



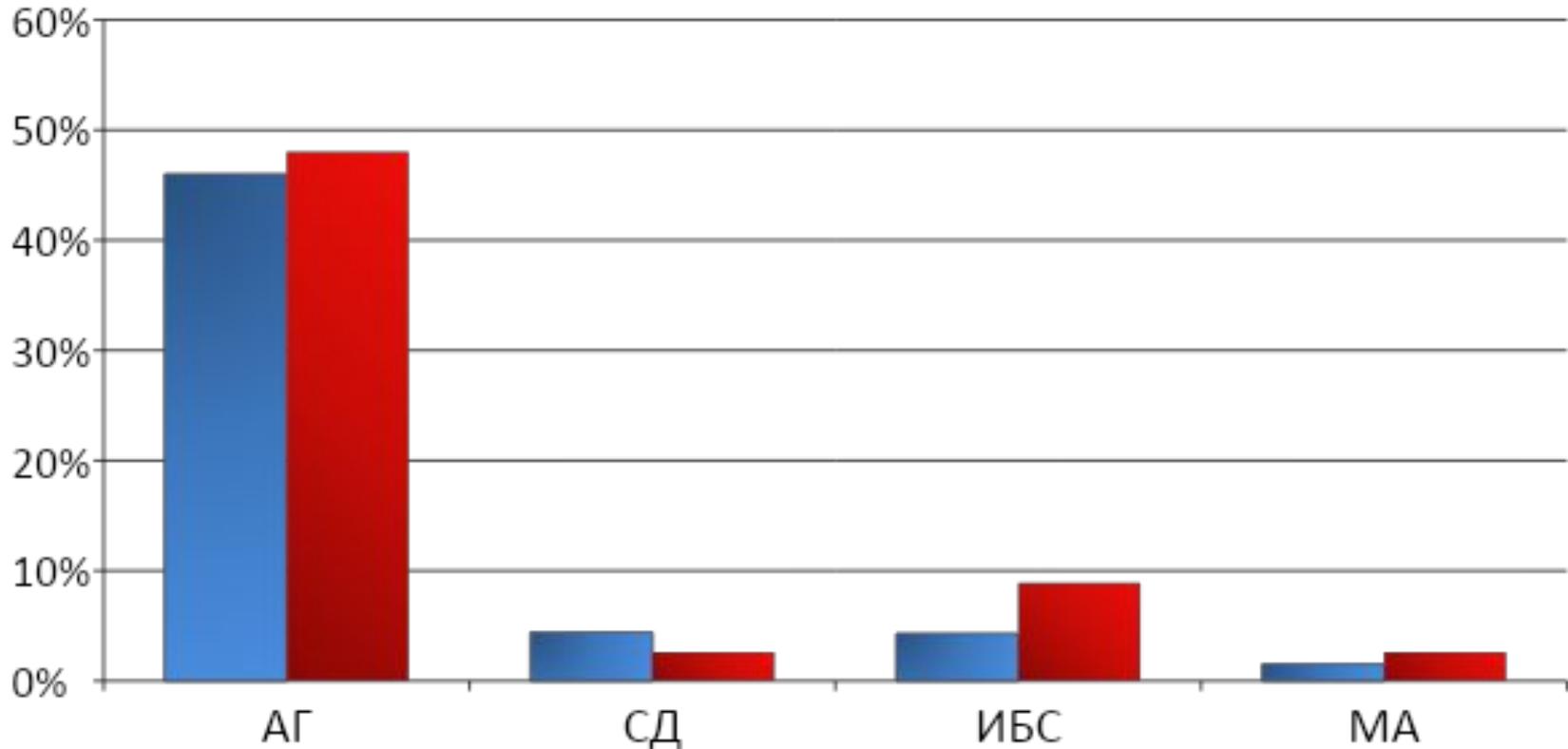
Ульяновский государственный университет, кафедра
неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной
физкультуры

Нейропротекция при хронической ишемии ГОЛОВНОГО МОЗГА

Машин Виктор Владимирович
д.м.н., профессор

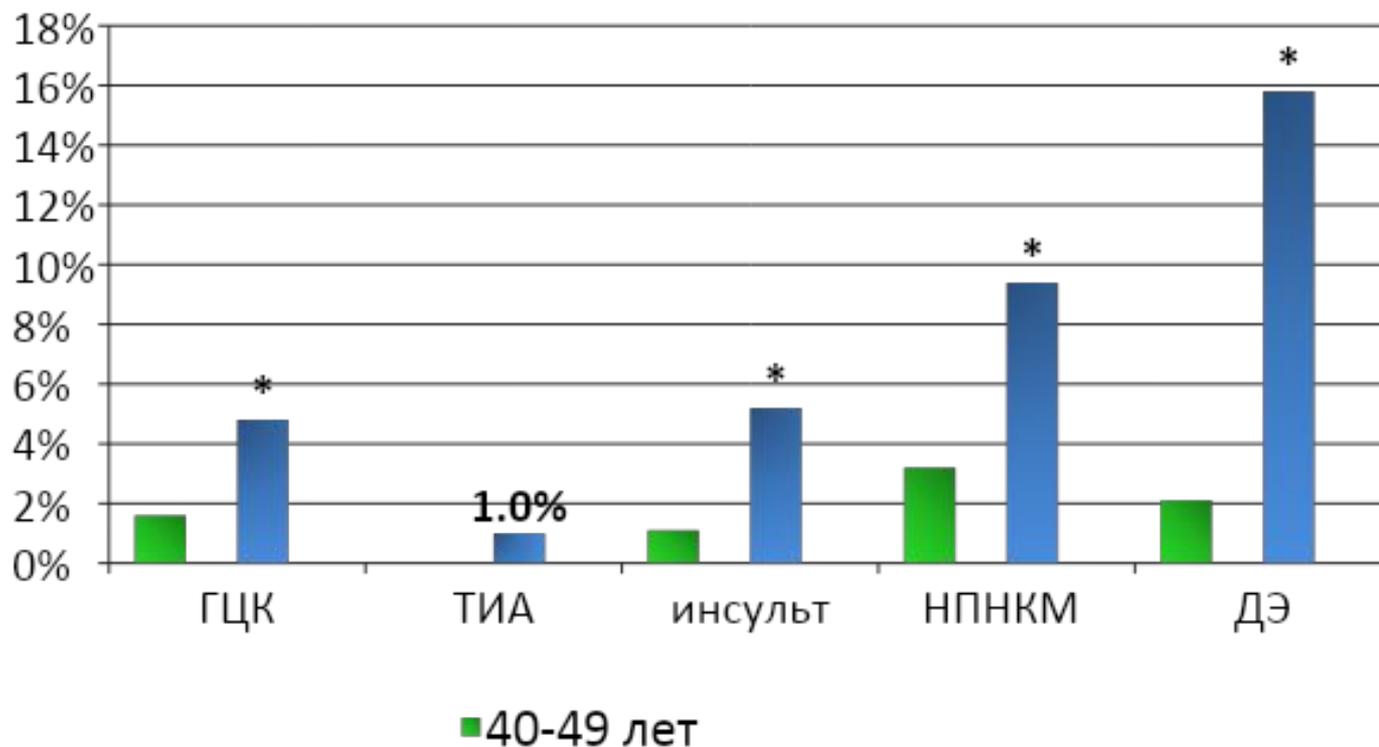
19 октября, 2016

Распространенность болезней системы кровообращения, увеличивающих риск развития ЦВП



В **46,7%** случаев причиной развития различных форм ЦВП явилась АГ.

Распространенность основных форм ЦВП при АГ в открытой популяции г.Ульяновска



Примечание: * - статистически значимые различия с группой 40-49 лет

82,2% из них составили хронические формы, что свидетельствует о потенциале для лечения и профилактики прогрессирования ЦВП на фоне АГ у лиц работоспособного возраста.

Машин В. В., Белова Л. А., Сапрыгина Л. В., Кравченко М. А., Варакин Ю. Я., Гнедовская Е. В., Суслина З. А. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014. Т. 9. № 1

Коды по МКБ-10

- ДЭ можно кодировать в рубрике I67. Другие цереброваскулярные заболевания:
 - I67.3. Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)
 - I67.8. Другие уточнённые цереброваскулярные заболевания, подрубрика «Ишемия мозга (хроническая)».
- Для указания причины ДЭ используют дополнительные коды, отмеченные звёздочкой: артериальная гипертензия (I10*, I15*), артериальная гипотензия (I95*), заболевания сердца (I21*, I47*), церебральный атеросклероз (I67.2*), церебральная амилоидная ангиопатия (I68.0*), церебральный артериит при инфекционных, паразитарных и других болезнях, классифицированных в других рубриках (I68.1*, I68.2*).
- Дополнительный код (F01*) можно использовать и для того, чтобы указать наличие сосудистой деменции.

В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, В.В. Гудкова, А.В. Алехин, из книги «Неврология. Национальное руководство» под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт, 2010.

Этиология дисциркуляторной энцефалопатии

- Артериальная гипертензия.
- Атеросклероз.
- Артериальная гипотензия.
- Развитие ХСН с последующим снижением церебральной перфузии.
- Нарушения сердечного ритма (постоянные и пароксизмальные формы аритмии) → падение системной гемодинамики, кардиоэмболии.
- Аномалия сосудов головного мозга, шеи, плечевого пояса, аорты, особенно её дуги.
- Венозная патология:
 - первичная конституциональная, связанная с нарушением эмбриогенеза вен;
 - вторичная, при нарушениях механизмов венозного оттока.
- Компрессии артериальных и венозных сосудов: спондилогенное влияние, сдавление изменёнными соседними структурами (мышцами, фасциями, опухолями, аневризмами).
- Сенильный атеросклероз – возрастное изменение стенок сосудов.
- Церебральный амилоидоз у пожилых — отложение амилоида в сосудах мозга, приводящее к дегенеративным изменениям стенки сосудов: ишемические и геморрагические осложнения.
- Сахарный диабет – развитие микро и макроангиопатий различной локализации.
- Воспалительные ангиопатии (системные или первичные церебральные васкулиты).
- Наследственные ангиопатии (CADASIL).
- Заболевания крови и т.д.

