

Основные проблемы старения и ограниченные возможности заместительной гормональной терапии у женщин

В.Н.Шишкова✉

ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации. 109240, Россия, Москва, ул. Николаямская, д. 20

В статье рассматриваются вопросы старения в целом и особенности проявления старения у женщин, в частности проявлений менопаузы. Представлены современные взгляды на терапию основных возрастассоциированных заболеваний у женщин в постменопаузе, в том числе когнитивных нарушений. Показана возможность эффективного применения препарата Церебролизин у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: женщины, старение, менопауза, когнитивные нарушения, Церебролизин.

✉Veronika-1306@mail.ru

Для цитирования: Шишкова В.Н. Основные проблемы старения и ограниченные возможности заместительной гормональной терапии у женщин. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 151–158.

The main problems of aging and the limited capacity of hormone replacement therapy in women

V.N.Shishkova✉

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation. 109240, Russian Federation, Moscow, ul. Nikoloyamskaia, d. 20

The article deals with aging in general and the effects of aging in women, particularly menopausal symptoms. Presents modern views on the basic therapy of age-related diseases in postmenopausal women, including cognitive impairment. The possibility of effective use of the drug in women Cerebrolysin.

Key words: women, aging, menopause, cognitive impairment, Cerebrolysin.

✉Veronika-1306@mail.ru

For citation: Shishkova V.N. The main problems of aging and the limited capacity of hormone replacement therapy in women. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 151–158.

Старение населения

Процесс старения населения многих стран мира сегодня не имеет аналогов в истории человечества. Увеличение пропорции пожилых людей (60 лет и старше) сопровождается снижением пропорции молодых людей (в возрасте до 15 лет). Согласно данным доклада «Народонаселение мира – 2007», подготовленного Фондом ООН, к 2050 г. число пожилых людей во всем мире впервые в истории человечества превысит число молодых людей. И это предсказуемый момент, так как человечество шло к этому моменту на протяжении последних 100 лет. Пропорция пожилых людей продолжала расти в течение всего XX в., и эта тенденция продолжится и в XXI в. В 1950 г. пропорция пожилых людей составляла только 8%; в 2000 г. она уже составила 10%; а к 2050 г., по прогнозам, достигнет 21%. Если в 2002 г. число людей, кому за 60, составляло 629 млн, то к 2050 г. эта цифра предположительно вырастет до почти 2 млрд, когда число пожилых людей впервые в истории человечества превысит число детей (0–14 лет). Крупнейшая доля пожилых людей мира – 54%, живут в Азии, Европа идет на 2-м месте (24%), в России сегодня 1/3 населения – это люди старше 50 лет [1].

Темпы прироста пожилого населения

Пожилое население мира в настоящее время ежегодно увеличивается на 2%, что существенно опережает темпы роста населения вообще. Пожилое население, как ожидается, будет продолжать прирастать более высокими темпами по сравнению с другими возрастными группами, по крайней мере, в течение следующих 25 лет. Темпы прироста числа тех, кому за 60, достигнут 2,8% в год в 2025–2030 гг. Такой быстрый рост потребует перспективного экономического и социального регулирования в большинстве стран, включая разработку методов профилактики и лечения многих хронических заболеваний, которые раньше ассоциировались со старением (сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз или деменция, например) и не занимали такой значимой доли в общем бремени заболеваемости и смертности человечества.

Продолжительность жизни в возрасте после 60 лет

Мир претерпел кардинальные улучшения в вопросах долголетия. Среди тех, кто сегодня доживает до 60 лет, мужчины могут рассчитывать прожить еще 17 лет, а женщины – 20 лет. Однако между странами по-прежнему сохраняются большие различия в уровнях смертности. В наименее развитых странах эти показатели опускаются до 15 лет для 60-летних мужчин и до 16 лет – для женщин. В более развитых регионах продолжительность жизни 60-летних составляет 18 лет для мужчин и 23 года – для женщин.

Но, что наиболее интересно, самая быстро растущая возрастная группа в мире является и самой старой – это те, кому за 80. В настоящее время эта группа ежегодно прирастает на 3,8% и составляет 12% от общего числа пожилых людей в мире. К середине столетия 1/5 часть пожилых людей будут в возрасте от 80 лет и старше. Это, конечно, внушает определенный оптимизм относительно тех лечебных и профилактических программ, которые уже внедрены и проводятся во многих странах в течение последних десятилетий [1].

Соотношение между полами

Среди лиц пожилого возраста, безусловно, преобладают женщины, поскольку у них продолжительность жизни значимо больше, чем у мужчин. В настоящее время среди населения в возрасте 60 лет и старше женщин примерно на 70 млн больше, чем мужчин. Среди лиц в возрасте 80 лет и старше их почти в 2 раза больше, чем мужчин, а среди лиц в возрасте 100 лет и старше – в 4–5 раз. Соотношение между мужчинами и женщинами в преклонном возрасте ниже в более развитых регионах (соотношение: 71 мужчина на 100 женщин), нежели в менее развитых регионах (88 мужчин на 100 женщин), поскольку в более развитых регионах между полами имеются большие различия в продолжительности жизни [1].

