

Резолюция Совета экспертов по теме «Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга», 31 марта 2023 г.

31 марта 2023 г. в Москве состоялось первое заседание Совета экспертов, на котором обсуждались новые возможности терапии хронической ишемии мозга (ХИМ) — одной из самых частых причин развития сосудистых когнитивных нарушений у пациентов среднего и пожилого возраста. Рассмотрены вопросы скрининга, диагностики и лечения пациентов с ХИМ, в том числе за счет взаимодействия неврологов со специалистами смежного профиля.

Ключевые слова: Совет экспертов; резолюция; хроническая ишемия мозга; когнитивные нарушения; терапия, Целлекс®.

Для ссылки: Резолюция Совета экспертов по теме «Новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга», 31 марта 2023 г. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):139–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-139-143

Resolution of the Council of Experts on the topic “New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia”, March 31, 2023

On March 31, 2023, the first meeting of the Council of Experts was held in Moscow to discuss new options for the treatment of chronic cerebral ischemia (CCI), one of the most common causes of vascular cognitive impairment in middle-aged and elderly patients. The issues of screening, diagnosis and treatment of patients with CCI, including through the interaction of neurologists with related specialists, are discussed.

Keywords: Council of Experts; resolution; chronic cerebral ischemia; cognitive impairment; therapy, Cellex®.

For reference: Resolution of the Council of Experts on the topic "New treatment options for patients with chronic cerebral ischemia", March 31, 2023. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(3):139–143. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-139-143

31 марта 2023 г. в Москве состоялось первое заседание Совета экспертов, на котором обсуждались новые возможности терапии пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ).

Экспертный совет прошел под председательством доктора медицинских наук, профессора, заведующей многопрофильным клинко-диагностическим центром Академической поликлиники на Воронцовом Поле (МКДЦ, Научный центр неврологии), заслуженного врача Российской Федерации **Бельской Галины Николаевны** и доктора медицинских наук, профессора кафедры клинической фармакологии 1-го лечебного факультета Российского научно-исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Минздрава России **Путиловой Марины Викторовны**.

В состав Совета экспертов также вошли:

- **Чуканова Елена Игоревна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- **Мешкова Кетевана Сергеевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- **Щукин Иван Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- **Мхитарян Элен Араиковна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней старения ФДПО, заведующая лабораторией нейрогеронтологии и когнитивных нарушений Российского геронтологического научно-клинического центра РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.



Председатели Совета экспертов —
Г.Н. Бельская и М.В. Путилова



Е.И. Чуканова



И.А. Щукин



Э.А. Мхитарян

В начале заседания эксперты обсудили новые возможности терапии пациентов с ХИМ, так как это — одна из самых частых причин развития сосудистых когнитивных нарушений (КН) у пациентов среднего и пожилого возраста. В предпензионном возрасте КН выявляются у трети мужчин и практически у половины женщин [1].

Эксперты обсудили факторы риска развития церебральной микроангиопатии, которые приводят к развитию КН на фоне хронической ишемии мозга: артериальная гипертензия, метаболический синдром, дислипидемия, сахарный диабет и др. [2].

Также эксперты обсудили вопросы когнитивной реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. Восстановление когнитивных функций (КФ) — приоритет в реабилитации, поскольку у пациентов с инсультом снижение КФ через 1–3 года происходит быстрее, чем у лиц без инсульта в анамнезе [3], что приводит к дезадаптации пациента в его повседневной жизни, существенно снижает качество жизни, ухудшает прогноз реабилитационных мероприятий и негативно влияет на приверженность лечению.

Эксперты пришли к выводу о том, что необходима оптимизация существующей тактики скрининга, диагностики и лечения пациентов с ХИМ, в том числе за счет взаимодействия неврологов со специалистами смежного профиля. Обсуждалось введение комплексной междисциплинарной программы профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения КН у лиц пожилого и старческого возраста.

На заседании обсуждались типичные нейровизуализационные маркеры ХИМ, было отмечено, что различные структурные поражения головного мозга встречаются у 89,5% пациентов, а «немые» лакунарные инфаркты — у 44–59% [4].

Эксперты отметили, что в основе терапии ХИМ должно быть воздействие на модифицируемые факторы риска ХИМ, а именно: изменение образа жизни (отказ от курения, нормализация массы тела и т. д.), регулярные физические нагрузки, тренировки когнитивной сферы, эмоциональное спокойствие, коррекция нарушений слуха и зрения, социальная активность. Реабилитация при постинсультных КН должна быть направлена на восстановление повседневной активности и бытовой адаптации (гигиенические процедуры, одевание и др.).

