологическую группу, а объединены с ноотропными средствами на основании сходства механизмов действия. В качестве нейропротекторов активно изучаются соединения с холинопозитивным влиянием — цитиколин и холина альфосцерат [4, 8—10]. Оба лекарственных средства активируют метаболизм нейронов и обмен нейромедиаторов [6, 7]. Нейро- и кардиопротектор милдронат, получивший широкое распространение в России, стимулирует энергопродукцию [12, 15]. Обсуждается целесообразность применения нейропротекторов при тяжелых повреждениях головного мозга [9].

Цель данного исследования — изучение при тяжелых поражениях головного мозга клинической эффективности нейропротекторной терапии и ее влияния на концентрацию в сыворотке крови нейронспецифических белков, известных как маркеры повреждения нервной ткани.

## Материал и методы

Действие цитиколина и холина альфосцерата изучали у 102 больных острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализированных в инсультный центр Томской областной клинической больницы (г. Томск). Пациентам 1-й группы (50 человек) вводили в вену магния сульфат, винпоцетин, пентоксифиллин. Пациенты 2-й группы на протяжении 7—10 сут после инсульта дополнительно получали внутривенные инфузии цитиколина в дозах 1,5—2,0 г/сут (37 больных) или холина альфосцерата в дозе 1,0 г/сут (15 больных). Неврологический статус оценивали по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) при поступлении и после курса лечения — через 18—21 сут. Результаты выражали в виде медианы *Me* и максимально отклоняющихся значений (*min*; *max*). В сыворотке крови больных при поступлении, на 3-й и 10-е сут пребывания в стационаре иммуноферментным методом определяли концентрацию белка S100 и нейронспецифической енолазы (НСЕ) с использованием реактивов фирмы Capag-Fujirebio (Швеция). Результаты выражали в виде медианы *Me* и интерквартильного размаха (25%—75%).

Влияние милдроната на концентрацию НСЕ в сыворотке крови исследовали у 24 пациентов в возрасте от 13 до 18 лет с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести на 1—2-е сут после поступления в стационар и через 3 мес после ЧМТ: 8 пациентов (1-я группа) во время стационарного лечения получали инфузионную терапию, направленную на стабилизацию гемодинамики и уменьшение отека мозга (аспаркам, ацетазоламид, дротаверин); 16 пациентов (2-я группа) дополнительно принимали внутрь милдронат в дозе 500 мг/сут. После выписки из стационара больным 2-й группы рекомендовали продолжить прием милдроната в течение 3 мес.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 for Windows. При сравнении групп использовали *U*-тест Манна—Уитни и критерий  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Белок S100 является специфическим кальций-связывающим белком, характерным для клеток астроцитарной глии. НСЕ представляет собой цитоплазматический белок, кислая форма которого обнаруживается исключительно в нейронах [13]. При нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера и отсутствии повреждения мозговой ткани концентрация белка S100 и НСЕ в крови незначительна и составляет в сыворотке крови здоровых людей соответственно 50 нг/л и менее 5 мкг/л [3]. Увеличение концентрации этих белков в крови обусловлено повреждением клеток мозга и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера. Увеличение концентрации белка S100 и НСЕ в спинномозговой жидкости и крови описано при ОНМК [13], нейроинфекциях [1], перинатальной патологии головного мозга [5].

В данном исследовании концентрации белка S100 и НСЕ у пациентов с ОНМК при поступлении в стационар существенно не повышались (таблица). Большой разброс диагностированных концентраций белка S100 связан с тем, что у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу концентрация уже в момент поступления в стационар была более высокой, чем у пациентов с ОНМК по ишемическому типу. К 3-м сут концентрация белка S100 возросла более чем вдвое. Назначение цитиколина и холина альфосцерата препятствовало росту концентрации в крови белка S100 на 3-й сут ( $Z = -1,97$ ;  $p = 0,048$ ;  $U = 36,5$ ). Этот факт отражает раннее нейропротекторное действие. К 10-м сут концентрация белка S100 у всех больных нормализовалась (рис. 1, таблица). Концентрация НСЕ также достигала максимума к 3-м сут, повышаясь в 1,5—2 раза, и к 10-м сут незначительно снижалась. Увеличение концентрации НСЕ в крови обусловлено высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера вследствие массивного повреждения астроцитарных элементов к 3-м сут заболевания и их частичного восстановления к 10-м сут. Нейропротекторная терапия не оказывала значимого влияния на концентрацию НСЕ в крови.

Сравнение эффективности лечения по среднему баллу шкалы NIHSS не выявило достоверных различий, что однозначно свидетельствует о значительной эффективности нейропротекторов. Все же применение

Неврологический статус и концентрация маркеров повреждения мозговой ткани у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, *Me (min; max)*

Показатель	Группа	
	1-я (n = 50)	2-я (n = 52)
NIHSS, баллы		
при поступлении	8 (5; 22)	10 (5; 25)
при выписке	4 (1; 20)	4 (0; 17)
Показатель	Группа	
	1-я (n = 8)	2-я (n = 17)
Концентрация белка S100 в сыворотке крови, нг/л		
при поступлении	87 (49; 126)	73 (48; 133)
на 3-и сут	193 (165; 212)	156 (45; 109)*
на 10-е сут	120 (97; 146)	93 (72; 144)
Концентрация НСЕ в сыворотке крови, мкг/л		
при поступлении	5,1 (4,5; 5,5)	5,2 (3,2; 5,7)
на 3-и сут	7,4 (5,2; 11,7)	7,1 (4,9; 10,4)
на 10-е сут	6,8 (5,2; 9,0)	6,3 (4,8; 9,7)

Примечание. \* — уровень статистической значимости различий  $p = 0,05$  по сравнению с соответствующим значением в группе пациентов, не получавших нейропротекторы; *n* — количество пациентов.

нейропротекторов чаще позволяло достичь полного восстановления неврологических функций ко дню выписки. Средний балл от 0 до 1 по шкале NIHSS на момент выписки отмечен у 8 из 50 пациентов 1-й группы и 18 из 52 больных 2-й группы. Детальный анализ позволил выявить большую клиническую эффективность цитиколина. При его вливании в вену неврологические функции полностью восстанавливались у 15 из 37 пациентов ( $p = 0,05$ ;  $\chi^2 = 3,76$ ), при введении холина альфосцерата функции восстанавливались у 3 из 15 больных.

Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Так, при оценке менее 10 баллов вероятность благоприятного исхода через 1 год составляет 60—70%, при оценке более 20 баллов — 4—16% [2]. Полная редукция неврологического дефицита у большего количества пациентов, получавших цитиколин, является предиктором благоприятного прогноза для восстановления неврологических функций.

Механизмы нейропротекторного действия цитиколина и холина альфосцерата активно изучаются. При экспериментальной транзиторной ишемии мозга с последующей реперфузией цитиколин (500 мг/кг массы тела) восстанавливает нарушенную фосфоли-

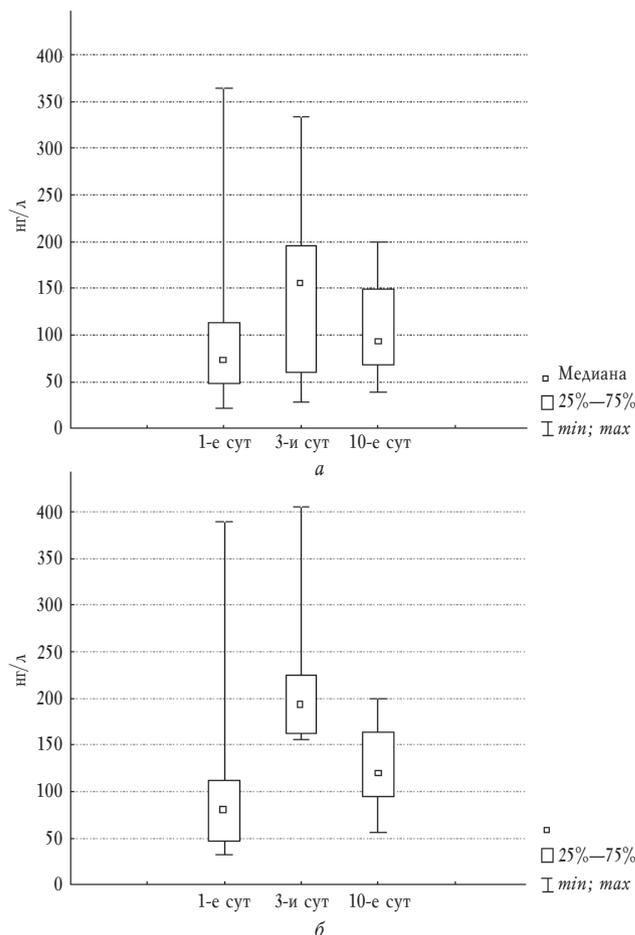


Рис. 1. Концентрация белка S100 в сыворотке крови больных с острым нарушением мозгового кровообращения, получавших (а) и не получавших (б) нейропротекторы.

пидную структуру мембран нейронов в течение 1-х сут реперфузии, повышает уровень восстановленного глутатиона через 3 сут [7]. При модели хронической ишемии мозга цитиколин улучшает нейропластичность и увеличивает количество холинергических нейронов в гиппокампе [8]. Цитиколин снижает концентрацию маркеров апоптоза в культуре нейронов [14]. Нейропротекторное влияние цитиколина является дозозависимым [9]. Ранние клинические исследования цитиколина в небольших дозах (500 мг/сут) на фоне острого ишемического инсульта свидетельствуют об его безопасности, но незначительной терапевтической эффективности. Дальнейшие исследования показали, что лечение более эффективно у пациентов с умеренно тяжелым инсультом в оптимальной дозе 1,5—2 г/сут [10, 11].

Основным механизмом нейропротекторного действия холинопозитивных лекарственных средств является восстановление структурной целостности цитоплазматических мембран нейронов за счет ингибирования фосфолипазы А<sub>2</sub> и повышения синтеза глутатиона. Цитиколин представляет собой мононуклеотид, аналог природного соединения, участвует в реакциях синтеза мембранных фосфолипидов [7]. В организме цитиколин распадается на цитидин и холин. Эти метаболиты проникают через гематоэнцефалический барьер, из них ресинтезируется цитидин-5-дифосфохолин, регулирующий функции клеточных мембран и метаболизм ацетилхолина (рис. 2,а). Холина альфосцерат enzymатически распадается на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина, глицерофосфат становится предшественником фосфатидилхолина — основного компонента мембран нейронов (рис. 2,б). Фосфатидилхолин защищает мембраны от токсического воздействия свободных радикалов при ишемии головного мозга. Фосфолипиды повышают выживание астроцитов и нейронов в зоне ишемической полутени и способствуют быстрой стабилизации гематоэнцефалического барьера после ОНМК.

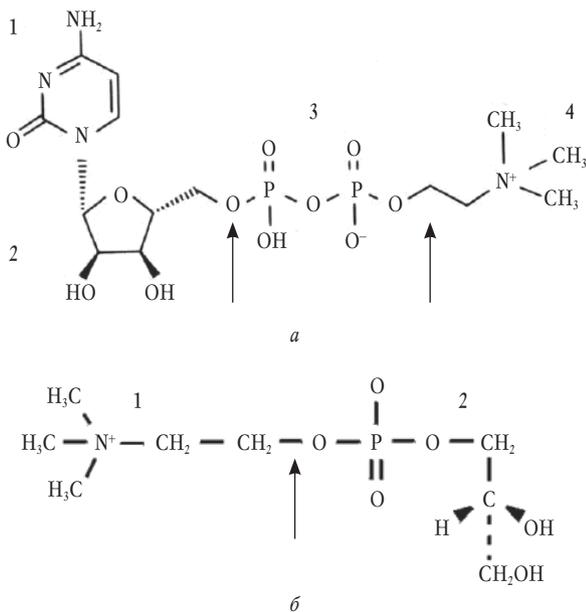


Рис. 2. Химическая структура цитиколина (а) и холина альфосцерата (б). Стрелками обозначены точки enzymатического гидролиза молекул с образованием метаболитических предшественников эндогенных соединений: а — 1 — нуклеотид — цитидин, 2 — рибоза, 3 — дифосфатный мостик, 4 — холин; б — 1 — холин, 2 — глицерофосфат

При ЧМТ концентрация НСЕ спустя 3—6 ч после повреждения была умеренно повышена — до 5,86 (4,47; 6,50) и 5,24 (3,98; 6,72) мкг/мл. У больных, дополнительно получавших милдронат в стационаре и на протяжении последующего амбулаторного лечения, концентрация НСЕ спустя 3 мес после ЧМТ снижалась до 1,2 (0,75; 2,2) мкг/л. У пациентов, не получавших нейропротектора, концентрация маркерного белка составляла 3,9 (2,7; 6,5). Кроме того, после курса терапии милдронатом пациенты реже предъявляли жалобы на головную боль, инсомнию, нарушения памяти, эмоциональную лабильность и метеочувствительность.

Таким образом, терапевтический эффект нейропротекторов с холинопозитивным действием цитиколина и холина альфосцерата при ОНМК и милдроната при ЧМТ сочетается со снижением в крови концентрации маркеров повреждения нервной ткани — белка S100 и НСЕ.

## Выводы

1. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения назначение нейропротекторов в первые несколько суток от начала заболевания снижает концентрацию в крови белка S100; включение в терапию цитиколина вызывает у большинства пациентов существенный регресс неврологической симптоматики.
2. Применение милдроната при черепно-мозговой травме улучшает состояние пациентов, уменьшает неврологические жалобы субъективного характера, снижает концентрацию в крови нейронспецифической енолазы.
3. Нейропротекторное действие лекарственных средств в значительной степени обусловлено нормализацией проницаемости гематоэнцефалического барьера.

## Литература

1. Галиева Г.Ю., Попонникова Т.В., Федосеева И.Ф. Диагностическое и прогностическое значение нейронспецифической енолазы и белка S100 при клещевых нейроинфекциях у детей // Бюл. сиб. медицины. 2008. Т. 7, прил. 1. С. 204—207.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5, № 5. С. 3—5.
3. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах // *Неврол. вестн.* 2007. Т. 39, № 1. С. 41—44.

4. *Сергеев Д.В., Пирадов М.А.* Нейропротекция — стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // Рус. мед. журн. 2010. Т. 18, № 8. С. 441—445.
5. *Гаранушченко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М.* Уровень белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии // Педиатрия. 2010. Т. 80, № 1. С. 25—31.
6. *Abraba H.D., Buttenvoiih R.G., Sherwood R.A.* Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke // Ann. Clin. Biochem. 1997. V. 34, № 4. P. 366—370.
7. *Adibbatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J.* Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia // Stroke. 2001. V. 32, № 12. P. 2376—2381.
8. *Alvarez-Sabin J., Roman G.C.* Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. 2011. V. 42. S40—S43.
9. *Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al.* A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // Stroke. 1999. V. 30, № 13. P. 2592—2597.
10. *Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al.* Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. V. 33, № 14. P. 2850—2857.
11. *Guidelines* for management of ischemic stroke and transient ischemic attack // Cerebrovas. Dis. 2008. V. 25, № 3. P. 457—507.
12. *Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A. et al.* Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2009. V. 24, № 6. P. 1269—1275.
13. *Martens P., Raabe A., Jobnsson P.* Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia // Stroke. 1998. V. 29, № 12. P. 2363—2366.
14. *Oshitari T., Yoshida-Hata N., Yamamoto S.* Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose // Brain Res. 2010. V. 1346, № 30. P. 43—51.
15. *Pupure J., Isajevs S., Skapare E. et al.* Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule // Neurosci. Lett. 2011. V. 412, № 2. P. 100—105.

Поступила в редакцию 07.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

#### Сведения об авторах

*О.Е. Ваизова* — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

*Н.А. Заутнер* — аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

*В.М. Алифирова* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

*Д.В. Колмаков* — аспирант кафедры детских хирургических болезней СибГМУ (г. Томск).

*Е.А. Головина* — канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

*А.С. Молодых* — студентка 3-го курса лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

*Ваизова Ольга Евгеньевна*, e-mail: vaizova@mail.ru

УДК 617.7–007.681–085.216.84

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.5–8

## Нейропротекторное лечение глаукомы

М.С. Пнюхтина, Д.А. Хван, Н.В. Филина

*Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)*

Одна из важнейших проблем в офтальмологии – лечение пациентов с первичной глаукомой. В настоящее время около 10–15 % больных глаукомой, даже при условии адекватного лечения, обречены на слепоту. Нормализация внутриглазного давления является непереносимым, но не гарантирующим стабилизацию глаукомного процесса условием. Важное значение придается нейропротекторной терапии, направленной на сохранение еще не погибших, но уже испытывающих губительное влияние ишемии аксонов ганглионарных нервных клеток. Рассмотрены группы препаратов и методов лечения, обладающих нейропротекторным действием при глаукоме, и проблемы, возникающие у практикующего врача при назначении нейропротекторов.

**Ключевые слова:** глаукомная оптическая нейропатия, нейропротекторы

Глаукома – одно из наиболее частых заболеваний, приводящих к слепоте вследствие неуклонного прогрессирования и рефрактерности к терапии. На протяжении ряда последних десятилетий проведены многочисленные исследования по выявлению причин глаукомы и разработке методов борьбы с ней. Особое значение здесь придавалось нейропротекторной терапии [6]. Вместе с тем, несмотря на определенные успехи, около 10–15 % больных глаукомой даже в условиях адекватного лечения обречены на слепоту.

Глаукому можно обозначить как мультифакторное хроническое заболевание, которое сопровождается тремя основными проявлениями: периодическим или постоянным повышением внутриглазного давления, атрофией зрительного нерва с экскавацией и характерными изменениями поля зрения [6, 8, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения, количество глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн, причем в ближайшие десять лет оно увеличится еще на 10 млн. Основными патогенетическими звеньями этого заболевания считаются повышение офтальмотонуса и специфическая оптическая нейропатия, поэтому в основе медикаментозного лечения глаукомы лежит нормализация внутриглазного давления и защита нейронов сетчатки и зрительного нерва от повреждающих факторов [6, 14]. Многообразие современных гипотензивных препаратов позволяет надежно контролировать уровень внутриглазного давления, однако вопрос об эффективной нейропротекции до сих пор остается открытым.