Дисциркуляторная энцефалопатия – это прогрессирующее диффузное поражение головного мозга, обусловленное нарастающим ухудшением его кровоснабжения

Варианты дисциркуляторной энцефалопатии

I. Гипертоническая энцефалопатия

1.1. Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (болезнь Бинсвангера) (САЭ).

1.2. Мультиинфарктное состояние (МИС).

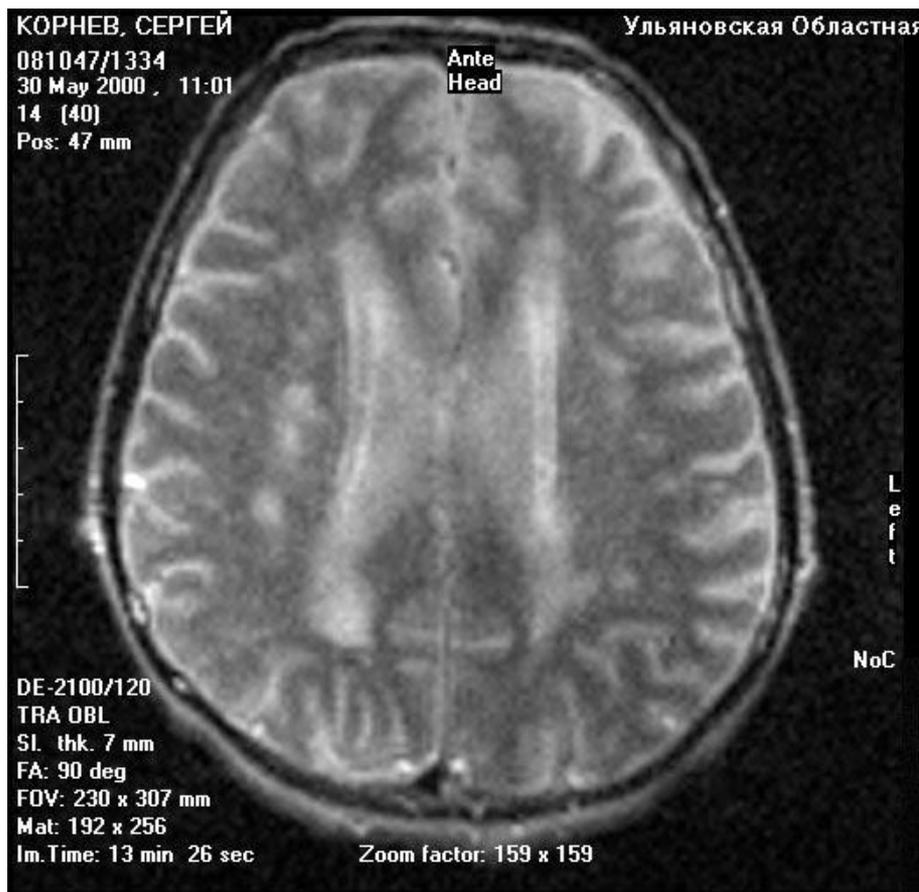
II. Атеросклеротическая энцефалопатия.

