

Хронические расстройства мозгового кровообращения: возможности нейротрофической терапии

П.Р. Камчатнов¹, К.А. Зайцев², Д.Б. Денисов³

¹ЧБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

²ГУП ПВЛ №7 ДЗ г. Москвы;

³УДП РФ, Клиническая больница №1, Москва

Расстройства мозгового кровообращения являются одной из ведущих причин смертности и стойкой инвалидизации в большинстве экономически развитых стран мира. По данным World Stroke Organisation (2010 г.), ежегодно в мире регистрируется порядка 16 млн новых случаев инсульта [18]. Еще большую распространенность имеют хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК), в настоящее время рассматриваемые как хроническая ишемия головного мозга, сосудистая деменция, или в соответствии с отечественной терминологией – дисциркуляторная энцефалопатия.

Такие состояния характеризуются диффузным прогрессирующим поражением головного мозга, на фоне которого наблюдаются эпизоды острой церебральной ишемии (транзиторные ишемические атаки, инсульты). Основываясь исключительно на клинических проявлениях, крайне сложно, зачастую даже невозможно разграничить острые и хронические расстройства мозгового кровообращения. Это положение особенно важно, учитывая возможность развития «молчаливых» («немых», «тихих») инсультов, расположенных вдали от функционально значимых областей головного мозга и не сопровождающихся появлением очагового неврологического дефицита.

Особенности кровоснабжения головного мозга

Ведущие патогенетические механизмы формирования ХНМК в значительной степени обусловлены особенностями васкуляризации головного мозга. В нормальных условиях мозг получает кровь по парным магистральным артериям – внутренним сонным и позвоночным. Существующие между ними системы анастомозов создают условия для перераспределения крови между зонами кровоснабжения различных артерий. Важнейшей системой анастомозов является виллизиев круг, в области основания мозга объединяющий бассейны внутренних сонных и позвоночных артерий. При его адекватном функционировании существуют возможности для достаточного поступления артериальной крови во все отделы мозга даже при значительном сужении (или полной окклюзии) одной из сонных или позвоночных артерий. На поверхности больших полушарий головного мозга имеется сеть мелких анастомозов, обеспечивающая переток крови между пияльными артериями [28]. Длинные отходящие артерии мозгового ствола образуют кольцо Захарченко, которое обеспечивает стабильную перфузию этого отдела мозга [13]. Важную роль играют также анастомозы между экстра- и интракраниальными артериями, в частности, глазничным анастомозом, обеспечивающие возможность поступления крови из системы наружной сонной артерии во внутреннюю.

Иначе организована система васкуляризации мозга на уровне артерий мелкого калибра. Основная масса белого вещества больших полушарий, подкорковые образования получают кровь из артерий мелкого ка-

либра диаметром 100–200 мкм, которые берут свое начало от расположенных на поверхности мозга субарахноидальных или поднимающихся вверх субэпендимальных артерий [14]. Являясь сосудами конечного типа, эти артерии не анастомозируют между собой, что исключает возможность перетока крови между ними.

Исключительное адаптационное значение имеет система ауторегуляции мозгового кровообращения, обеспечивающая стабильность мозгового кровотока при колебаниях системного артериального давления (АД) в пределах от 70 до 170 мм рт. ст. При повышении системного АД наступает констрикция артериальных сосудов, благодаря чему замкнутое пространство черепа защищается от переполнения кровью, а при снижении системного АД развивается дилатация церебральных артерий на фоне спазма периферических сосудов (централизация гемодинамики), благодаря чему поддерживается постоянная перфузия мозга.

Этиология и патогенез ХНМК

Ведущей причиной формирования ХНМК является поражение артерий мелкого калибра, обусловленное артериальной гипертензией, сахарным диабетом и их сочетанием, а также амилоидная ангиопатия и некоторые генетически детерминированные микроангиопатии. Стойкое повышение АД приводит к значительной структурной перестройке сосудистой стенки в результате первичного некроза миоцитов, пролиферации эндотелиоцитов, активации липопротеиноза и фибриноидного некроза. Вследствие этих процессов происходит перекалибровка артерий с уменьшением размеров их просвета, ведущая к гипоперфузии белого вещества [2]. Указанные структурно-функциональные изменения стенки артерий, развивающаяся эндотелиальная дисфункция приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, при этом мозговой кровоток начинает пассивно следовать за системным АД. В этих условиях как стойко повышенное АД, так и его снижение (в особенности резкое, что нередко наблюдается при применении антигипертензивных препаратов короткого действия) крайне нежелательны, так как могут вести к возникновению очагов гипоперфузии с развитием как локальных, так и диффузных структурных изменений мозгового вещества.