Нейропротекция подразумевает защиту сетчатки и волокон зрительного нерва от повреждающего действия различных факторов, в первую очередь ишемии. Нейропротекторная терапия направлена на коррекцию метаболических нарушений, возникающих при глаукоме в головке зрительного нерва, улучшение местной микроциркуляции и трофики тканей, нормализацию реологических свойств крови. Нейропротекторные

препараты подразделяют на две группы — прямого и непрямого действия [4, 14, 16].

Нейропротекторы прямого действия непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва за счет блокирования прямого повреждения клеток продуктами перекисного окисления липидов. Поскольку нейропротекторы прямого действия влияют на основные звенья патогенеза заболевания, данные препараты необходимо использовать у всех пациентов с глаукомой [4, 8, 10, 14, 16].

Прямые нейропротекторы подразделяются на первичные и вторичные. Прямым эффектом обладают так называемые первичные нейропротекторы, действие которых направлено на прерывание самых ранних процессов ишемического каскада: препараты, блокирующие NMDA-рецепторы (ремацемид, препараты магнезии, лубелузол, глицин, элипродил, мемантин), и антагонисты потенциалзависимых кальциевых каналов (нимодипин, дародипин, цереброкаст). Вторичные нейропротекторы также обладают прямым действием, однако оно направлено на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов. К препаратам этой группы относятся антиоксиданты (эбселен, токоферол, метилэтилпиридинол, глутатион, супероксиддисмутаза, каталаза, танакан, имидазол), нейропептиды (семакс, церебролизин), регуляторы рецепторных структур (ганглиозиды), пептидные биорегуляторы (ретиналамин, кортексин) и статины. Наконец, к особой терапевтической стратегии можно отнести назначение препаратов, улучшающих регенераторно-репаративные процессы в нервной ткани (пирацетам, пикамилон, цитиколин), и некоторых других средств [6, 9, 12, 16–18].

Прямые нейропротекторы блокируют основные факторы повреждения клеток, обусловленные ишемией, такие как продукты перекисного окисления липидов, свободные радикалы, ионы  $Ca^{2+}$ , ацидоз. Непрямые же нейропротекторы влияют на различные механизмы и состояния, увеличивающие риск повреждения клеток (снижение перфузионного давления,

атеросклероз, изменение реологических свойств крови, ангиоспазм) [8, 16, 17].

Необходимо отметить, что прямая нейропротекция до сих пор недостаточно активно применяется при глаукоме. Вызвано это рядом обстоятельств, в том числе и малой осведомленностью офтальмологов о спектре современных неврологических препаратов и механизмах их действия. Относительно недавно стал использоваться препарат «Семакс», который применяется в качестве нейропротектора в лечении глаукомной оптической нейропатии – он повышает пластичность и выживаемость нейронов в условиях гипоксии [9, 12, 16].

Для коррекции метаболизма используют антиоксиданты (эмоксипин, мексидол, аскорбиновую кислоту, витамин Е, рутин, кварцетин, лютеин-комплекс). Данные препараты обладают антиагрегационными и ангиопротективными свойствами. Помимо антигипоксического влияния они также снижают проницаемость сосудистой стенки, вязкость и свертываемость крови, усиливают фибринолиз, улучшают микроциркуляцию, защищают сетчатку от повреждающего действия света и способствуют рассасыванию внутриглазных кровоизлияний.

При нейропротекторном лечении могут быть уместны такие корректоры метаболизма, как «Таурин», «Адрузен цинко», «Миртиллене форте», «Инозин», «Аевит» [17, 19]. Относительно недавно рядом исследователей было показано нейропротекторное действие гистохрома — производного хининов, обладающего антигеморагическим, антигипоксическим и антиоксидантными свойствами [8, 11, 15]. Гистохром относится к нейропротекторам прямого действия. Он может перехватывать свободные радикалы, а также улучшать энергетический обмен в тканях и реологические свойства крови в зоне ишемии. В ряде работ было продемонстрировано, что комплексное лечение первичной открытоугольной глаукомы с применением гистохрома в ходе синусотрабекулэктомии и раннем послеоперационном периоде совместно с магнитотерапией позволяет улучшить зрительные функции и стабилизировать патологический процесс [4, 6–9, 11, 15].

Также положительно зарекомендовал себя витамин Е (α-токоферола ацетат), который защищает сетчатку от светового повреждения, а нейроны – от патологического действия реперфузии. Особенно он эффективен в сочетании с витаминами группы В и витамином С. Витамин Е также обладает способностью снижать внутриглазное давление [4, 17, 19].

Нейропротекторы в лечении глаукомы применяются совместно со средствами, улучшающими глазную гемодинамику. К последним относятся вазодилататоры – препараты, усиливающие кровоток в ишемизированных тканях: дротаверин, папаверин, аминофиллин, никотин, пентоксифиллин, дипиридамол и декстран. Среди препаратов, влияющих на

глазную микроциркуляцию, особый интерес представляет экстракт Гинкго билоба, который повышает периферическую и ретробульбарную циркуляцию, улучшает состояние поля зрения при нормотензивной глаукоме, служит «ловушкой» для свободных радикалов, включая оксид азота, а также ингибирует его продукцию [7, 10, 16].

Доказано нейропротекторное действие многих гипотензивных препаратов: β-блокаторов, ингибиторов карбоангидразы, простагландинов, α<sub>2</sub>-стимуляторов. Детально изучен селективный β-блокатор «Бетаксолол», отмечена его способность улучшать кровоток в головке зрительного нерва, блокируя кальциевые каналы [8, 20–22]. Блокаторы кальциевых каналов можно рассматривать как потенциальные нейропротекторы, вазоактивные вещества и средства, способные снижать офтальмотонус. Отрицательной стороной препаратов этой группы можно назвать побочные эффекты, связанные прежде всего со снижением артериального давления (особенно диастолического). Вследствие этого ухудшается перфузия зрительного нерва, происходит усиление кровотечений, возникает риск коронарной недостаточности. Ингибитор карбоангидразы «Косопт» успешно применяется с нейропротекторной целью, он повышает напряжение углекислоты в сосудах глаза, способствует вазодилатации [8, 10, 16]. Результаты недавних исследований показали высокую нейропротекторную эффективность простагландинов, что объясняется их выраженным гипотензивным, антиагрегантным и вазодилатирующим действием. В последние годы в литературе появились публикации о положительном действии «Верапамила» на патологические звенья глутамат-кальциевого каскада [8–10, 14].

Поскольку нейропротекторное лечение глаукомной оптической нейропатии должно быть непрерывным, преимущество здесь имеют препараты, не обладающие противопоказаниями и способные действовать превентивно (т.н. вторичные нейропротекторы). Из этой группы средств наиболее перспективны антиоксиданты и нейропептиды. Последние характеризуются комплексным действием (нейротрофическим, иммуномодуляторным и антиоксидантным).

Широкое распространение в лечении глаукомной оптической нейропатии получили цитомедины – «Ретиналамин» и «Кортексин». «Ретиналамин» – комплекс пептидов, выделенный из сетчатки телят. Он регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции ее клеточных элементов, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, усиливает активность ретинальных макрофагов, стимулирует репаративные процессы. «Кортексин» обладает тропным действием в отношении коры головного мозга и регулирует процессы метаболизма как в ней, так и в зрительном нерве и нейронах сетчатки [1–3, 14, 16].

Сегодня большинство офтальмологов придерживается точки зрения, что при лечении глаукомы более предпочтительна «адресная» доставка лекарственных препаратов [2, 4, 6, 9, 10, 13]. Необходимо отметить, что особенности анатомии глазного яблока и зрительного нерва не позволяют путем введения препаратов традиционными методами быстро создать оптимальную концентрацию лекарства в пораженных тканях [4, 6]. Большое распространение в последние годы получили способы введения лекарственных препаратов с использованием физиотерапевтических процедур (электрофореза, фонофореза), усиливающих проникновение этих веществ в ткани глаза [6, 8, 12, 16]. На основе клинко-экспериментальных исследований разработана методика сквозной трофической склерэктомии, которая заключается в доставке лекарственных препаратов непосредственно к сосудистой оболочке, что приводит к их быстрому поступлению во внутренние структуры глаза [9].

В литературе широко обсуждается вопрос о диете и применении пищевых добавок в лечении глаукомы. Антиоксиданты, столь важные для нейтрализации свободных радикалов, в большом количестве содержатся в продуктах питания. В этой связи чрезвычайно полезны черный и особенно зеленый чай, кофе, черный шоколад и красное вино. Указанные продукты богаты полифенолами – важными «ловушками» свободных радикалов. Использование пищевых добавок в лечении глаукомной оптической нейропатии теоретически может рассматриваться в двух основных направлениях. Во-первых, это влияние на процессы апоптоза фибробластов и ремоделирование соединительной ткани. В этом отношении показаны пищевые добавки, содержащие антиоксидант глутатион. Во-вторых, это влияние на метаболизм эластина, что особенно актуально для поддержания свойств слезы в зоне решетчатой пластинки. Здесь следует упомянуть такой важный антиоксидант, как убихинон, или коэнзим Q10. Это вещество действует на уровне ферментного комплекса митохондрий, защищая дезоксирибонуклеиновую кислоту от повреждений, вызванных окислительным стрессом [4, 6, 8, 17].

#### Заключение

Нейропротекторное лечение при глаукоме должно носить непрерывный характер. Частота проведения курсов определяется стадией заболевания и скоростью прогрессирования глаукомной оптической нейропатии, а также наличием факторов риска этого прогрессирования. На сегодня не существует четких рекомендаций к нейротропной терапии при различных формах глаукомы. Исключение составляет глаукома с нормальным давлением, в основе патогенеза которой лежит сосудистая дисрегуляция. При данной форме глаукомы в нейропротекторной терапии большое внимание должно быть уделено назначению блокаторов кальциевых каналов и средств, регулирующих

функцию сосудистого эндотелия (нифедипин). В целом нейропротекторное лечение должно включать в себя один из первичных нейропротекторов (глицин, препараты магния [и др.]) и комбинацию препаратов, относящихся к вторичным нейропротекторам различных механизмов действия. В лечении эндотелиальной дистрофии весьма полезно назначение «Актовегина» (после консультации невролога) [4, 6, 8, 10, 16].

Проблема как нейропротекторной терапии глаукомы в целом, так и первичной нейропротекции заключается в том, что предполагаемый препарат должен воздействовать на пораженные ганглиозные клетки сетчатки, и это воздействие должно быть своевременным. Иными словами, встает вопрос о доступе лекарства к сетчатке и о времени назначения этого лекарства [5, 8, 11, 15, 16]. Другой проблемой можно назвать наличие побочных действий у препаратов, относящихся к группе первичных нейропротекторов. Еще сложнее решить вопрос о показаниях к назначению данных препаратов при глаукоме – заболевании с хроническим течением, требующем постоянного лечения. Несмотря на это, именно прямая нейропротекция представляется наиболее перспективным направлением в терапии глаукомы [4, 10, 16]. Следует отметить, что далеко не все из перечисленных выше лекарственных препаратов могут быть использованы при глаукоме, так как не имеют в инструкции записи – «применение в офтальмологии».

В настоящее время в медикаментозном лечении глаукомы необходимо комбинировать местную гипотензивную (снижать внутриглазное давление до целевых значений) и нейропротекторную терапию. Четкие показания и схема проведения этой терапии на сегодня еще не разработаны. Это обусловлено отсутствием правильно организованных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований нейропротекторов при глаукоме. В то же время современное понимание тонких механизмов развития глаукомной оптической нейропатии и богатый опыт применения нейропротекторов при неврологических заболеваниях со сходным патогенезом открывают широкие перспективы в научном поиске новых путей нейропротекторного лечения в офтальмологии. Успехи, уже достигнутые в этом направлении, позволяют надеяться, что нейропротекция займет достойное место в лечении первичной глаукомы [4, 6, 8, 10, 16].

#### Литература / References

1. Алексеев В.Н., Козлова Н.В. Применение ретиналамина у больных с первичной открытоугольной глаукомой // Национальный журнал глаукома. 2013. № 1. С. 49–52.  
Alekseev V.N., Kozlova N.V. Retinalamin application in patients with primary open-angle glaucoma // National Journal glaucoma. 2013. No. 1. P. 49–52.
2. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В. [и др.]. Опыт применения «Ретиналамина» в лечении глаукомной нейрооптикопатии и возрастной макулярной дегенерации // Офтальмологические ведомости. 2013. № 2. С.45–48.

- Astakhov Yu.S., Butin Ye.V., Morozova N.V. [et al.]. An experience of Retinalamin use in glaucomatous optic neuropathy and age-related macular degeneration // *Ophthalmology Journal*. 2013. No. 2. P. 45–48
3. Астахов Ю.С., Кирьянова В.В., Максимов А.В. [и др.]. Оценка нейропротекторного действия препарата «Ретиналамин» при лечении первичной открытоугольной глаукомы 1–2-й стадии методом эндоназального электрофореза // *Офтальмологические ведомости*. 2010. № 4. С. 61–65.  
Astakhov Yu.S., Kiryanova V.V., Maksimov A.V. [et al.]. Retinalamin neuroprotective action assessment in treatment of primary open-angle glaucoma stages 1–2 by endonasal electrophoresis // *Ophthalmology Journal*. 2010. No. 4. P. 61–65.
  4. Бездетко П.А. Нейропротекторное лечение глаукомы // *Офтальмология – наука – практика*. 2014. № 17. С. 26–27.  
Bezdetko P.A. Neuroprotective treatment of glaucoma // *Ophthalmology – Science – Practice*. 2014. No. 17. P. 26–27.
  5. Даутова З.А., Митрофанова Н.В. Применение препарата «Эмоксипин» в комплексном лечении глаукомы // *Практическая медицина*. 2016. № 2. С. 150–156.  
Dautova Z.A., Mitrofanova N.V. Application of the drug Emoxipine in the complex treatment of glaucoma // *Practical Medicine*. 2016. No. 2. P. 150–156.
  6. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 279 с.  
Egorov E.A., Astakhov Y.S., Shuko A.G. National Glaucoma Guidelines. Moscow: GEOTAR Media, 2011. 279 p.
  7. Егорова Т.Е. Возможности применения «Танакана» в офтальмологии. Обзор литературы // *Клиническая офтальмология*. 2009. № 4. С. 148–150.  
Egorova T.E. Possibilities of usage Tanakan in ophthalmology. Literary review // *Clinical ophthalmology*. 2009. No. 4. P. 148–150.
  8. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпрессинформ, 2006. С. 95–121.  
Kuryshva N.I. Glaucoma optical neuropathy. Moscow: MEDpress Inform, 2006. P. 95–121.
  9. Курышева Н.И. Вторичная нейропротекция при глаукоме // *Медицинский совет*. 2008. № 3–4. С. 76–77.  
Kuryshva N.I. Secondary neuroprotection in case of glaucoma // *Medical Council*. 2008. No. 3–4. P. 76–77.
  10. Михальский Э.А., Лысяк И.В. Методы лечения глаукомной оптической нейропатии // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009. № 2. С. 126–129.  
Mikhalsky E.A., Lysyak I.V. Methods of glaucoma optic neuropathy treatment // *Far East Medical Journal*. 2009. No. 2. P. 126–129.
  11. Мищенко Н.П., Федорев С.А., Догадова Л.П. Препарат «Гистохром» для офтальмологии // *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук*. 2004. № 3. С. 111–119.  
Mishchenko N.P., Fedoreev S.A., Dogadova L.P. The drug Histochrome in ophthalmology // *Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2004. No. 3. P. 111–119.
  12. Полунин Г.С., Нуриева С.М., Баяндин Д.Л. [и др.]. Определение терапевтической эффективности нового отечественного препарата «Семакс» при заболеваниях зрительного нерва // *Вестник офтальмологии*. 2000. № 1. С. 15–18.  
Polunin G.S., Nuriyeva S.M., Bayandin D.L. [et al.]. Determination of the therapeutic efficacy of the domestic drug “Semax 0.1%” for diseases of the optic nerve // *Annals of Ophthalmology*. 2000. No. 1. P. 15–18.
  13. Рожко Ю.И., Кривун А.О. Нейропротекторное действие кортексина и ретиналамина в лечении пациентов с открытоугольной глаукомой // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011. № 1. С. 131–135.  
Rozhko Yu.I., Krivun A.O. Neuroprotective action of cortecsin and retinalamin in treatment of patients with open-angle glaucoma // *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011. No. 1. P. 131–135.
  14. Сухарева Л.А., Душин Н.В., Назарова В.С. Влияние комплекса нейропептидов на стабилизацию зрительных функций при глаукоматозной оптической нейропатии с компенсированным внутриглазным давлением // *Национальный журнал глаукома*. 2008. № 1. С. 33–36.  
Suhareva L.A., Dushin N.V., Nazarova V.S. Neuropeptides' effect on visual functions in glaucomatous neuropathy // *National Journal glaucoma*. 2008. No. 1. P. 33–36.
  15. Тедеева Н.С., Мельников В.Я., Догадова Л.П. Применение гистохрома в офтальмологии // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014. № 4. С. 17–21.  
Tedeeva N.S., Melnikov V.Ya., Dogadova L.P. Using of histochrom in ophthalmology // *Pacific Medical Journal*. 2014. No. 4. P. 17–21.
  16. Усова Л.А., Харченко Л.Н., Ченцова О.Б. Медикаментозное лечение первичной глаукомы: учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2014. 20 с.  
Usova L.A., Kharchenko L.N., Chentsova O.B. Medical treatment of primary glaucoma. Moscow: MONIKI, 2014. 20 p.
  17. Филина А.А. Антиоксидантная терапия глаукомы в свете современных данных // *Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы: мат. Всерос. науч.-практ. конф.* М., 1999. С. 325–328.  
Filina A.A. Antioxidant therapy of glaucoma in the light of modern data // *Glaucoma at the turn of the millennium: results and prospects*. Moscow, 1999. P. 325–328
  18. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. СПб.: Фолиант, 2000. 48 с.  
Khavinson V.H., Trofimova S.V. Peptide bioregulators in ophthalmology. St. Petersburg: Folio, 2000. 48 p.
  19. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В. [и др.]. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016. № 3. С. 4–10.  
Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Seletskaya V.V. [et al.]. Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine // *Journal of Fundamental Medicine and Biology*. 2016. No. 3. P. 4–10.
  20. Gross R., Hensley S., Gao F. Retinal ganglion cell dysfunction induced by hypoxia and glutamate: potential neuroprotective effects of beta-blockers // *Surv. Ophthalmol.* 1999. Vol. 43 (Suppl.). P. 162–170.
  21. Hollo G., Whitson J., Faulkner R. Betaxolol distribution to the retina, optic nerve head and choroids of the human eye following chronic topical administration of Betoptic // *Ophthalmic. Res.* 2001. Vol. 33. P. 153.
  22. Liu C.J., Ko Y.C., Cheng C.Y. Effect of latanoprost 0,005% and brimonidine tartrate 0,2% on pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.* 2002. Vol. 86, No. 11. P. 1236–1239.