III. Смешанные формы.

Клиника САЭ

- Когнитивные нарушения
- Лобная диспраксия ходьбы
- Тазовые нарушения

Данные МРТ головного мозга при САЭ

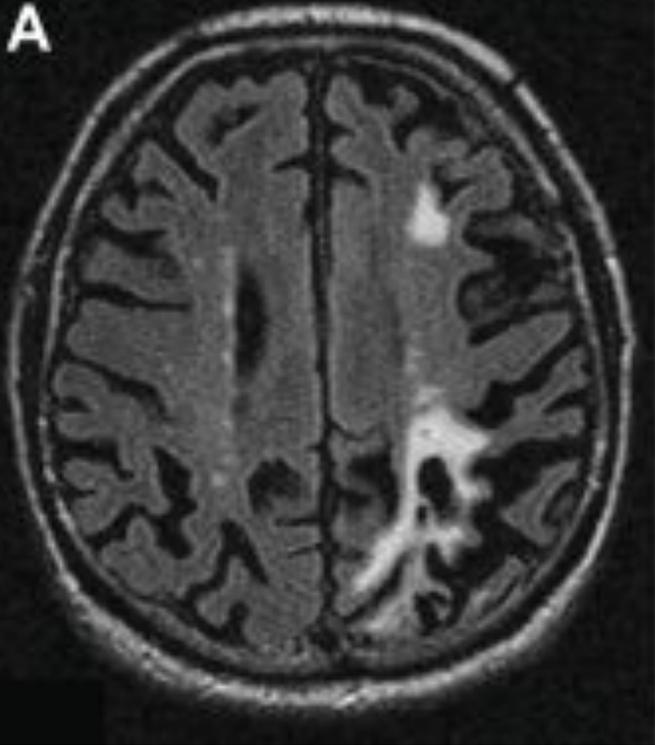


Перивентрикулярный лейкоареооз



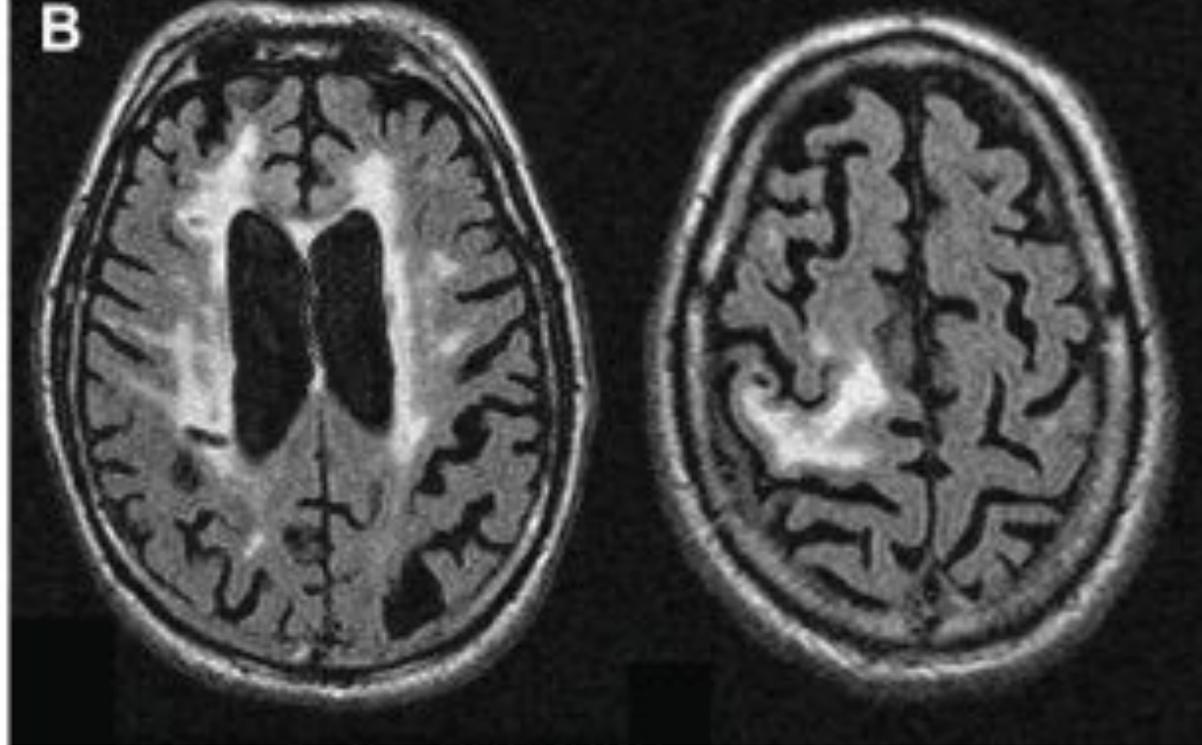
МРТ–признаки ГДЭ

А



- А – множественные очаги ишемии слева

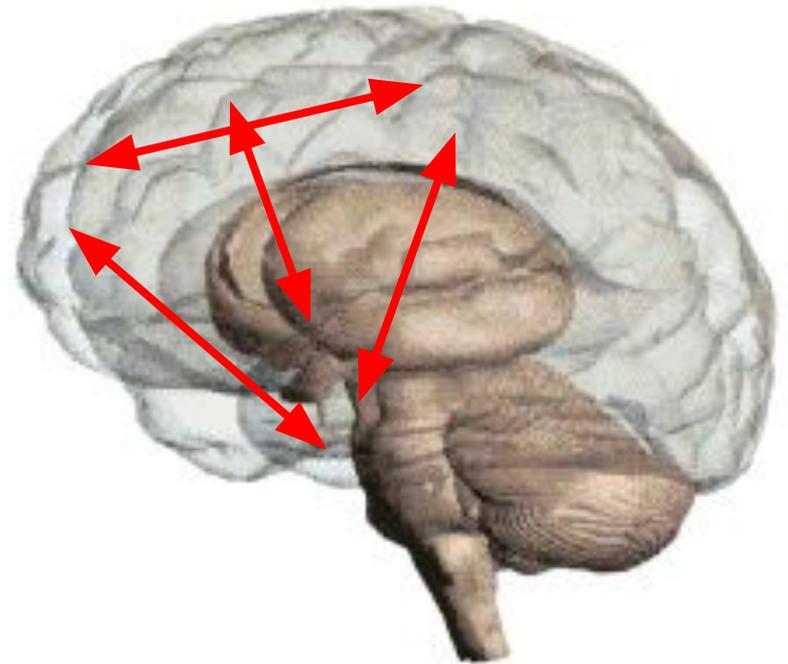
В



- В – наличие обширного лейкоареоза и очага ишемии справа

ПАТОГЕНЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

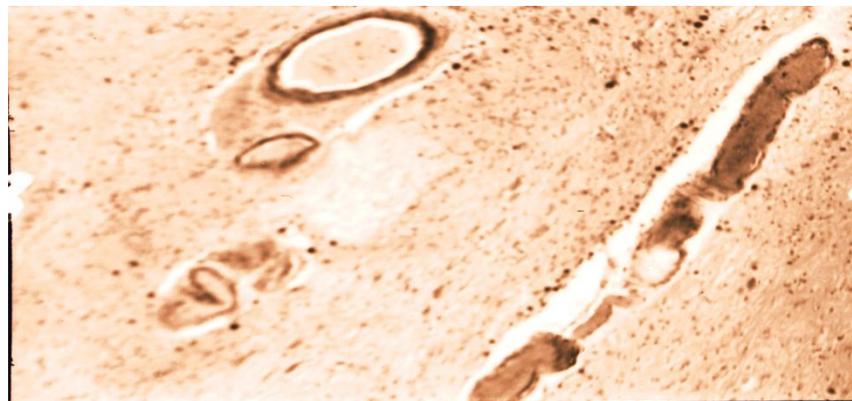
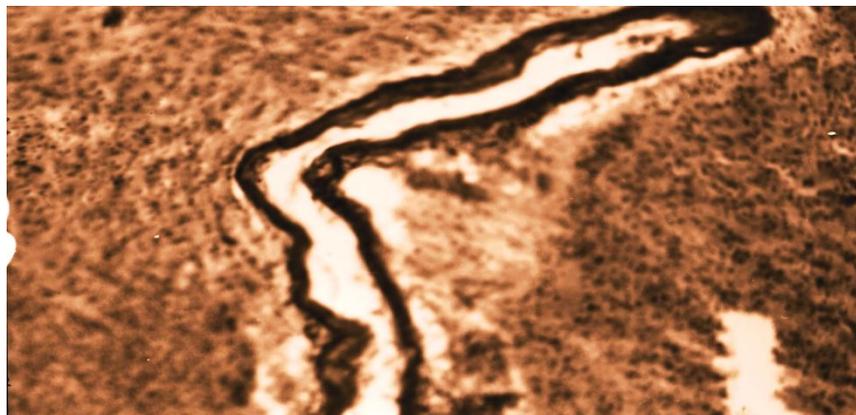
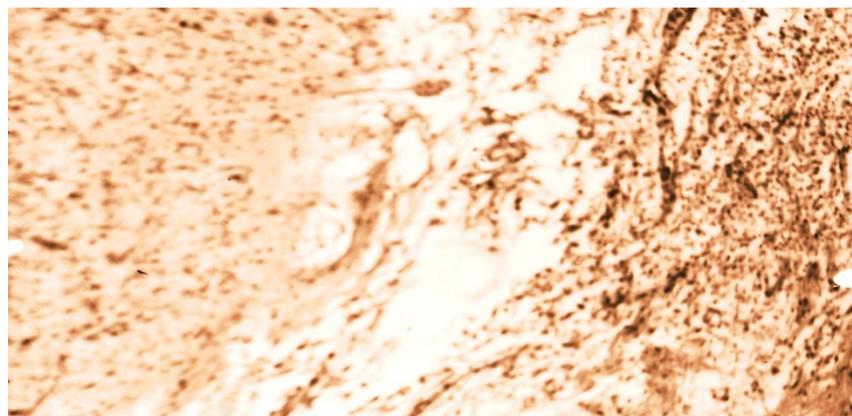
Феномен корково -
подкоркового "разобщения"
(disconnection syndrome)



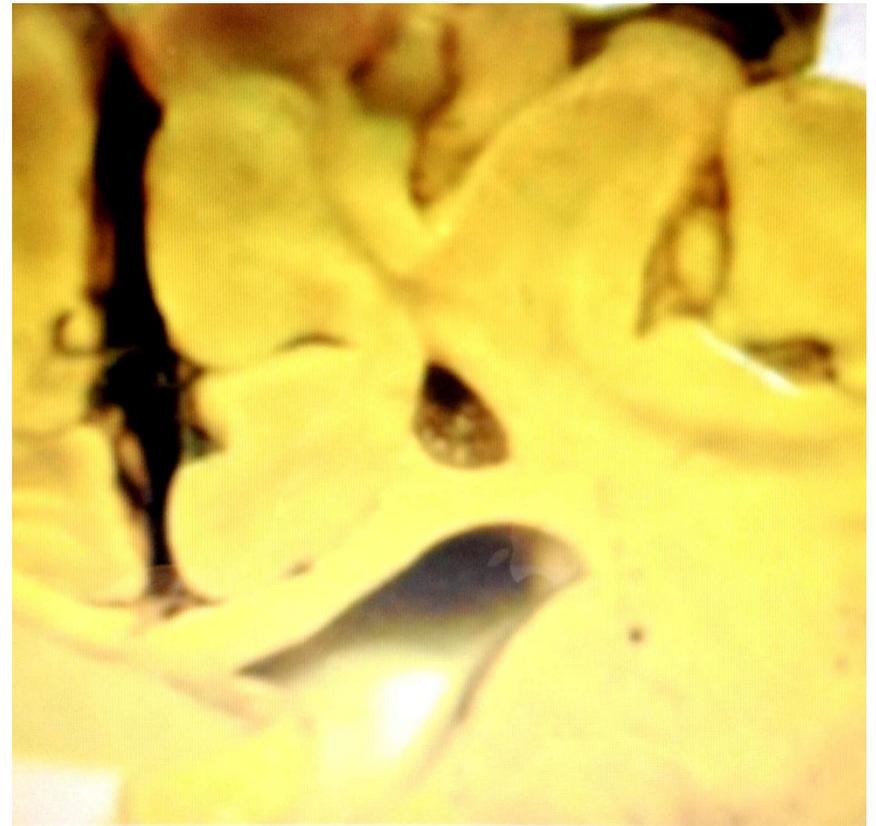
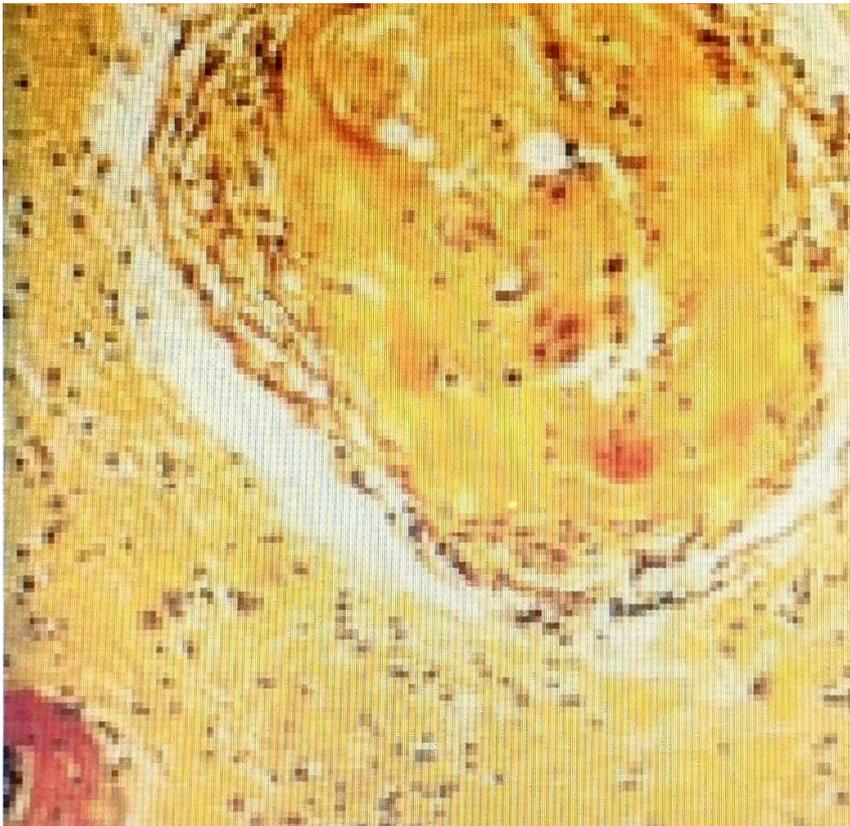
Клиника МИС

- Паркинсоновский синдром
- Псевдобульбарный синдром
- Пирамидный синдром
- Когнитивные нарушения

