

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

КАЙШИБАЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ - 2019



11, 12 октября Институт неврологии и нейрореабилитации имени Смагула Кайшибаева провел IX международную научно-практическую конференцию с международным участием «Кайшибаевские чтения - 2019». В числе спикеров и модераторов симпозиума «Практическому врачу: сосудистые заболевания нервных болезней – диагностика, лечение и реабилитация» была профессор, д.м.н. Елена Игоревна Чуканова, выступившая с докладом на тему: «Патогенетические основы терапии хронической цереброваскулярной недостаточности».

**Досье спикера:** Елена Игоревна Чуканова – профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член правления Всесоюзного общества неврологов России, ученый секретарь Российского филиала Института Микроэлементов ЮНЕСКО, обладатель Золотого сертификата Всемирного общества неврологов, член авторского коллектива национального руководства «Неврология» (Москва, Россия). Автор более 200 научных публикаций, 3 зарубежных, 4 монографий.

- Хочу остановиться на хронической ишемии головного мозга, хронической цереброваскулярной недостаточности, на болезни мелких сосудов - на дисциркуляторной энцефалопатии, которую мы все время обсуждаем, - начала свой доклад профессор Е.И. Чуканова. - Мне бы хотелось углубиться в биохимические аспекты формирования хронической ишемии, которые, безусловно, развиваются на фоне болезни мелких сосудов, то есть микроангиопатии, также в формировании хронической ишемии мозга принимают участие и болезни крупных сосудов, то есть истинно атеросклеротическое повреждение.

Эпидемиология инсульта нас не утешает: в мире ежегодно у 75 млн. человек развивается инсульт, при этом 5 млн. человек погибают, более 35 млн. человек живут с последствиями инсульта. В отношении смертности от инсульта достигнуты определенные успехи - на сегодня мы видим снижение смертности от инсульта, но прямые и косвенные затраты, связанные с инсультом, у нас, как и во всем мире, составляют астрономические суммы. Например, в США они оцениваются в 65 млрд. долларов в год, при этом большая часть средств приходится на реабилитационное лечение.

В 2016 году по данным ВОЗ в возрастной популяции моложе 70 лет частота встречаемости инсульта выросла до 44% и смертности до 22%.

К сожалению, во всех странах идет рост факторов риска, на фоне которых развивается цереброваскулярная недостаточность, в том числе хроническая. Все усилия государства направлены на профилактику, на комплексную работу неврологов вместе с кардиологами, врачами общей практики, терапевтами, эндокринологами на наиболее раннее выявление факторов риска. Как можно раньше необходимо назначать препараты, которые не только корректируют факторы риска, но и патогенетические моменты формирования хронической цереброваскулярной недостаточности.

### **Факторы риска, на фоне которых и развивается цереброваскулярная недостаточность:**

**Немодифицируемые факторы:** пожилой возраст, мужской пол, наследственность, раса.

**Модифицируемые факторы:** артериальная гипертония, атеротромбоз, сахарный диабет, выраженная венозная дисциркуляция, депрессия, ИБС, мерцательная аритмия, гиперлипидемия, метаболический синдром, злоупотребление алкоголем, курение.

Лектор заострила внимание аудитории на некоторых нюансах:

- Раньше считалось, что цереброваскулярная недостаточность – это патология пожилых людей. Однозначно, пожилые в большей степени страдают развитием любых сердечно-сосудистых заболеваний, однако, по крупным городам России, в развитых странах Европы, США, Канады, Австралии наблюдается неуклонный рост цереброваскулярной недостаточности среди более молодого поколения 40-45 лет. Помимо этого мы всегда знали, что в более раннем возрасте чаще сердечно-сосудистой патологией страдают мужчины. Однако последние исследования показали, что женщины в популяции в возрасте от 34 до 45 лет имеют больший суммарный риск развития цереброваскулярной недостаточности. Это связано с тем, что уровень эстрогенов у женщин в последние годы стал несколько уменьшаться. И мы видим гормональные перестройки у некоторых пациенток в возрасте 38-42 лет. Это связано с интенсивностью жизни, со стрессами и нагрузками, которые в наши дни выдерживает женский организм. По модифицируемым факторам риска помимо артериальной гипертонии, которая продолжает эпидемиологически возрастать, мы видим атеротромбоз, когда атеросклероз переходит в токсико-воспалительную форму с формированием срывающихся бляшек и тромбов, видим неблагоприятную эпидемиологию сахарного диабета. Врачи должны очень серьезно относиться к так называемой венозной недостаточности. В последние годы мы совершенно забыли, что патология мозга развивается не только на патологии артерий, артериол, но и венул. Венозная церебральная недостаточность составляет значительный процент у людей. На-

