



# Современные методы лечения хронической цереброваскулярной недостаточности: роль нейротрофинов

Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова

Адрес для переписки: Елена Игоревна Чуканова, chukanova-elena@yandex.ru

*В статье изложены современные представления о патогенезе развития ишемии мозга. Рассмотрена роль нейротрофических факторов в генезе нейроапоптоза как основы развития нейродегенеративных процессов. Приведен обзор экспериментальных и клинических исследований препарата Церебролизин, который положительно влияет на изменение активности нейротрофических факторов, что определяет благоприятное клиническое течение хронической цереброваскулярной недостаточности.*

**Ключевые слова:** ишемия мозга, хроническая цереброваскулярная недостаточность, апоптоз, нейропластичность, нейротрофические факторы, Церебролизин

**Ш**ирокое распространение нарушений мозгового кровообращения, неуклонный рост их частоты, высокий процент летальности и инвалидизации обуславливают социальную значимость проблемы изучения церебральных сосудистых заболеваний [1, 2].

Хроническая ишемия мозга – синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и психоэмоциональными нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повтор-

ными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения [3].

В большинстве случаев цереброваскулярная недостаточность развивается вследствие различных факторов риска либо их сочетания, а также факторов внешней среды и наследственной предрасположенности. При этом ни один из факторов риска не ответственен в полной мере за выраженность неврологических нарушений и характер течения заболевания, что подтверждает сложность механизмов возникновения и прогрессирования острой и хронической сосудистой мозговой недостаточности.

Морфофункциональные изменения при хронической ишемии мозга обусловлены недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые как протекают бессимптомно, так и проявляются клинически. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции колеблется от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до инфарктов различной величины и локализации, что в итоге ведет к очаговым изменениям головного мозга, диффузным изменениям белого вещества и церебральной атрофии [5–8].

Формирование любого очага ишемического повреждения сопровождается синтезом и секрецией широкого спектра регуляторных пептидов, направленной миграцией воспалительных клеток, активацией разнообразных сигнальных молекул. Начальным звеном данной патологической цепи, формирующейся на фоне различных факторов риска, становится первичный системный гуморальный («цитокиновый») ответ и в последующем эндотелиальная дисфункция, приводящая к повреждению гематоэнцефалическо-



го барьера [9, 10]. В норме гематоэнцефалический барьер, с одной стороны, ограничивает транспорт из крови в мозг потенциально токсичных и вредных веществ, а с другой – обеспечивает транспорт газов, питательных веществ, изолирует мозг от контроля иммунной системы и позволяет лишь отдельным моонуклеарным клеткам мигрировать в центральную нервную систему. В результате этого центральная нервная система относительно изолирована и «чужеродна» в иммунологическом отношении [9, 11–13]. Успешное развитие и внедрение в медицинскую науку современных технологий дополнили представления о патогенезе ишемии мозга и заложили основу формирования принципиально новых концепций патогенеза нарушений мозгового кровообращения. В настоящее время подтверждено отсутствие прямого тождества между понятиями кратковременной острой/подострой фокальной церебральной ишемии, подразумевающей возможность обратимости метаболических изменений в ткани мозга, и инфарктом мозга, то есть стойким морфологическим дефектом. Эти состояния отличаются не только количественным и временным аспектами ишемии, но и комплексом гемодинамических и метаболических нарушений, происходящих на определенной стадии недостаточности кровообращения мозга и генетической запрограммированности метаболизма мозга. Нарушение функций митохондрий и их деструкция счи-

таются одной из причин развития окислительного стресса – процесса образования активных форм кислорода: супероксидов и перекиси водорода, окислителей, разрушающих клеточное содержимое, включая ДНК. Окислительный стресс – предтеча развития клеточной смерти, он активирует нейротрофины, которые входят в систему защитных процессов нервной системы и приводят к включению процессов нейропластичности [14]. В зависимости от природы поражения выделяют три типа клеточной смерти: апоптоз, аутофагию и некроз. Апоптоз – природный морфобиохимический процесс уничтожения «ненужных» клеток, регулируемый механизм упорядочения качественного состава клеточной популяции. Он играет важную роль в процессе эмбрионального развития, функционировании иммунной системы, а также любой другой системы, поскольку является составной частью нормального клеточного оборота. Предполагают огромное значение процесса программированной гибели нейронов для регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [14–16]. Однако апоптоз также вносит вклад в формирование различных патологических процессов: нейродегенеративных заболеваний, травм нервной системы, недостаточности мозгового кровообращения, шизофрении, демиелинизирующих заболеваний, эпилепсии и др. [17–19]. Значимость апоптоза при острых состояниях не так существ-