Серьезной причиной развития ХНМК является нарушение проходимости магистральных артерий головы, обусловленное в первую очередь атеросклеротическим стенозирующим поражением. Вероятность ишемического поражения мозгового вещества возрастает при наличии сочетанных стенозов двух и более артерий, разобщении виллизиева круга или неполноценности других систем анастомозов, нестабильности системного АД, особенно при артериальной гипотензии, наличии изъязвляющейся атеросклеротической бляшки, служащей источником микроэмболов.

В условиях популяционного исследования продемонстрировано, что при наличии атеросклеротиче-

ского гемодинамически значимого стенозирующего поражения внутренней сонной артерии наблюдается нарастание очагового неврологического дефицита в гомолатеральном полушарии, причем наиболее ранними являются расстройства высших мозговых функций [21]. Нейropsychологическое тестирование позволяет в этой ситуации выявить когнитивное снижение даже у пациентов с асимптомным нарушением проходимости внутренней сонной артерии, которое более выражено при поражении сосуда, кровоснабжающего доминантное полушарие. Определенное значение в развитии ХНМК могут иметь повышение вязкости крови, состояние гиперкоагуляции, гиперфибриногенемия, увеличение скорости агрегации клеточных элементов крови.

Снижение мозгового кровотока ниже определенного уровня ведет к ряду негативных последствий, в частности, дефициту продукции энергии, нарушению белкового синтеза и др. [5]. Вследствие снижения энергопродукции нарушается работа ионных насосов, что наряду с накоплением в тканях молочной кислоты приводит к развитию отека и набуханию нейронов и клеток глиии. Серьезное повреждающее воздействие оказывают свободные кислородные радикалы и продукты перекисного окисления липидов, образующиеся в процессе реализации оксидантного стресса, внутриклеточное накопление ионов кальция, эксцитотоксичность (повреждения нервной ткани вследствие чрезмерного выброса в синаптическую щель возбуждающих нейротрансмиттеров, в первую очередь – глутамата и аспаргата) [22]. Следует отметить, что активация глутаматергической нейротрансмиссии может иметь и положительные последствия, учитывая, что функционирование глутаматергической передачи самым тесным образом связано с формированием новых синаптических связей, организацией нейронных ансамблей и в итоге – приобретением новых навыков и восстановлением утраченных [27].

Как острая, так и хроническая церебральная ишемия тесно связаны со сложным комплексом иммунологических изменений. В ишемизированном мозге наблюдается активация микроглии, увеличение экспрессии белков острой фазы воспаления, синтез ряда биологически активных веществ [15, 16]. Вследствие нарушения целостности гематоэнцефалического барьера в системный кровоток поступают специфические для нервной ткани белки, в ответ на появление которых вырабатываются аутоантитела. Интересно, что указанные иммунные реакции могут носить характер как повреждающий, так и защитный. Следует также отметить, что некоторые вещества, вырабатываемые в ответ на повреждение нервной ткани и имеющие патогенное значение, одновременно являются и индукторами репаративных процессов, обеспечивая восстановление нарушенных неврологических функций.

Вследствие комплекса метаболических нарушений в ткани мозга происходят значительные морфофункциональные изменения. Острое нарушение поступления крови к отдельным участкам мозговой ткани ведет к ишемическому некрозу, проявляющемуся как симптомными, так и асимптомными («немыми») инсультами или транзиторными ишемическими атаками. Кроме того, последствия как острой, так и хронической ишемии (оксидантный стресс, внутриклеточное накопление ионов кальция, дисбаланс нейротрансмиттеров) способны инициировать процесс запрограммированной гибели клеток – апоптоза [1, 20].