чинается это в молодом возрасте. Венозная дисциркуляция по проведенному исследованию дает очень раннее развитие астенических, тревожных и депрессивных расстройств. А мы знаем, что депрессия в 60% случаев является предиктором развития цереброваскулярной недостаточности и инсульта. В последние годы много работ посвящено расстройству эмоционального статуса пациентов, которое является началом начал формирования цереброваскулярной недостаточности. Это происходит за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой недостаточности, активации симпатoadrenalовой направленности.

#### **Новые факторы риска**

В последние годы рекомендуется определение суммарного риска развития и прогрессирования цереброваскулярной недостаточности, обязательно рассматривают новые факторы риска, сопряженные с воспалением, дисфункцией эндотелия и дестабилизацией атеросклеротических бляшек. Они должны быть использованы в качестве дополнительных маркеров при оценке риска инсульта.

Наибольшие перспективы связываются с биохимическими параметрами. Важно определение С-реактивного белка и количества лейкоцитов в динамике, молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, P-селектина; противовоспалительных цитокинов: лейкина 1, 6, 8; гомоцистеина, тканевого фактора, тканевого активатора плазминогена, липопротеина (а). В редких случаях, когда идет эпизод церебральной ишемии, спинальной ишемии, кортикальной ишемии, у молодых пациентов необходимо определение гомоцистеина в крови, маркеров выделения болезни Фабри и других системных наследственных патологических состояний.

В Германии было проведено исследование, когда в течение 15 лет проводился контроль температуры тела пациентов, количества лейкоцитов и СР-белка. У тех из наблюдавшихся, у кого регистрировались субфебрилитет, лейкоцитоз, инсульты были зарегистрированы в три раза чаще, чем в случаях, где таких симптомов не было.

#### **Развитие недостаточности мозгового кровообращения**

Начальными звеньями патологической цепи, формирующейся на фоне различных факторов риска, на фоне микро- и макроангиопатии, в биохимическом аспекте является развитие первичного системного гуморального ответа на гипоксию («цитокинового ответа») и, в последующем, развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушениям целостности гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Поэтому сейчас приветствуются исследования цитокинового статуса у пациентов с сосудистой патологией. Гемато-энцефалический барьер с четырех месяцев внутриутробного развития человека «держит мозг» совершенно изолированно от общей иммунной системы организма. Поэтому современные патофизиологи говорят, что мозг является иммунологически чужеродным для иммунной системы организма. Но как только идет разрыв гемато-энцефалического барьера на фоне формирования эндотелиальной дисфункции, иммунные комплексы начинают бомбардировку головного мозга, формируя его иммунизацию, которая является предтечей развития нейро-дегенеративной патологии, впоследствии с формированием хронической цереброваскулярной недостаточности, энцефалопатии.

Функционирование нейрональных мембран прежде всего связано с состоянием структурно-функциональных свойств липидного слоя. Механизму развития оксидативного стресса придается огромное значение как в формировании эндотелиальной дисфункции, так и в дальнейшем прогрессировании патологического состояния. Оксидативный стресс связан не только с ишемией, он сопровождает формирование любых нейро-дегенеративных заболеваний, очень характерен при нормальном физиологическом старении организма.