венна, он является одним из значимых отдаленных последствий ишемии мозга [20–22]. В зависимости от характера биохимической сигнализации, которой подвергается клетка, различают внутренний (каспазозависимый и каспазонезависимый) и внешний пути активации апоптоза.

Каскад апоптозных процессов может быть либо спровоцирован через медиаторы (глутамат, интерлейкины и др.), либо запущен причинами, связанными с ишемией клетки, ее повреждением, токсическим воздействием или прямым действием на геном клетки (вирусы). Биохимические процессы, сопровождающие апоптоз, проявляются экспрессией специфических генов и трансляцией особых белков клетки: классических медиаторов, нейропептидов, ростовых и нейротрофических факторов [21–23].

Нейротрофические факторы, или нейротрофины, – общее название секреторируемых белков, поддерживающих жизнеспособность, стимулирующих развитие и активность нейронов. Эти белки входят в обширное семейство факторов роста. Их выделяют за особую роль в воздействии на нейроны, но они экспрессируются и в других тканях и органах, как и иные факторы роста, не называемые нейротрофинами, оказывают некоторое влияние на нейроны.

К нейротрофическим факторам относят физиологически активные полипептиды, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. В зрелом возрасте нейротрофические факторы защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений [21, 24]. Способность нейротрофических и ростовых факторов влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез других физиологически активных субстанций лежит в основе регуляции развивающегося мозга, а также определяет адаптивную

При внутривенном и внутримышечном введении препарата Церебролизин низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, входящие в его состав, преодолевают гематоэнцефалический барьер и поступают непосредственно к нервным клеткам в отличие от фактора роста нервов, крупные молекулы которого с трудом проникают в центральную нервную систему

Неврология



функцию нейротрофинов в формировании пластичности зрелого мозга.

Существующие данные свидетельствуют о важной роли нейротрофических факторов и в генезе нейродегенеративных процессов, патогенетические механизмы которых соответствуют представлениям о нейроапоптозе. Установлено, что введение растворимого фактора роста нервной ткани непосредственно в мозг (интравентрикулярно) может полностью предотвращать вызванную каким-либо повреждением дегенерацию холинергических нейронов [24]. В нескольких независимых исследованиях установлено, что введение мышинового фактора роста нервов кроликам делает обратимой спонтанную (возрастную) дегенерацию холинергических нейронов в ядрах основания мозга [25] и предупреждает утрату памяти у экспериментальных животных. Кроме того, удалось доказать, что интрацеребральное введение мышинового фактора роста нервов существенно усиливает активность ацетилхолинтрансферазы и повышает уровень ацетилхолина в мозге [25].

Факторы роста по ряду признаков сходны с цитокинами. Поэтому, взаимодействуя с рецепторами, они могут влиять на активность клеток иммунной системы и частично контролировать воспалительные процессы в мозге, участвующие в каскаде апоптозных процессов. Одновременное снижение содержания в организме инсулиноподобного фактора роста 1 и повышение уровня фактора некроза опухоли альфа указывает на неблагоприятное течение патологических процессов в мозге, поскольку инсулиноподобный фактор роста влияет на процессы нейропротекции, а фактор некроза опухоли потенцирует процессы воспаления и нейротоксичности.