Для коррекции сердечно-сосудистых факторов риска необходимо назначать этиотропную терапию, опираясь на соответствующие клинические рекомендации: антигипертензивную терапию при артериальной гипертензии; статины или другую липидоснижающую терапию; необходима коррекция гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом, антикоагулянтная, антиагрегантная терапия и т. д.

В рамках новых возможностей патогенетической терапии КН при ХИМ и у пациентов, перенесших инсульт, эксперты обсудили применение нейропептидных препаратов [5].

Нейропептиды — универсальные регуляторы, построенные как комбинации аминокислот. Нейропептидные препараты способны селективно связываться с эндогенными белками. Пептиды в качестве молекулярных векторов проникают через гематоэнцефалический барьер,

активируются в эндотелиальных клетках; кроме того, они обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными и противовоспалительными свойствами. М.В. Путилина подчеркнула, что доказанное преимущество имеют пептиды эмбрионального происхождения, так как именно они могут индуцироваться и активироваться для дифференцировки прогениторных клеток, приводя к замещению утраченных нейронов, глиальных клеток, улучшению местного микроокружения, стимулированию развития кровеносных сосудов, регулированию воспалительных реакций и восстановлению гомеостаза мозга [6]. Эксперты сошлись во мнении, что преимуществом среди всех пептидных препаратов обладает Целлекс® благодаря наличию в его составе эмбриональных белков.

Целлекс® — это инновационный оригинальный нейрометаболический препарат, который представляет собой комплекс нативных тканеспецифических белков и полипептидов стволовых и прогениторных клеток и который получают из головного мозга эмбрионов свиней, что обеспечивает его полимодальный механизм действия. Основная часть белковых молекул препарата Целлекс® — проферменты, относящиеся к классу протеинкиназ и регуляторов клеточного метаболизма, активизирующихся при изменениях тканевого гомеостаза с индивидуальной тканеспецифической регуляцией. Белково-полипептидные факторы роста и дифференцировки нервных клеток, регуляторы процессов апоптоза и аутофагии, а также сигнальные белки — митогены и морфогены эмбриогенеза — обеспечивают нейротропное и нейрорепаративное действие препарата. Прямое нейротропное действие препарата осуществляется за счет регуляции концентраций пула нейротрансмиттеров, что приводит к торможению спilloвера возбуждающих аминокислот (аспартата и глутамата) и повышению уровня тормозной нейромедиации (гамма-аминомасляной кислоты и таурина). Стимуляция ГАМК-ергической медиации тормозит катионную дестабилизацию мембран нейронального и глиального пула клеток и активирует альтернативные пути синтеза макроэргических молекул — гуанозинтрифосфата — за счет запуска аминокислотного шунта цикла Робертса [7].

Активация вторичной нейротропности происходит за счет восстановления сигналов аутофагии, стимуляции процессов синаптогенеза, дендритогенеза и аксоногенеза, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов. Снижение астроцитами экспрессии глиофибрилярного кислого белка (glyo-fibrillary acid protein, GFAP) в очаге некроза ткани мозга и зоны пенумбры снижает уровень астроглиоза, регулируя процессы ремиелинизации и восстановления гематоэнцефалического барьера. При этом отмечается тканеспецифическое и системное действие препарата с восстановлением регенеративно-репаративного потенциала клеток мозга, уменьшением числа поврежденных клеток и выраженности перифокального отека зоны пенумбры (способствует значительному ограничению очага некроза мозговой ткани) с последующим восстановлением микроциркуляции и общей перфузии нервной ткани [7].

Системное воздействие факторов роста, дифференцировки и сигнальных молекул обеспечивает сокращение сро-

ков реабилитации пациентов с ХИМ и способствует восстановлению двигательной, чувствительной и когнитивной функций. Препарат Целлекс® имеет показания к применению при ХИМ с легкими и умеренными нейрокогнитивными расстройствами сосудистого генеза, а также при острых нарушениях мозгового кровообращения в остром и раннем реабилитационном периоде течения заболевания в составе комплексной терапии, зарегистрированные в инструкции по медицинскому применению Минздрава России от 23.01.2023 [7].

Эксперты обсудили особенно важные с точки зрения патогенеза ХИМ механизмы действия препарата Целлекс®: улучшение нейропластичности, положительное влияние на рост нейронов, аксонов, дендритов, синапсов и образование синаптических связей, регуляцию развития и ремоделирования кровеносных сосудов, эндотелиальных клеток [7]. Эффекты препарата Целлекс® обусловлены нормализацией белкового синтеза, восстановлением баланса нейротрансмиттеров, в частности, возбуждающих аминокислот, а также активацией процессов синаптогенеза, восстановления сигналов аутофагии, нормализацией тканевой иммунорегуляции, угнетением иммуногенной цитотоксичности макрофагов. В экспериментальных работах была доказана способность препарата Целлекс® уменьшать выраженность повреждения клеток в зоне пенумбры, ограничивать зону инфаркта, а также стимулировать процессы физиологической и репаративной регенерации [8].

