

# 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  
с 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 MRS).

Перфузию головного мозга исследовали с радиофармпрепаратом (РФП) <sup>99m</sup>Tc – гексаметилпропиленаминоксимом (ГМПАО) («Ceretec» 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 MRS головного мозга пациентов 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 MRS) 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), гаммааминобутирата (GABA), липидов (Lipid), лактата (Lactat). Основные метаболиты, определяющие степень обменных процессов в зоне ишемического очага, по данным 1H MRS, 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 обоего 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 МРС     |            |            |            |            |        |
|------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------|
|                                          | NAA        | Cr         | Cho        | Ins        | Lipid      | Lactat |
| Хроническая гипертензивная 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 (Tallgerg 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 постишемические 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 МРС 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 Б).

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

Хроническая гипертензивная 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

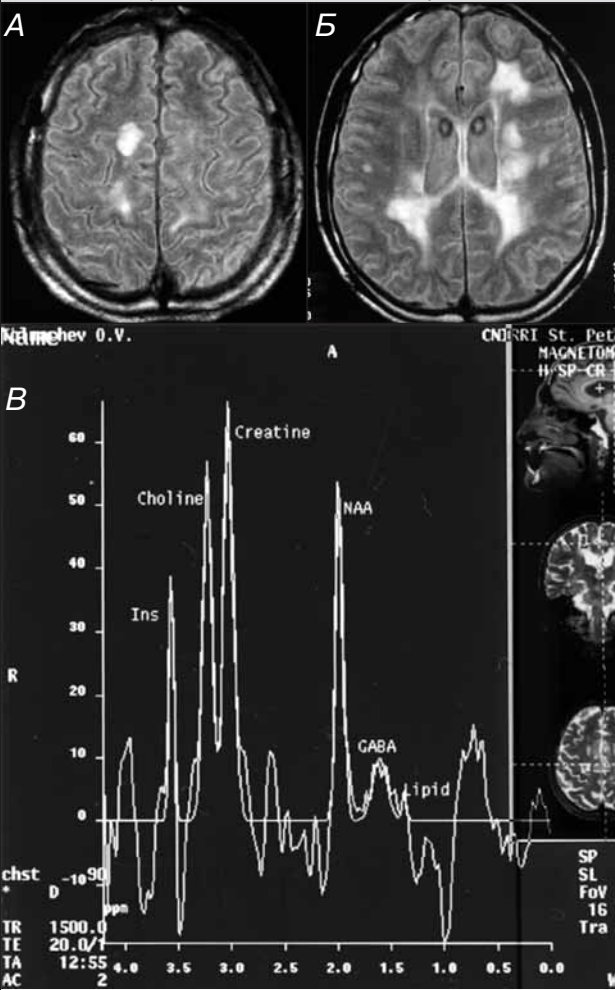
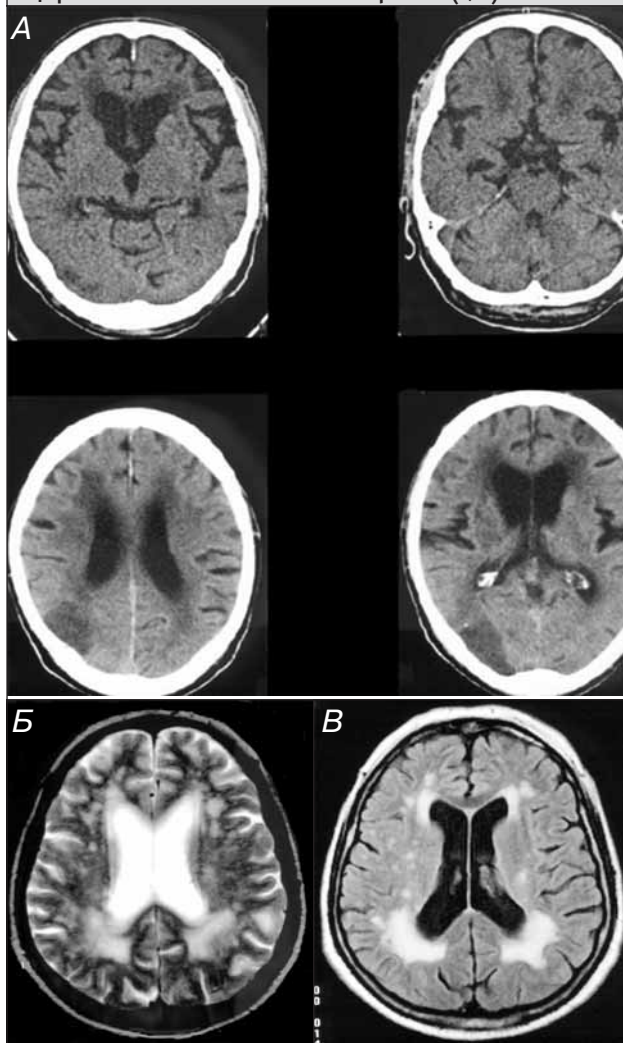


Рис. 2. Пациент с мультифокальной деменцией. На МР томограммах в правой лобной доле визуализируются небольших размеров очаги. МРС показывает пик липидов





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)