В экспериментальных работах показано, что степень когнитивных нарушений напрямую зависит от процессинга нейротрофического фактора мозга, который за-

действован в стимуляции роста нервных клеток и других репаративных процессах, происходящих в нервной ткани [9, 23, 26, 27]. При иных видах патологии определены такие нейротрофические факторы, как фактор роста нервов, нейротрофический мозговой фактор, глиальный нейротрофический фактор. Они участвуют в стимуляции роста нервных клеток, которые индуцируют дифференцировку нейронов, усиливающих репаративные процессы нервной ткани после повреждения [27, 28]. В настоящее время известно, что нейрогенез происходит не только в эмбриональном и раннем постнатальном периодах, но и во взрослом возрасте [29]. Вышеперечисленные исследования позволяют предположить важную роль нейротрофических факторов в процессах восстановления за счет стимуляции нейрогенеза преимущественно в субвентрикулярной зоне и зубчатой извилине, а также активации нейрорепаративных процессов, то есть их участие в процессе нейропластичности [30]. Нейропластичность может реализовываться на различных уровнях – молекулярном, синаптическом, нейрональном, а также уровне модуля (локальная нейронная сеть) и мультимодульном уровне (отдел мозга или мозг в целом) [31–33].

При хронической церебральной ишемии легкой степени отмечается умеренная активация механизмов синаптической пластичности, при умеренной недостаточности кровообращения – максимальная. Пластическая реорганизация сохранившихся синапсов сочетается с активацией неосинаптогенеза, дифференцировкой незрелых контактов. При тяжелой хронической церебральной ишемии пластичность реализуется в основном посредством механизмов реорганизации сохранившихся функционально активных синапсов, что, вероятно, недостаточно для обеспечения эффективной межнейронной интеграции [32].

Таким образом, современные представления об участии в пато-

генезе недостаточности мозгового кровообращения сложного каскада молекулярных процессов окислительного стресса, различных видах клеточной смерти – некрозе, апоптозе (внешнем и внутреннем), аутофагии, а также стимуляции и развитию нейропластичности важны для понимания клинических проявлений заболевания и объяснения клинко-нейровизуализационных несоответствий. Кроме того, они открывают перспективы для разработок новых терапевтических воздействий, где использование нейротрофических факторов имеет приоритетное значение.

Как отметила Р. Леви-Монтальчини в 1986 г. при получении Нобелевской премии за открытие нейротрофического фактора, «...поскольку гибель клеток нейрональной популяции может быть связана со сниженным уровнем нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов, их экзогенная поддержка или стимуляция эндогенного продуцирования фармакологическими средствами может открыть новые обещающие подходы к разработке эффективной терапии...» [34, 35]. Новые знания о нейропептидах с их предположительно высокой терапевтической активностью привлекли к ним значительный интерес фармакологов. Важное направление нейропротекции – разработка и внедрение в клиническую практику препаратов с выраженными нейротрофическими и ростовыми свойствами. Современная нейрохимия доказала, что нейропептиды несут основную нейротрофическую фармакологическую нагрузку.

Вместе с тем природные нейротрофические факторы (фактор роста нейронов, нейротрофический циллиарный фактор и др.) при попытке использования в клинических испытаниях оказались неспособными проникать через гематоэнцефалический барьер, что потребовало применения инвазивных методов типа внутрижелудочковых инфузий. Однако данная методика приводила к развитию по-



бочных эффектов – гипералгезии и похудению [36].

Церебролизин (EVER Neuro Pharma, Австрия) – естественно сбалансированная смесь пептидов и аминокислот. Препарат успешно используется уже более 50 лет. При внутривенном и внутримышечном введении Церебролизина низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, входящие в его состав, преодолевают гематоэнцефалический барьер и поступают непосредственно к нервным клеткам. В этом заключается отличие олигопептидов Церебролизина от фактора роста нервов, крупные молекулы которого с трудом проникают в центральную нервную систему.

Мультимодальное нейроспецифическое действие Церебролизина установлено различными экспериментальными и клиническими исследованиями. Будучи опосредованным ингибитором  $Ca^{2+}$ -зависимой протеазы кальпаина, препарат обеспечивает активацию синтеза эндогенных кальостатинов. Церебролизин обладает способностью нормализовать пластический обмен в пресинаптических окончаниях и предотвращать нарушения продукции белка – предшественника амилоида. Церебролизин замедляет активацию микроглии *in vivo* и *in vitro* [37, 38], что способствует торможению иммуновоспалительных нарушений в мозге на последних этапах нейродегенеративной ремодуляции, сдерживая высвобождение цитокинов интерлейкина 1 или 6 и др. Данные современной ней-

рохимии свидетельствуют о наличии у Церебролизина свойств мембранопротектора, способного регулировать кальциевый гомеостаз, уменьшать нейротоксическое действие повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (глутамата) [39].