Здоровье и социальная нагрузка

Здоровье пожилых лиц с возрастом, как правило, ухудшается, и по мере увеличения их численности увеличи-

ваются и потребности в услугах по долгосрочному уходу за престарелыми. Коэффициент поддержки родителей, т.е. соотношение лиц в возрасте 85 лет и старше и лиц в возрасте от 50 до 64 лет, позволяет оценивать масштабы потенциальной поддержки, которую могут оказывать пожилым членам семьи их родственники. В 1950 г. в мире насчитывалось менее 2 человек в возрасте 85 лет и старше на каждые 100 человек в возрасте от 50 до 64 лет. Сейчас этот показатель составляет чуть больше 4:100, а к 2050 г. он, по прогнозам, достигнет 12:100. Это значит, что вероятность того, что нагрузка на людей, которые сами уже перешагнули рубеж среднего возраста, по выполнению дополнительных обязанностей по уходу за своими престарелыми родственниками увеличится ровно в 3 раза [1].

Итак, в результате снижения показателей рождаемости и сохраняющейся тенденции к сокращению показателей смертности среди взрослого населения в большинстве стран мира наблюдается процесс демографического старения.

Старение населения – глобальное явление, которое затронут или затронет каждого мужчину, женщину и ребенка в любой точке мира. Устойчивое увеличение возрастных групп пожилых людей в составе населения стран уже сейчас имеет большое значение и кардинальным образом сказывается во всех областях повседневной человеческой жизни, и так будет и в дальнейшем.

В России доля людей пожилого (60–75 лет) и старческого (75–85 лет) возраста близка к показателям для Западной Европы и США и суммарно составляет около 30 млн, что превышает 20% всего населения страны [1]. Таким образом, мы входим в эпоху долгожителей, когда активность всякого рода – от интеллектуальной, социальной до политической – будет осуществляться в основном лицами, перешагнувшими порог «среднего возраста».

Готовы ли мы к этому? Безусловно, хочется сказать – да, но с пониманием того, что это потребует дополнительных вложений в развитие здравоохранения для создания программ, направленных как на решение вопросов, касающихся текущего состояния здоровья населения среднего возраста и молодежи, так и для подготовки их «здорового потенциала» для осуществления таких широких полномочий в будущем.

Лекарство от проблем старения для женщин

Современная тенденция к старению человечества, с одной стороны, и появление средств, потенциально замедляющих старение, – с другой делает вопрос о профилактике или «лечении» старения весьма актуальным. Список таких средств растет с каждым днем.

Одними из главных претендентов на роль «спасителей от старения» на сегодняшний день являются препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для женщин в постменопаузе. Если верить рекламным слоганам, использующимся сегодня для продвижения препаратов ЗГТ, то эти препараты фактически могут все. Они устраняют сухость и дряблость кожи, повышают ее упругость, благотворно влияют на и волосные фолликулы, замедляют старение, предотвращают развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), остеопороза и даже болезни Альцгеймера. Какова же доля правды в этих утверждениях, или мы часто принимаем желаемое за действительное?

Безусловно, за последние 10–15 лет проведена большая работа по внедрению в сознание и практику гинекологов необходимости, пользы и возможностей использования ЗГТ у женщин в пери- и постменопаузе. Большинство специалистов (из узкого круга), профессионально занимающихся проблемой гормональной коррекции возрастных нарушений в репродуктивной системе, осведомлены об основных принципах ЗГТ: применяемых препаратах, дозах и способах введения, противопоказаниях, необходи-

мом наборе обследований до и во время терапии. Но тотальная настойчивая пропаганда пользы ЗГТ «для всех женщин» имеет и свои отрицательные стороны.

Сегодня многие врачи, не вдаваясь в сложности и тонкости периода, переходного от репродуктивного к постменопаузальному, уже при первых признаках изменения менструального цикла, а иногда и без этих изменений, руководствуясь только возрастом женщины (40–45 лет и старше) рекомендуют начинать ЗГТ с целью профилактики еще не существующих климактерических нарушений. При этом они забывают, что раннее начало ЗГТ автоматически приведет к большей ее продолжительности, а это чревато увеличением риска заболевания раком молочной железы или другими «долгосрочными» осложнениями ЗГТ. Этому же, а также, возможно, и увеличению риска развития рака эндометрия, может способствовать назначение ЗГТ в пременопаузе и при той разновидности перименопаузы, когда имеется относительная гиперэстрогения и введение дополнительных экзогенных эстрогенов, даже в сочетании с прогестагенами, является нежелательным [2].

Жертвы активной агитации сами часто являются на прием к специалисту с желанием или даже требованием назначить им гормональную терапию, так как им уже больше 40–45 лет, или у них стало повышаться артериальное давление (АД), холестерин или сахар в крови, или снизилось либидо, или появились какие-то другие симптомы или ухудшилось самочувствие.

Теперь давайте сделаем паузу и разберемся, что же все-таки является проявлением истинного эстрогенного дефицита, а что – клинической картиной запущенных (недиагностированных или проигнорированных) других соматических заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин и ЗГТ

Возраст 40–45 лет даже для женщин в нашей стране ассоциируется, к сожалению, с ростом таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз и его грозные осложнения – инсульт и инфаркт [3].