Поступила в редакцию 22.03.2018.

#### NEUROPROTECTIVE THERAPY FOR GLAUCOMA

M.S. Pnyukhtina, D.A. Khvan, N.V. Filina

*Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)*

**Summary.** One of the most important problems in ophthalmology is a treatment of patients with primary glaucoma. Nowadays about 10–15% patients with glaucoma, even with appropriate treatment, are doomed to be blind. Normalization of intraocular tension is obligatory but does not guarantee the stabilization of glaucoma development. Neuroprotective therapy is believed to be important and aimed at preserving not dead but destructed with the ischemia of the axons of the ganglionic nerve cells. The groups of drugs and methods of treatment possessing neuroprotective action in glaucoma, and the problems that arise with the practicing physician in the appointment of neuroprotectors, are examined.

**Keywords:** *glaucomatous optic neuropathy, neuroprotectors*

*Pacific Medical Journal*, 2018, No. 2, p. 5–8.

Н.И.КУРЫШЕВА, д.м.н., профессор, ИПК ФМБА России, Москва

# Вторичная нейропротекция

## ПРИ ГЛАУКОМЕ

**Долгие годы гипотензивное лечение глаукомы являлось основной терапевтической стратегией. Однако в последнее время в связи с изменившимися представлениями о сути заболевания и его патогенезе все большее значение приобретает нейропротекторная терапия глаукомы, которая в ближайшие годы может стать основополагающим методом в лечении этого тяжелого заболевания.**

**В** связи с нейропротекцией принято различать как прямое нейропротекторное действие того или иного ЛС, так и его опосредованное действие (Levin L., 1999). В свою очередь, прямые нейропротекторы подразделяются на первичные и вторичные.

Прямым нейропротекторным эффектом обладают первичные нейропротекторы, действие которых направлено на прерывание самых ранних процессов ишемического каскада: препараты, блокирующие NMDA-рецепторы, — ремачемид, магнезия, лубелузол, глицин, элипродил, флюпиртин, мемантин и антагонисты потенциал-зависимых кальциевых каналов.

Вторичные нейропротекторы также обладают прямым нейропротекторным действием, однако их действие направлено на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов.

Учитывая тот факт, что нейропротекторное лечение глаукомной оптиконеуропатии (ГОН) должно носить курсовой характер и назначаться больному глаукомой постоянно, для лечения ГОН более показаны препараты, не имеющие противопоказаний и способные действовать превентивно. В этом аспекте предпочтительнее средства, относящиеся к вторичным нейропротекторам. Из них наиболее перспективно использование пептидных биорегуляторов, антиоксидантов и нейропептидов.

### ■ ПРИМЕНЕНИЕ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ГОН

Значительный оптимизм в проблеме нейропротекторного лечения глаукомы обусловлен появлением препаратов, получивших название цитомедины, или пептидные биорегуляторы. Термин «цитомедины» был предложен В.Г.Морозовым и В.Х.Хавинсоном в 1983 г. Он образован от греческого слова «citos» и латинского слова «mediator». Цитомедины, полученные из различных тканей с помощью метода кислотной экстракции, обладают способностью индуцировать дифференцировку в популяции клеток, являющихся исходным материалом для их получения. Т.е. после экзогенного введения данных полипептидов происходит выброс эндогенных пептидов, для которых введенный пептид был индуктором.

Цитомедины влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, ПОЛ, повышают защитные реакции организма независимо от того, из каких органов и тканей они были получены. Цитомедины, получаемые из тканей головного мозга и сетчатки, обладают функцией нейропептидов, они активно участвуют в регуляции деятельности нервной ткани. В настоящее время в офтальмологии широкое распространение нашли такие отечественные препараты, как ретиналамин и кортексин.

Кортексин представляет собой комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота и свиней. Кортексин обладает тропным действием в отношении коры головного мозга и регулирует процессы метаболизма в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки. Эффективность препарата в лечении ГОН, особенно при его применении в виде эндоназального электрофореза, была продемонстрирована в недавней работе Л.А.Сухаревой и соавт. (2008).

Нельзя не отметить высокую эффективность кортексина в терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, его явное превосходство перед другими нейропротекторами в лечении поражений головного мозга у новорожденных, что объясняется

минимальной курсовой дозой препарата (всего 0,2 г за 10 дней лечения), отсутствием побочных эффектов и доступной экономической составляющей лечения. Опыт отечественной медицины в этом направлении представлены сотнями работ, выполненными в последние годы.

Ретиналамин выделен из сетчатки крупного рогатого скота. Он уменьшает деструктивные процессы в пигментном эпителии сетчатки, улучшает функциональное взаимодействие пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов. В настоящее время уже исследованы свойства ретиналамина в эксперименте и показана его эффективность при таких заболеваниях, как диабетическая ретинопатия, тромбоз вен сетчатки, пигментная абитрофия, инволюционная центральная дистрофия. В 2002 г. на базе кафедры офтальмологии РГМУ Москвы совместно с ООО «Герофарм» (С.-Петербург) проведены исследования и опубликованы результаты терапевтической эффективности препарата ретиналамин у больных глаукомой с компенсированным офтальмотонусом (Налобнова Ю.В. и соавт., 2003, 2004).

Сотрудниками отдела глаукомы МНИИ ГБ им.Гельмгольца было проведено сравнительное изучение эффективности пептидных биорегуляторов в лечении больных ПОУГ (Еричев В.П. и др., 2005). Авторы пришли к заключению, что наиболее эффективным можно считать внутримышечное и местное введение ретиналамина и внутримышечное введение кортексина. Следует отметить, что улучшение показателей светочувствительности сетчатки и контрастной чувствительности наблюдалось порой лишь через 3 месяца после окончания курса лечения, и в основном у больных с начальной и развитой стадиями глаукомы.

Т.В.Ставицкая и Е.А.Егоров (2004) выполнили сравнительное исследование рассмотренных выше нейропротекторов в условиях экспериментальной пролонгированной ишемии. Авторы провели электрофизиологические исследования (запись ЭРГ и зрительных вызванных потенциалов мозга) на фоне лечения экспериментальных животных бетаксололом, эмоксипином, гистохромом, цитохромом С и ретиналамином. Кроме того, был выполнен морфологический анализ сетчатки экспериментальных животных, включавший изучение ганглиозных нейронов. В результате обнаружена высокая нейропротекторная активность бетаксолола, ретиналамина и эмоксипина. Примечательно, что на фоне лечения ретиналамином отмечался повторный пик увеличения электрофизиологических параметров при новом введении ретиналамина в сроки, превышающие среднее время удержания препарата в сетчатке, что обусловлено активацией собственных защитных механизмов сетчатки на фоне применения ретиналамина.

### ■ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ГОН

Для коррекции метаболизма используют антиоксиданты (эмоксипин, мексидол, аскорбиновую кислоту, гистохром, витамин Е, рутин, препараты на основе супероксиддисмутазы, кверцетин). Данные препараты обладают антиагрегационными и ангиопротекторными свойствами и снижают проницаемость сосудистой стенки, вязкость и свертываемость крови, усиливают процесс фибринолиза, улучшают микроциркуляцию, защищают сетчатку от повреждающего действия света, способствуют рассасыванию внутриглазных кровоизлияний.

Антиоксидантными свойствами обладает лютеин-комплекс. Благодаря входящим в состав препарата флавоноидам, витамину А, бета-

каротину, цинку и меди, препарат улучшает микроциркуляцию в сетчатке, а также тканевый метаболизм и способствует регенерации поврежденных тканей. Применение лютеин-комплекса по 1 таб. 2 раза в день в течение 2 месяцев показало эффективность данного препарата в лечении ГОН (Мошетьева Л.К., 2005).

#### ■ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ АПОПТОЗ

Установление контроля за процессами апоптоза является одной из важнейших стратегических задач нейропротекции (Т. Koike, 1991). Сейчас начата разработка методов антиапоптотической защиты нейронов в условиях ишемии.

Проблема медикаментозного подавления апоптоза связана с тем, что сам по себе апоптоз представляет собой в физиологическом смысле очень значимый механизм. При нарушении баланса проапоптотических и антиапоптотических факторов происходят срывы, приводящие к развитию тяжелых раковых или дегенеративных заболеваний. Предотвращая апоптоз ганглиозных клеток сетчатки, мы рискуем вызвать раковые заболевания. Это можно проиллюстрировать обсуждаемым в литературе назначением антиапоптотического агента bcl2, который одновременно является канцерогеном (A. Gron, 2000).

На основании достижений современных молекулярно-генетических исследований проводится лабораторный синтез аналогов эндогенных нейротрофинов, выключающих механизмы «программированной» клеточной смерти. Безусловно, результаты этого научного поиска представляют огромный интерес и, возможно, определяют терапевтические стратегии будущего.

#### ■ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ NO-СИНТАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ГОН

Высвобождение оксида азота и образование пероксинитрита может быть ингибировано блокаторами синтазы оксида азота (NOS). Применение селективного блокатора нейрональной NO-синтазы 7-нитрониндазол и 1-(2-флюорометилфенил) — имидазола подтвердило эффективность данного лечения в клинике ишемических поражений мозга. Относительно селективная (избирательная) блокада индуцибельной NO-синтазы (iNOS) аминоксантинами также оказывает мощное нейропротекторное действие. Данный препарат предложен в качестве нейропротектора в лечении ГОН A. Neufeld в 2004 г. С позиций признаваемой в настоящее время важной роли NO в патогенезе ГОН указанное направление нейропротекторного лечения глаукомы представляется перспективным, однако требует уточнения, поскольку уровень продукции оксида азота изменяется по мере прогрессирования заболевания (Курышева Н.И. и соавт., 2001).

#### ■ ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ, УЛУЧШАЮЩИХ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Важную роль в функционировании нервной ткани играют нейрорепептиды. Работают нейрорепептиды лишь «в нужном месте» и «в нужное время» и затем быстро исчезают. Эндогенное образование нейрорепептида в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других пептидов, для которых первый является индуктором. Это усиливает и пролонгирует действие нейрорепептидов.

Примерами препаратов этой группы являются церебролизин, семакс, который способен регулировать экспрессию нейротрофинов 3,4,5 и BDNF и положительно зарекомендовал себя в лечении ГОН (Н.И. Курышева с соавт., 2001).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Курышева Н.И., Шпак А.А., Иойлева Е.Э. «Семакс» в лечении глаукоматозной оптической нейропатии у больных с нормализованным офтальмотонусом // Вестн. офтальмологии. — 2001. № 4. — С. 5—8.
2. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем цитомедины // Успехи современной биологии. — 1983. — Вып. 3. — С. 339.

К вторичным нейропротекторам относятся также средства, улучшающие глазную гемодинамику (аспирин, курантил, тиклид, трентал и др.), в т.ч. и антагонисты ренин-ангиотензивной системы рамиприл, каптоприл, которые улучшают поля зрения больных глаукомой и снижают ВГД при пероральном приеме препарата (Constad W., 1988; Costagliola C., 1995; Rekek R., 2002).

Полиморфизмом эффектов обладает гинкго билоба, который является ловушкой для свободных радикалов, включая оксид азота (Lugasi A., 1999), а также ингибирует его продукцию (Kobuchi H., 1997), снижает вазоспазм церебральных сосудов, защищает фоторецепторы и ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) от повреждения светом, а также подавляет токсическое действие глутамата (Zhu I. et al., 1997). Препарат улучшает регионарный кровоток в ишемизированных тканях и снижает проницаемость капиллярной стенки. К настоящему времени доказана эффективность лечения данным препаратом больных глаукомой (Ritch R., 2000). Для достижения терапевтического эффекта прием гинкго билоба должен осуществляться длительно (не менее 3 месяцев).

#### ■ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГОН

В настоящее время накоплены данные об иммунных механизмах глаукомного поражения, а также о роли нейроглии в этих механизмах. Bakalash S. (2003) было предложено использовать с нейропротекторной целью своеобразную вакцинацию, при которой антигеном выступает сама нейроглия, а образующиеся при этом антитела защищают ганглиозные клетки от патологических глиальных эффектов.

Недавно установлено, что за апоптоз ГКС ответственен некий белок амилоид-бета, и в этом плане глаукома сродни болезни Альцгеймера. На модели экспериментальной глаукомы было показано, что применение антител к данному белку может существенно уменьшить апоптоз ГКС (Guo L. et al., 2007).

В литературе обсуждается возможность применения при глаукоме и других нейропротекторов, таких как каннабиноиды, ганглиозиды, статины. Применение последних может быть эффективным для снижения риска развития глаукомы, особенно у лиц, страдающих атеросклерозом (McGwin G., 2004).

Большинство вторичных нейропротекторов обладают также и репаративными свойствами. Все нейротрофические факторы, модуляторы состояния мембран и рецепторов (ганглиозиды), эндогенные регуляторы (нейропептиды) оказывают мощное влияние на течение восстановительных процессов в нервной ткани. В то же время «преимущественно репаративные» средства могут оказывать и некоторое нейропротекторное действие. К препаратам репаративного действия относят ноотропы — пиррацетам, пикамилон, цитиколин.

Пожалуй, самым последним и наиболее перспективным направлением развития исследований в области нейропротекции следует считать применение нанотехнологий. Это касается как трансплантации стволовых клеток и применения нановолокон, обеспечивающих регенерацию поврежденных аксонов (Ellis-Behnke R., 2006), так и модулирования работы ионных каналов, расположенных на мембранах нейронов (Kramer K. et al. (2007).

В заключение можно отметить, что современное понимание тонких механизмов развития глаукомной оптиконеуропатии и богатый опыт применения нейропротекторов при неврологических заболеваниях со сходным патогенезом открывают широкие перспективы в научном поиске новых путей нейропротекторного лечения ГОН. Успехи, уже достигнутые в этом направлении, позволяют надеяться, что нейропротекция займет достойное место в повседневном лечении первичной глаукомы.



3. Ставицкая Т.В., Егоров Е.А. Изучение влияния нейропротекторных препаратов на электрофизиологические параметры в условиях пролонгированной ишемии // ИY Всероссийская школа офтальмолога. — М., 2005. — С.324—332.
4. Ellis-Behnke R., Liang Y., You S., Tay D. Nano neuro knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol.103. — P.5054 — 5059.
5. Levin L.A. Retinal ganglion cells and neuroprotection for glaucoma // Surv. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 48. — P. 21—24.

# Нейропротективный эффект Актовегина и цитиколина *in vitro*: влияние на внутриклеточные деструктивные процессы, индуцированные ишемией

*Л.Г. Хаспекоев, Е.В. Стельмашук, Н.К. Исаев, Е.Е. Генрихс, О.П. Александрова, А.М. Овезов, М.А. Лобов, А.В. Князев*

Исследованы нейропротекторные свойства Актовегина и цитиколина в культуре клеток, полученных из мозжечка 7-дневных крыс и подвергнутых цитотоксическому действию глутамата. Деструкции зернистых нейронов мозжечка, вызываемой глутаматом (250 мкМ), препятствовал Актовегин в концентрации 1 мг/мл. Цитиколин оказывал выраженный нейропротекторный эффект в концентрациях 1, 10 и 25 мг/мл. Полученные данные свидетельствуют о возможной перспективе практического использования указанных лекарственных средств в клинике неврологических заболеваний (ишемический инсульт, хорея Гентингтона, болезнь Паркинсона и др.), одним из патогенетических факторов которых является нейроритотоксическое действие глутамата.

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, нейродегенерация, глутаматная эксайтотоксичность, Актовегин, цитиколин, экспериментальная нейропротекция.

В последние годы отмечается увеличение частоты нарушений мозгового кровообращения, являющихся одной из наиболее значимых причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1]. В связи с этим важной задачей экспериментальной и клинической неврологии является поиск оптимальных фармакологических подходов к лечению острой церебральной ишемии. При этом усилия многих исследователей сосредоточены на поиске соединений, влияющих на внутриклеточные деструктивные процессы, индуцированные ишемией. Большое разнообразие аген-

тов, которые потенциально могут способствовать медикаментозной нейропротекции при остром нарушении мозгового кровообращения, определяется обилием развивающихся при данном состоянии патохимических изменений, к которым относятся нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция; усиление продукции свободных радикалов, оксида азота и эйкозаноидов, образующихся и накапливающихся в зоне ишемии вследствие активации перекисного окисления липидов; накопление цитокинов, различных нейротрансмиттеров и медиаторов воспаления [1, 2].

Одним из ключевых факторов развития ишемического повреждения головного мозга является глутаматная токсичность. Учитывая неоднозначность и многоплановость патобиохимических реакций при ишемии мозга, невозможно создать универсальное нейропротекторное средство, однако есть большая вероятность, что полный спектр защитного действия ряда препаратов, применяемых в настоящее время в неврологической клинике, полностью не раскрыт. Обнаружение новых защитных свойств уже известных фармакологических агентов позволило бы использовать их с большей эффективностью. В настоящей работе мы исследовали возможность снижения токсического действия глутамата при помощи таких препаратов, как **Актовегин** и **цитиколин**. Ранее были продемонстрированы положительные результаты использования Актовегина при неврологических осложнениях сахарного диабета, а также его благоприятное влияние у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [3–6]. Цитиколин оказывает положительное воздействие при синдроме дефицита внимания и гиперактивности, а также при нарушениях памяти, вызванных травмой головного мозга [7, 8].