Действие Церебролизина определяется комплексом реакций, характерных для нейротрофинов:

- ✓ при ишемической, травматической и нейродегенеративной патологии – защита клеток мозга, еще не подвергнутых гибели, и повышение их выживаемости за счет препятствия окислительным и апоптотическим процессам;
- ✓ поддержание жизнеспособности структур головного мозга и периферической нервной системы, способных взять на себя функции пораженных участков, и образование новых синаптических связей;
- ✓ коррекция («перебалансировка») патохимических реакций в затронутых патологическим возмущением структурах мозга;
- ✓ блокада активации микроглии и снижение провоспалительных реакций в сосудистом эндотелии и нервной ткани;
- ✓ стимуляция активности нейральных стволовых клеток, их трансформации, дифференцировки и миграции в поврежденные зоны.

Экспериментальные исследования показали, что Церебролизин уменьшает потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к факто-

рам гипоксии. Доказаны антиоксидантные свойства препарата, обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, а также положительным влиянием на гомеостаз микроэлементов (магния, селена, марганца, ванадия), обладающих антиоксидантными свойствами. Кроме того, подтверждено положительное воздействие Церебролизина на состояние холинергических нейронов, сопровождающееся достоверным изменением уровня ацетилхолинэстеразы, что, по-видимому, является одним из механизмов ноотропного эффекта препарата.

Многогранные метаболические эффекты Церебролизина, данные о его нейротрофическом, нейро-модуляторном, антигипоксическом и антиоксидантном действии, а также доказанные безопасность и хорошая переносимость создали предпосылки для его применения в клинических условиях.

Важные доказательства нейротрофической активности Церебролизина получены в клинических исследованиях Х.А. Alvarez и соавт. [40, 41]. У 141 пациента с деменцией и 56 пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения выявлен повышенный уровень фактора некроза опухоли альфа и сниженный инсулиноподобный фактор роста 1 в сыворотке крови [40]. При лечении Церебролизин в течение 24 недель установлено снижение уровня фактора некроза опухоли альфа и достоверное увеличение концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови. Уровень фактора некроза опухоли альфа снижался параллельно нормализации исследуемых клинических параметров. Эти результаты впервые связали терапевтический эффект Церебролизина с изменениями активности нейротрофинов [40].

Клиническая эффективность препарата подтверждена в ходе проспективных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых клинических испы-

В экспериментах Церебролизин уменьшал потребность мозга в кислороде, формируя его повышенную резистентность к факторам гипоксии. Доказаны антиоксидантные свойства препарата, обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, а также положительным влиянием на гомеостаз микроэлементов, обладающих антиоксидантными свойствами

Неврология



таний, проводившихся с учетом требований Надлежащей клинической практики в ряде международных центров с участием пациентов с широким спектром заболеваний центральной нервной системы.

Лечению пациентов с когнитивными нарушениями – от постнатальных гипоксических повреждений мозга, нарушений мозгового кровообращения (острых и хронических) до возрастных нейродегенеративных расстройств – посвящено много работ. Особый интерес представляют исследования эффективности Церебролизина в профилактике возникновения когнитивных расстройств у пациентов с хроническими формами недостаточности мозгового кровообращения.

В 2004–2005 гг. проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности Церебролизина и определения экономической целесообразности его использования у 154 пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью и умеренными когнитивными нарушениями. Применение Церебролизина в суточных дозах 5 и 10 мл в течение 10–15 дней достоверно улучшало когнитивные функции и выраженность двигательных нарушений, а также снижало выраженность астенического синдрома и депрессии. После окончания курса лечения Церебролизином в течение последующих трех-четырёх месяцев имел место следовой терапевтический эффект. При проведении двух курсов лечения Церебролизином в год значительно снизились темпы прогрессирования хронической ишемии мозга и риск развития транзиторных ишемических атак и ишемического инсульта. Назначение Церебролизина в дозе 10 мл/сут в течение 15 дней способствовало более значимому и продолжительному клиническому эффекту, не вызывая при этом увеличения частоты нежелательных явлений. Фармакоэкономический анализ показал, что лечение

Церебролизином, несмотря на увеличение затрат, экономически выгоднее базовой терапии антигипертензивными и антитромботическими препаратами [42, 43].