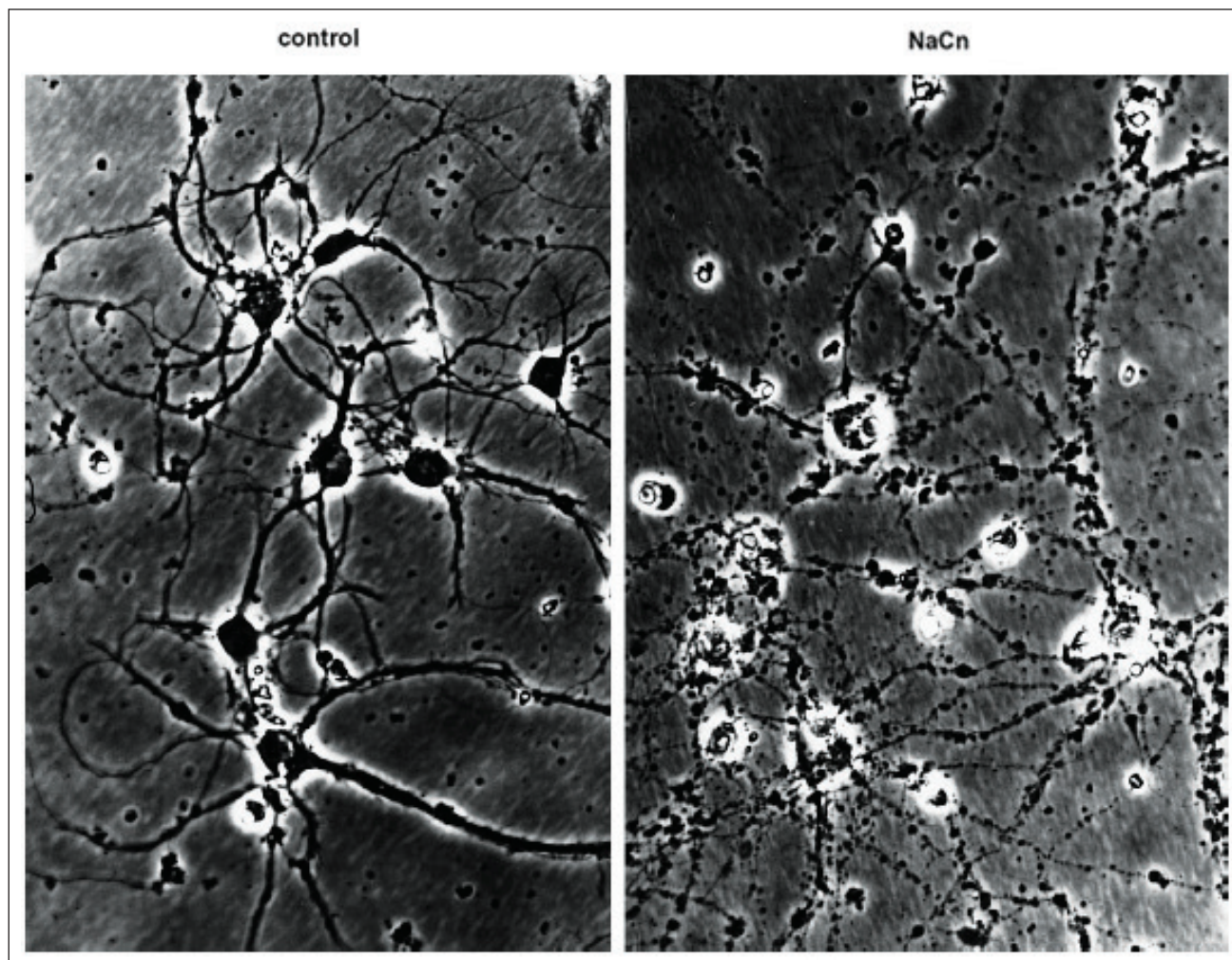
#### **Окислительный (оксидативный) стресс**

Окислительный (оксидативный) стресс представляет собой увеличение клеточного редокс-потенциала или существенное снижение восстановительной способности редокс-пар - окисленный/восстановленный глутатион.