**Леонид Георгиевич Хаспекоев** – докт. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальной нейроцитологии отдела исследований мозга ФГБУ “Научный центр неврологии” (НЦН) РАМН, Москва.

**Елена Викторовна Стельмашук** – докт. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной нейроцитологии отдела исследований мозга ФГБУ “НЦН” РАМН, Москва.

**Николай Константинович Исаев** – докт. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной нейроцитологии отдела исследований мозга ФГБУ “НЦН” РАМН, Москва.

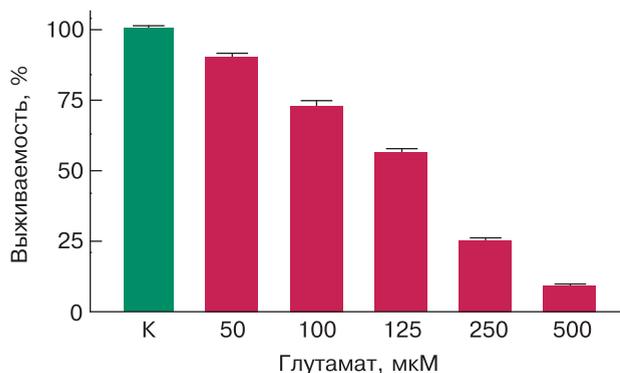
**Елизавета Евгеньевна Генрихс** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории экспериментальной нейроцитологии отдела исследований мозга ФГБУ “НЦН” РАМН, Москва.

**Ольга Петровна Александрова** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории экспериментальной нейроцитологии отдела исследований мозга ФГБУ “НЦН” РАМН, Москва.

**Алексей Мурадович Овезов** – докт. мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей (ФУВ) ГБУЗ МО “МОНИКИ” им. М.Ф. Владимирского.

**Михаил Александрович Лобов** – профессор, зав. отделом детской неврологии ФУВ ГБУЗ МО “МОНИКИ” им. М.Ф. Владимирского.

**Александр Валерьевич Князев** – канд. мед. наук, консультант.



**Рис. 1.** Влияние глутамата на выживаемость культур (данные подсчета морфологически неизмененных нейронов на фиксированных окрашенных препаратах). К – контроль.

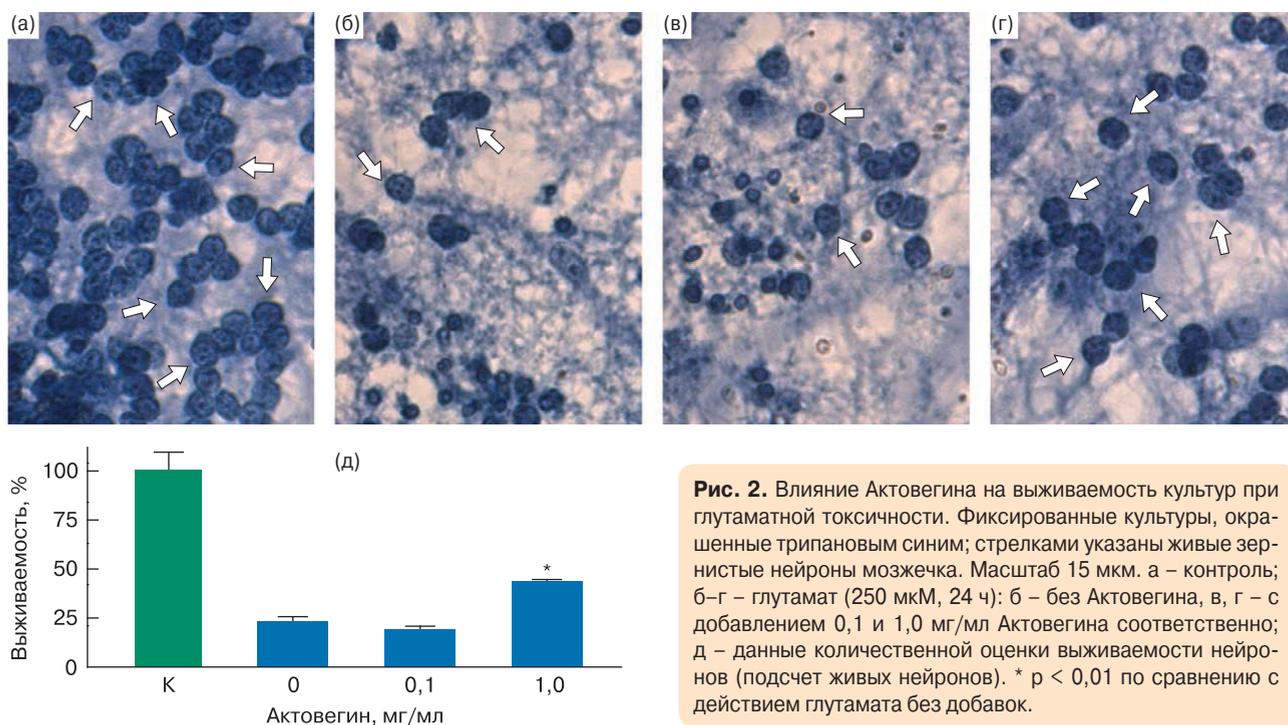
### Материал и методы

В работе использовались 7–8-суточные культуры зернистых нейронов мозжечка 7-дневных крыс, полученные методом ферментно-механической диссоциации по общепринятой методике. Крыс подвергали эфирному наркозу летальной дозой, после чего 5 мин стерилизовали 70% спиртом. Затем быстро вскрывали череп, извлекали мозжечок и помещали его в пластиковую чашку Петри, заполненную фосфатным буфером, лишенным ионов кальция и магния. Фрагменты ткани инкубировали 15 мин при 37°C в фосфатном буфере, содержащем 0,05% трипсина, 0,02% ЭДТА и 0,8% глюкозы. После инкубации ткань промывали в двух сменах фосфатного буфера и один раз в питательной среде для культивирования, далее подвергали механической диссоциации в питательной среде, в состав которой входило 90% минимальной среды Игла, 10% эмбриональной теля-

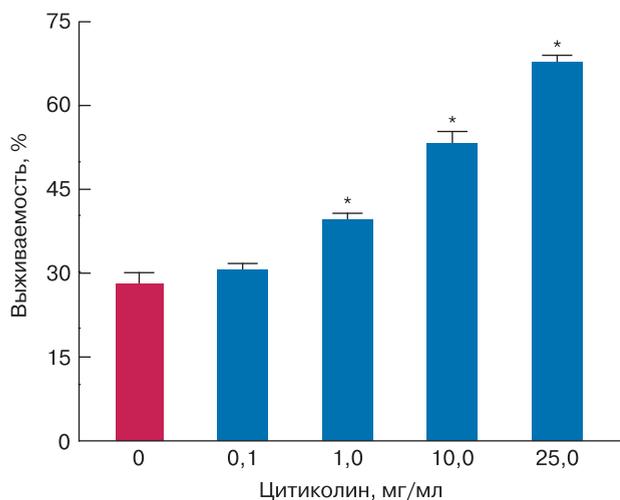
чьей сыворотки, 2 мМ глутамин, 25 мМ КСl и 10 мМ буфера HEPES, pH 7,2–7,4. Суспензию клеток центрифугировали 1 мин при 1000 об/мин, супернатант удаляли, а осадок ресуспендировали в питательной среде. Культивирование производили в 48- или 96-луночных пластиковых планшетах, покрытых полиэтиленгликолем или полилизинном. В каждую ячейку планшета добавляли по 0,5 или 0,1 мл суспензии клеток соответственно. Культивирование проводили 7–8 сут в CO<sub>2</sub>-инкубаторе, заполненном газовой смесью (95% воздуха + 5% CO<sub>2</sub>), при температуре 35,5°C и относительной влажности 98%. К этому сроку культивированные зернистые нейроны достигают своей морфологической и нейрохимической зрелости. Состояние культур контролировали ежедневно и на каждом этапе эксперимента путем визуального просмотра в инвертированном микроскопе в фазовом контрасте. Глутамат (L-Glutamic acid monosodium salt 99–100%, Sigma-G1626, США), Актовегин 0,1–4 мг/мл (“Никомед, Австрия ГмбХ”, раствор для внутриартериального/внутривенного/внутримышечного введения, серия № 10869882) и цитиколин 0,1–25 мг/мл (“Феррер Интернасьональ, С.А.”, Испания, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 1000 мг/4 мл 490 мМ, серия № E003R2) добавляли в среду культивирования на 7–8-е сутки *in vitro* на 24 ч.

Количественную оценку выживаемости клеток производили с помощью стандартной методики – прямого подсчета живых нейронов.

Для каждого вещества было выполнено как минимум три эксперимента, при этом на каждую точку брали по 3 культуры, в каждой из которых фотографировали и просчитывали по 5 последовательных полей зрения (как минимум 45 полей зрения из 9 культур в трех независимых эксперимен-



**Рис. 2.** Влияние Актовегина на выживаемость культур при глутаматной токсичности. Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим; стрелками указаны живые зернистые нейроны мозжечка. Масштаб 15 мкм. а – контроль; б–г – глутамат (250 мкМ, 24 ч): б – без Актовегина, в, г – с добавлением 0,1 и 1,0 мг/мл Актовегина соответственно; д – данные количественной оценки выживаемости нейронов (подсчет живых нейронов). \*  $p < 0,01$  по сравнению с действием глутамата без добавок.



**Рис. 3.** Данные количественной обработки результатов эксперимента с цитиколином: препарат защищает культивируемые зернистые нейроны мозжечка от токсического действия глутамата. \*  $p < 0,01$  по сравнению с действием глутамата без добавок (красный столбец).

тах). Количество нейронов с неизменной морфологией в контрольных культурах принимали за 100% выживаемости. Всего было просчитано свыше 250 тыс. нейронов. Для статистического анализа использовали тест ANOVA с посттестом Бонферрони или Даннетта, при уровне значимости  $p < 0,05$ . Результаты выражали как среднее  $\pm$  SEM.

Работа проводилась в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. и требованиями, сформулированными в директивах Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований.

### Результаты исследования

Как видно на рис. 1, глутамат оказывал сильное токсическое действие в интервале концентраций 100–500 мкМ, которые использовали в дальнейших исследованиях.

Выполнено 7 экспериментов по изучению влияния Актовегина (0,1–1,0 мг/мл) на глутаматную токсичность в культурах зернистых нейронов мозжечка. Защитный эффект Актовегина (снижение гибели нейронов на 11%) проявлялся при концентрации 1,0 мг/мл и носил достоверный (рис. 2, для каждой точки  $n = 60$ , где  $n$  – количество просчитанных полей зрения,  $p < 0,01$ ), но нестабильный характер, так как не во всех попытках Актовегин защищал нейроны от глутаматной токсичности. В концентрации 0,1 мг/мл Актовегин не влиял на выживаемость зернистых нейронов при глутаматной токсичности.

В контроле (без глутамата) Актовегин в концентрации 0,1–1,0 мг/мл никак не влиял на выживаемость нейрональных культур.

Со вторым исследуемым препаратом – цитиколином – было выполнено 4 эксперимента по его влиянию на глутаматную токсичность в культурах зернистых нейронов мозжечка. Достоверный защитный эффект (увеличение

выживаемости клеток на 11–40%) проявлялся при концентрациях 1–25 мг/мл (рис. 3, для каждой точки  $n = 60$ , где  $n$  – количество просчитанных полей зрения,  $p < 0,01$ ).

Следует отметить, что без предшествующего патологического действия глутамата сам цитиколин при его изолированном применении в максимальных (субтоксических) дозах мог в небольшой степени снижать выживаемость культур (в среднем от 7 до 20%).

### Заключение

В многочисленных исследованиях установлено, что одним из важных патогенетических факторов повреждения нейронов при целом ряде неврологических заболеваний является гиперстимуляция глутаматных рецепторов, связанная с внеклеточным накоплением глутамата в результате нарушения энергозависимого обратного захвата глутамата нервными и глиальными клетками, а также активации митохондриальной глутаминазы. Поэтому в последние годы большое внимание уделялось поиску биологически активных соединений, влияющих на деструктивные процессы, связанные с токсическим действием глутамата. Однако создание новых препаратов сопряжено с большими затратами материальных и временных ресурсов. Подобные затраты можно значительно снизить, если осуществлять поиск таких протекторов среди лекарственных средств, которые уже применяются в клинической практике и потенциал которых может оставаться не до конца раскрытым.

Используя эту стратегию, мы выявили, что такие известные препараты, как Актовегин и цитиколин, достоверно оказывают дозозависимый защитный нейропротективный эффект на модели глутаматной эксайтотоксичности. Полученные данные могут способствовать уточнению дозировок, схем лечения и расширению области применения обоих изученных соединений – их использованию не только при церебральной ишемии, но и при других заболеваниях, в развитии которых важную роль играют эксайтотоксические нейродеструктивные механизмы. В их числе – хорей Гентингтона, болезни Паркинсона и Альцгеймера, некоторые формы болезни двигательного нейрона. Вызывает интерес применение этих соединений и при заболеваниях центральной нервной системы, характеризующихся нарушением синтеза и обратного захвата глутамата клетками нейроглии, в том числе при травматических поражениях вещества головного мозга.

### Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2008.
2. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. М., 2005.
3. Строков И.А. и др. // Нервные болезни. 2012. № 3. С. 21.
4. Танашян М.М. и др. // Нервные болезни. 2010. № 2. С. 7.
5. Танашян М.М. и др. // Нервные болезни. 2014. № 2. С. 20.
6. Ziegler D. et al. // Diabetes Care. 2009. V. 32. P. 1479.
7. Jacotte-Simancas A. et al. // J. Neurotrauma. 2014. Aug 21. [Epub ahead of print].
8. Silveri M.M. et al. // NMR Biomed. 2008. V. 21. P. 1066.

# К механизму реализации антиоксидантных эффектов некоторых нейропротекторов

*Е.А. Лебедева, А.Д. Беляевский, П.А. Житин,  
М.Е. Белоусова, С.П. Дашевский*

С целью уточнения механизмов антиоксидантного воздействия эритропоэтина (Эпокрин) и цитиколина (Цераксон) у 108 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой изолированного и сочетанного характера проведено проспективное контролируемое исследование клинко-лабораторных эффектов данных препаратов. На фоне применения эритропоэтина и цитиколина содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови на 3-и сутки наблюдения было статистически значимо ниже показателей, полученных в контрольной группе, а к 7-м суткам наблюдения отмечалось еще более выраженное снижение как внутриклеточного, так и внеклеточного уровня всех контролируемых продуктов ПОЛ. В группе Эпокрина имела место нормализация преимущественно внутриклеточных показателей, в то время как в группе Цераксона наибольшее приближение к норме зафиксировано у первичного продукта ПОЛ – диеновых конъюгатов – в эритроцитах и плазме крови. Включение в схему интенсивной терапии при тяжелой черепно-мозговой травме в качестве антиоксидантов эритропоэтина и цитиколина способствует более раннему восстановлению активности антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, эритропоэтин, цитиколин.

У пациентов с тяжелыми черепно-мозговыми травмами (ЧМТ) ряд патофизиологических каскадов в раннем посттравматическом периоде приводит к усугублению тяжести состояния вследствие вторичного повреждения головного мозга [1]. В расширении зоны первичного повреждения значимое место отводится оксидантному стрессу, который развивается вследствие избыточного образования продуктов свободнорадикального окисления и недостаточности функционирования антиоксидантной системы [2–4]. Новым направлением в терапии такого рода критических состояний является использование естественных биорегуляторов, в норме продуцируемых в организме че-

ловека. К подобным веществам относятся эритропоэтин и его синтетический аналог – рекомбинантный препарат Эпокрин, а также новый лекарственный препарат нейрометаболического ряда цитиколин (Цераксон).

Эритропоэтин в организме человека вырабатывается перитубулярными фибробластами почек, в меньшей степени – гепатоцитами, мышечными клетками матки и нейронами головного мозга [6–9]. Резервных запасов эритропоэтина в организме не обнаружено [10]. Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) представляет собой эндогенный нуклеозид, который в норме присутствует в любых клетках и участвует в трех метаболических путях: 1) синтезе фосфатидилхолина – одного из основных фосфолипидов клеточных мембран; 2) синтезе ацетилхолина; 3) образовании бетаина – донора метильных групп [5]. У здоровых людей уровень эритропоэтина и цитиколина в сыворотке низкий, но относительно стабильный. При возникновении критических состояний (к которым относится тяжелое повреждение головного мозга) сам организм поддерживать стабильный уровень данных соединений не способен.

## Материал и методы исследования

С целью уточнения механизмов антиоксидантного воздействия эритропоэтина (Эпокрин) и цитиколина (Цераксон) проведено проспективное контролируемое исследование, в которое было включено 108 пациентов с тяжелой ЧМТ изолированного (n = 49) и сочетанного (n = 59) характера, имеющих 8 баллов и менее по шкале комы Глазго–Питсбург и поступивших в стационар не позднее 17 ч

**Елена Александровна Лебедева** – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России.

**Александр Дмитриевич Беляевский** – профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России.

**Павел Анатольевич Житин** – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Областной клинической больницы № 1 г. Ростова-на-Дону.

**Марина Евгениевна Белоусова** – старший лаборант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России.

**Сергей Петрович Дашевский** – зав. отделением анестезиологии и реанимации № 1 Областной клинической больницы № 1 г. Ростова-на-Дону.