И все эти заболевания, как мы видим, могут выявляться у женщин еще до развития менопаузы. Вопрос, который сам возникает как продолжение данной мысли: что из перечисленных болезней является истинным эстрогенодефицитным состоянием? Ответ очевиден. Атеросклероз на сегодняшний день является одной из наиболее серьезных проблем современной медицины, и его клинические проявления, такие как инфаркт, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности [4]. В последние годы интенсивные профилактические и лечебные мероприятия, включая хирургическое лечение, способствовали снижению частоты сердечно-сосудистых атеросклеротических событий у мужчин, однако у женщин эта положительная тенденция не прослеживается. По-видимому, это связано не только с увеличением числа женщин старшего возраста, но и с недостаточной оценкой остроты этой проблемы клиницистами и исследователями [4].

Атеросклероз – это заболевание, которое характеризуется развитием дегенеративных изменений в стенках артерий с последующей окклюзией просвета сосудов и ограничением кровоснабжения жизненно важных органов, таких как сердце, головной мозг, почки, причем развитие может начаться и в детстве. Субклинический (бессимптомный) атеросклероз является наиболее широко распространенной патологией; атеросклеротические поражения артерий выявляются уже у молодых лиц и неуклонно прогрессируют в течение десятилетий, прежде чем приводят к развитию клинических проявлений. Уже в среднем возрасте у лиц без клинических проявлений атеросклероза ча-

Таблица 1. Причины смертности женщин в странах Европейского сообщества (S.Peterson и соавт., 2005)

Причина смерти	Частота, %
ИБС	24
Инсульт	18
Другие ССЗ	15
Рак	
• молочных желез	2
• легких	2
• колоректальный	1
• желудка	9
Другие формы рака	6
Легочные заболевания	6
Травмы и отравления	4
Другое	16

стота выявления атеросклеротических поражений сосудов приближается к 23% [5]. До недавнего времени проблема ССЗ считалась приоритетной только для мужчин, во многом вследствие более позднего их развития у женщин. ССЗ, особенно ИБС, являются основной причиной смертности не только мужчин, но и женщин (табл. 1).

В Европе за последние 40 лет смертность от ИБС среди мужчин в возрасте до 65 лет снизилась примерно на 50%, особенно в остром периоде инфаркта миокарда, за счет эффективного проведения операций по реваскуляризации, активной антигипертензивной терапии, приема статинов и других терапевтических агентов. К сожалению, у женщин положительные сдвиги в структуре смертности от ССЗ не отмечены [6].

В недавно проведенном в Германии крупном исследовании было показано, что врачи разных специальностей недостаточно уделяют внимание оценке факторов риска ССЗ у женщин и, следовательно, не проводят их адекватную терапию [7].

В последние годы во всем мире активно разрабатывается программа по предупреждению ССЗ у женщин. Согласно современным рекомендациям по предупреждению ССЗ необходимо оценивать степень риска фатальных событий в течение последующих 10 лет на основании специально разработанной системы подсчета SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), разработанной Европейским обществом кардиологов на основе данных 12 европейских когортных исследований с участием 93 298 женщин, у которых определяли уровень систолического АД и концентрацию общего холестерина, а также учитывали возраст и статус курения, в 2012 г. к этим факторам добавился еще уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [6]. Подсчет показателя SCORE был произведен отдельно для стран Европы с низким и более высоким исходным риском ССЗ, к которым как раз относится Россия. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов лечение дислипидемии должно осуществляться в зависимости от величины риска, выявленного с помощью показателя SCORE, и лечение статинами показано всем женщинам с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин.

К сожалению, только в последние несколько лет стал подниматься вопрос о существенной роли, которую может играть гинеколог, нередко являющийся единственным врачом, которого женщина посещает в переходный период, в сохранении ее здоровья в длительной перспективе. Гинекологи должны активно участвовать в первичной профилактике ССЗ и быть в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля АД, дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению сердечно-сосудистого риска (табл. 2), и каждый раз в слу-

чае необходимости направлять пациенток на консультацию к кардиологу или терапевту или сами назначать необходимую терапию [2, 6]. Ключевые практические выводы по этому вопросу, разработанные на основе доказательных данных, представлены в практических рекомендациях Российской ассоциации по менопаузе [2].

Все женщины должны быть обследованы гинекологом на наличие факторов риска ИБС, включающих неблагоприятный семейный анамнез, дислипидемию, АГ и курение; дополнительное отрицательное воздействие оказывают ожирение, сахарный диабет, гиподинамия и стресс. При выявлении подобных заболеваний необходимо срочно начинать лечение гипотензивными препаратами, статинами и т.д.

Следует также помнить, что из всех симптомов, включенных в известный всем индекс Куппермана, показанием для назначения ЗГТ являются только горячие приливы и повышенная ночная потливость. В случае их отсутствия все остальные симптомы необязательно связаны с климаксом. Разве не бывает бессонницы, головной боли, головокружений или снижения либидо в 25–35 лет? Несвоевременная, а следовательно, и ненужная в данный момент ЗГТ (эстроген-гестагенная) может вызвать ненужное количество дополнительных осложнений. Следует также помнить, что ЗГТ должна назначаться не тогда, когда к ней нет противопоказаний, а тогда, когда в первую очередь есть показания и отсутствуют противопоказания.