Проанализировав доклинические и клинические исследования, эксперты обсудили преимущество терапии препаратом Целлекс® при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов), снижение концентрации маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, значимое улучшение КФ у пациентов с умеренными КН, уменьшение выраженности депрессивных нарушений [9].

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании TSEL-IV-2013 [8] среди пациентов с постинсультными речевыми расстройствами в группе с выраженными речевыми нарушениями прирост баллов к 21-му дню лечения препаратом Целлекс® более чем на 50% превосходил результаты, полученные в контрольной группе. При добавлении препарата Целлекс® к реабилитационным мероприятиям отмечалось уменьшение выраженности всех типов афазий [10, 11]. При постинсультных КН Целлекс® улучшал показатели КФ по тесту «информация — концентрация внимания — память», Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [8, 10].

Особого внимания заслуживают представленные И.А. Шукиным результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Целлекс® при лечении КН у пациентов с ХИМ в составе комплексной терапии в параллельных группах (CogniCell/2018). В исследовании приняли участие 300 пациентов с умеренными и легкими КН при ХИМ в семи клинических центрах Российской Федерации. В исследовании было доказано, что терапия препаратом Целлекс® приводит к значимо более выраженному улучше-

нию КФ в сравнении с плацебо: первичная конечная точка (≥ 26 баллов по шкале MoCA, что соответствует нормальному состоянию КФ) была достигнута у 47,7% пациентов. Анализ вторичных конечных точек показал значимые различия по сравнению с плацебо в виде улучшения состояния КФ в группе пациентов, получавших препарат Целлекс®: по шкале MoCA после первого (с 1-х по 10-е сутки исследования, перерыв 10 дней) и второго (с 21-х по 30-е сутки исследования) курсов терапии, по Батарее тестов лобной дисфункции, а также устойчивости внимания у пациентов с легкими и умеренными КН. Также уменьшились тревожность (не было отмечено в группе плацебо) и депрессия по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) на фоне терапии препаратом Целлекс®.

Также было отмечено увеличение содержания нейротрофического фактора головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и глиального нейротрофического фактора роста (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF).

Эксперты обратили внимание на безопасность препарата Целлекс®, а именно — отсутствие серьезных нежелательных явлений и межлекарственных взаимодействий во всех исследованиях, что, очевидно, связано с подкожным путем введения препарата Целлекс®, поскольку оптимальная эффективная суточная доза препарата — 0,1 мг на 1 мл — при однократном подкожном введении достаточна для стимуляции рецепторов нервных клеток, так как средние эффективные дозы нейротрофинов для стимуляции роста составляют всего несколько десятков нанограммов. Это в сотни раз ниже минимальных эффективных доз других нейротрофических препаратов!

В рамках неинтервенционного наблюдательного исследования по оценке эффективности применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с ХИМ и умеренными КН [12] оценивались результаты применения препарата Целлекс® у 90 пациентов в возрасте от 45 до 69 лет с ХИМ и умеренными КН. Сравнивались два режима терапии препаратом Целлекс®: пациенты обеих групп получали его по 1 мг/мл подкожно 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, больным 2-й группы через 2 мес был проведен повторный курс инъекций препарата Целлекс® по 1 мг/мл 1 раз в день на протяжении 10 дней. Через 2 мес после повторного курса терапии препаратом Целлекс® значимо улучшилось КФ по шкале MMSE и зрительно-пространственные навыки по тесту рисования часов, результаты которого приближались к нормальным.

Кроме того, через 2 мес после повторного курса терапии препаратом Целлекс® увеличились концентрация внимания и средний балл по Батарее тестов лобной дисфункции. Учитывая результаты данного исследования, эксперты пришли к выводу, что пациентам с ХИМ и легкими или умеренными КН препарат Целлекс® целесообразно назначать в дозе 0,1 мг/мл 1 раз в сутки подкожно в течение 10 дней и, при необходимости, провести повторный курс терапии через 10 дней.

Таким образом, на основании имеющейся доказательной базы эксперты пришли к заключению, что терапия препаратом Целлекс® значительно улучшает КФ головного мозга, в связи с чем эксперты рекомендовали его применение в терапии пациентов с ХИМ.

В результате дискуссии были выработаны следующие рекомендации:

1. В основе терапии и профилактики прогрессирования ХИМ должна лежать коррекция факторов риска цереброваскулярных заболеваний: артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии, фибрилляции предсердий и др. Для коррекции этих факторов риска назначается лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

2. Немедикаментозные методы коррекции КН при ХИМ должны включать модификацию образа жизни, а также коррекцию эмоциональных расстройств, нарушений слуха и зрения.