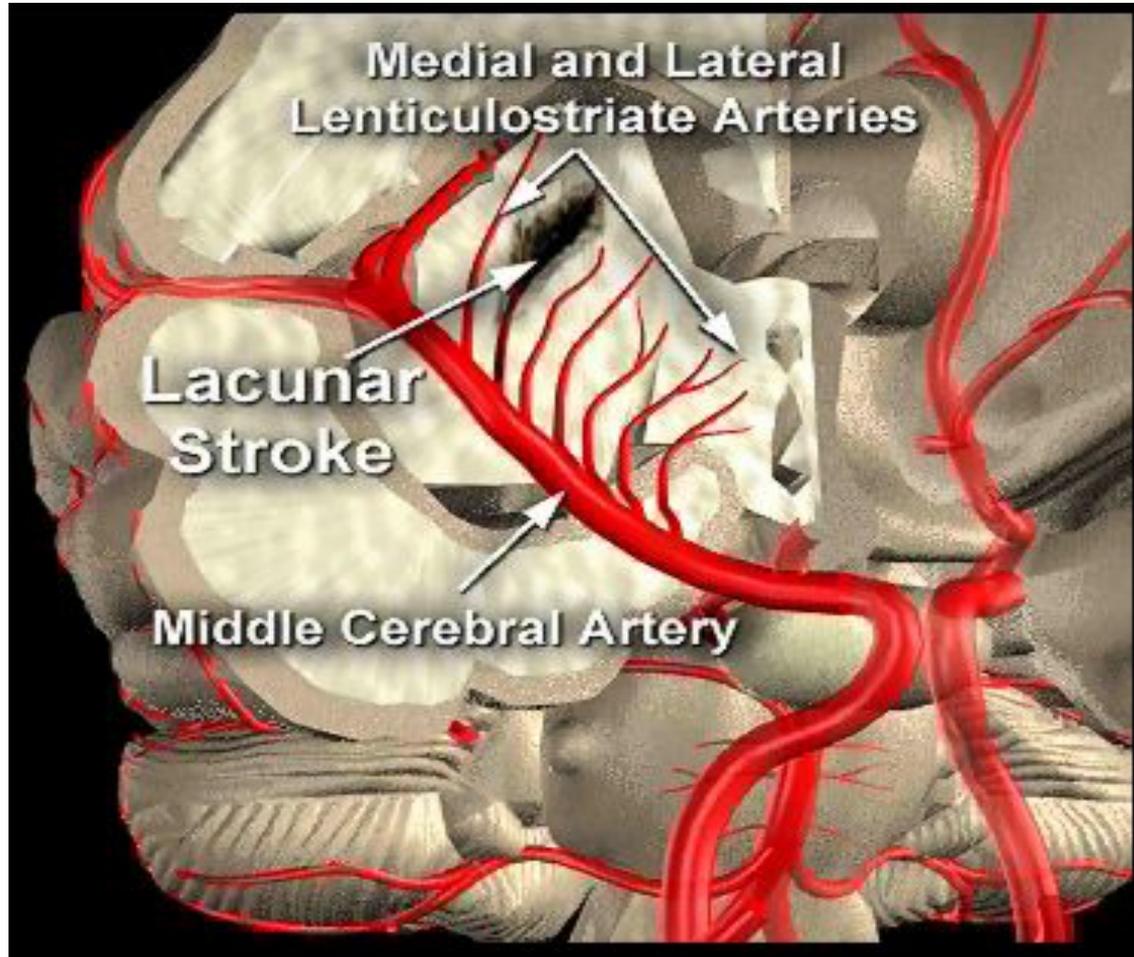
Морфологические изменения при ГЭ



Морфологические изменения при ГЭ

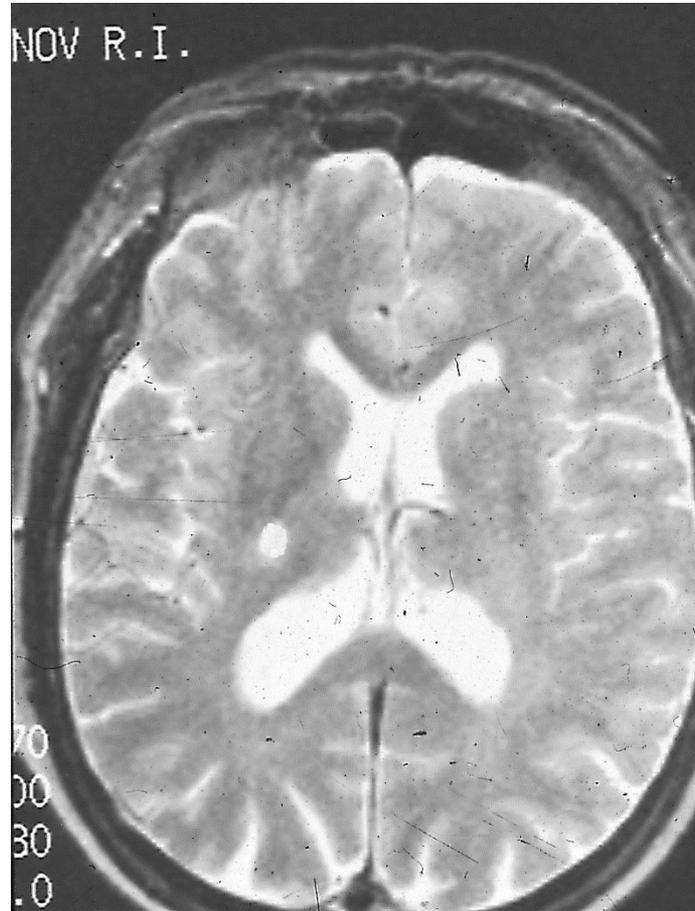


Лакунарный инфаркт

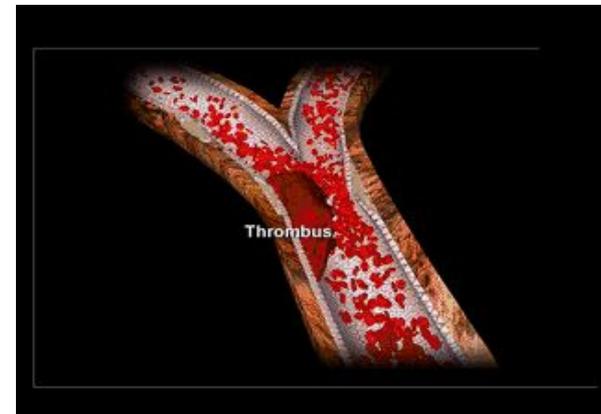
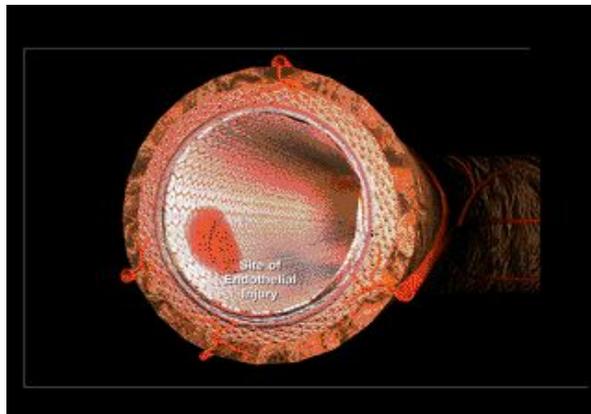
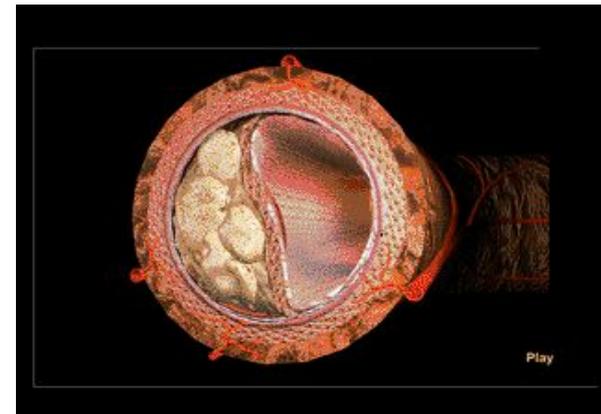
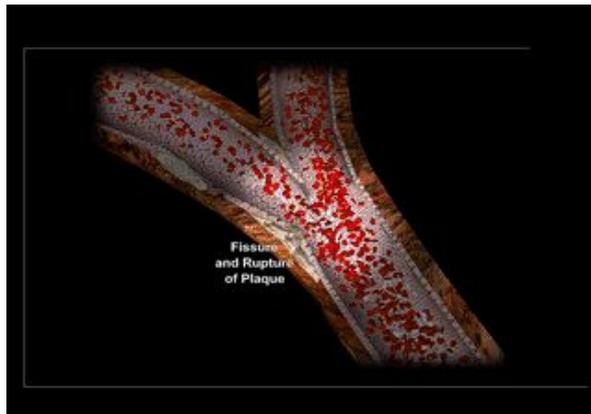


Лакунарный инфаркт мозга

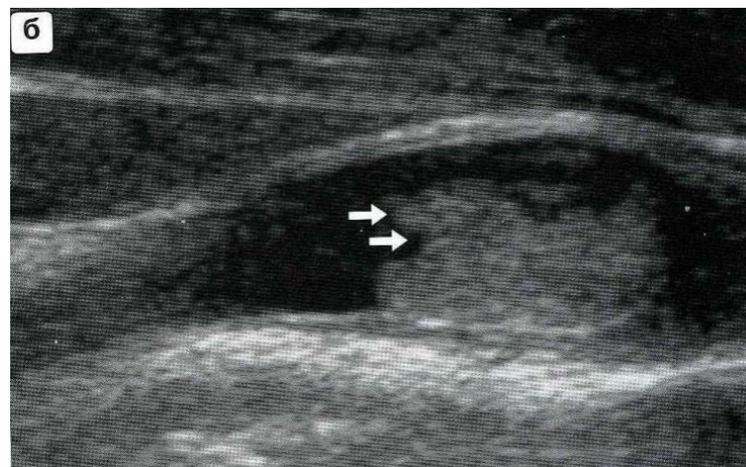
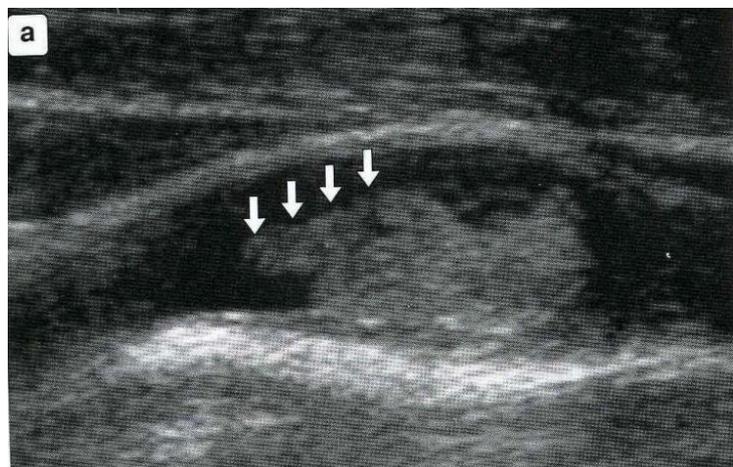
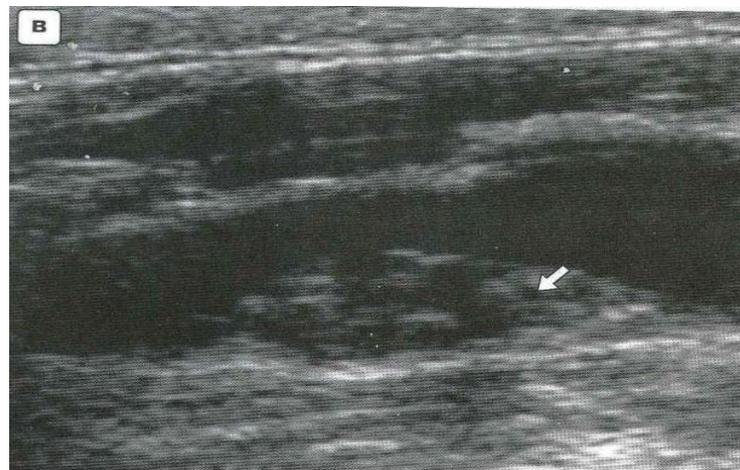
Больной 52 лет с мягкой АГ и асимптомным инфарктом мозга