Многообразие патологических процессов, возникающих вследствие ишемии головного мозга, не может быть сведено исключительно к некротической гибели нейронов и клеток глиии и апоптозу. Так, в условиях модели хронической мозговой гипоперфузии, вызванной двусторонней частичной перевязкой сонных артерий у мышей, было установлено отсроченное поражение пе-

ривентрикулярного белого вещества [30]. Интересно, что процесс поражения мозгового вещества развивается на протяжении нескольких недель. В условиях хронической ишемии и гипоксии наиболее ранними оказываются толстые богато миелинизированные волокна, клетки-предшественники олигодендроцитов и незрелые олигодендроциты [12]. Такого рода прогрессирующее демиелинизирующее поражение головного мозга человека может наблюдаться при хронической ишемии мозга, а также вследствие перенесенных эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения, в частности, после так называемых «немых инсультов», выявляемых по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) и не сопровождающихся клиническими проявлениями [29].

Кроме того, важными механизмами поражения мозгового вещества являются уменьшение числа функционирующих синапсов и снижение активности существующих, уменьшение площади дендритного поля, с которого нейроны получают информацию для дальнейшей переработки. Совокупность указанных механизмов, в особенности в условиях персистирующей церебральной ишемии, ведет к нарастанию дисфункции головного мозга, усугублению имеющихся нарушений, формированию неврологического дефицита.

Лечение

Учитывая первичный сосудистый характер патологического процесса, несомненно, что профилактика прогрессирования патологического процесса состоит в сведении к минимуму действия факторов сосудистого риска, контроле АД, систематическом приеме антиагрегантов, вероятно, назначении статинов. Лечение должно носить систематический, постоянный характер. Стенозирующие поражения внутренних сонных артерий нередко требуют хирургической коррекции. Обязательным является максимально полное устранение действия имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска.

Трудно переоценить значение постоянных физических и умственных нагрузок. Приток к мозгу информации, поступающей по различным сенсорным системам, осуществление различных видов деятельности, связанных с процессами обработки информации, являются мощными стимуляторами процессов нейропластичности [6]. Активное функционирование нейронных ансамблей обеспечивает образование новых синапсов и способствует поддержанию активности синапсов уже существующих. В ходе многочисленных экспериментов было продемонстрировано, что пребывание животного, перенесшего очаговое повреждение мозгового вещества (ишемия, травма и пр.), в так называемой обогащенной среде, обеспечивающей большое количество сенсорных раздражителей, ведет к более полному и раннему восстановлению нарушенных неврологических функций [17]. Сходные сведения были получены и при исследовании людей, перенесших острые расстройства мозгового кровообращения, черепно-мозговую травму [24, 31]. Получены данные о том, что положительное действие немедикаментозной стимуляции на процессы восстановления мозговых функций реализуется вследствие повышения экспрессии ростовых факторов. Есть также сведения, полученные в ходе ряда экспериментальных исследований, о том, что систематические нагрузки могут способствовать миграции в пораженную область клеток-предшественников нейронов, хотя роль указанного механизма в процессах репарации головного мозга человека требует уточнения [19].

В этой связи большой интерес представляет возможность применения препаратов, обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием, уменьшающих выраженность поражения мозгового вещества в условиях ишемии, обеспечивающих стиму-

лянию репаративных процессов в нервной системе. Положительный эффект данной группы лекарственных средств в полной мере может реализоваться в условиях применения немедикаментозной терапии. Следует подчеркнуть, что их применение в качестве средств профилактики цереброваскулярных расстройств абсолютно не обосновано и ничем не подтверждено.

Другим важным условием достижения эффективности терапии является своевременное начало лечения, до того, как сформируется тяжелый когнитивный дефицит. В этой связи большой интерес представляют мягкие (или легкие) когнитивные нарушения (англ. mild cognitive impairment), вынесенные в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра в рубрику F06.7. Данное состояние проявляется снижением памяти при практически нормальном общем состоянии интеллекта, сохранностью активности в повседневной жизни, имеющимися нарушениями мнемических функций при том, что у пациента отсутствуют проявления деменции, делириозного состояния [25]. Изначально указанный термин был предложен для описания состояния, предшествующего развернутой картине болезни Альцгеймера, однако в ходе дальнейших исследований была установлена гетерогенность умеренных когнитивных нарушений, участие различных механизмов их развития (естественного старения, сосудистого и дегенеративного характера, сочетания указанных факторов) [23]. Получены данные о значительном возрастании риска развития деменции как сосудистого, так и смешанного типов у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Очевидно, что ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволяют если не предупредить, то отсрочить развитие деменции.