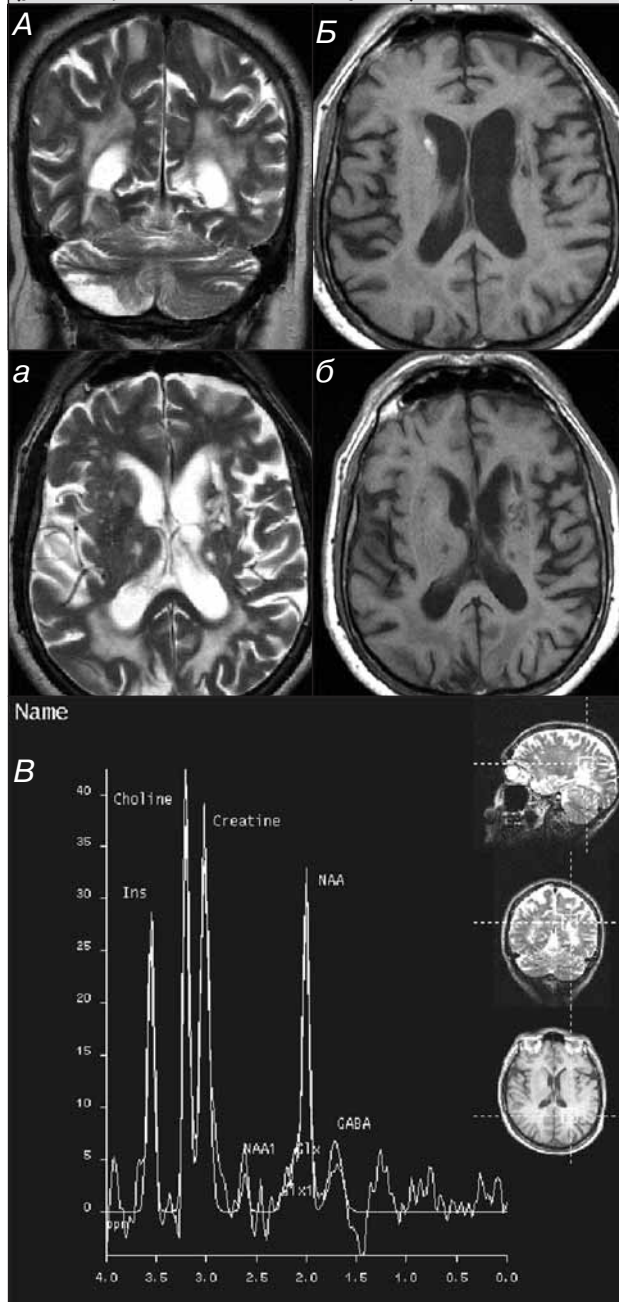
зуется наличием сосудистых очагов с локализацией их преимущественно у передних и задних рогов боковых желудочков. Как правило, выявляются небольшие постинсультные кисты и очаги глиоза (рис. 3).

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 Т2 (а) и Т1 ВИ (б). В – на спектрограмме определяется высокий пик инозитола и увеличение пика гаммааминобутила (GABA) (у заднего рога левого бокового желудочка)

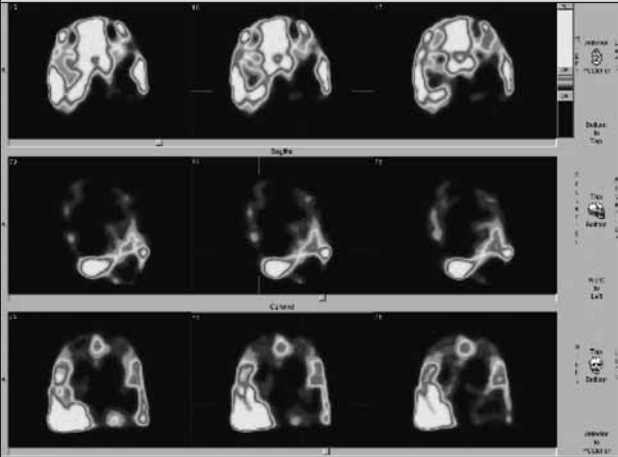


тов с гипертонией были получены результаты, позволившие подтвердить, что при энцефалопатии в момент развития гипертонического криза имеются изменения, сходные с таковыми при ОНМК. Отличительной чертой этой группы пациентов было достаточно быстрое восстановление кровотока после комплекса гипотензивной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

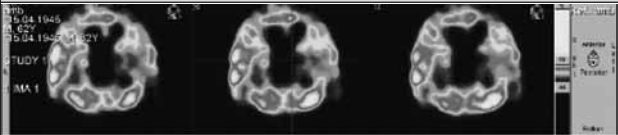
Для пациентов с энцефалопатией без выраженных изменений АД, наоборот было характерно наличие небольших участков снижения кровотока в местах локализации сосудистых очагов и областей лейкоараииоза с последующим восстановлением кровотока (рис. 6).

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 подъема 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**

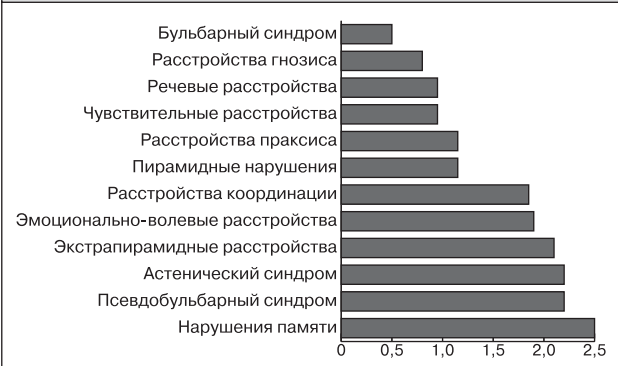


связывать ступенеобразное развитие, характерное для хронических сосудистых заболеваний головного мозга. В изменённых метаболических и гемодинамических условиях, которые созданы основными причинами ХНМК, острые события могут протекать малосимптомно, демонстрируя клинику преходящих нарушений и многократно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

| 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, спрутинг 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, кардиальной патологии. Возможно столь быстрый эффект церебролизина, который мы получили в данном исследовании, был подкреплён 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 populationsample // 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, R.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.