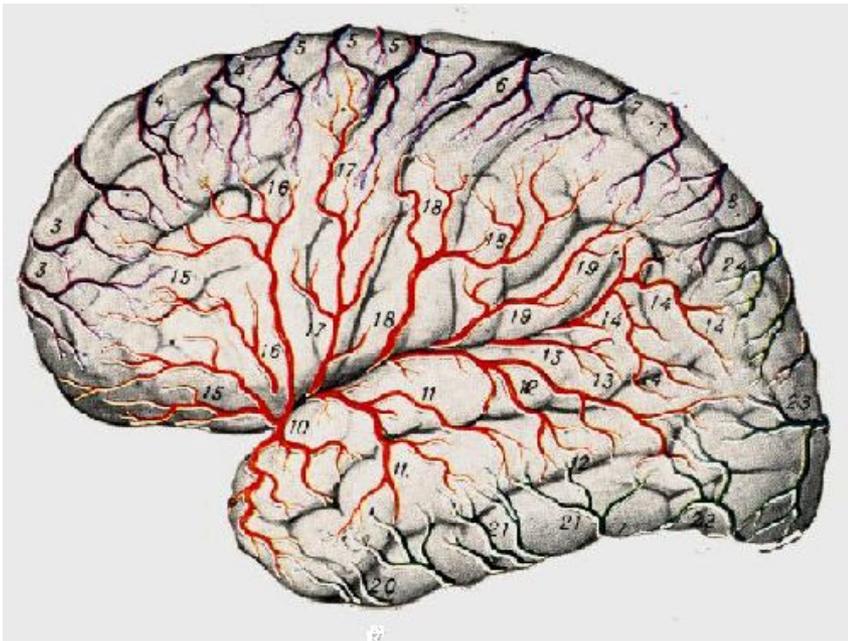
Этапы атерогенеза



ДС МАГ



Зоны смежного кровоснабжения латеральной поверхности головного мозга



- До 30% - гемодинамически незначимый
- 30 – 60% - умеренный стеноз
- 60 – 80% - выраженный стеноз
- 80 – 99% - критический стеноз
- 100% - окклюзия

Клинические проявления гипертонической ангиопатии

Нейропсихологические (когнитивные) расстройства



Снижение профессиональной и социальной деятельности, ухудшение КЖ



Необходима коррекция

Этиопатогенетическая терапия больных ДЭ

- Адекватный контроль АД.
- Статины.
- Нейропротекция.
- Антикоагулянты по показаниям (ФП).
- Антиагреганты по показаниям в качестве вторичной профилактики инсульта.

Контроль АД среди лиц трудоспособного возраста 40-59 лет в открытой популяции г.Ульяновска

- У 44 (8,8%) обследуемых впервые повышенное АД было зарегистрировано во время скрининга.
- Среди всех случаев АГ на диспансерном учете в поликлинике по поводу данного заболевания состояли 16 (6,9%) больных.
- АГТ регулярно или длительными курсами получали 112 (47,9%) гипертоников.

Машин В. В., Белова Л. А., Сапрыгина Л. В., Кравченко М. А., Варакин Ю. Я., Гнедовская Е. В., Суслина З. А. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014. Т. 8, № 1.

Клинические рекомендации МЗ РФ по диагностике и лечению АГ (2013)

- Для профилактики инсульта рекомендуются любые схемы АГТ, которые обеспечивают эффективное снижение АД.
- У пациентов с АГ и ЦВБ особенно старших возрастных групп не следует резко снижать АД, вследствие нарушения у данных больных ауторегуляции сосудов головного мозга. Для этих пациентов целесообразно применение ступенчатой схемы снижения АД.
- У больных АГ пожилого и старческого возраста, с ТИА или инсультом в анамнезе целевые значения САД могут быть – 140-150 мм рт. ст.

У больных АГ 3 степени при двустороннем каротидном стенозе $\geq 70\%$ оптимальный уровень САД составляет 150-160 мм рт.ст.

Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А., НЦ неврологии, 2002.

В начале назначения АГТ каждому пациенту необходимо выполнение ДС МАГ для выявления ВОЗМОЖНЫХ СТЕНОЗОВ

Коррекция липидного обмена

Изменение образа жизни:

- Низкохолестериновая диета.
- Отказ от курения.
- Повышение физической активности.
- Снижение массы тела.

Гиполипидемическая терапия:

- Монотерапия.
- Комбинированная терапия.

Радикальные методы:

- Экстракорпоральные методы.
- Операция илеоцекального шунтирования.
- Пересадка печени.
- Генная терапия.

Целевые уровни ХС ЛПНП: чем ниже, тем лучше

- Менее 1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого ССР.
- Если целевого уровня достичь невозможно, то следует снижать уровень ХС ЛПНП на 50% и более от исходного.

(ВНОК, НОА, РосОКР-2010, ESC/EAS Guidelines-2011).

Лечение когнитивных расстройств

- Антихолинэстеразные препараты
- Блокаторы NMDA рецепторов
- Воздействие на нейротрансмиттерные системы
- Антиоксиданты и витамины
- Противовоспалительные препараты
- Гормоны

Лечение когнитивных расстройств

- Донепезил – 5 мг/с 1 мес, затем по 10 мг/с, длительно
- Холина альфасцерат – по 400 мг 2 раза в день в течение нескольких месяцев
- Цераксон (Цитиколин) – по 2,0 мл внутрь 2 раза в день в течение 2-4 месяцев
- Акатинол Мемантин (10 мг)

Нейропротекция

- Нейропротекторы позволяют сохранить жизнеспособность значительной части ишемизированной ткани
- Наиболее эффективными являются нейропротекторы с множественными механизмами воздействия на различные звенья ишемического каскада
- Этот подход достижим при помощи одного нейропротектора (идеальный препарат) или комбинации нейропротекторов

*М. Фишер, Неврологическая клиника Массачусетского
Университета
(Инсульт, спецвыпуск, 2007, с. 162-163)*

СВОЙСТВА ИСТИННЫХ ПЕПТИДОВ

- Адресность
- Высокая эффективность
- Совместимость с другими методами терапии
- Органотропность
- Нормализация метаболизма ядерных структур клеток
- Отсутствие побочных эффектов

Гель-хроматография кортексина
(по данным Института Биоорганической Химии РАН)

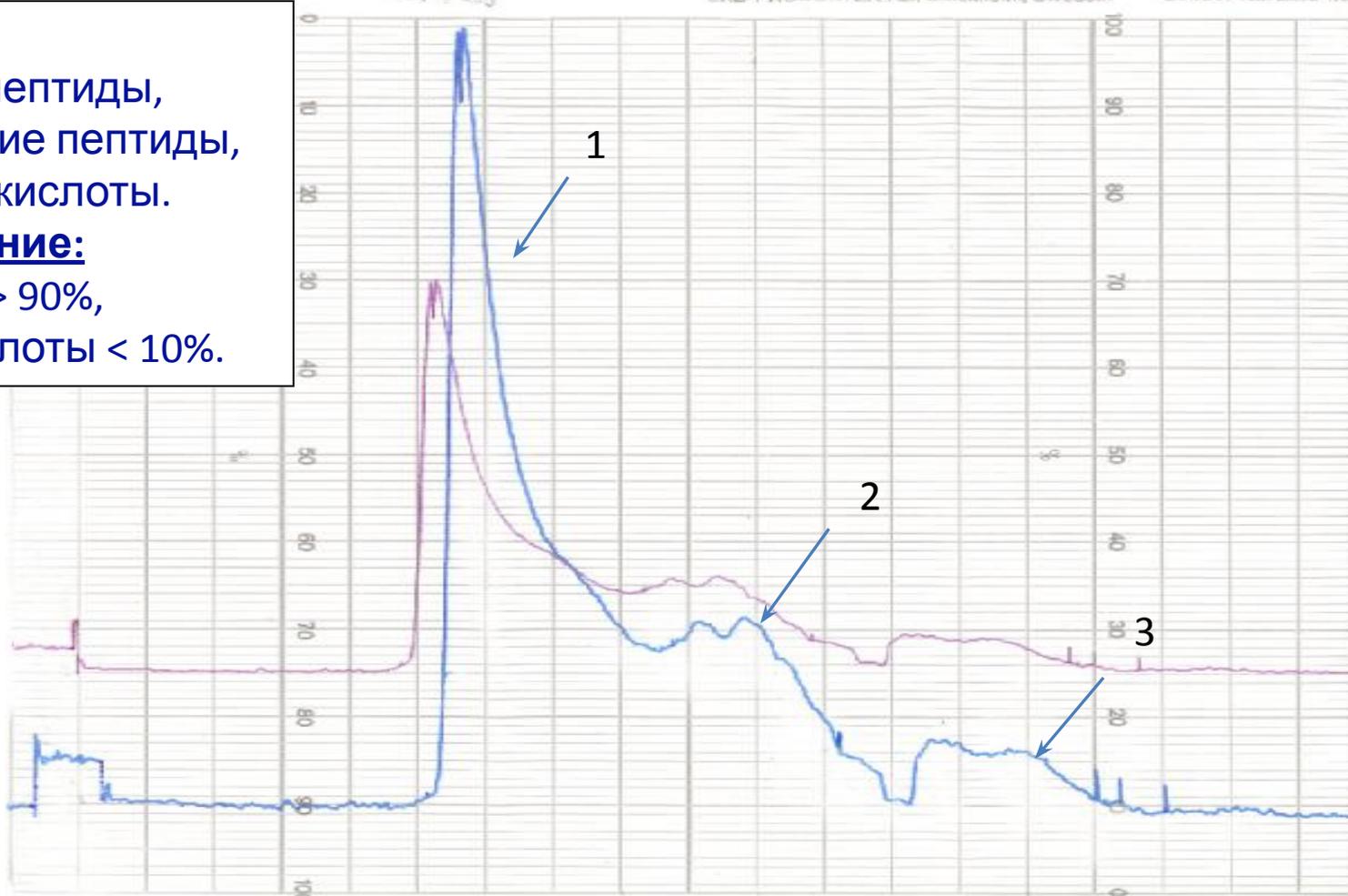
LKB-PRODUKTER AB, Stockholm, Sweden. CHART No. 5210-110