Итак, единственными на сегодняшний день показаниями для препаратов ЗГТ являются лечение ранних климактерических расстройств (выраженных и интенсивных приливов, а также ночной потливости) и профилактика возможных последствий длительного эстрогенного дефицита (постменопаузального остеопороза).

Постменопаузальный остеопороз и ЗГТ

Остеопороз – системное заболевание скелета, для которого характерны снижение минеральной плотности (МПК) и ухудшение качества кости, следствием чего являются ее хрупкость и повышение риска переломов. Долгое время рассматривавшийся как проявление неумолимого старения, сегодня остеопороз находится под пристальным вниманием, включая новые научные программы по выявлению ранних факторов риска и изучение возможностей профилактического патогенетического лечения на ранних стадиях возникновения заболевания, в более молодом возрасте, до наступления менопаузы.

Важно подчеркнуть, что остеопороз протекает бессимптомно до тех пор, пока не случится низкоэнергетический перелом. Остеопороз – самое распространенное заболевание костной ткани: остеопоротические переломы отмечаются у 1/2 всех женщин, находящихся в периоде постменопаузы, а также у мужчин старших возрастных групп. Пациенты, перенесшие один остеопоротический перелом, имеют высокий риск повторных переломов. Чаще всего клиническая картина включает триаду: боли в спине, переломы без значительных травм – низкоэнергетические (обычно позвоночника, бедра, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела плечевой кости) и низкую МПК. Генетические факторы изменения костной массы составляют до 60–80%, несмотря на тот факт, что МПК у взрослых отражает степень приобретения ее в процессе роста (т.е. пик костной массы) [8]. Максимальный прирост МПК происходит в возрасте от 12 до 20 лет, когда максимально проявляются генетические особенности, гормональные эффекты, влияние окружающей среды, их взаимодействие приводит к повышению линейного роста и стимулированию формирования основной костной массы. Любое расстройство, которое изменяет или нарушает формирование кости, повышает резорбцию кости или изменяет последовательности гормональных влияний в

Таблица 2. Факторы риска развития атеросклероза

Возраст	Мужчины старше 40 лет, женщины старше 50 лет и с ранней менопаузой
Курение	Вне зависимости от количества
АГ	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов
Сахарный диабет типа 2	Глюкоза натощак более 6,0 ммоль/л (110 мг/дл)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность)	Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет
Семейная гиперлипидемия по данным анамнеза	IIa, IIb и III типы дислипидемии
Абдоминальное ожирение	Объем талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см или индекс массы тела 30 кг/м^2 и более
Хроническое заболевание почек*	Хроническая почечная недостаточность со снижением СКФ < 60 мл/мин или гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, пиелонефрит, структурные патологии почек**

*Риск развития ИБС в 2–4 раза выше при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²; в 4–10 раз выше – при СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²; в 10–50 раз выше – при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или при применении гемодиализа [50]. **Пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² следует рассматривать как здоровых при отсутствии следующих заболеваний почек: персистирующая протеинурия или гематурия (или и то, и другое), микроальбуминурия у пациентов с диабетом, структурные заболевания почек, такие как поликистозная болезнь почек у взрослых или рефлюксная нефропатия.

течение этого периода (например, нервная анорексия, дефицит гормона роста, задержка полового созревания, аменорея), приводит к снижению пика костной массы и, предположительно, к более высокому риску остеопороза. К пятому десятилетию жизни процесс потери МПК неумолимо начинается у мужчин и женщин, когда процессы костной резорбции опережают формирование костной ткани. Состояния, которые ускоряют активацию остеокластов, такие как менопауза, андропауза, гипогонадизм, терапия глюкокортикоидами или длительная иммобилизация, могут способствовать дальнейшему повышению риска переломов. Кроме того, снижение функции остеобластов в конце жизни дополнительно увеличивает разрыв между процессами костного формирования и резорбции [8].

В течение долгого времени препаратами выбора при развитии постменопаузального остеопороза были эстрогены, так как ЗГТ не только предотвращает потери костной массы у женщин в постменопаузе, но и увеличивает ее у 95% пациенток. Законченное в 2002 г. длительное проспективное исследование подтвердило, что использование эстрогенов снижает риск переломов бедра и позвонков (клинических) на 34%, других переломов, связанных с остеопорозом, – на 24% [9]. Эффект наиболее выражен, если ЗГТ начинается как можно раньше после наступления менопаузы. Однако прием эстрогенов может сопровождаться увеличением массы тела и повышением АД, а входящий в состав ЗГТ прогестин в отдельных случаях может вызывать раздражительность и перепады настроения, что требует уменьшения его дозы. У пожилых лиц возрастает риск развития ССЗ и рака молочной железы. Так, в плацебо-контролируемом исследовании WHI (Women's Health Initiative), в котором участвовали 16 600 постменопаузальных женщин в возрасте 50–79 лет, получавших ежедневно эстрогены либо эстроген-гестагенную терапию более 5 лет (дизайн исследования предусматривал продолжительность 8,5 года, но оно было остановлено преждевременно), показано отрицательное влияние длительно проводимой ЗГТ на разные системы организма: на 29% увеличивался риск ИБС, на 41% – риск инсульта, на 26% – риск рака молочной железы (особенно между 4 и 5-м годом профилактики), на 47% – риск тромбозов, также не было выявлено положительного влияния на болезнь Альцгеймера [9]. Все изложенное позволило Российской ассоциации по остеопорозу, основываясь на международном опыте, рекомендовать использование ЗГТ для профилактики остеопороза только у женщин с выраженным климактерическим синдромом, при этом вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается индивидуально для каждой пациентки в зависимости от противопоказаний и возможного риска осложнений [10].