В плацебоконтролируемом исследовании, выполненном в 2007–2008 гг. в России, получены статистически достоверные результаты положительного влияния Церебролизина в дозе 20 мл на когнитивные функции у пациентов с сосудистой деменцией легкой и средней тяжести за счет улучшения познавательной способности и повышения активности в повседневной жизни. Его положительный клинический эффект по когнитивной субшкале Шкалы оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive – ADAS-Cog+) и Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE) отмечался на протяжении минимум шести месяцев. Были показаны безопасность и хорошая переносимость препарата [44].

Современная концепция умеренного когнитивного расстройства предусматривает превентивный подход к терапии деменции. В возрасте 65 лет 15–20% населения обнаруживают признаки умеренного когнитивного расстройства, которое в последующем трансформируется в деменцию. Использование препарата Церебролизин в терапии умеренных когнитивных расстройств принесло ощутимые результаты [45]. Так, на фоне двухлетней терапии Церебролизином (20 инфузий по 30 мл, повторные курсы через каждые полгода) пациентов с умеренными когнитивными расстройствами выявлен достоверный положительный клинический эффект по динамике балльной оценки когнитивных функций.

При сосудистой деменции был также продемонстрирован положительный эффект комбинации Церебролизина и донепезила. Пациенты были рандомизированы на получение Церебролизина (10 мл), донепезила (10 мг) и ком-

бинации обоих методов лечения. Улучшение показателей когнитивной функции отмечено во всех группах, но в большей степени в группе комбинированной терапии [41].

В исследование И.В. Дамулина включено 43 пациента (23 женщины и 20 мужчин) в возрасте от 40 до 80 лет с клиническим диагнозом «хроническая цереброваскулярная недостаточность» и синдромом умеренных когнитивных расстройств. Церебролизин назначался в дозе 10 мл на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно ежедневно на протяжении пяти дней в неделю с перерывом на выходные дни, всего 20 инфузий. Терапевтический эффект оценивался сразу и через три месяца после окончания курса лечения. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, неврологическое и нейропсихологическое тестирование, а также исследование когнитивного вызванного потенциала с использованием вербальной и невербальной стимуляции (до лечения, сразу после окончания и через три месяца после лечения). После курса терапии наблюдалось статистически значимое улучшение когнитивных функций: уменьшилась выраженность лобно-подкорковой дисфункции, вырос темп познавательной деятельности, абстрагирования, белости речи, внимания, памяти, конструктивных способностей, письма. Положительная динамика в отношении пространственных функций и памяти сохранялась в течение трех месяцев после прекращения лечения [46].

В статье N. Chen и соавт. приведены результаты Кохрейновского обзора шести рандомизированных контролируемых исследований эффективности Церебролизина при сосудистой деменции (n = 597). Метаанализ подтвердил положительный эффект Церебролизина в отношении когнитивных функций, который оценивался с помощью MMSE (взвешенное различие средних 1,10, 95%-ный доверительный ин-

# Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ  
ЧМТ  
КОГНИТИВНЫЕ  
РАССТРОЙСТВА

## ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

Месяц назад Павел Иванович заметил ухудшение памяти, внимания, легкую слабость в руке и ноге

**Сегодня он выиграл партию в шахматы**

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы<sup>1-5</sup>
- Улучшает познавательные функции при сосудистых и нейродегенеративных когнитивных расстройствах<sup>6,7</sup>
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии и деменции<sup>1,8</sup>



**Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтрах, Австрия.

1. Muresanu D. F., Heiss W. D., Hoemberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112 (3): 415–428; 3. Chen C. C., Wei S. T., Tsaia S. C., Chen X. X., Cho D. Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J. V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347; 8. Чуканова Е.И., Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. Трудный пациент, 2011, № 1, Т. 9, с. 35–39

**Quality from  
Austria.**

Trusted partner for  
over 2 million  
patients.



Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании.