Наиболее опасная часть окислительного стресса - образование реактивных форм кислорода (РФК) - свободных радикалов и пероксидов, что может повредить различные компоненты клеток (липиды, ДНК, белки). Происходит влияние оксидативного стресса на формирование макроангиопатии, резко повышается окисление липопротеидов низкой плотности, повышается адгезия лейкоцитов, образование пенистых клеток, что приводит к переходу атеросклероза в токсико-воспалительное течение. Оксидативный стресс резко увеличивает тромботическую активность, усугубляет эндотелиальную дисфункцию, что приводит к тяжелым сосудистым осложнениям. В дальнейшем оксидативный стресс приводит к формированию патологического апоптоза. Физиологический апоптоз сопровождает организм, начиная с внутриутробного развития, когда одни ткани заменяются более совершенными. В любой клетке существует геномная программа биохимического «самоубийства», при которой включается каскад процессов, приводящих к смерти клетки. При нормальном апоптозе клетки разрушаются до мельчайших частиц, которые тут же поглощаются фагоцитами. А при патологическом апоптозе клетка разрушается на крупные куски. На фото – экспериментально вызванный апоптоз (под воздействием цианида), клетка разрушена на крупные части, которые не смогут быть поглощены фагоцитами.

В норме в возрасте от 60 до 90 лет происходит редукция головного мозга, и она составляет от 15 до 18%. Установлен молекулярный каскад процессов, приводящих к старению и дегенерации мозга.

Во многих исследованиях было доказано, что существует предрасположенность ткани мозга к формированию инфаркта, развитию ишемического инсульта, который возникает вследствие течения предшествующих хронических нарушений с развитием энцефалопатических деструктивных изменений. Первое упоминание об этом было сделано более 100 лет назад Вестфалем, который тогда написал, что на здоровом мозге инфаркт не развивается. Современные клинические иммунологи доказали, что перед развитием инсульта мозг становится иммунологически несостоятельным. И к



этому его подводят болезни мелких и крупных сосудов, эндотелиальная дисфункция, разрыв гемато-энцефалического барьера, цитокиновый ответ и патологический апоптоз с развитием нейродегенерации.

#### **Мексидол® - оптимальное решение**

Как помочь пациенту? Нужно дополнительно доставить в организм антиоксиданты, которые помогут справиться с окислительным стрессом, так как при таком процессе собственно антиоксидантная система начинает истощаться. Если в организм не будет доставлено достаточное количество антиоксидантов, окислительный стресс переходит в патологический апоптоз. В организме существует мощная антиапоптотическая система, включающая в себя различные нейроспецифические белки. Апоптоз может прерваться, первые три стадии патологического апоптоза являются потенциально обратимыми. Но если необходимый препарат не будет доставлен, произойдут деструкция ДНК, накопление сколов ДНК, начнется дисфункция нейронов.

Необходимый препарат при данной патологии давно известен, это Мексидол® - 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Препарат, оказывающий активное влияние на основные звенья патогенеза, начиная с самого начала при различных заболеваниях, которые связаны с процессами свободно-радикального окисления и кислородозависимыми патологическими состояниями. Уникальность препарата состоит в том, что свои фармакологические эффекты он реализует, как минимум, на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом. Поэтому его назначение уменьшает вероятность полипрагмазии в медицинской практике.

Мексидол® является антигипоксантом, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, с активацией энергосинтезирующей функции митохондрий, таким образом предотвращает эндотелиальную дисфункцию.

Препарат стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозо-фосфатному шунту, повышает уровень пула восстановленных нуклеотидов (НАДФН), тем самым усиливая антиоксидантную защиту клетки, стабилизируя уровень эндогенных антиоксидантов.

Мексидол® влияет на процессы свободнорадикального окисления в биомембранах и внутри клетки.

Доказано, что Мексидол® обладает выраженным геропротекторным действием, снижая в мозге и крови уровень маркеров старения - липофусцина, малонового альдегида, холестерина.

Мексидол® обладает антиатерогенным действием, тормозя гуморальные проявления атероартериосклероза, снижая

гиперлипидемию и оказывая защитное влияние на развитие патологических изменений в сосудистой стенке.