Вопросы возрастных когнитивных нарушений: какие ССЗ чаще всего ассоциируются с развитием когнитивных нарушений

Следующий аспект старения – снижение когнитивной функции. Попробуем уточнить его причины и установить связь с уровнем эстрогенов. Из всех заболеваний сердечно-сосудистой системы именно АГ у мужчин и женщин наиболее тесно связана с развитием когнитивных нарушений (КН) [11]. Эпидемиологические исследования неоспоримо доказывают, что АГ – один из наиболее значимых факторов риска когнитивного снижения. Тем не менее зависимость когнитивных функций от уровня АД неоднозначна и носит нелинейный U-образный характер: к развитию деменции предрасполагает как высокий уровень АД, так и излишне низкий, особенно на фоне гипотензивной терапии [12]. По-видимому, наиболее важное значение для последующего развития деменции имеет уровень АД в середине жизни человека (примерно с 35 до 55-летнего возраста), другими словами, у женщин эти нарушения могут начать формироваться задолго до развития менопаузы [13].

Патогенетически связь АГ с КН опосредована одновременным повреждением мозговых артерий (ускоренное развитие атеросклероза на фоне повышенного АД), так и мелких мозговых артерий (липогиалиноз), что приводит к уменьшению просвета сосудов, снижению их эластичности, реактивности и снижению мозгового кровообращения. С диффузным поражением системы мелких мозговых артерий, питающих глубинные отделы мозга, связаны распространенные изменения перивентрикулярного и субкортикального белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), что в отечественной практике традиционно рассматривается в рамках диагноза хронической ишемии мозга (или дисциркуляторной энцефалопатии). Кроме того, гипоперфузия (снижение кровоснабжения) мозга может быть пусковым механизмом нарушения обмена амилоида и способствовать его накоплению в мозге, что может у генетически предрасположенных лиц запускать дегенеративный процесс, характерный для болезни Альцгеймера. Показано, что АГ может быть фактором риска как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера или их комбинации (смешанной деменции) независимо от пола [14].

Следующими ССЗ в рейтинге по частоте развития КН у женщин и мужчин являются такие болезни, как ИБС, мерцательная аритмия и сердечная недостаточность. Причем повышение риска развития КН при этих заболеваниях может быть связано не только с ишемическим повреждением мозга, но и с болезнью Альцгеймера, эта связь сохраняет статистическую значимость даже при учете других общих факторов риска (таких как возраст, АГ или сахарный диабет) [14].

В ряде исследований было показано, что пациенты с мерцательной аритмией при прочих равных условиях хуже выполняют нейропсихологические тесты на память, мышление, зрительно-пространственные функции, чем лица с нормальным сердечным ритмом. Более того, наличие мерцательной аритмии связано с более частым развитием именно деменции. Например, по данным Роттердамского исследования, сосудистая деменция и болезнь Альцгеймера у пациентов с мерцательной аритмией развиваются в 2 раза чаще, чем в среднем по популяции, а наличие мерцательной аритмии у пациентов с умеренными КН увеличивает риск быстрой прогрессии до деменции. Развитие КН при мерцательной аритмии может объясняться снижением сердечного выброса и мозгового кровотока, а также повышенным риском тромбоэмболии. Показано, что даже кратковременная задержка или остановка кровообращения в результате тяжелого нарушения ритма при мерцательной аритмии может запускать или ускорять патологические процессы в головном мозге, связанные с развитием болезни Альцгеймера, в частности способствовать отложению амилоида [15].

Тесная связь существует также между когнитивным снижением и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Даже при учете всех дополнительных факторов (возраст, АГ, предшествовавшие цереброваскулярные заболевания) оценка по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) у пациентов с ХСН была в среднем на 1 балл ниже, чем у пожилых лиц с заболеваниями сердца, не имевших сердечной недостаточности [16]. Показано, что пациенты с более тяжелой ХСН хуже выполняют тесты на внимание и регуляторные функции, чем пациенты с более легкой степенью ХСН. У лиц с наиболее тяжелой ХСН, ожидавших пересадки сердца, разница по MMSE достигала 2 баллов, тогда как после успешной трансплантации отмечен существенный регресс КН [17]. КН обычно ярко выявляются, если фракция выброса левого желудочка становится ниже 30%. Было показано, что в длительной (9-летней) перспективе ХСН ассоциирована с 80% повышением риска деменции (в целом) и болезни Альцгеймера (в частности). О связи между когнитивными функциями с ХСН свидетельствует также тот факт, что среди пациентов с когнитивным расстройством чаще обнаруживается сердечная недостаточность, чем среди когнитивно сохранных лиц. Так, в одном из исследований показано, что среди лиц, имевших оценку по MMSE менее 24 баллов, ХСН была выявлена более чем в 20% случаев, тогда как при более высоком уровне когнитивных функций – менее чем в 5% случаев [18]. Даже субклинически протекающая дисфункция миокарда (систолическая или диастолическая) связана с КН.