**Таблица 1.** Показатели ПОЛ в эритроцитах и плазме крови у пациентов в 1-е сутки после травмы

Показатели	Здоровые добровольцы (n = 14)	I группа (n = 45)	II группа (n = 38)	III группа (n = 25)
ДК				
в эритроцитах, нмоль/мг Hb	6,17 (4,95; 6,56)	11,80 (10,40; 13,40) p < 0,001	12,70 (10,40; 14,70) p < 0,001	11,30 (9,20; 12,40) p < 0,001
в плазме, нмоль/мл	12,69 (8,98; 15,86)	22,80 (21,40; 24,10) p < 0,001	23,50 (21,40; 24,70) p < 0,001	22,70 (20,60; 23,70) p < 0,001
МДА				
в эритроцитах, нмоль/мг Hb	1,00 (0,92; 1,12)	1,35 (1,14; 1,58) p < 0,001	1,27 (1,08; 1,53) p < 0,001	1,41 (1,24; 1,65) p < 0,001
в плазме, нмоль/мл	21,17 (19,86; 21,55)	23,80 (22,54; 25,05) p < 0,001	24,18 (20,74; 25,60) p = 0,003	24,57 (20,50; 25,54) p = 0,007
ШО				
в эритроцитах, ед. фл./мг Hb	9,39 (8,76; 10,24)	11,95 (11,24; 12,75) p < 0,001	12,47 (11,58; 12,75) p < 0,001	11,71 (10,07; 12,58) p < 0,001
в плазме, ед. фл./мл	16,65 (16,46; 17,18)	18,74 (18,34; 20,75) p < 0,001	19,56 (17,85; 21,06) p < 0,001	18,68 (18,09; 19,50) p < 0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – значимость различий по сравнению с нормой.

**Таблица 2.** Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах и плазме крови и показателей структурно-функционального состояния мембран эритроцитов у пациентов в 1-е сутки после травмы

Показатели	Здоровые добровольцы (n = 14)	I группа (n = 45)	II группа (n = 38)	III группа (n = 25)
КА				
в эритроцитах, нмоль/мг Hb	38,03 (37,40; 38,61)	25,74 (23,64; 28,64) p < 0,001	25,56 (22,45; 28,96) p < 0,001	25,06 (23,68; 28,46) p < 0,001
в плазме, нмоль/мл	14,91 (14,29; 16,03)	17,38 (14,70; 19,46) p = 0,05	16,84 (15,47; 19,05) p = 0,03	16,75 (15,74; 18,67) p = 0,04
СОД в эритроцитах, усл. ед./ (мин мг Hb)	3,57 (2,92; 3,86)	2,18 (1,86; 4,00) p = 0,027	2,48 (1,86; 4,34) p = 0,092	2,04 (1,62; 3,46) p = 0,002
СУА в плазме, усл. ед./ (мин мл)	0,62 (0,54; 0,74)	2,96 (2,65; 3,80) p < 0,001	3,76 (2,98; 3,96) p < 0,001	2,93 (2,64; 3,86) p < 0,001

после получения травмы. В результате рандомизации методом конвертов все пострадавшие были разделены на три группы в зависимости от вида проводимой интенсивной терапии (ИТ): 45 пациентов I группы получали стандартную ИТ, 38 пострадавшим II группы в комплекс ИТ был включен эритропоэтин, 25 пострадавшим III группы (группа исследования) ИТ дополнялась введением цитиколина. Введение эритропоэтина и цитиколина начинали в первые 24 ч посттравматического периода. Курсовая доза эритропоэтина (Эпокрина) составляла 50 000 МЕ внутривенно; цитиколин (Цераксон) вводили по 200 мг (2 мл) 3 раза в сутки через назогастральный зонд. В качестве группы контроля обследовано 14 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с больными основных групп. На проведение исследования было получено разрешение независимого этического комитета.

В числе показателей оксидантного стресса исследовали содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах и плазме крови: диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и шиффовых оснований (ШО) [11, 12]. Антиоксидантную защиту (АОЗ) оценивали по уровню супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КА) и супероксидустраняющей активности плазмы крови

(СУА) [13, 14]. Контрольные сроки приходились на 1-е, 3-и и 7-е сутки от момента травмы.

Статистическую обработку материала проводили при помощи программы Statistica 6.0 for Windows. Данные представлены в виде центральной тенденции – медианы (Me) и дисперсии – интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Нулевая гипотеза отклонялась, если уровень статистической значимости (p) был менее 0,05.

### Результаты и обсуждение

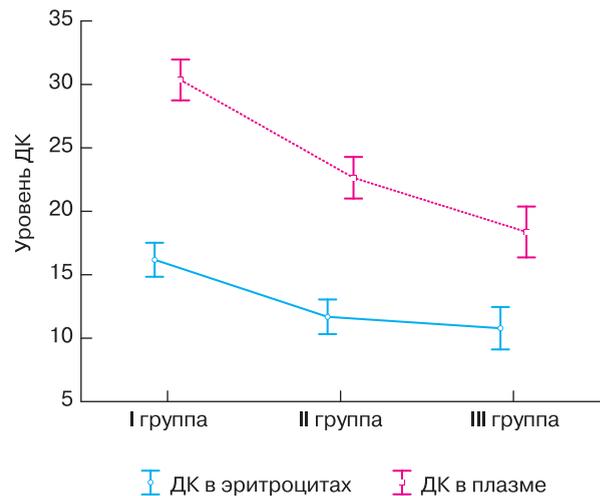
Уже с 1-х суток посттравматического периода выявлен высокий уровень продуктов ПОЛ у пациентов всех трех групп как внутри клеток (оценивается по содержанию в эритроцитах), так и в плазме крови (табл. 1). Содержание ДК в эритроцитах и плазме во всех трех группах в 1-е сутки после травмы превышало значение данного показателя у здоровых добровольцев практически в 2 раза (p < 0,001 с использованием теста Манна–Уитни). Также в 1-е сутки повышалось содержание не только первичных продуктов ПОЛ, но и конечных его продуктов – ШО (см. табл. 1, различия по данному показателю между исследуемыми группами и группой здоровых добровольцев статистически значимы, p < 0,001).

Накопление продуктов ПОЛ в эритроцитах и плазме крови у обследованных пациентов с тяжелым повреждением головного мозга происходило на фоне относительного снижения активности АОЗ (табл. 2). Активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов (СОД, КА) у пациентов всех трех групп снижалась в 1-е сутки в среднем на 30% от уровня здоровых доноров, и этого оказалось достаточно для быстрого накопления значительного количества высокотоксичных продуктов ПОЛ. Иными словами, у пациентов с тяжелой ЧМТ уже в 1-е сутки посттравматического периода наблюдался сдвиг в окислительных системах в сторону преобладания прооксидантов над антиоксидантами, что утяжеляет течение травматической болезни.

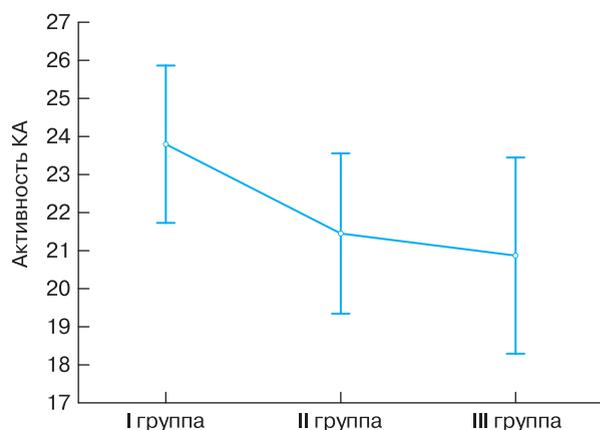
Известно, что процессы ПОЛ протекают преимущественно в биологических мембранах, а избыточность накопления соответствующих продуктов приводит к быстрому разрушению клеточных структур и смерти клетки, что подтверждается и нашими исследованиями [15–19]. Так, повышение содержания СОД и КА в плазме крови свидетельствует о выходе указанных антиоксидантных ферментов из клетки вследствие разрушения клеточных мембран. Если внеклеточное содержание СОД (показатель СУА) у здоровых доноров соответствовало 0,62 (0,54; 0,74) усл. ед./мин мл (см. табл. 2), то в 1-е сутки после травмы данный показатель у пациентов I группы составлял 2,96 (2,65; 3,80) усл. ед./мин мл, во II группе – 3,76 (2,98; 3,96) усл. ед./мин мл, в III группе – 2,93 (2,64; 3,86) усл. ед./мин мл. Содержание КА в плазме крови у пациентов также превышало норму – на 16,5% ( $p = 0,05$ ) в I группе, на 12,34% ( $p = 0,03$ ) во II группе и на 12,97% ( $p = 0,04$ ) в III группе.

Степень деструкции клеточных мембран у пациентов, находящихся на стандартной ИТ, к 3-м и 7-м суткам не уменьшалась. Об этом свидетельствовал нарастающий уровень продуктов ПОЛ как в эритроцитах, так и в плазме крови в указанные сроки наблюдения. В группах эритропоэтина и цитиколина содержание продуктов ПОЛ на 3-и сутки наблюдения также превышало показатели здоровых доноров, однако соответствующие средние цифры были статистически значимо ниже показателей I группы. Так, содержание МДА в эритроцитах на 3-и сутки наблюдения у пациентов I группы на 36% превышало содержание данного продукта ПОЛ во II группе и на 37% – его уровень в III группе ( $p < 0,001$ , тест Манна–Уитни). Уровень МДА плазмы в указанный срок наблюдения во II группе был в 2,1 раза ниже, чем в I группе, а в III группе – в 2,9 раза ниже ( $p < 0,001$ ).

Данные о динамике образования продуктов ПОЛ в группах эритропоэтина и цитиколина свидетельствуют о снижении как внутриклеточного, так и внеклеточного уровня всех контролируемых продуктов ПОЛ к 7-м суткам наблюдения при сопоставлении с показателями на 3-и сутки. Однако в группе эритропоэтина более существенной нормализации достигли внутриклеточные показатели, в то время как в группе цитиколина наибольшее приближение к норме зафиксировано у первичного продукта ПОЛ – ДК в эритроци-



**Рис. 1.** Уровень ДК в эритроцитах и плазме у пациентов на 7-е сутки после травмы. Здесь и на рис. 2: данные представлены в виде среднего и 0,95 доверительных интервалов. Значимость различий между группами сравнения составляет  $p < 0,001$ .



**Рис. 2.** Активность КА в плазме у пациентов на 7-е сутки после травмы.

тах и плазме (рис. 1). Так, содержание ДК в эритроцитах во II группе на 7-е сутки наблюдения в среднем составило 11,4 (9,8; 12,9) нмоль/мг Hb, что на 33,7% ниже, чем в I группе ( $p < 0,001$ , тест Манна–Уитни). Уровень МДА в эритроцитах во II группе был на 30,2% ниже, чем в I группе ( $p < 0,001$ ), и имел медиану значения 1,42 (1,28; 1,65) нмоль/мг Hb. В группе Цераксона на 7-е сутки наблюдения показатель ДК в эритроцитах составил 11,25 (8,00; 13,40) нмоль/мг Hb, что на 34,6% ниже, чем в I группе ( $p = 0,05$ ).

Менее выраженное образование продуктов ПОЛ во II и III группах (по сравнению с I группой) способствовало меньшему выходу внутриклеточной КА в кровь, что подтверждалось разницей между значениями данного показателя на 7-е сутки в исследуемых группах ( $p = 0,05$ , рис. 2). Значения СУА плазмы крови в группах эритропоэтина и цитиколина на 7-е сутки наблюдения превосходили таковые в I группе. Так, активность данного показателя в I группе со-

ставила 2,8 (1,86; 3,45) усл. ед./ (мин мл), во II группе – 3,95 (3,65; 4,35) усл. ед./ (мин мл), а в III группе – 3,99 (3,84; 4,06) усл. ед./ (мин мл) ( $p < 0,001$ ). Вероятнее всего, повышение активности этого показателя на фоне снижения образования продуктов ПОЛ свидетельствует о возрастающей роли других антиоксидантов. Не исключено, что зна-

чение СУА плазмы возрастает не за счет увеличения концентрации данного фермента в крови, а за счет повышения его активности. Однако данный вопрос требует дополнительного анализа.

Таким образом, включение в ИТ в качестве антиоксидантов таких естественных для организма веществ, как эритропоэтин и цитиколин, способствует более раннему восстановлению активности АОЗ на фоне снижения образования высокотоксичных продуктов ПОЛ. Механизм воздействия у изученных препаратов, по-видимому, различный. Можно выделить несколько точек приложения этих препаратов, способствующих достижению антиоксидантного эффекта.

Эритропоэтин, с одной стороны, уменьшает ПОЛ-индуцированный апоптоз, в том числе после реперфузии, а с другой – сохраняет уровень АТФ, нормализуя системный окислительно-восстановительный баланс [20–25]. Немаловажное значение имеет его влияние на цитокины [26]. Есть также данные, что эритропоэтину присущи прямые антиоксидантные эффекты [27].

Цитиколин, с одной стороны, как источник фосфатидилхолина участвует в репарации клеточных мембран, что способствует улучшению их функции, в том числе эффективности ионообменных насосов [28, 29]. С другой стороны, препарат оказывает защитное действие, подавляя выход свободных жирных кислот, стабилизируя клеточные мембраны и ослабляя генерацию продуктов ПОЛ [30]. Данные эффекты распространяются как на цитоплазматические, так и на митохондриальные мембраны. Подавляя высвобождение арахидоновой кислоты, цитиколин предотвращает активацию фермента фосфолипазы  $A_2$ , что снижает проницаемость барьеров, в том числе и гематоэнцефалического, и умень-

шает выраженность отека [31, 32]. Кроме того, цитиколин повышает уровень АТФ [33]. Есть данные об антиапоптотическом эффекте цитиколина, проявляющемся в виде подавления экспрессии проапоптотических белков и осуществляемом путем снижения активации ряда прокаспаз и уровня экспрессии каспазы-3 [34].

На сегодняшний день цитиколин (Цераксон) является одним из наиболее исследованных нейрометаболических препаратов. Эффективность цитиколина изучалась более чем у 11 000 добровольцев и пациентов, при этом положительный эффект наблюдали при острых нарушениях мозгового кровообращения, ЧМТ, когнитивных нарушениях и других состояниях. Результаты проведенных ранее клинических испытаний позволили включить цитиколин, единственный среди нейропротекторов, в рекомендации Европейской инициативной группы по инсульту (2008).

В продолжающихся ключевых клинических испытаниях на большом клиническом материале могут быть подтверждены результаты предварительных исследований, указывающих на эффективность цитиколина при травматическом повреждении головного мозга и церебральной ишемии.

### Список литературы

1. Мурешану Д.Ф. // Межд. неврол. журн. 2007. № 6(16). С. 63.
2. Halliwell B. // Lancet. 1994. V. 344. № 8924. P. 721.
3. Kehrer J.P. // Crit. Rev. Toxicol. 1993. V. 23. № 1. P. 21.
4. Воскресенская О.Н., Терещенко С.В. // Журн. неврол. и психиатр. 2003. № 3. С. 55.
5. Бойко А.Н., Кабанов А.А. // Фарматека. 2007. № 15. С. 57.
6. Spivak J.L. // J. Perinat. Med. 1995. V. 23. № 1–2. P. 13.
7. Marti H.H. // J. Exp. Biol. 2004. V. 207. Pt. 18. P. 3233.
8. Chikuma M. et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2000. V. 279. P. 1242.
9. Siren A.L. et al. // Acta Neuropathol. 2001. V. 10. P. 271.
10. Bauer C. // J. Perinat. Med. 1995. V. 23. P. 77.
11. Стальная И.Д., Горишвили Т.Д. // Современные методы в биохимии. М., 1977. С. 66–68.
12. Bidlack W.R., Tappel A.S. // Lipids. 1973. V. 8. P. 203.
13. Сирота Т.В. // Вопр. мед. хим. 1999. Т. 45. № 3. С. 14.
14. Королюк М.А. и др. // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16.
15. Шепелев А.П. и др. // Вопр. мед. хим. 2000. Т. 46. № 2. С. 110.
16. Ляликов С.А. и др. // Цитокины и воспаление. 2004. № 3(4). С. 36.
17. Redmond E.M. et al. // J. Cell. Physiol. 1996. V. 166. № 3. P. 469.
18. Liu X. et al. // Indian J. Med. Res. 2006. V. 124. P. 343.
19. Шапот Ю.Б. и др. Принципы прогнозирования и профилактики инфекционных осложнений травматической болезни. СПб., 2007.
20. Cai Z. et al. // Circulation. 2003. V. 108. P. 79.
21. Fiordaliso F. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. № 6. P. 2046.
22. Lipsic E. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004. V. 44. № 4. P. 473.
23. Wright G.L. et al. // FASEB J. 2004. V. 18. № 9. P. 1031.
24. Bernaudin M. et al. // Glia. 2000. V. 30. № 3. P. 271.
25. Agnello D. et al. // Brain Res. 2002. V. 952. P. 128.
26. Villa P. et al. // J. Exp. Med. 2003. V. 198. P. 971.
27. Juul S. // Acta Paediatr. Suppl. 2002. V. 91. № 438. P. 36.
28. Скворцова В. // Врач. 2007. № 12. С. 25.
29. Zafonte R. et al. // J. Neurotrauma. 2009. V. 26. № 12. P. 2207.
30. Clark W.M. // Exp. Opin. Pharmacother. 2009. V. 10. № 5. P. 839.
31. Rao A.M. et al. // Brain Res. 2001. V. 893. P. 268.
32. Rao A.M. et al. // J. Neurosci. Res. 1999. V. 58. P. 697.
33. Hurtado O. et al. // Neurobiol. Dis. 2005. V. 18. P. 336.
34. Krupinski J. et al. // Neuropharmacology. 2002. V. 42. P. 846. ●

## Результаты применения нейропротективного препарата Целлекс при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии

Х.Д. Монгуш<sup>1,2,✉</sup>, kherelmaa69-5@mail.ru, А.В. Кыргыз<sup>1</sup>, А.А. Седип<sup>1</sup>, А.Э. Шыырап<sup>1</sup>, А.Б. Ондар<sup>1</sup>, М.Г. Жестикова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва; 667003, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Кечил-оола, д. 2а

<sup>3</sup> Новокузнецкий институт совершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

### Резюме

**Введение.** В Российской Федерации при лечении пациентов с ишемическим инсультом широко используются нейропротекторы. К настоящему времени накоплены данные об эффективности и безопасности применения нейропротективного средства Целлекс® при ишемическом инсульте. Использование этого препарата при геморрагическом инсульте изучено в меньшей степени.