Не имея прямого сродства к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторам, Мексидол® оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию.

Мексидол® способствует восстановлению эмоционального и вегетативного статуса - обладает анксиолитическим эффектом, способностью устранять страх, тревогу, напряжение и беспокойство.

Ноотропные свойства Мексидола® выражаются в способности улучшать обучение и память, способствовать улучшению краткосрочной памяти.

Профессор Е.И. Чуканова подчеркнула, что Мексидол® обладает мощной доказательной базой, он прошел огромное количество исследований, с одним из них лектор познакомила аудиторию. Это исследование эффективности и безопасности последовательного применения лекарственного препарата Мексидол® и Мексидол® форте 250 у больных хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

Цель исследования - изучение эффективности и безопасности терапии Мексидолом®, используемого внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 2 недель, с последующим приемом перорально препарата Мексидол® в дозе 250 мг (2 таблетки по 125 мг) 3 раза в день в течение 2 мес. у больных хронической цереброваскулярной недостаточностью (ХЦВН) на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза.

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность препарата Мексидол® в составе комплексной терапии у больных ХИМ на фоне стандартной терапии в течение 74 дней при последовательном внутривенном и пероральном введении в сравнении с контролем.

2. Оценить безопасность препарата Мексидол® в составе комплексной терапии у больных ХИМ на фоне стандартной терапии в течение 74 дней при последовательном внутривенном и пероральном введении в сравнении с контролем.

3. Изучить влияние курсового парентерального и перорального приема Мексидола® на динамику неврологических и психоневрологических проявлений ХИМ в сравнении с контролем.

*Критерии эффективности:* динамика субъективных жалоб пациентов – жалобы на общую слабость уменьшились у половины пациентов, утомляемость уменьшилась в 3 раза, истощаемость стала реже в 4 раза. Шкала субъективных неврологических расстройств также подтвердила эффективность препарата. Шкала МоСа – улучшение на 3,3 балла относительно исходного уровня; Шкала астении MFI 20 показала положительные результаты, начиная с 14-го дня. Шкала тревоги и депрессии Гамильтона также подтвердила позитивные сдвиги, начиная с 14-го дня. Шкала Тиннетти – улучшение с 30 до 38,7 балла. Данные объективных методов обследования (АД, ЧСС, МРТ, ЭКГ и др.) отразили положительную динамику.

**Оценка уровня безопасности.** При проведении анализа безопасности терапии, возникновения клинически значимых отклонений лабораторных и инструментальных параметров у пациентов, составивших основную группу, не наблюдалось. У 1 пациента (3,3%) на фоне парентерального лечения Мексидолом® и перорального приема Мексидола® было зафиксировано возникновение дискомфорта в эпигастральной области, ощущение тошноты и диспептические проявления. Данный побочный эффект не имел связи с приемом пищи и регрессировал в течение 3 дней без приема дополнительных препаратов.

#### **ВЫВОДЫ**

Последовательное применение лекарственного препарата Мексидол® 500 мг (10 мл) 1 раз в день в виде инфузий продолжительностью 2 недели, с последующим переходом на таблетированную форму лекарственного препарата Мексидол® в дозе 250 мг (2 таблетки по 125 мг) 3 раза в день в течение 2 месяцев, у пациентов с хронической ишемией мозга на фоне артериальной гипертензии и атеросклероза статистически достоверно улучшило двигательную активность, эмоциональный и когнитивный статусы. Лечение по предложенной схеме терапии является эффективным, безопасным и хорошо переносится пациентами, снижает риски развития инсульта и инфаркта мозга, улучшает качество жизни и бытовую адаптацию. Данные курсы с профилактической целью рекомендуется повторять 2 раза в год: весной и осенью.

**P.S.** В связи с увеличением пенсионного возраста в Российской Федерации и Республике Казахстан актуальность назначения Мексидола® в этих странах возрастает.

Доклад записала  
Зухра Табаева, фото автора