Особенно высок риск КН при сочетании ХСН с АГ, при этом страдают как общее состояние когнитивных функций, так и отдельные когнитивные функции: память, внимание, регуляторные процессы [15]. Это указывает на ключевую роль снижения мозгового кровотока в развитии когнитивного снижения. Данное положение подтверждает также корреляция между КН и показателем фракции выброса левого желудочка [19]. Важными факторами, способствующими ишемическому повреждению мозга у пациентов с ХСН, могут быть снижение реактивности сосудов головного мозга, нейрогуморальные нарушения, тромбоэмболия, избыточное снижение АД в связи с применением гипотензивных средств [20]. Наиболее выраженная форма дисфункции головного мозга, развивающаяся у пациентов с тяжелой ХСН, – кардиальная энцефалопатия.

Механизм развития кардиальной энцефалопатии может быть связан со снижением диастолической функции сердца, ведущим к повышению давления в венозной системе, и задержкой жидкости в организме, что может приводить к переполнению интракраниальных венозных синусов и

ярменных вен, итогом чего могут быть нарушение абсорбции цереброспинальной жидкости и ее накопление в субарахноидальном пространстве, мозговых цистернах (наружная гидроцефалия) и иногда в мозговых желудочках (внутренняя гидроцефалия). В свою очередь, это нарушает перфузию головного мозга, чему также способствует снижение сердечного выброса. Дополнительным фактором может быть гипоксия, вызванная нарушением кровообращения в малом круге. Состояние больных может быстро улучшаться после люмбальной пункции с выведением цереброспинальной жидкости. Однако стойкое улучшение неврологических функций возможно лишь при адекватной коррекции ХСН с помощью фармакологических средств или других методов (например, пересадки сердца) [14].

Важно понимать, что у пациентов обоего пола с ССЗ на самых ранних этапах развития нарушения кровообращения в головном мозге, даже у лиц молодого и среднего возраста, практически всегда отмечаются когнитивные расстройства разной степени выраженности, которые прогрессируют до развития сосудистой деменции в более зрелом возрасте [21]. Так, по данным лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний Научного центра неврологии, где изучали состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с недавней и «неосложненной» АГ 1–2-й степени повышения АД (без перенесенных инсультов, микроинсультов, инфарктов, атеросклеротического сужения магистральных сосудов более 30%, аритмии, сахарного диабета), у 74% обследованных были выявлены умеренные или легкие КН [22].

Таким образом, пациентка с возможными начальными стадиями КН – это пациентка с неосложненной АГ 1–2-й степени в возрасте менее 40 лет. Следует подчеркнуть, что в этот момент у женщины уровень эстрогенов достаточный и нет его дефицита, а следовательно, и терапия должна быть иной. Понятно, что в такой клинической ситуации вовремя начата патогенетическая – антигипертензивная терапия может предотвратить дальнейшее прогрессирование КН, однако уже имеющиеся повреждения в центральной нервной системе (ЦНС) не ликвидирует. Важным моментом является тот факт, что терапия препаратами, снижающими АД, уровень холестерина, уровень сахара, нормализующими коагуляцию, – необходимое условие правильного пожизненного ведения больных с подобными нарушениями, однако ни для одного из ряда данных лекарственных средств нет данных о влиянии на тяжесть или предотвращение собственноразвития деменции [22, 23]. А что может повлиять на функциональное состояние головного мозга у пациентов с ССЗ?

Как происходит поддержание активного здорового состояния ЦНС

Вопрос регуляции и гомеостаза в ЦНС изучен достаточно подробно. Развитие мозга, формирование его структур и организация разных форм поведения находятся под постоянным контролем регуляторных факторов. Важную роль в поддержании и регуляции функциональной целостности нервной системы играют нейротрофические факторы (НТФ), или нейротрофины [24, 25]. За исследовательскую работу, посвященную изучению законов работы нервных клеток ЦНС, и открытие фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) ученые Рита Леви Молбаччини и Стэнли Коэн получили Нобелевскую премию. В дальнейших исследованиях были обнаружены и другие НТФ и ростовые факторы нервной ткани: НТФ мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), глиальный НТФ (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF) и др. [24, 25].