Ноотропная терапия

Одним из препаратов и нейротрофического, и нейропротективного действия является Кортексин®, представляющий собой комплекс полипептидов коры головного мозга скота. Препарат оказывает воздействие на различные этапы патологической цепи молекулярных событий, приводящих к гибели нейронов, ограничивает интенсивность процессов апоптоза, уменьшает повреждающее действие глутаматной эксайтоотоксичности, способствует увеличению пула аденозинтрифосфорной кислоты путем усиления ее синтеза, уменьшает степень накопления ионов кальция в нейронах, предупреждая тем самым гибель клеток [26].

Большой интерес представляет собой нейротрофическое действие содержащихся в препарате нейропептидов, проявляющееся восстановлением поврежденных клеточных отростков, предупреждением гибели нейронов, культивируемых в среде, лишенной ростовых факторов [4]. По мнению авторов, эти процессы обусловлены изменением экспрессии генов, регулирующих синтез мозгового нейротрофического фактора и фактора роста нервов. В условиях экспериментального геморрагического инсульта (самцы крысы) показано, что введение препарата в значительной степени уменьшает интенсивность отека нейронов, ограничивает число погибших клеток [9].

Есть сведения об определенном положительном эффекте примене-

ния препарата Кортексин® в комплексной терапии больных с постинсультной эпилепсией [3]. В результате контролируемого открытого исследования было показано, что у детей с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с задержкой умственного развития, назначение препарата способствовало некоторому урежению приступов и улучшению выполнения психометрических тестов [7]. Данное наблюдение имеет большое практическое значение, учитывая нередко наблюдаемое токсическое действие противоэпилептических препаратов и необходимость проведения длительного, зачастую пожизненного их применения.

Кортексин® хорошо зарекомендовал себя при лечении больных с цереброваскулярными расстрой-

КОРТЕКСИН®

Работу мозга –
в здоровое русло



Показания к применению

- нарушения мозгового кровообращения
- черепно-мозговая травма и ее последствия
- энцефалопатии различного генеза
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления)
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломелиты
- эпилепсия
- астенические состояния (надсегментарные вегетативные расстройства)
- снижение способности к обучению
- задержка психомоторного и речевого развития у детей
- различные формы детского церебрального паралича.



Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.getopharm.ru

gPh
ГЕРОФАРМ
МЕДИЦИНСКАЯ КОМПАНИЯ

ствами. Получены сведения об эффективности его применения в комплексном восстановительном лечении больных с ишемическим инсультом [8]. Наибольший эффект наблюдается при раннем начале лечения и широком применении методов немедикаментозной терапии [10]. В первую очередь авторы отметили достоверное улучшение в виде более полного восстановления нарушенных когнитивных функций. В условиях открытого рандомизированного несравнительного исследования, проведенного в Москве и включавшего 120 больных, изучалась возможность применения препарата у больных с умеренными когнитивными нарушениями сосудистого генеза [1]. В качестве монотерапии (прием иных лекарственных средств, обладающих ноотропным действием, исключался) препарат назначали по 20 мг 1 раз в сутки на протяжении 20 дней. В результате исследования было установлено существенное улучшение памяти, выполнение некоторых тестов для оценки когнитивных функций, уменьшение выраженности депрессивных нарушений.

Таким образом, приведенные сведения позволяют рассматривать Кортексин® в качестве эффективного нейропротективного и нейротрофического препарата, применение которого показано в комплексном лечении пациентов как с острыми, так и хроническими нарушениями мозгового кровообращения.