«ЭВЕР Нейро Фарма ГмБХ» (Австрия)  
Представительство компании:  
127055 Москва, ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1

Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15  
E-mail: info.ru@everpharma.com  
www.everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CEREBRUS\2018\04\334



тервал 0,37–1,82) и ADAS-Cog+ (взвешенное различие средних -4,01, 95%-ный доверительный интервал от -5,36 до -2,66). Серьезных нежелательных явлений во включенных в обзор исследованиях не наблюдалось. Авторы пришли к выводу, что Церебролизин может оказывать положительное влияние на когнитивные функции и общее функционирование у пожилых пациентов с сосудистой деменцией легкой или средней степени тяжести [47]. Таким образом, обнаруживаются новые свойства нейрохими-

ческого воздействия комплексного полипептидного препарата Церебролизин, объясняющие многоаспектность его терапевтического влияния. Благодаря высокой терапевтической эффективности, возможности назначения при различных формах цереброваскулярной недостаточности, в том числе сосудистых когнитивных нарушениях, отсутствию ограничений к применению в различных возрастных группах Церебролизин выгодно отличается от других лекарственных препаратов. Учитывая результаты клиничес-

ких и фармакотоксикологических исследований, можно утверждать, что Церебролизин – высокоэффективный препарат, не представляющий опасности для здоровья пациента даже при его использовании в рамках длительного курса и достаточно широком диапазоне доз. Его эффективность подтверждена широким спектром экспериментальных и клинических двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, отвечающих требованиям Надлежащей клинической практики и проводимых как у нас в стране, так и за рубежом. \*

## Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 5. С. 4–10.
2. Шальнова С.А., Дряпкина О.М., Концевая А.В. Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в России. Реалии и перспективы. Значение для практики // Вестник Росздравнадзора. 2018. № 1. С. 21–24.
3. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. М.: МАИ, 2010.
4. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Отдельные механизмы патогенеза формирования недостаточности мозгового кровообращения // Фарматека. 2014. № 13. С. 14–19.
5. De Deyn P.P., Reuck J.D., Deberdt W. et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam // Stroke. 1997. Vol. 28. № 12. P. 2347–2352.
6. Goldstein L.B., Adams R., Becker K. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association // Stroke. 2001. Vol. 32. № 1. P. 280–299.
7. Lai S.M., Alter M., Friday G., Sobel E. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke // Stroke. 1994. Vol. 25. № 5. P. 958–962.
8. Leppälä J.M., Virtamo J., Fogelholm R. et al. Different risk factors for different stroke subtypes // Stroke. 1999. Vol. 30. № 12. P. 2535–2540.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
10. Jin K., Zhu Y., Sun Y. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. № 18. P. 11946–12011.
11. Ганнушкина И.В. Иммунологические аспекты травмы и сосудистых поражений головного мозга. М.: Медицина, 1974.
12. Hafler L.F., Weiner H.L. T-cells in multiple sclerosis and inflammatory central nervous system diseases // Immunol. Rev. 1987. Vol. 100. P. 307–332.
13. Yang Y., Rosenberg G.A. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease // Stroke. 2011. Vol. 42. № 11. P. 3323–3328.
14. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. М., 2003.
15. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М., 2002.
16. Alison M.R., Sarraf C.E. Apoptosis as gene-directed program of cell death // Principles of Medical Biology. 1998. Vol. 13. P. 1–55.
17. Adamec E., Mohan P.S., Cataldo A.M. et al. Up-regulation of the lysosomal system in experimental models of neuronal injury: implications for Alzheimer's disease // Neuroscience. 2000. Vol. 100. № 3. P. 663–675.
18. Binder D.K., Croll S.D., Gall C.M., Scharfman H.E. BDNF and epilepsy: too much of a good thing // Trends Neurosci. 2001. Vol. 24. № 1. P. 47–53.
19. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders // Nature Rev. Mol. Cell. Biol. 2000. Vol. 1. № 2. P. 120–129.
20. Zhang F., White J.G., Iadecola C. Nitric oxide donors increase blood flow and reduce brain damage in focal ischemia: evidence that nitric oxide is beneficial in the early stages of cerebral ischemia // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994. Vol. 14. № 2. P. 217–226.
21. Mondello S., Papa L., Buki A. et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study // Crit. Care. 2011. Vol. 15. № 3. ID R156.
22. Mondello S., Robicsek S.A., Gabrielli A. et al. Alpha II-spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients // J. Neurotrauma. 2010. Vol. 27. № 7. P. 1203–1213.
23. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М.: Икар, 2006.
24. Muresanu D.F. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives // J. Neurol. Sci. 2007. Vol. 257. № 1–2. P. 38–43.
25. Bidl V., Schliebs R. Simulation of cortical cholinergic deficits – a novel experimental approach to study pathogenetic aspects of Alzheimer's disease // J. Neural. Transm. Suppl. 1998. Vol. 54. P. 237–247.