НТФ относятся к физиологически активным полипептидам, их способность влиять на рост и дифференцировку нервных клеток, а также стимулировать синтез других физиологически активных веществ лежит в основе регуляции развивающегося мозга, а также определяет адаптивную

роль НТФ в формировании пластичности зрелого мозга. Не менее значимой является их роль в предотвращении гибели нейронов, вызываемой различными причинами. Кстати, одной из таких причин гибели может быть и «бездействие» нервных клеток. Наш головной мозг так устроен, что он живет, пока функционирует, т.е. пока активно работает и выполняет множество функций. В отличие от человека, который придумал поговорку «работа не волк, в лес не убежит», наш мозг без работы начинает чувствовать себя плохо, так как только в условиях нормального функционирования, т.е. осуществления нейросинаптической передачи, аксонального тока, внутриядерного и внутрицитозольного синтеза РНК-белков и внутримитохондриального синтеза энергии, он может поддерживать свою структурную целостность. А при прекращении этих активных процессов нервные клетки начинают подвергаться медленной атрофии и деструкции. Самое страшное, что для нервной ткани при ее бездействии эволюционно запрограммирована активация внутриядерных генов-киллеров, запускающих программы самоуничтожения [25]. Этим фактом отчасти объясняется феномен долгожительства людей, ведущих активный образ жизни, имеющих постоянные интеллектуальные нагрузки и высокую социальную активность. НТФ позволяют и помогают таким людям активно поддерживать целостность головного мозга, обновляя белки отдельных органелл, сами органеллы и, конечно, целые нервные клетки. При неврологических нарушениях НТФ также активизируют защитные резервы организма для восстановления головного мозга [24, 25].

Однако до сих пор, к сожалению, даже среди профессионалов распространено мнение, что «нервные клетки не восстанавливаются». В действительности же нейроны обладают способностью к регенерации, что лежит в основе механизма восстановления утраченных функций после повреждения головного мозга. Противоположные по своей сути явлениям некроза и апоптоза, в головном мозге были открыты и исследованы механизмы **нейропластичности** [24–27].

Концепция нейропластичности имеет ключевое значение в неврологии для понимания закономерностей формирования патологического процесса в нейронах, динамики и прогноза восстановления утраченных функций, а также рационализации проводимой терапии.

Нейропластичность – способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные изменения адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки. Согласно современным представлениям, нейропластичность – это способность нейронов изменять свои функции, химический профиль (количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров) или структуру. Значимость упомянутых явлений чрезвычайно велика, поскольку они впервые позволили опровергнуть устоявшуюся догму, утверждающую, будто человеческие нейроны не могут регенерировать. Нейропластичность может реализовываться на разных уровнях, например молекулярном, синаптическом, нейрональном, а также на уровне модуля (локальная нейронная сеть) и мультимодульном уровне (отдел мозга или мозг в целом) [25].

Установлено, что механизм гибели нейронов в значительной степени зависит не столько от абсолютного количества нейротоксических веществ, сколько от дефицита нейротрофических влияний. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты повреждения является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. В условиях ишемии НТФ (в частности, NGF и BDNF) оказывают влияние и на выживаемость нейронов, и на состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза и, наоборот, снижение количества НТФ способствует некрозу (*гибель в результате патологических процессов*) нервных клеток и ускоряет процессы апоптоза (*естественная программи-*

руемая гибель клетки) [25]. Все это обуславливает применение при разных повреждениях ЦНС препаратов с выраженными нейротрофическими свойствами.

Какие препараты обладают нейротрофическим действием?

Церебролизин – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейрон-специфической нейротрофической активностью, аналогичной действию собственных НТФ [25–27]. Высокая эффективность Церебролизина обеспечивается динамическим улучшением процессов [28–36]:

- нейропротекции (за счет активации механизмов защиты от повреждения);
- нейропластичности (за счет стимуляции роста аксонов, синаптогенеза, ангиогенеза, реорганизации функциональных зон мозга);
- нейрогенеза (за счет стимуляции роста нейронов и клеточек глии из стволовых клеток);
- нейротрофической регуляции, которая обеспечивает координацию и поддержание данных процессов на оптимальном уровне.

Церебролизин представляет собой комплекс биологически активных олигопептидов (20–25%) и аминокислот (75–80%), полученных из головного мозга свиньи. Современные технологии производства также позволяют сохранить в составе препарата макроэлементы, эссенциальные микроэлементы. Благодаря современным методам идентификации веществ (иммунологические методы с применением антител, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия) было продемонстрировано, что в Церебролизине содержатся более 100 биологически активных олигопептидов, которые обладают структурным сходством со следующими НТФ: цилиарный НТФ, GDNF, инсулиноподобные факторы роста-1 и 2 [37], NGF [38]. В результате комплексного анализа состава препарата также были обнаружены пептидные фрагменты энкефалинов, нейропептида VF, орексина и галанина [38, 39].