Легенда:

- 1 – олигопептиды,
- 2 – короткие пептиды,
- 3 – аминокислоты.

Содержание:

пептиды > 90%,
аминокислоты < 10%.

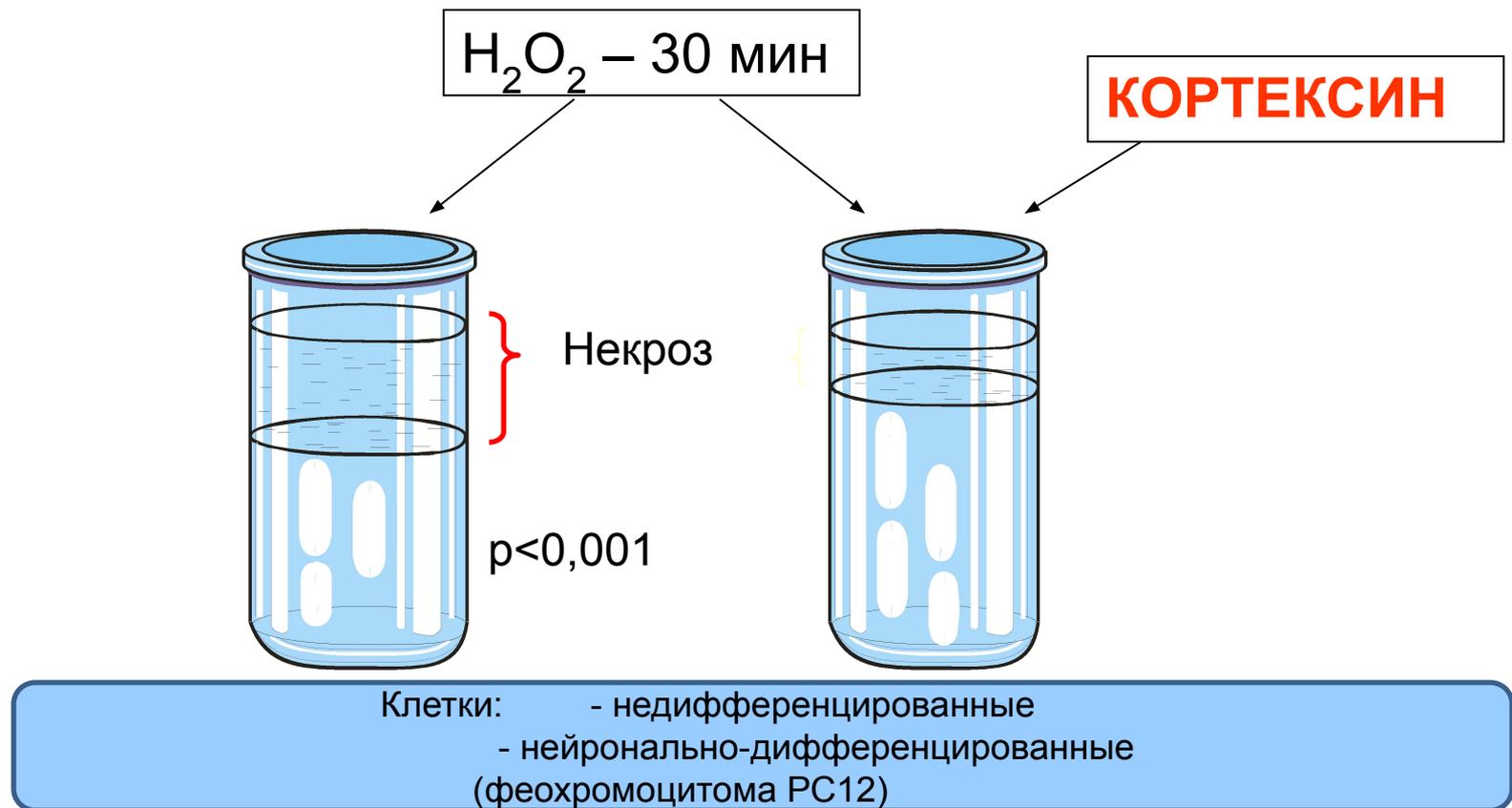


Условия проведения анализа: Сорбент: Sephadex G-15 super fine,
Колонка: 1.0 x 95 см, 0.5 мл/мин, 10% CH_3COOH Спектрометрия: 206 нм
(пептидная связь).

ИНФЕКЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ КОРТЕКСИНА

- В связи с тем, что Кортексин[®] является продуктом, полученным из эндокринно-ферментного сырья, одним из важнейших показателей безопасности лекарственного средства является отсутствие в нем высокомолекулярного белка
- Для получения наглядной и достоверной информации о размере молекул, формирующих полипептидные фракции Кортексина[®], применяется методика определения молекулярной массы полипептидов с применением высоко эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)
- В этой методике используется сравнение полипептидных фракций Кортексина[®] с белком-маркером Цитохромом С известной молекулярной массы ($M_r = 12,3$ кДа)

Цитопротекторное действие КОРТЕКСИНА при окислительном стрессе



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КОРТЕКСИНА



Влияние Кортексина на апоптотическую гибель клетки

- Достоверное снижение АПОПТОЗА нейтрофилов крови у детей с острым серозным менингитом на фоне терапии КОРТЕКСИНОМ

(д.м.н. И.Я. Извекова, 2005, г. Новосибирск)

- Терапия КОРТЕКСИНОМ уменьшает АПОПТОЗ лейкоцитов крови у лиц с экзогенно-органическими расстройствами

(Академик РАМН В.Я. Семке, д.м.н. Иванова С.А., г. Томск, 2006)

(профессор В.Г. Пинелис с соавт., 2007, - Научный центр здоровья детей РАМН)

Нейропептиды: от теории к практике

ООО «ГЕРОФАРМ», РОССИЯ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Всероссийское скрининговое исследование препарата Кортексин (КАРКаДЭ)

- Обследовано 50 000 пациентов в 70 городах России
- Научный координатор профессор Машин В.В.
- Руководитель профессор Белова Л.А.
- Статистический анализ:
Чапланова О.И.,
Хуснуллина А.Ф.,
Манасян А.М.



Критерии включения в исследование

Диагноз – дисциркуляторная энцефалопатия

Этиология заболевания: гипертоническая болезнь/атеросклероз

Возраст пациентов – 40-85 лет
(средний возраст $63,7 \pm 10,23$ года)

Дуплексное сканирование МАГ

КТ/МРТ – исследование головного мозга

Критерии исключения из исследования

Диагноз – ишемический/геморрагический инсульт

Кризовое течение артериальной гипертонии

Больные с острым инфарктом миокарда

Выраженная сердечная, печеночная или почечная недостаточность

Заболевания, сопровождающиеся грубыми нарушениями системной гемодинамики и метаболизма

Клинический мониторинг

Для оценки основных субъективных и объективных клинических проявлений заболевания использовалась 5-бальная рейтинговая шкала

Для оценки влияния препарата на когнитивные функции использовали методику заучивания 5 слов (по А.Р. Лурия), «поиск чисел по таблицам Шульте», шкалу MMSE.

Для оценки влияния препарата на психоэмоциональное состояние - «Шкала Гамильтона для оценки тревоги» и «Краткая форма гериатрической шкалы оценки депрессии».