Неврология



26. Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии // Неврологический журнал. 2014. Т. 19. № 6. С. 31–35.
27. Webster M.J., Weickert C.S., Herman M.M., Kleinman J.E. BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex // Brain Res. Dev. Brain Res. 2002. Vol. 139. № 2. P. 139–150.
28. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (Обзор литературы. Часть 2) // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. № 7. С. 20–29.
29. Tyler W.J., Perrett S., Pozzo-Miller L.D. The role of neurotrophins in neurotransmitter release // Neuroscientist. 2002. Vol. 8. № 6. P. 524–531.
30. Цепилов С.В., Каракулова Ю.В. Нейротрофины крови при хронической ишемии мозга // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33. № 6. С. 60–65.
31. Боголепова А.Н., Чуканова Е.И. Проблема нейропластичности в неврологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 8. С. 72–75.
32. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга. Омск, 2008.
33. Marrone A., Dokal I. Dyskeratosis congenita: molecular insights into telomerase function, ageing and cancer // Expert Rev. Mol. Med. 2004. Vol. 6. № 26. P. 1–23.
34. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty five years later // EMBO J. 1987. Vol. 6. № 5. P. 1145–1154.
35. Levi-Montalcini R., Cohen S. Effects of the extract of the mouse submaxillary salivary glands on the sympathetic system of mammals // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1960. Vol. 85. P. 324–341.
36. Windisch M. Approach towards an integrative drug treatment of Alzheimer's disease // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 301–313.
37. Alvarez X.A. Cerebrolysin protects against neurodegeneration induced by b-amyloid implants in rats // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000. Vol. 3. Suppl. 1. P. S359.
38. Alvarez X.A., Lombardi V.R., Fernández-Novoa L. et al. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection // J. Neural. Transm. Suppl. 2000. Vol. 59. P. 281–292.
39. Lopez-Gonzalez M.A., Calvo J.R., Segura J.J., Guerrero J.M. Characterization of melatonin binding sites in human peripheral blood neutrophils // Biotechnol. Ther. 1993. Vol. 4. № 3-4. P. 253–262.
40. Alvarez X.A. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. № 1. P. 43–54.
41. Alvarez X.A., Cacabelos R., Sampedro C. et al. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil // Curr. Alzheimer Res. 2011. Vol. 8. № 5. P. 583–591.
42. Чуканова Е.И. Влияние Церебролизина на прогрессирование и развитие инсульта у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 42–45.
43. Чуканова Е.И. Церебролизин в лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения // Трудный пациент. 2008. Т. 6. № 2-3. С. 32–35.
44. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2011. Vol. 20. № 4. P. 310–318.
45. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Коровайцева Г.И. и др. ApoE генотип и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 4. С. 27–34.
46. Damulin I.V., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Effects of cerebrolysin on moderate cognitive impairments in cerebral vascular insufficiency (a clinical-electrophysiological study) // Neurosci. Behav. Physiol. 2008. Vol. 38. № 6. P. 639–645.
47. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 1. CD008900.

Неврология

### Modern Approach to the Treatment of Chronic Cerebrovascular Insufficiency: the Role of Neurotrophins

Ye.I. Chukanova, A.S. Chukanova

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

Contact person: Yelena Igorevna Chukanova, chukanova-elena@yandex.ru

*The article provides modern ideas about the pathogenesis of cerebral ischemia. The role of neurotrophic factors in the genesis of neuroapoptosis development as a basis for the development of neurodegenerative processes is discussed. The review of experimental and clinical studies of the drug Cerebrolysin, positively affecting the changes in the activity of neurotrophic factors, which determines the favorable clinical course of chronic cerebrovascular insufficiency, is provided.*

**Key words:** brain ischemia, chronic cerebrovascular insufficiency, apoptosis, neuroplasticity, neurotrophic factors, Cerebrolysin