**Цель исследования.** Изучить эффективность и безопасность препарата Целлекс® при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет. 30 пациентов (основная группа), кроме базовой терапии, получали препарат Целлекс по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней, остальным 30 пациентам (контрольная группа) проводили только базовую терапию. В течение 30 дней у больных оценивались различные показатели по шкале комы Глазго в динамике, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, инвалидизация пациентов по шкалам Рэнкин (mRankin), Бартел и Ривермид, речевые нарушения по шкале «Опросник речи», когнитивные функции по Монреальской когнитивной шкале (MoCA) и др. показатели.

**Результаты и обсуждение.** Доля выживших пациентов в основной группе была выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,0237$ ). В группе Целлекса речевая функция по шкале «Опросник речи» улучшилась с 17,0 (14,0–22,0) до 25,0 (21,0–27,0) баллов ( $p = 0,0073$ ), в контрольной группе достоверное улучшение речевых функций не отмечалось. Была обнаружена тенденция к более значимому уменьшению тяжести инсульта по шкале NIHSS, инвалидизации пациентов по шкалам mRankin, Бартел и Ривермид в группе Целлекса в сравнении с контрольной группой. Когнитивные функции по шкале MoCA улучшились в группе Целлекса® с 14,0 (12,0; 22,5) до 20,0 (14,5; 25,0) баллов. Нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших Целлекс, не наблюдалось.

**Заключение.** Доказана эффективность и безопасность применения препарата Целлекс® у пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, нейропротективная терапия, когнитивные функции, Целлекс, гипертензивное внутримозговое кровоизлияние, выживаемость, инвалидизация

**Для цитирования:** Монгуш Х.Д., Кыргыз А.В., Седип А.А., Шыырап А.Э., Ондар А.Б., Жестикова М.Г. Результаты применения нейропротективного препарата Целлекс при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии. *Медицинский совет.* 2022;16(2):135–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-135-145>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Results of using the neuroprotective drug Cellex in non-traumatic intracranial hemorrhage

Kherelmaa D. Mongush<sup>1,2,✉</sup>, kherelmaa69-5@mail.ru, Aidys V. Kyrgys<sup>1</sup>, Arzhaana A. Sedip<sup>1</sup>, Alimaa E. Shyyrap<sup>1</sup>, Albina B. Ondar<sup>1</sup>, Marina G. Zhestikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Medical-Social Problems and Management of the Republic of Tuva; 2, letter A, Kechil-oola St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667003, Russia

<sup>3</sup> Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia

### Abstract

**Introduction.** In the Russian Federation, neuroprotective agents are widely used in the treatment of patients with ischemic stroke. There are accumulated data on the efficacy and safety of the neuroprotective agent Cellex® in ischemic stroke. The use of this drug in hemorrhagic stroke has been studied to a lesser extent.

**Aim.** To study the efficacy and safety of Cellex® in non-traumatic intracerebral hemorrhage.

**Materials and methods.** The study included 60 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage aged 30 to 80 years. Thirty patients (the main group) received Cellex 0.1 mg (1 ml) once a day for 10 days in addition to basic therapy; the remaining 30 patients (control group) received only basic therapy. Over the course of 30 days, the patients were evaluated for various parameters on the Glasgow Coma Scale, stroke severity on the NIHSS scale, patient disability on the Modified Rankin Scale, Barthel Index and Rivermead Mobility Index, speech disorders on the Speech Questionnaire, cognitive function on the Montreal Cognitive Scale (MoCA), and other parameters.

**Results and discussion.** The survival rate was higher in the treatment group than in the control group ( $p = 0.0237$ ). Speech function improved from 17.0 (14.0–22.0) to 25.0 (21.0–27.0) scores ( $p = 0.0073$ ) in the Cellex group, no significant improvement in speech function was noted in the control group. There was a trend toward a more significant reduction in stroke severity according to the NIHSS scale and inpatient disability according to the Rankin, Barthel, and Rivermead scales in the Cellex group compared with the control group. Cognitive function on MoCA score improved in Cellex® group from 14.0 (12.0; 22.5) to 20.0 (14.5; 25.0). No adverse events were observed in the group of patients taking Cellex.

**Conclusion.** The efficacy and safety of Cellex® in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage has been proven.

**Keywords:** ischemic stroke, neuroprotective therapy, cognitive function, Cellex, hypertensive intracerebral hemorrhage, survival, disability

**Для цитирования:** Mongush K.D., Kyrgys A.V., Sedip A.A., Shyrap A.E., Ondar A.B., Zhestokova M.G. Results of using the neuroprotective drug Cellex in non-traumatic intracranial hemorrhage. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(2):135–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-135-145>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является одной из ведущих причин смертности, а выжившие больные в 80% случаев становятся инвалидами [1–6]. Около одной трети пациентов с инсультом страдают речевыми нарушениями: афазии подвергаются 35,9%, дизартрии – 13,4%. В случае выраженного речевого дефекта у пациента нарушается не только воспроизведение, но и понимание речи, что затрудняет его социальную адаптацию, осложняет процесс реабилитации [7, 8]. Распространенная причина инвалидизации при инсульте – двигательные нарушения, среди которых наиболее часто (в 80–90% случаев) наблюдается гемипарез [9, 10].

Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние составляет 10–15% всех инсультов и сопровождается высокой частотой смертельных исходов и выраженной инвалидизацией выживших пациентов [11]. Первичные внутримозговые кровоизлияния составляют большинство (85%) случаев заболевания и чаще всего вызваны артериальной гипертензией (гипертензивное внутримозговое кровоизлияние). Одно из основных эффективных направлений консервативной терапии при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии – использование антигипертензивных средств для снижения повышенного артериального давления [12].

В России ежегодно геморрагический инсульт диагностируется у 43 000 чел., средний возраст больных – 60–65 лет, соотношение мужчин и женщин составляет 1,6:1, летальность достигает 40–50%, а инвалидность развивается у 70–75% выживших [13].

Перспективным направлением лечения больных инсультом является проведение нейропротективной и нейротрофической терапии. Выделяют первичную и вторичную нейропротекцию [14–16]. Первичная нейропротекция обеспечивает прерывание процесса некротической смерти клеток, для достижения эффективности она должна начинаться с первых минут развития ишемии,

точками ее приложения являются стабилизация клеточных мембран, восстановление работы ионных насосов с целью предупреждения цитотоксического отека, подавление избыточного образования свободных радикалов. Возможности первичной нейропротекции ограничены быстрым формированием области инфаркта, поэтому интерес представляет вторичная нейропротекция (начинается спустя 3–6 ч после развития инсульта), направленная на уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии. Объектом воздействия вторичной нейропротекции является исключительно сохранная живая ткань головного мозга, расположенная в области пенумбры. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что нейропротекция может способствовать уменьшению размеров зоны инфаркта, продлевать период терапевтического окна, расширяя возможности применения методов восстановления кровотока, осуществлять защиту от реперфузионного повреждения. Нейротрофическая терапия направлена на стимуляцию репаративных процессов в головном мозге, образование эндогенных нейротрофических факторов или возмещение их дефицита вследствие ишемии и гипоксии [16].

Представителем лекарственных средств, обладающих доказанным нейропротективным и нейротрофическим действием, является препарат Целлекс. Он представляет собой тканеспецифичный белково-пептидный комплекс, который получают из фетальной ткани сельскохозяйственных животных (свиней). В состав Целлекса входит целый ряд сигнальных белков и пептидов, включая факторы роста и дифференцировки нервных клеток. Основные клинические эффекты препарата заключаются в существенном уменьшении или полном устранении последствий перенесенного повреждения мозгового вещества, обусловленного, в частности, его ишемией, – это нормализация белкового синтеза, восстановление баланса нейротрансмиттеров, активация процессов регенерации нервной ткани. В экспериментальных условиях

было установлено, что нейропротективные и нейротрофические функции Целлекса связаны с активацией процессов синаптогенеза сохранных нейронов, восстановления аутофагии, нормализации тканевой иммунорегуляции, угнетения иммуногенной цитотоксичности активированных макрофагов [15–17]. Целлекс оказывает нейропротективное действие, стимулирует процессы регенерации и репарации. В условиях эксперимента на крысах с двусторонней временной перевязкой общих сонных артерий (модель неполной глобальной ишемии головного мозга) Целлекс продемонстрировал способность повышать выживаемость животных в раннем послеоперационном периоде, уменьшать область инфаркта мозга, а также улучшать функциональный исход его поражения [15]. Введение Целлекса приводило к уменьшению зоны инфаркта, что проявлялось значительным улучшением функционального состояния животных [15]. Использование препарата в остром периоде ишемического инсульта сопровождалось выраженным уменьшением двигательных, речевых и когнитивных нарушений [17, 18]. Применение Целлекса улучшало восстановление речевых функций у пациентов с моторной и сенсорной афазией [15]. Улучшение со стороны высших мозговых функций обеспечивало более высокий уровень социальной адаптации пациентов, перенесших ишемический инсульт [19]. Была отмечена хорошая переносимость препарата, а также хорошая его сочетаемость с другими лекарственными средствами.

Имеются сведения об эффективности Целлекса при лечении больных с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) [20]. По данным наблюдательного исследования, включавшего 103 пациента с ХИГМ, применение препарата улучшает когнитивные функции, что установлено по результатам нейропсихологических тестов: краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской когнитивной шкалы (MoCA), батареи лобной дисфункции и теста рисования часов.

Необходимо отметить, что крайне важным фактором в лечении больных инсультом, помимо первичной и вторичной нейропротекции, является терапия, направленная на активацию репаративных процессов нервной ткани для обеспечения компенсации нарушенных функций [17, 21, 22].

Безопасность и эффективность Целлекса отмечены в остром периоде ишемического инсульта [23]. В проведенном двойном плацебо-контролируемом рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании эффективности препарата Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу было зарегистрировано снижение балла по шкале тяжести инсульта (NIHSS) в основной группе более чем на 10% в сравнении с группой контроля, а также восстановление речи по шкале «Опросник речи» [21, 23]. В исследовании, проведенном группой ученых из Казанского государственного медицинского университета, была доказана преимущественная эффективность применения препарата Целлекс у пациентов с акустико-мнестическим типом афазии [24, 25]. В работе С.В. Котова и др., проведенной в 2017 г., была продемонстрирована эффективность

терапии Целлексом в отношении семантической афазии [26]. Эффективность и безопасность применения лекарственного средства показаны в экспериментальных и клинических исследованиях на моделях острой фокальной ишемии и гипоксии мозга у больных в остром периоде инсульта [20]. Также отмечается большая эффективность Целлекса в отношении регресса неврологической симптоматики при его раннем назначении [27]. Применение препарата позволяет сократить сроки госпитализации больных ишемическим инсультом [28]. В свою очередь, эффективность и безопасность Целлекса при геморрагическом инсульте являются менее изученными.

**Цель** данного пострегистрационного наблюдательно-контролируемого рандомизированного проспективного исследования – проведение сравнительной оценки влияния лекарственного препарата Целлекс® на выживаемость и инвалидизацию пациентов в остром периоде внутримозгового кровоизлияния.

Настоящее исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. №79<sup>1</sup>.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения:

- 1) внутримозговое кровоизлияние вследствие артериальной гипертензии (гипертензивное внутримозговое кровоизлияние) в период первых 12 ч;
- 2) возраст мужчин – 35–80 лет, возраст женщин – 45–80 лет;
- 3) отсутствие показаний или противопоказаний к хирургическому (нейрохирургическому) лечению согласно действующим рекомендациям по хирургическому лечению гипертензивных внутримозговых гематом МЗ РФ;
- 4) выраженность неврологического дефицита по NIHSS не менее 8 баллов;
- 5) инвалидность по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin) 2 балла и более;
- 6) 8 и более баллов по шкале комы Глазго.

Критерии невключения:

- 1) ишемический инсульт;
- 2) внутримозговое кровоизлияние вследствие не артериальной гипертензии, а других причин: коагулопатии, лейкемии, цирроза печени, заболеваний крови, разрыва артериовенозных мальформаций, васкулопатии (амилоидная ангиопатия, септический или микотический артериит), кровоизлияния в опухоль;
- 3) более 12 ч с момента инсульта;
- 4) повторный инсульт;
- 5) 0 баллов или 1 балл инвалидности по шкале mRankin;
- 6) выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS в пределе 7 баллов;
- 7) 0–7 баллов по шкале комы Глазго;

<sup>1</sup> Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Совет Евразийской экономической комиссии. Режим доступа: [https://docs.eaunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd\\_21112016\\_79](https://docs.eaunion.org/docs/ru-ru/01411924/cncd_21112016_79).

- 8) наличие противопоказаний для назначения Целлекса;
- 9) синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органной недостаточностью (R65.3);
- 10) индекс массы тела менее 19 и более 30.

Критерии исключения:

- 1) возникновение у пациента, включенного в исследование, нежелательных явлений, связанных с применением препарата и требующих его отмены;
- 2) невозможность введения 1-й дозы исследуемого препарата в первые 12 ч от дебюта инсульта;
- 3) выявление анамнестических или клинических данных, входящих в перечень критериев невключения данного протокола.

На основании критериев включения, невключения и исключения в исследование вошли 60 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет. 30 пациентов кроме базовой терапии получали Целлекс (основная группа), остальным 30 пациентам проводили только базовую терапию (контрольная группа).

Исследуемый препарат, дозы и способ применения: полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней (Целлекс®), раствор для подкожного введения (0,1 мг/1 мл), ампулы 1 мл или 2 мл (АО «Фарм-Синтез»). Препарат расфасован в стеклянные ампулы темного стекла по 1,0 мл и упакован по 5 ампул. Препарат вводился через стерильный шприцевый фильтр. Целлекс® вводился подкожно по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Продолжительность исследования с момента включения 1-го пациента до заключительного обследования последнего пациента составила 180 дней. Эффективность проводимой терапии препаратом Целлекс® оценивалась по данным клинического обследования с использованием следующих тестов и шкал:

1. Оценка уровня сознания и тяжести состояния пациента оценивалась по шкале комы Глазго и упрощенной шкале оценки физиологических расстройств II (SAPS II).
2. Оценка по шкале тяжести инсульта национального института здоровья проводилась по шкале NIHSS.
3. Оценка степени независимости в повседневной жизни и функциональных исходов – шкала mRankin, шкала Бартел, индекс мобильности Ривермид и Международной классификации функционирования, ограниченной жизнедеятельности и здоровья (МКФ).
4. Оценка высших корковых функций (только для пациентов с уровнем сознания 14–15 баллов по шкале ком Глазго на исходном визите) осуществлялась:
  - a) по шкале «Опросник речи» для пациентов с любым видом афатических нарушений;
  - b) по шкале MoCA для пациентов без афатических нарушений и нарушения сознания.

В качестве критериев эффективности использовались:

- 1) процент пациентов с уменьшением на 2 балла и более по шкале mRankin на момент выписки/перевода в сравнении с исходным состоянием (состоянием при поступлении);
- 2) процент выживших пациентов в каждой группе;

- 3) процент пациентов, достигших 0–1 балл по NIHSS к окончанию исследования (к заключительному визиту);
- 4) процент пациентов, у которых суммарный балл NIHSS снизился на 4 и более к окончанию исследования (к заключительному визиту);
- 5) процент пациентов, достигших 0–1 балла по mRankin;
- 6) продолжительность пребывания на реанимационной койке;
- 7) продолжительность пребывания в стационаре.
- 8) динамика восстановления неврологических функций по шкалам Глазго, SAPS II, «Опросник речи», шкалам MoCa, Бартел, индексу мобильности Ривермид, МКФ, шкалам NIHSS и mRankin.

Безопасность применения исследуемого препарата Целлекс® оценивалась по наличию/отсутствию любых нежелательных явлений, в т. ч. серьезных нежелательных явлений, связанных или не связанных с приемом препарата (независимо от обстоятельств или предполагаемой причины развития).

Параметры эффективности оценивались исходно (0-й визит) и трижды на протяжении исследования – на 4-е и на 11-е сут. от 0-го визита и перед выпиской/переводом в другой стационар (17–21-е сут. или более поздний срок). Средний срок наблюдения пациентов составил 21–28 дней. Параметры безопасности оценивались на протяжении всего исследования.

Для проведения статистического анализа был использован язык программирования статистических расчетов R версии 4.0.5. За уровень статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ . Значения  $p$  представлены в отчете с точностью до сотых в случае, если его величина была  $< 0,05$  и с точностью до тысячных при  $p < 0,05$ .

Описание количественных показателей представлено с использованием количества непропущенных наблюдений ( $n$ ), среднего арифметического, стандартного отклонения (СО), медианы, верхнего и нижнего квартилей, максимальных и минимальных значений, коэффициента вариации. Качественные номинальные переменные охарактеризованы абсолютными и относительными частотами (долями). В процессе визуального анализа гистограмм и методом Шапиро-Уилка определена нормальность распределения изучаемой количественной переменной. Критерием Левена оценена разница дисперсий.

Первичная конечная точка была проанализирована путем попарного сравнения контрольной и основной групп по доле пациентов с уменьшением на 2 балла и более по шкале mRankin на момент выписки/перевода в сравнении с исходным состоянием. Для анализа был использован критерий хи-квадрат Пирсона или точный двусторонний критерий Фишера, если число ожидаемых частот в какой-либо категории составляло менее 5.

Сравнение количественных переменных (продолжительность пребывания на реанимационной койке и продолжительность пребывания в стационаре) между группами проведено с помощью  $t$ -критерия Стьюдента в случае нормального распределения или критерия Уилкоксона-Манна-Уитни в случае, если распределение данных отличалось от нормального распределения. Перед анализом

была проведена проверка на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка.