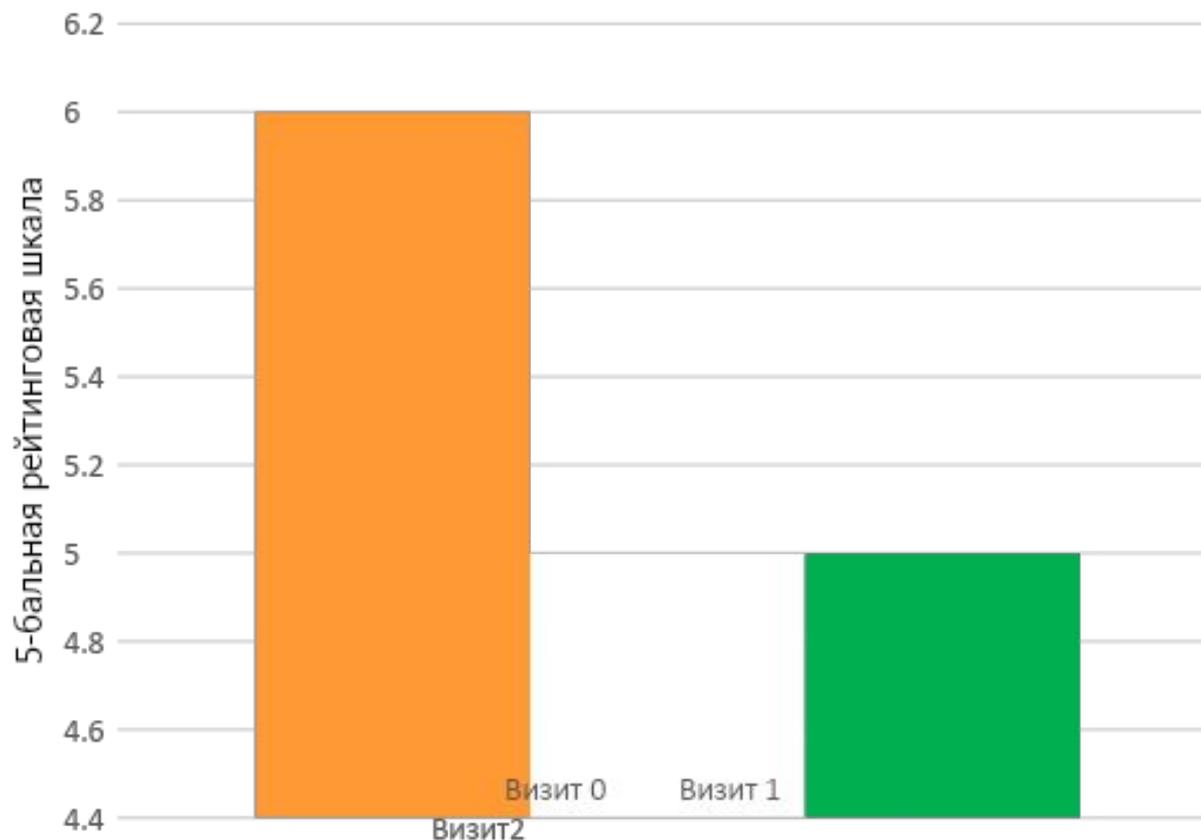
КОРТЕКСИН - эффективность, дозировка...

Все пациенты получали низкодозную
нейропротекцию препаратом Кортексин[®]
(«Герофарм», Россия)

Доза 10 мг/сут в течении 10 дней

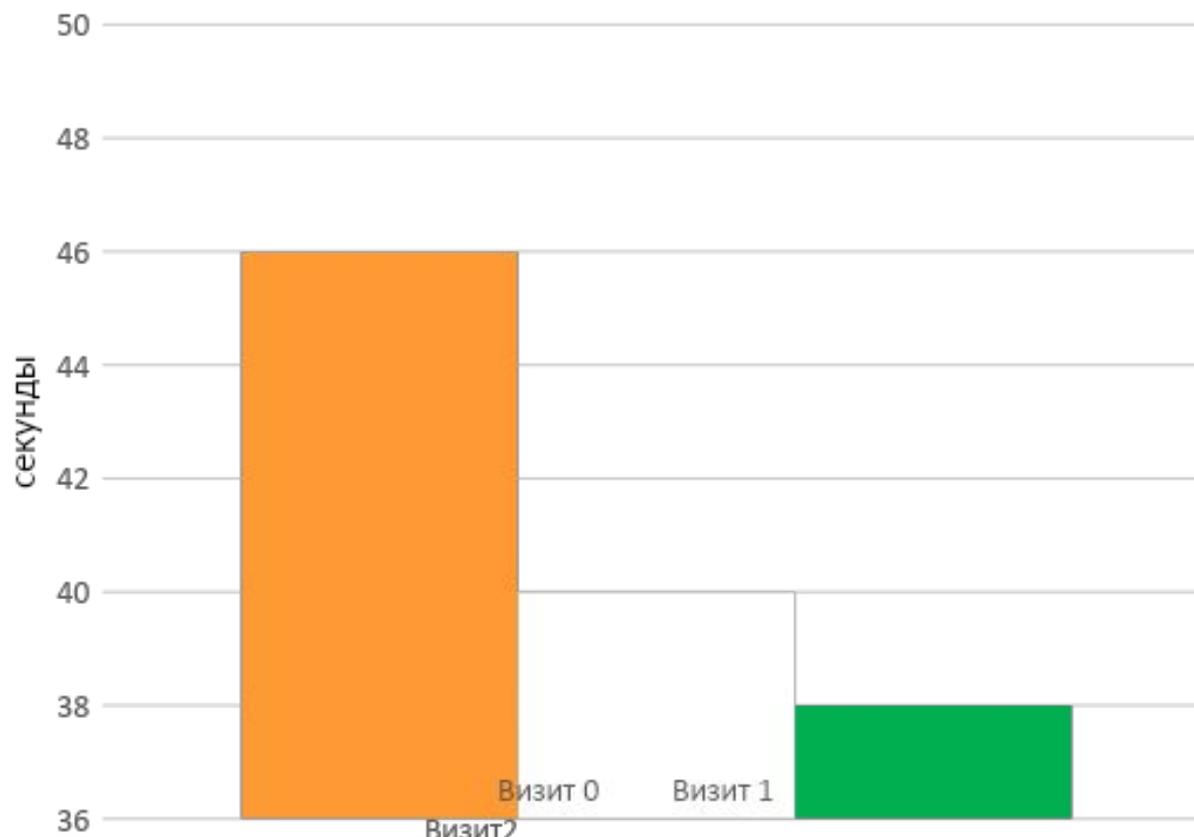
Все больные были обследованы до лечения, на
11 и 30 дни от первого дня приема препарата.

Динамика когнитивных функций, основанных на методике заучивания 5 слов при ДЭ в процессе терапии препаратом **Кортексин**[®] (баллы)



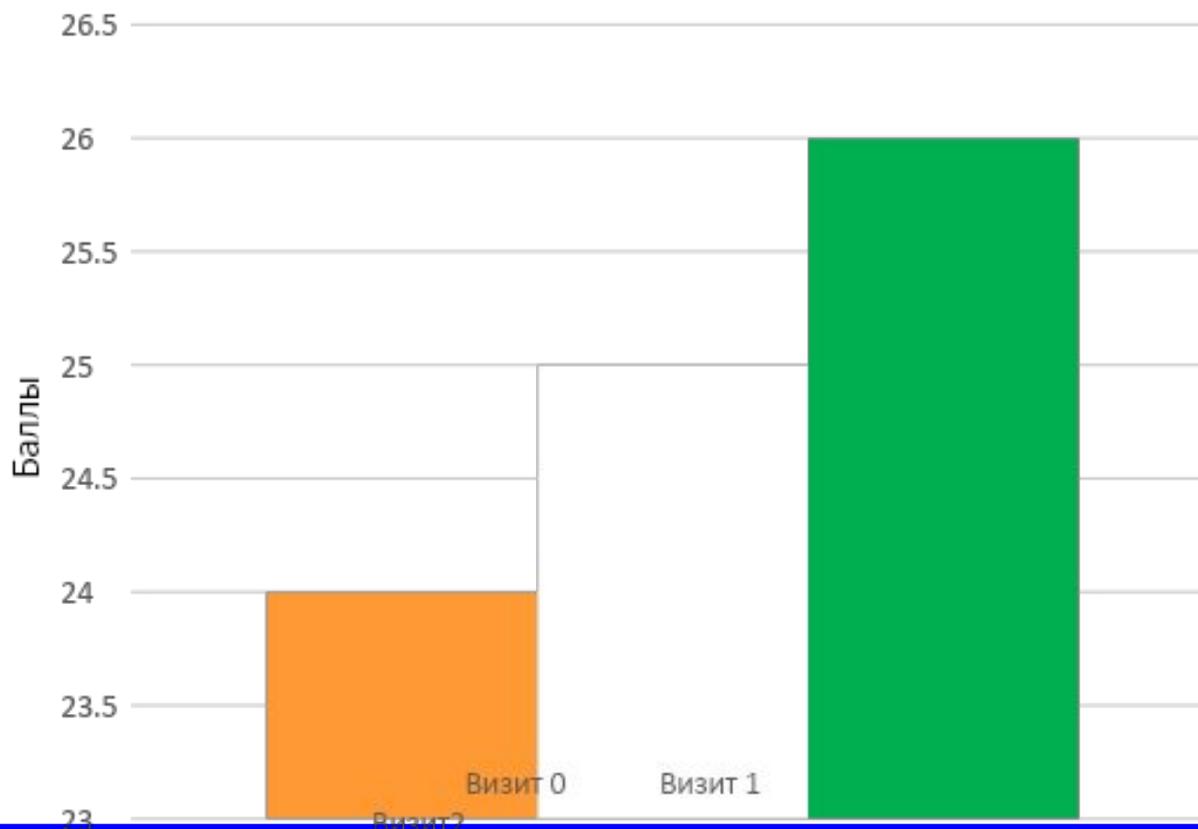
При проведении теста «5 слов» был получен результат в 6,0 (2,1) баллов, свидетельствующий о наличии первичных нарушений запоминания. Оценка этого показателя при повторных визитах не выявило статистически значимых изменений [5,0 (2,30) и 5,0 (2,6) баллов, соответственно].