3. Немедикаментозное лечение КН у пациентов, перенесших инсульт, должно включать проведение поведенческой терапии. Когнитивная реабилитационная терапия должна включать компенсационное лечение, модульную или комплексную/мультимодальную реабилитацию.

4. Медикаментозные методы лечения должны включать этиотропную и патогенетическую терапию. Патогенетическая терапия КН при ХИМ и у пациентов, перенесших инсульт, должна включать назначение нейропептида, такого как препарат Целлекс®, который имеет значительную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности, зарекомендовал себя как полимодальный препарат с нейропротективным и нейрорепаративным действием.

5. Необходимо проводить совместные образовательные проекты для врачей разных специальностей по вопросам диагностики и лечения пациентов с ХИМ

6. Учитывая высокую социальную значимость КН, необходимо вести информационную работу с пациентами о важности своевременной профилактики и лечения ХИМ.

7. Необходимо разработать и опубликовать консенсус по возможностям коррекции КН при ХИМ и роли нейропептидных препаратов в терапии ХИМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
- Концевая АВ, Калинина АМ, Иванова ЕС и др. Укрепление общественного здоровья и медицинская профилактика. Руководство для Центров общественного здоровья и медицинской профилактики. Драпкина ОМ, Салагай ОО, редакторы. Москва: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2021. С. 296. [Konceva AV, Kalinina AM, Ivanova ES, et al. *Ukreplenie obshchestvennogo zdorov'ya i meditsinskaya profilaktika. Rukovodstvo dlya Tsentrov obshchestvennogo zdorov'ya i meditsinskoy profilaktiki* [Strengthening public health and medical prevention. Guidelines for Centers for Public Health and Medical Prevention]. Drapkina OM, Salagaj OO, editors. Moscow: FGBU «NMICTPM» Minzdrava Rossii; 2021. P. 296 (In Russ.).]
- Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, et al. Long-Term Cognitive Decline After Stroke: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2022;53(4):1318-27. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035796
- Остроумова ОД. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией. *РМЖ*. 2020;(6):40-4. [Ostroumova OD. Cognitive dysfunction in middle-aged patients with arterial hypertension. *RMJ*. 2020;(6):40-4 (In Russ.).]
- Путилина МВ. Нейропластичность как основа ранней реабилитации пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12-2):64-9. [Putilina MV. Neuroplasticity as a basis for early rehabilitation of stroke patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(12-2):64-9 (In Russ.).]
- Путилина МВ. Иерархия патогенетических механизмов хронической недостаточности мозгового кровообращения и терапевтических стратегий нейропротекции. *Медицинский совет*. 2023;(3):17-23. doi: 10.21518/ms2023-042 [Putilina MV. Hierarchy of pathogenetic mechanisms of chronic cerebrovascular insufficiency and therapeutic strategies for neuroprotection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):17-23. doi: 10.21518/ms2023-042 (In Russ.).]
- Инструкция по применению лекарственного препарата Целлекс®. [Instructions for use of the medicinal product Cellex®].
- Танащян ММ, Домашенко МА, Максимова МЮ. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Нервные болезни*. 2017;(3):36-40. [Tanashyan MM, Domashenko MA, Maksimova MYu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases*. 2017;(3):36-40 (In Russ.).]
- Камчатнов ПР, Абусева БА, Ханмурзаева СБ и др. Результаты оценки эффективности применения препарата Целлекс у пациентов с болезнью мелких сосудов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(1):67-74. doi: 10.17116/jnevro202312301167 [Kamchatnov PR, Abusueva BA, Khanmurzaeva SB, et al. Results of evaluation of the effectiveness of the drug Cellex in patients with small vessel disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(1):67-74. doi: 10.17116/jnevro202312301167 (In Russ.).]
- Бельская ГН. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):117-22. doi: 10.17116/jnevro2021121101117 [Belskaya GN. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):117-22. doi: 10.17116/jnevro2021121101117 (In Russ.).]
- Хасанова ДР, Данилова ТВ, Дёмин ТВ и др. Влияние препарата Целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Медицинский совет*. 2018;(9):14-9. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19 [Khasanova DP, Danilova TV, Demin TV, et al. The effect of Cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(9):14-9. doi: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19 (In Russ.).]
- Абусева БА, Евзельман МА, Камчатнов ПР, Умарова ХЯ. Эффективность применения препарата Целлекс® для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(3):17-23. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23 [Abusueva BA, Evzel'man MA, Kamchatnov PR, Umarova KYu. Efficacy of Cellex in patients with mild cognitive impairment. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2016;6(3):17-23. doi: 10.17650/2222-8721-2016-6-3-17-23 (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.04.2023/31.05.2023/02.06.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья не имела спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует

This article has not been sponsored. There are no conflicts of interest.