Динамика изменения показателей неврологического статуса по шкалам Глазго, SAPS II, NIHSS, «Опросник речи», MoCA, mRankin, Бартел, Ривермид и МКФ между визитами оценена с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями в случае, если данные имели нормальное распределение (по критерию Шапиро-Уилка), или хи-квадратом Фридмана, в случае если распределение данных отличалось от нормального распределения. Для статистически значимых отличий было проведено попарное сравнение показателей неврологического статуса на различных визитах с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни с применением метода Беньямини-Йекутели [5] для множественных сравнений.

Данные по безопасности представлены только в описательном виде, тестирование статистических гипотез не было запланировано.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты оценки инвалидизации по шкале mRankin представлены в *табл. 1*.

Результаты выживаемости пациентов представлены в *табл. 2*. В группе Целлекса® не было зафиксировано летальных исходов, тогда как в контрольной группе смертность составила 20%. Доля выживших пациентов в группе Целлекса® была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,0237$ ).

Группы пациентов не отличались по значениям опросника речи на 0-м и 1-м визитах (*табл. 3*). По данным теста Краскела-Уоллиса статистически значимые межгрупповые различия регистрировались на 2-м ( $p = 0,0188$ ) и на 3-м визитах ( $p = 0,0075$ ), оценка по опроснику речи была больше в контрольной группе – 30,0 (23,0; 30,0) и 30,0 (23,5; 30,0) баллов соответственно.

По итогам анализа с применением критерия Фридмана была выявлена изменчивость динамики неврологического статуса по шкале «Опросник речи» в основной и контрольной группах ( $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0005$  соответственно). По результатам попарного сравнения с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок в основной группе наблюдалась статистически значимая позитивная внутригрупповая динамика. Оценка по шкале «Опросник речи» у пациентов, получавших Целлекс, увеличилась с 17,0 (14,0–22,0) баллов на 0-м визите до 25,0 (21,0–27,0) на 3-м визите ( $p = 0,0073$ ). В контрольной группе динамика восстановления речевых функций не была статистически значимой. График динамики статуса пациентов с внутримозговым кровоизлиянием по шкале «Опросник речи» приведен на *рис. 1*.

Графики инвалидизации пациентов в остром периоде геморрагического инсульта по шкалам Бартел и Ривермид приведены на *рис. 2* и *рис. 3* соответственно.

Как следует из данных, представленных на *рис. 2*, в группе Целлекса было отмечено статистически значимое улучшение показателей по шкале Бартел ( $p < 0,001$ ):

- **Таблица 1.** Доля пациентов с уменьшением инвалидизации по шкале mRankin на момент выписки/перевода на 2 и более балла по сравнению с исходным состоянием
- **Table 1.** The proportion of patients with a decrease in disability on the Rankin scale at the time of discharge/transfer by 2 points or more compared to baseline

Показатель	Статус	Основная группа (n = 30), n (%)	Контрольная группа (n = 30), n (%)
Доля субъектов с уменьшением оценки по шкале mRankin на момент выписки/перевода на 2 и более балла по сравнению с исходным состоянием	снижение менее чем на 2 балла	18 (60,0)	24 (80,0)
	снижение на 2 балла и более	12 (40,0)	6 (20,0)
p-значение при сравнении с контрольной группой*		0,1590	не применимо

\* критерий хи-квадрат Пирсона

- **Таблица 2.** Доля выживших пациентов с геморрагическим инсультом
- **Table 2.** The proportion of surviving patients with hemorrhagic stroke

Показатель	Статус	Основная группа (n = 30), n (%)	Контрольная группа (n = 30), n (%)
Доля выживших	выжил	29 (96,7)	24 (80,0)
	смерть	0	6 (20,0)
	нет данных	1 (3,3)	0
p-значение при сравнении с контрольной группой*		0,0237**	не применимо

\* критерий хи-квадрат Пирсона; \*\* точный двусторонний тест Фишера

у пациентов было выявлено улучшение неврологических показателей с 12,5 (0,0; 30,0) баллов на исходном визите до 42,5 (26,2; 77,5) на 2-м визите ( $p = 0,041$ ) и до 55,0 (30,0; 90,0) баллов к концу исследования ( $p = 0,019$ ). Значимая динамика по шкале Бартел наблюдалась также среди пациентов, получавших только базовую терапию.

Как продемонстрировано на *рис. 3*, в обеих группах наблюдалось существенное улучшение по шкале Ривермид без достоверных различий между группами. Оценка по индексу мобильности Ривермид статистически значимо увеличилась в ходе лечения в обеих исследуемых группах. У пациентов, получавших Целлекс®, оценки по индексу Ривермид увеличились с 1,0 (0,0; 3,0) балла на 0-м визите до 6,0 (3,0; 9,2) на 2-м визите и до 7,0 (3,0; 14,0) баллов на заключительном визите ( $p = 0,0099$  и  $p = 0,0032$  соответственно). В обеих группах отмечалось значительное снижение выраженности инвалидизации по МКФ. В частности, в группе Целлекса® оценка по данной шкале уменьшилась с 90,0 (80,0–100,0) баллов в начале исследования до 70,0 (60,0–90,0) баллов на 2-м визите ( $p = 0,049$ ) и до 60,0 (37,5–91,2) баллов на заключительном визите ( $p = 0,049$ ).

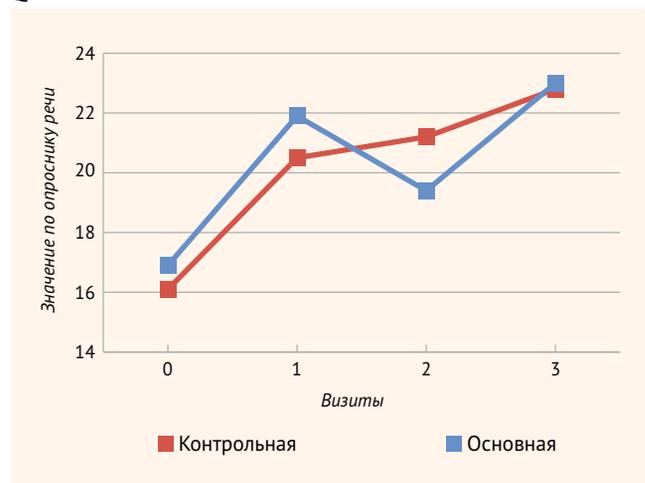
У больных с внутримозговым кровоизлиянием наблюдалась положительная динамика по данным шкал Глазго,

● **Таблица 3.** Динамика статуса пациентов с геморрагическим инсультом по шкале «Опросник речи»  
 ● **Table 3.** Dynamics of the status of patients with hemorrhagic stroke on the Speech Questionnaire Scale

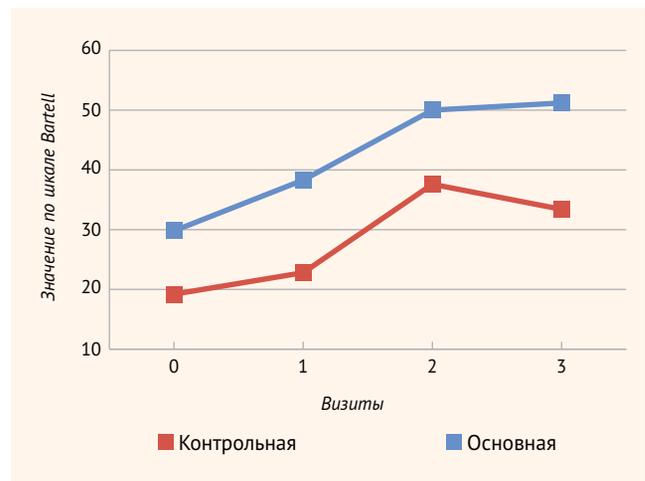
Визит	Статистика	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p-значение*
Визит 0	n	25	20	0,2140
	Среднее	17,0	18,6	
	CO	7,48	13,33	
	Медиана	17,0	25,5	
	Н. квартиль	14,0	2,0	
	В. квартиль	22,0	30,0	
	Минимум	0	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	44,11	71,85	
	Тест Шапиро-Уилка	0,6147	0,0001	
Визит 1	n	21	23	0,1850
	Среднее	20,0	21,7	
	CO	5,59	11,28	
	Медиана	19,0	30,0	
	Н. квартиль	16,0	12,5	
	В. квартиль	24,0	30,0	
	Минимум	12	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	27,88	52,10	
	Тест Шапиро-Уилка	0,2453	<0,0001	
Визит 2	n	24	22	0,0188
	Среднее	21,1	24,7	
	CO	6,64	8,97	
	Медиана	22,0	30,0	
	Н. квартиль	17,8	23,0	
	В. квартиль	27,0	30,0	
	Минимум	0	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	31,49	36,28	
	Тест Шапиро-Уилка	0,0204	<0,0001	
Визит 3	n	25	22	0,0075
	Среднее	23,8	24,9	
	CO	4,26	8,86	
	Медиана	25,0	30,0	
	Н. квартиль	21,0	23,5	
	В. квартиль	27,0	30,0	
	Минимум	14	0	
	Максимум	30	30	
	КВ, %	17,91	35,56	
	Тест Шапиро-Уилка	0,1091	<0,0001	
p-значение**		<0,0001	0,0005	

\* тест Краскела-Уоллиса; \*\* критерий Фридмана

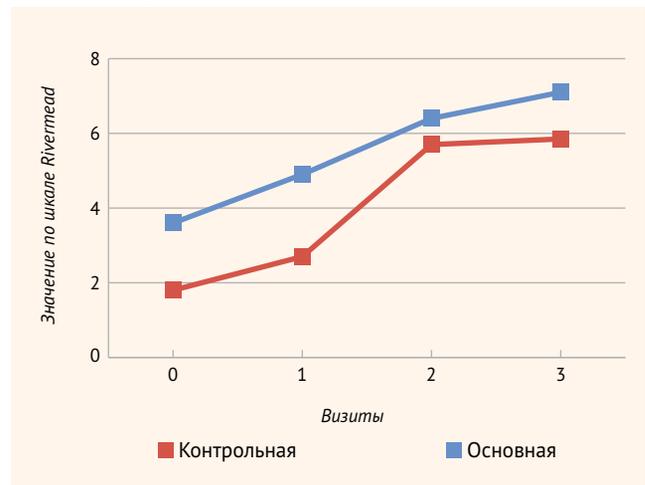
● **Рисунок 1.** Динамика статуса пациентов по шкале «Опросник речи»  
 ● **Figure 1.** Dynamics of the status of patients on the "Speech Questionnaire" scale



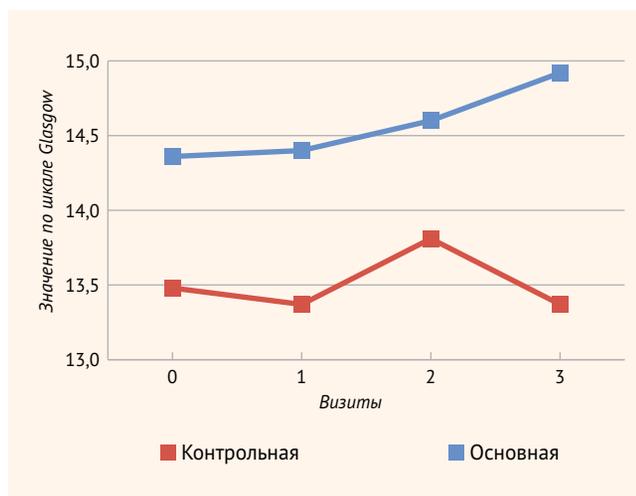
● **Рисунок 2.** Динамика инвалидизации пациентов по шкале Бартел  
 ● **Figure 2.** The dynamics of patient disability on the Barthel scale



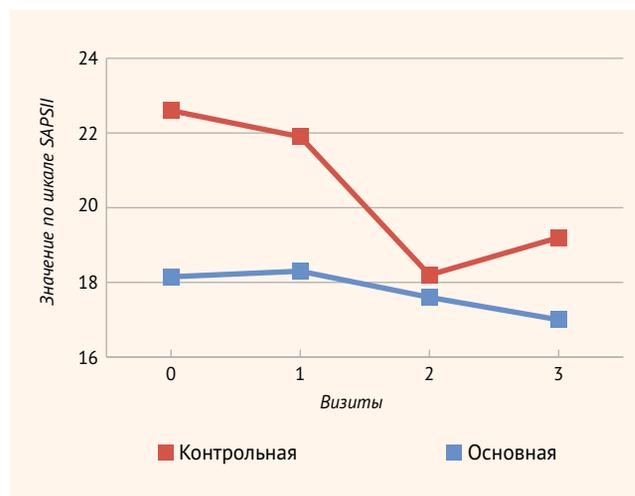
● **Рисунок 3.** Динамика инвалидизации пациентов по индексу мобильности Ривермид  
 ● **Figure 3.** The dynamics of patient disability on the Rivermead Mobility Index



● **Рисунок 4.** Динамика состояния пациентов по шкале Глазго  
● **Figure 4.** Dynamics of patient status on the Glasgow Scale

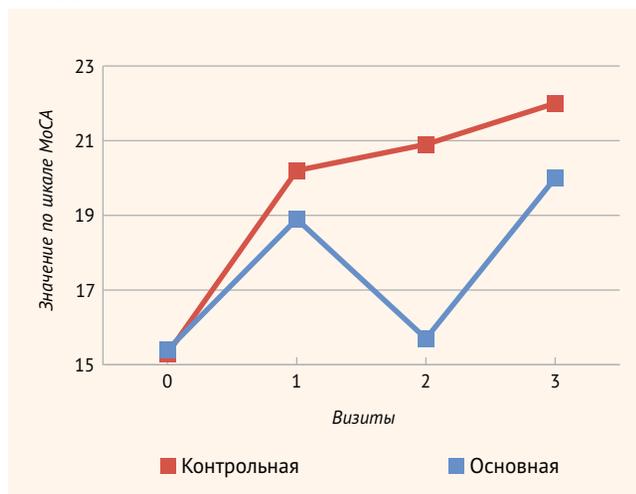


● **Рисунок 5.** Динамика состояния пациентов по шкале SAPS II  
● **Figure 5.** Dynamics of patient status on the SAPS II scale



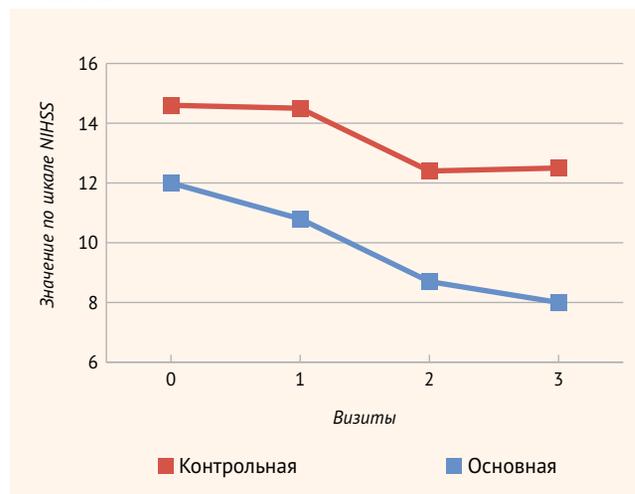
● **Рисунок 6.** Динамика когнитивных функций пациентов по MoCA

● **Figure 6.** Dynamics of patients' cognitive function according to MoCA



● **Рисунок 7.** Динамика тяжести инсульта по шкале NIHSS

● **Figure 7.** Dynamics of stroke severity according to the NIHSS scale



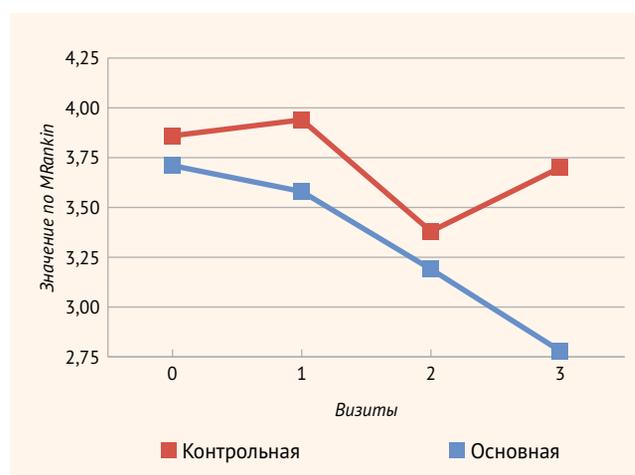
SAPS II, MoCA, NIHSS и mRankin без статистически значимых различий в сравниваемых группах (рис. 4–8).

По результатам анализа с помощью критерия Фридмана выявлены значимые различия в выраженности неврологических нарушений по шкале Глазго на различных визитах у пациентов в основной группе ( $p = 0,0181$ ). По итогам дальнейшего попарного сравнения данных с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок с применением поправки Беньямини-Йекутели в группе Целлекса® не отмечалось значимого различия оценок по шкале Глазго на разных визитах [15]. У пациентов, получавших Целлекс®, наблюдалось положительное состояние по шкале Глазго, однако попарное сравнение не подтвердило статистическую значимость данных наблюдений (рис. 4).

По результатам анализа с применением критерия Фридмана отмечалась изменчивость динамики статуса по шкале SAPS II в анализируемых группах (рис. 5). Но по данным дальнейшего попарного сравнения

● **Рисунок 8.** Динамика инвалидизации пациентов по шкале mRankin

● **Figure 8.** Dynamics of patients' disability according to the Rankin scale



с использованием критерия Вилкоксона для зависимых выборок статистически значимые различия наблюдались в контрольной группе. У пациентов контрольной группы отмечалась наиболее стремительная динамика снижения выраженности неврологических нарушений: оценки по шкале SAPS II статистически значимо снизились с 25,0 (20,2; 30,8) баллов на 0-м визите до 18,0 (14,0; 24,0) баллов на 2-м визите ( $p = 0,0092$ ) и продолжили снижение до 15,5 (11,5; 20,5) балла на заключительном визите ( $p = 0,0012$ ). Также значимые различия наблюдались у пациентов контрольной группы в оценках по шкале на 1-м и 3-м визитах ( $p = 0,0372$ ).