Динамика когнитивных функций, основанных на методике поиска чисел по таблицам Шульте при ДЭ в процессе терапии препаратом **Кортексин**[®] (сек)



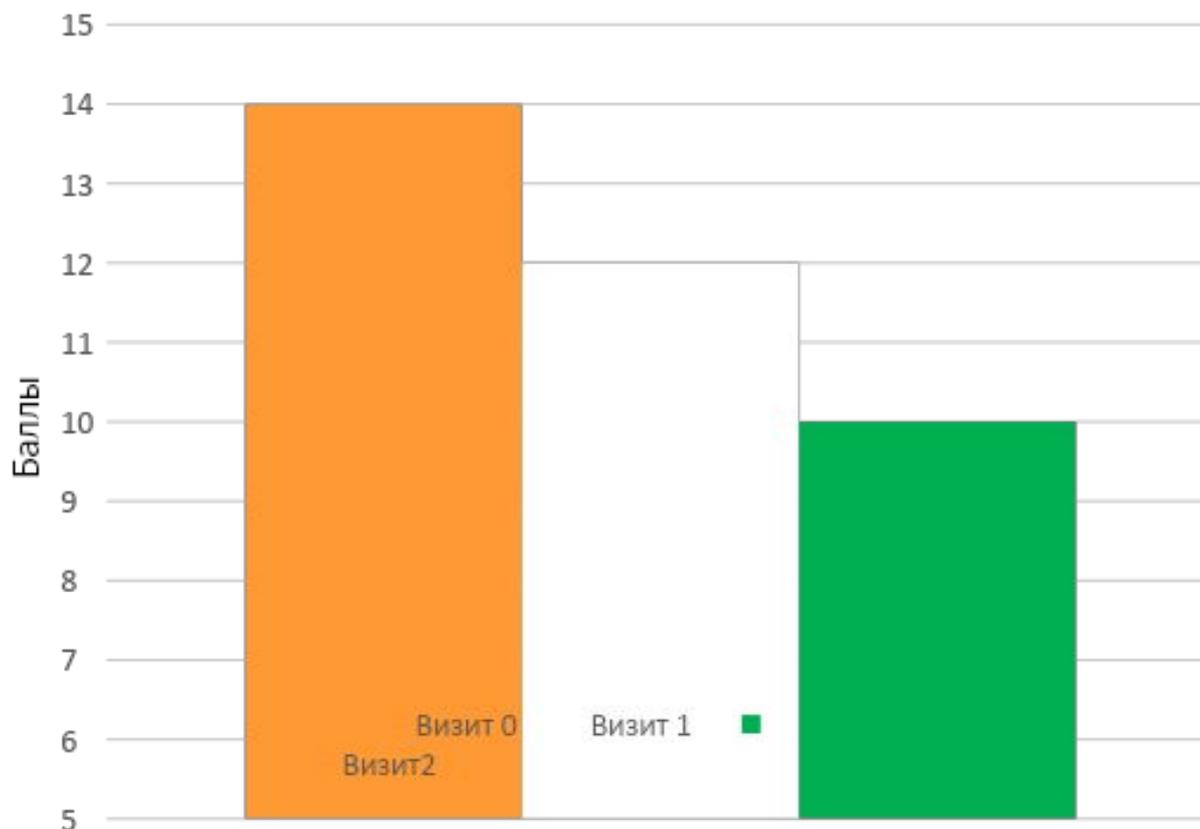
При проведении теста «Поиск чисел по таблицам Шульте» выявлена недостаточная концентрация внимания у обследованных лиц с ДЭ. При повторных визитах на фоне терапии препаратом Кортексин[®] время выполнения пробы Шульте статистически значимо уменьшилось с 46,0 (33,6) до 38,0 (25,9) сек. ($p < 0,001$).

Динамика когнитивных функций по шкале MMSE при ДЭ в процессе терапии препаратом **Кортексин[®]** (баллы)



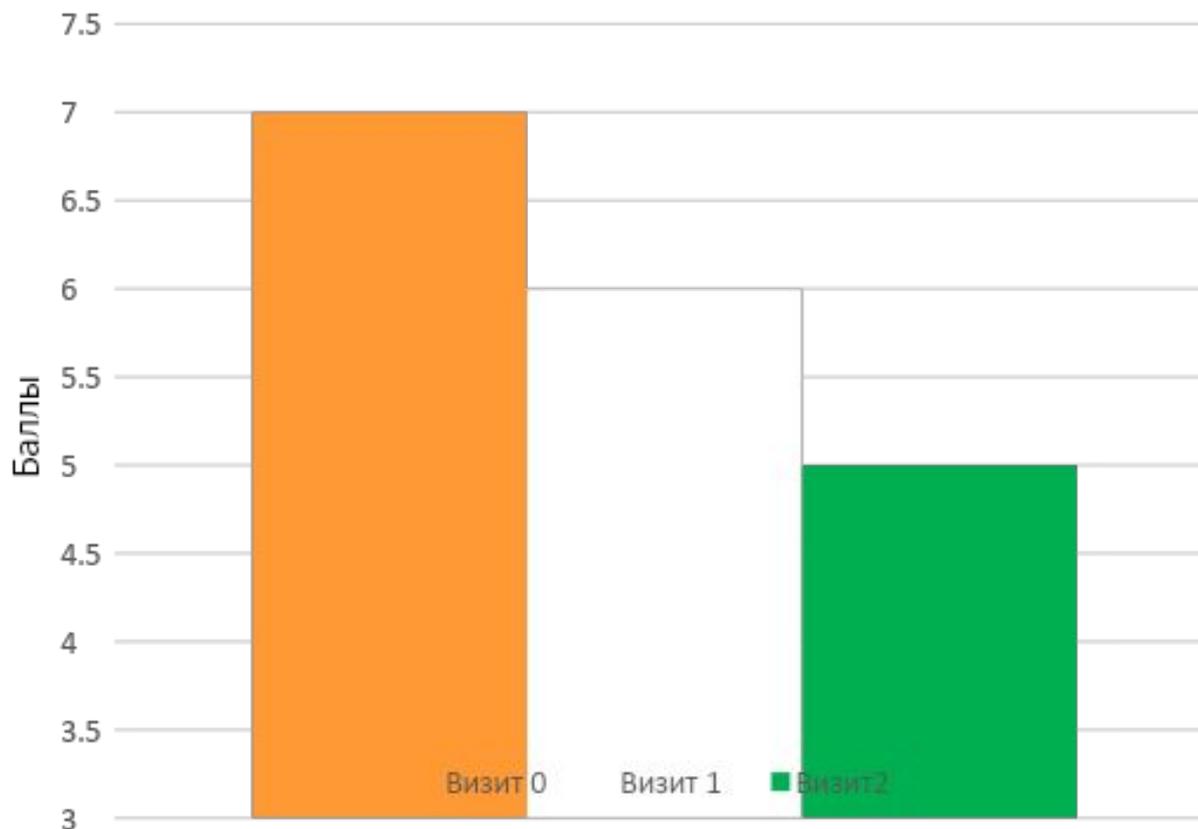
Значительное уменьшение количества пациентов с умеренными когнитивными расстройствами, либо выраженность когнитивных расстройств сохранилась на уровне «легкие когнитивные нарушения», но статистически значительно улучшились до 26,0 (3,8) баллов ($p < 0,001$).

Динамика психоэмоционального состояния по шкале Гамильтона при ДЭ в процессе терапии препаратом **Кортексин**[®] (баллы)



В процессе терапии препаратом Кортексин[®] психо-эмоциональное состояние больных нормализовалось, уровень тревожности по шкале Гамильтона статистически значительно снизился до 10,0 (6,2) баллов ($p < 0,001$).

Динамика психоэмоционального состояния по краткой форме гериатрической шкалы оценки депрессии при ДЭ в процессе терапии препаратом **Кортексин®** (баллы)



У обследованных больных уровень депрессии был невыраженным и соответствовал в начале лечения 7,0 (2,7) баллам, т.е. состоянию, при котором можно только предположить наличие депрессии. Однако и эти расстройства в процессе терапии Кортексином® статистически значительно уменьшились до 5,0 (2,2) баллов ($p < 0,001$).

• Выводы

1. Терапия препаратом Кортексин® способствовала существенному уменьшению выраженности характерной для ДЭ объективной и субъективной симптоматики. У большинства пациентов степень выраженности жалоб на головную боль, головокружение и расстройство сна снизилась от 4 до 1–2 баллов, а у значительного числа больных отмечена полная редукция предъявляемых ими жалоб.
2. В процессе терапии препаратом Кортексин® нормализовалась рефлекторная сфера, уменьшились проявления дизартрии, регрессировали патологические стопные симптомы и постуральные нарушения.

• Выводы

3. В ходе лечения препаратом Кортексин[®] произошло улучшение запоминания, повышение концентрации внимания, которые либо полностью восстановились, либо сохранились на уровне «легкие когнитивные нарушения».

4. Кортексин[®] улучшил психоэмоциональное состояние больных, вернув его к норме, исчезли явления депрессии и тревоги у больных ДЭ на фоне АГ и/или атеросклероза.

- Выводы

5. Результаты исследования позволяют рекомендовать низкодозированную нейропротекцию препаратом Кортексин[®] в составе комплексной терапии пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения в виде ДЭ на фоне АГ и/или атеросклероза.



Спонсор



- Nexus Medicus 2013
- Nexus Medicus Venous Forum 2014
- 50-я юбилейная научно-практическая медицинская конференция с международным участием Nexus Medicus «Медицина регионов – основа здоровьесбережения страны» 2015 г.
- Международный обучающий семинар «Школа перспективных направлений флебологии», **Казань, 16-18 мая 2016г.**
- Nexus Medicus Venous Forum 2016 под эгидой Всемирной ассоциации флебологов, **Казань, 19-20 мая 2016г.**

<http://www.nexusmedicus.expert>

<http://www.phlebolog.expert>