Литература

1. Баттышева Т.Т., Костенко Е.В., Зайцев К.А., Бойко А.Н. Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихологии ЦАО Москвы. *Рус. мед. журн.* 2009; 17, 11 (350): 784–8.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Тилевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М: Медицина, 1997.
3. Гафуров Б.Г., Гафуров Ш.Б. Кортексин в комплексной терапии постинсультной эпилепсии. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2010; 2 (3): 88–90.
4. Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Салькина М.А. и др. Кортексин (нейропротекция на молекулярном уровне). *Нейрофизиология.* 2010; 1–2 (8): 34–9.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М, Медицина, 2001.
6. Гусев Е.И., Камчатнов П.Р. Пластичность головного мозга в норме и патологии. *Журн. невропатол. и психиатр.* 2004; 2: 73–80.
7. Кожевникова В.Ю., Калачева И.О., Штрехер Б.Л. Опыт применения Кортексина в комплексном лечении больных эпилепсией, резистентных к базовой терапии. *Педиатрия.* 2010; 3 (89): 106–10.
8. Нургулова Е.С., Митрохина Д.А., Избасарова Ш.А. и др. Применение кортексина в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2009; 7: 66–70.
9. Реутов В.П., Самосудова Н.В., Филиппова Н.А. Кортексин и нитрит в сочетании с кортексином предупреждают отек и разрушение нейронов мозжечка при экспериментальном геморрагическом инсульте. *Доклады Академии наук.* 2009; 3 (426): 1–4.
10. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А. и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова.* 2008; 22: 32–8.
11. Back T, Hemmen T. Lesion evolution in cerebral ischemia. *J Neurol* 2004; 251: 388–97.
12. Cai Z, Pang Y, Xiao F, Rhodes P. Chronic ischemia preferentially causes white matter injury in the neonatal rat brain. *Brain Res* 2001; 898 (1): 126–35.
13. Caplan L. Posterior Circulation Ischemia: Then, Now, and Tomorrow. *The Thomas Willis Lecture 2000. Stroke* 2000; 31: 2011–23.
14. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 1990; 66: 8–17.
15. Franklin T, Krueger-Naug A, Clarke D. The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *Int J of Hyperthermia* 2005; 5 (30): 379–92.
16. Gill R, Kemp J, Sabin C, Pepys M. Human C-Reactive Protein Increases Cerebral Infarct Size After Middle Cerebral Artery Occlusion in Adult Rats. *J. of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2004; 24 (11): 1214–8.
17. Hicks A, Hewlett K, Windle V et al. Enriched environment enhances transplanted subventricular zone stem cell migration and functional recovery after stroke. *Neuroscience* 2007; 1 (146): 31–40.
18. <http://www.world-stroke.org/>
19. Itoh T, Inano M, Nishida S et al. Exercise increases neural stem cell proliferation surrounding the area of damage following rat traumatic brain injury. *J. Neural Transm* 2010; Epub. ahead of print.
20. Mabuchi T, Lucevo J, Feng A et al. Focal cerebral ischemia preferentially affects neurons distant from their neighboring microvessels. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2005; 25: 257–66.
21. Malbisen E, Waterloo K, Joakimsen O et al. Reduced neuro-psychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology* 2004; 62 (5): 695–701.
22. Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A. Pathophysiology of Stroke: Lessons From Animal Models. *Metabolic Brain Disease* 2005; 3–4 (19): 151–67.
23. Meyer J, Xu G, Thornby J et al. Is Mild Cognitive Impairment Prodromal for Vascular Dementia Like Alzheimer's Disease? *Stroke* 2002; 33: 1981–5.
24. Mueller P. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34 (4): 377–84.
25. Petersen R. Mild cognitive impairment: transition from aging to Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's Disease: Advances in Etiology, Pathogenesis and Therapeutics.* Ed. by K. Iqbal et al. Chichester etc. Wiley 2001; 140–51.
26. Pinelis V, Storozhenykh T, Surin A et al. Neuroprotective effects of cortaxin and sennax on glutamate neurotoxicity. *J Peptide Science* 2008; 14 (8): 159–60.
27. Rasse T, Fouquet W, Schmid A et al. Glutamate receptor dynamics organizing synapse formation in vitro. *Nat Neurosci* 2005; 8: 898–905.
28. Ravens JR. Anastomoses in the vascular bed of the human cerebrum. In: *Cervós-Navarro J, ed. Pathology of Cerebral Microcirculation.* Berlin, Germany: Walter de Gruyter 1974; 26–38.
29. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P et al. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999; 53: 132–9.
30. Shibata M, Oblani R, Ibara M, Tomimoto H. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2004; 35 (11): 2598–603.
31. Ying Z, Roy R, Edgerton V, Gómez-Pinilla F. Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury. *Exp Neurol* 2005; 2 (193): 411–9.

Индекс лекарственных препаратов:

Комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да: Кортексин (Герофарм ООО)

*