Отмечалась изменчивость когнитивных функций по MoCA между визитами в контрольной группе ( $p = 0,0032$ ). Попарное сравнение оценок по шкале MoCA с применением критерия Вилкоксона для зависимых выборок не выявило значимых изменений показателя между визитами (рис. 6). Темп восстановления когнитивных функций по MoCA был наиболее стремительным у пациентов, получавших Целлекс®: медиана оценок по данной шкале выросла с 14,0 (12,0; 22,5) баллов на 0-м визите до 20,0 (14,5; 25,0) баллов на заключительном визите. Тем не менее статистический анализ не выявил значимых различий оценок по шкале MoCA между визитами в обеих группах.

По шкале NIHSS на 0-м визите основная группа значительно отличалась от контрольной группы по доле пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения неврологических функций ( $p = 0,03036$ ). В контрольной группе у половины пациентов (50,0%) наблюдалась средняя степень тяжести неврологического дефицита, у второй половины (50,0%) были зафиксированы тяжелые нарушения неврологических функций. В группе Целлекса® преобладала средняя тяжесть неврологического дефицита (80,0%). На остальных визитах значимых различий в долях пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале NIHSS выявлено не было (рис. 7). На заключительном визите наибольшая доля пациентов с легкой степенью неврологических нарушений была зафиксирована в группе Целлекса® – 53,3%. В конце исследования больше половины пациентов в группе Целлекса имели легкую степень нарушения неврологических функций, тогда как изначально 80,0% пациентов имели среднюю степень тяжести неврологических нарушений, а остальные 20,0% – тяжелый неврологический дефицит по шкале NIHSS. Попарное сравнение не выявило статистически значимых различий между исследованными группами в выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS. Доля пациентов, у которых к концу исследования наблюдалось уменьшение выраженности нарушений на 4 балла и более по шкале NIHSS, была наибольшей в группе Целлекса® – 66,7%, тогда как в контрольной группе таких пациентов было 46,7%. Однако статистически значимой разницы выявлено не было.

В группе Целлекса® наблюдалось более стремительное снижение доли пациентов с выраженной степенью инвалидизации по шкале mRankin: уменьшение со 100% на 0-м визите до 56,7% к концу исследования (рис. 8). По результатам анализа основная группа на протяжении

всего исследования значимо не отличалась от контрольной группы по количеству пациентов с различной степенью нарушения неврологических функций по шкале mRankin. Наиболее выраженная динамика оценки по шкале mRankin наблюдалась у пациентов, получавших Целлекс®. Однако стоит заметить, что статистически значимой разницы между группой Целлекса® и контрольной группой достигнуто не было. Пациентов, имевших к концу исследования 0–1 балл по шкале mRankin, также было больше всего в группе Целлекса® (23,3% против 10,0% в контрольной группе), однако статистической значимости различий выявлено не было. На фоне приема препарата Целлекс® наблюдалось существенное снижение доли пациентов с выраженными неврологическими нарушениями по шкале mRankin: уменьшение со 100% в начале исследования до 56,7% к заключительному визиту. Однако по результатам сравнения основная группа значимо не отличалась от контрольной по количеству пациентов с неврологическими нарушениями разной степени тяжести по шкале mRankin на разных визитах. Также необходимо отметить, что в течение проведения исследования у пациентов, принимавших Целлекс, не было зарегистрировано нежелательных явлений.

Медиана длительности госпитализации в группе Целлекса® соответствовала 17,5 (14,0; 25,0) суткам и значимо не отличалась от таковой в контрольной группе. Продолжительность пребывания на реанимационной койке была минимальной у пациентов контрольной группы – 48,0 (24,0–116,0) ч, незначительно выше этот показатель был в группе Целлекса® – 55,5 (40,2–173,5) ч.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что применение препарата Целлекс при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии сопровождается снижением смертности пациентов, улучшением высших психических функций по шкале «Опросник речи» и тенденцией к снижению инвалидности по шкалам Бартел, mRankin и Ривермид, уменьшению выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS и улучшению когнитивных функций по шкале MoCA.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными об эффективности применения препарата Целлекс при ишемическом инсульте, которые были проанализированы в обзоре М.М. Танамян и др. [27]. В 2013 г. было завершено двойное слепое рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование эффективности Целлекса, которое проводилось в 8 российских клиниках и включало 480 пациентов в первые 48 ч ишемического инсульта. В основной группе (240 пациентов, среди которых было 136 мужчин, 104 женщины, их средний возраст – 62,6 года) в дополнение к стандартной терапии инсульта назначался Целлекс в дозировке 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки (в утренние или дневные часы), начиная с 1-го дня включения пациента в исследование. В контрольной группе (240 пациентов, из них было 139 мужчин, 101 женщина, их средний возраст – 63,8 года) в дополне-

ние к проводимой терапии пациентам подкожно вводился 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида (плацебо) 1 раз в сутки в течение 10 дней. Применение Целлекса привело к достоверному уменьшению количества пациентов с прогрессированием неврологической симптоматики к концу острого периода заболевания: в группе Целлекса доля пациентов с клиническим улучшением составила 84,6%, в группе плацебо – 67,0% ( $p < 0,05$ ). В подгруппе пациентов, которым Целлекс был назначен в первые 12 ч ишемического инсульта, а также у тяжелых пациентов были получены достоверные результаты в виде уменьшения тяжести инсульта по шкале NIHSS в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Также в группе Целлекса отмечалась тенденция к улучшению высших корковых функций, оцениваемых по MoCA.

В наблюдаемой нами группе пациентов была достигнута высокая выживаемость, что связано с включением в наблюдательное исследование пациентов с относительно благоприятным прогнозом, а также с ранним началом консервативной терапии и ее проведением согласно имеющимся рекомендациям по ведению пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием [12]. В целом в первые 30 дней с момента заболевания умирают почти 50% пациентов, при этом большинство летальных исходов фиксируются в первые сутки кровоизлияния [11].

В настоящее время эффективность различных нейропротективных средств продолжает изучаться при различных инсультах, включая внутримозговое кровоизлия-

ние [29]. В одном из последних системных обзоров отмечено, что миноциклин (препарат из группы тетрациклинов второго поколения) показал положительные результаты в экспериментальной модели кровоизлияния, однако убедительных доказательств его эффективности в клинических исследованиях получено не было [30]. Несомненно, для доказательств эффективности нейропротективных средств при внутримозговом кровоизлиянии требуются многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

В проведенном исследовании при использовании препарата Целлекс не было отмечено нежелательных явлений, что указывает на безопасность применения лекарственного средства при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии. Полученные результаты согласуются с данными исследований о безопасности применения препарата Целлекс при ишемическом инсульте [27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности применения препарата Целлекс при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии, на основании чего можно рекомендовать его включение в терапию данного заболевания.

Поступила / Received 18.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022

Принята в печать / Accepted 14.02.2022

## Список литературы / References

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001. 328 с. Режим доступа: [https://vk.com/doc248088279\\_437512083?ha-sh=614624b1423b9557c4&dl=90f723149d47f299c2](https://vk.com/doc248088279_437512083?ha-sh=614624b1423b9557c4&dl=90f723149d47f299c2).
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. *Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации 2008–2013 гг. В: Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушение мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение»*. Пятигорск; 2010. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. A set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation 2008–2013. In: *Proceedings of the Russian scientific-practical conference "Impaired cerebral circulation: diagnosis, prevention, treatment"*. Pyatigorsk; 2010. (In Russ.).
3. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта. *РМЖ*. 2008;(12):1641. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie\\_ishemicheskogo\\_insulyta\\_1/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_ishemicheskogo_insulyta_1/). Vakhnina N.V. Treatment of ischemic stroke. *RMJ*. 2008;(12):1641. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie\\_ishemicheskogo\\_insulyta\\_1/](https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Lechenie_ishemicheskogo_insulyta_1/).
4. Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Сирина Е.В., Бельская Г.Н., Чефранова Ж.Ю., Новикова Л.Б., Попов Д.В. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). *Лечебное дело*. 2013;(2):46–52. Режим доступа: [http://lech-delo.by/wp-content/uploads/архив/ld/lech\\_delo\\_2\\_\(30\)\\_2013.pdf](http://lech-delo.by/wp-content/uploads/архив/ld/lech_delo_2_(30)_2013.pdf). Stakhovskaya L.V., Rumyantseva S.A., Silina E.V., Belskaya G.N., Chefranova Zh.Yu., Novikova L.B., Popov D.V. Treatment of ischemic carotid stroke from the standpoint of evidence-based medicine (results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial). *Lechebnoe Delo*. 2013;(2):46–52. (In Russ.) Available at: [http://lech-delo.by/wp-content/uploads/архив/ld/lech\\_delo\\_2\\_\(30\)\\_2013.pdf](http://lech-delo.by/wp-content/uploads/архив/ld/lech_delo_2_(30)_2013.pdf).
5. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. *Системные гипертензии*. 2005;2(1):10–12. <https://doi.org/10.26442/SG28725>.
6. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4–10. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351u>. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351u>.
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. *Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 352 с. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. *Clinical guide for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases*. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 352 p. (In Russ.)
8. Смирнов М.В., Усанова Т.А., Фирсов А.А. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский Альманах*. 2013;(1):114–116. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rechevye-narusheniya-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta>. Smirnov M.V., Usanova T.A., Firsov A.A. Speech disorders in the acute period of ischemic stroke. *Medical Almanac*. 2013;(1):114–116. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rechevye-narusheniya-v-ostrom-periode-ishemicheskogo-insulta>.
9. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. *Медицинские новости*. 2008;(1):26–30. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=771>. Damulin I.V., Kononenko E.V., Antonenko L.M., Koberskaya N.N. Post-stroke motor and cognitive disorders: some pathogenetic and therapeutic aspects. *Meditsinskie Novosti*. 2008;(1):26–30. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=771>.

10. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. *PMЖ*. 2006;(9):689. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Postinsulytnaya\\_spastichnosty\\_i\\_ee\\_lechenie/](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Postinsulytnaya_spastichnosty_i_ee_lechenie/). Parfenov V.A. Post-stroke spasticity and its treatment. *RMJ*. 2006;(9):689. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Postinsulytnaya\\_spastichnosty\\_i\\_ee\\_lechenie/](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Postinsulytnaya_spastichnosty_i_ee_lechenie/).
11. Ziai W.C., Carhuapoma J.R. Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2018;24(6):1603–1622. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000672>.
12. Hemphill J.C., Greenberg S.M., Anderson C.S., Becker K., Bendok B.R., Cushman M. et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>.
13. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Элиава Ш.Ш., Пилипенко Ю.В., Полунина Н.А., Годков И.М. и др. *Клинические рекомендации: Геморрагический инсульт*. М.; 2020. 64 с. Режим доступа: [https://www.ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic\\_stroke-2020.pdf](https://www.ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf). Krylov V.V., Dashyan V.G., Ehliava Sh.Sh., Pilipenko Yu.V., Polunina N.A., Godkov I.M. et al. *Clinical Guidelines: Hemorrhagic Stroke*. Moscow; 2020. 64 p. (In Russ.) Available at: [https://www.ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic\\_stroke-2020.pdf](https://www.ruans.org/Text/Guidelines/hemorrhagic_stroke-2020.pdf).
14. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта. *Медицинский совет*. 2016;(11):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31>. Belskaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(11):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-11-26-31>.
15. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В., Стельмашук Е.В., Петров Т.В., Соколов М.А. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2010;110(9–2):52–56. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/9/031997-72982010910>. Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V., Stelmashuk E.V., Petrov T.V., Sokolov M.A. Effect of cellex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(9–2):52–56. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/9/031997-72982010910>.
16. Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни*. 2018;(1):26–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-preparata-tselleks-u-bolnyh-s-tserebrovaskulyarnymi-zabolevaniyami>. Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of Cerebrovascular Diseases Treatment with Cellex. *Nervous Diseases*. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-primeneniya-preparata-tselleks-u-bolnyh-s-tserebrovaskulyarnymi-zabolevaniyami>.
17. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(5):22–26. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>. Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multi-center comparative open clinical trial. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(5):22–26. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2014/5/031997-7298201454>.
18. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):40–44. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44>. Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on cognitive and speech impairments in the acute stage of stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(1):40–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20151151140-44>.
19. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние Целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*. 2015;13(306):17–20. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/archive/article/31891>. Belskaya G.N., Krylova L.G. Effects of Cellex on dynamics of speech disorders in acute ischemic stroke. *Farmateka*. 2015;13(306):17–20. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/archive/article/31891>.
20. Абусева Б.А., Евзелман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Применение препарата Целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. *Нервные болезни*. 2016;(2):29–34. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB\\_2\\_2016\\_29.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_2_2016_29.pdf). Abusueva B.A., Evzelman M.A., Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya. Using Cellex drug in patients with chronic ischemia of brain and moderate cognitive disorders. *Nervous Diseases*. 2016;(2):29–34. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB\\_2\\_2016\\_29.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_2_2016_29.pdf).
21. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом. *Фарматека*. 2014;(9):38–43. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13596>. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Metabolic therapy in the management of patients with ischemic stroke. *Farmateka*. 2014;(9):38–43. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13596>.
22. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Горожа Е.Н., Бугоракина Т.Л., Соколов М.А., Измайлов И.А. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):33–37. Режим доступа: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165133-37>. Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A., Gorozha E.N., Butorakina T.L., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(5):33–37. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165133-37>.
23. Доронин Б.М., Танеева Е.В., Веретельников И.А., Масленикова Н.А. Опыт применения препарата целлекс для лечения пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Фарматека*. 2016;(19):46–50. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33981>. Doronin B.M., Taneeva E.V., Veretelnikov I.A., Maslennikova N.A. Experience of use of Cellex® for the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Farmateka*. 2016;(19):46–50. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33981>.
24. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):117–122. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110117>. Belskaya G.N. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):117–122. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110117>.
25. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Дёмин Т.В., Кнни К.С., Гайфутдинова Л.В. Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2018;(9):14–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-14-19>. Khasanova D.P., Danilova T.V., Demin T.V., Knni K.S., Gaifutdinova L.V. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(9):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-9-14-19>.
26. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербаква М.М., Червинская А.Д., Исакова Е.В., Волченкова Е.В. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;(2):38–41. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>. Kotov S.V., Belova Yu.A., Scherbakova M.M., Chervinskaya A.D., Isakova E.V., Volchenkova T.V. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;(2):38–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171172138-41>.
27. Танащан М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни*. 2017;(3):36–40. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB\\_3\\_2017\\_36.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2017_36.pdf). Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. *Nervous Diseases*. 2017;(3):36–40. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB\\_3\\_2017\\_36.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/nervo/NB_3_2017_36.pdf).
28. Гапоненко И.А., Бахарева Е.В., Золотарева З.М., Зуев Г.И., Рождественский А.С. Опыт применения целлекса в лечении больных с острым ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):43–47. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184143-47>. Gaponenko I.A., Bakhareva E.V., Zolotareva Z.M., Zuev G.I., Rozhdestvenskiy A.S. The experience of using cellex in treatment of patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4):43–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184143-47>.
29. Beez T., Steiger H.-J., Etmann N. Pharmacological targeting of secondary brain damage following ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and bacterial meningitis – a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2017;17(1):209. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0994-z>.
30. Strickland B.A., Bakhsheshian J., Emmanuel B., Amar A., Giannotta S.L., Russian J.J., Mack W. Neuroprotective effect of minocycline against acute brain injury in clinical practice: A systematic review. *J Clin Neurosci*. 2021;86:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.01.005>.

---

**Информация об авторах:**

**Монгуш Херелмаа Дагбаевна**, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва; 667003, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Кечил-оола, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-3370-1757>; [kherelmaa69-5@mail.ru](mailto:kherelmaa69-5@mail.ru)

**Кыргыс Айдыс Владимирович**, врач неврологического отделения, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; <https://orcid.org/0000-0001-6135-3115>; [kyrgysaidys@mail.ru](mailto:kyrgysaidys@mail.ru)

**Седип Аржаана Александровна**, врач неврологического отделения, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; <https://orcid.org/0000-0002-5845-7017>; [sedipka@mail.ru](mailto:sedipka@mail.ru)

**Шыырап Алимаа Эрес-ооловна**, заведующая неврологическим отделением, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; <https://orcid.org/0000-0001-5844-2387>; [alimaa\\_shyyrap@mail.ru](mailto:alimaa_shyyrap@mail.ru)

**Ондар Альбина Борисовна**, заведующая реабилитационным отделением, Республиканская больница №1; 667000, Россия, Республика Тыва, Кызыл, ул. Оюна Курседи, д. 163; <https://orcid.org/0000-0002-9004-882X>; [albinaondar@mail.ru](mailto:albinaondar@mail.ru)

**Жестикова Марина Григорьевна**, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской реабилитации, Новокузнецкий институт совершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, просп. Строителей, д. 5; <https://orcid.org/0000-0001-6378-1594>; [mgzh@yandex.ru](mailto:mgzh@yandex.ru)

**Information about the authors:**

**Kherelmaa D. Mongush**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Regional Vascular Center, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; Senior Researcher, Scientific Research Institute of Medical-Social Problems and Management of the Republic of Tuva; 2, letter A, Kechil-oola St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667003, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3370-1757>; [kherelmaa69-5@mail.ru](mailto:kherelmaa69-5@mail.ru)

**Aidys V. Kyrgys**, Neurologist, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6135-3115>; [kyrgysaidys@mail.ru](mailto:kyrgysaidys@mail.ru)

**Arzhaana A. Sedip**, Neurologist, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5845-7017>; [sedipka@mail.ru](mailto:sedipka@mail.ru)

**Alimaa E. Shyyrap**, Head of Neurology Department, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5844-2387>; [alimaa\\_shyyrap@mail.ru](mailto:alimaa_shyyrap@mail.ru)

**Albina B. Ondar**, Head of the Rehabilitation Department, Republican Hospital No. 1; 163, Oyuna Kursedi St., Kyzyl, Respublika Tyva, 667000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9004-882X>; [albinaondar@mail.ru](mailto:albinaondar@mail.ru)

**Marina G. Zhestikova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6378-1594>; [mgzh@yandex.ru](mailto:mgzh@yandex.ru)