Помимо нейропептидов в Церебролизине выделяют активную фракцию аминокислот, обладающую суммарным полифункциональным действием. Препарат строго стандартизирован по концентрации аминокислот в 1 мл препарата. Первоначально считалось, что эти аминокислоты несут только общетрофическую нагрузку, представляя собой материал для построения белков. Сейчас получены новые знания о нейропротективных и регенераторных свойствах отдельных аминокислот, входящих в состав Церебролизина. Так, гистидин предотвращает апоптоз нейронов, обладает иммуномодулирующими свойствами; метионин обеспечивает антиоксидантную нейропротекцию; лизин участвует в формировании коллагена и восстановлении тканей, ингибирует эксайтотоксичность [40]. Свой вклад в активацию процессов нейропротекции и нейрогенеза также вносят микро- и макроэлементы, содержащиеся в препарате. Макроэлементы представлены натрием, калием, фосфором, кальцием, магнием; эссенциальные микроэлементы – цинком, кобальтом, селеном, марганцем, литием. Данные элементы находятся в препарате в виде комплексов с лигандами, аналогичными естественным транспортерам, поэтому они легче проникают через гематоэнцефалический барьер и усваиваются нейронами [41, 42]. Механизм действия Церебролизина связан со способностью активировать эндогенные защитные механизмы, которые включают 4 основных составляющих: нейротрофичность, нейропротекция, нейропластичность, нейрогенез [43, 44].

Нейротрофичность – естественный биологический процесс, с помощью которого в клетке непрерывно поддерживаются правильная экспрессия ДНК и нормальный фенотип. Нейротрофическая регуляция обеспечивает координацию процессов нейропротекции, нейропластич-

ности и нейрогенеза на оптимальном уровне. Нейротрофическая регуляция осуществляется с помощью НТФ, сигнальных молекул ЦНС. В недавних исследованиях на трансгенных животных с моделируемой болезнью Альцгеймера была продемонстрирована способность Церебролизина модулировать соотношение про- и зрелых собственных нейтрофинов, что прямо свидетельствует о нейротрофической регуляции [44]. Существуют данные о том, что препарат способен увеличивать связывание BDNF к TrkB-рецепторам (увеличивая тем самым сигналы «выживания»), а также увеличивать содержание BDNF в сыворотке крови больных после черепно-мозговой травмы и пациентов с постинсультной афазией [45, 46].

Нейропротекция подразумевает сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов и кратковременных эндогенных нейробиологических процессов. Эндогенная нейропротекция включает в себя два вида механизмов – абсолютные и относительные. Абсолютные механизмы всегда активируют экспрессию ДНК, после чего происходит индукция синтеза белка. Относительные механизмы осуществляют нейропротекцию за счет влияния на предварительно экспрессированные белки клеточной мембраны, цитозоля и органелл [25]. Абсолютные механизмы контролируются в основном НТФ и нейротрофоподобными молекулами, в то время как относительные механизмы связаны главным образом с использованием блокаторов ионных каналов, агонистов и антагонистов специфических рецепторов, антиоксидантов, хелаторов различных металлов и ряда других средств [36]. Нейропротективная стратегия Церебролизина связана прежде всего с активацией биологически активными олигопептидами абсолютных механизмов, однако находящиеся в препарате аминокислоты, макроэлементы, микроэлементы также вносят свой вклад в активацию относительных механизмов нейропротекции. Нейропротективное действие Церебролизина проявляется в снижении эксайтотоксичности, ингибировании образования свободных радикалов, подавлении воспалительного ответа, уменьшении отека и торможении процессов апоптоза и некроза [43–46].

Нейропластичность – способность мозга структурно и функционально изменяться в ответ на стимулы окружающей среды, такие как обучение, новый опыт или повреждение [25]. Нейротрофины, такие как NGF, оказывают решающее влияние на пластичность, являются важными стимулами морфологических изменений архитектуры и формирования новых синаптических связей [25, 42]. Данные исследования свидетельствуют о том, что Церебролизин способен модулировать образование нейрональных соединений в мозге, способствовать восстановлению поврежденных отростков нейронов и увеличивать плотность синапсов, поддерживая тем самым способность мозга адаптироваться к изменениям среды.

Нейрогенез – процесс формирования из стволовых нейрональных клеток новых клеток нервной ткани: нейронов, астроцитов, олигодендроцитов. В узком смысле нейрогенез обозначает образование новых нейронов. Показано, что даже во взрослом организме образуются новые нейроны из нейрональных прогениторных (стволовых) клеток – нейробласты, которые способны к самообновлению и являются мультипотентными (из них могут образовываться как нейроны, так и астроциты, и олигодендроциты). Образование новых нейронов происходит преимущественно в двух участках головного мозга: субвентрикулярной зоне, выстилающей боковые желудочки мозга, откуда нейробласты мигрируют в обонятельную луковицу по ростральному пути, и в субгранулярной зоне, являющейся частью зубчатой извилины гиппокампа [42]. Исследования подтверждают, что Церебролизин способен стимулировать нейрогенез и миграцию вновь образующихся нейро-

нов в субвентрикулярной и субгранулярной зоне как у здоровых животных, так и на моделях патологии [47–49].

Надежный профиль безопасности, возможность длительного применения для пациентов всех возрастных групп выгодно отличает данный препарат от других ноотропных средств. Помимо этого необходимо подчеркнуть, что Церебролизин получается на основе технологии, гарантирующей отсутствие возможности переноса «прионовых болезней».

Проведенные клинические исследования эффективности Церебролизина в лечении разных форм деменции установили статистически достоверную эффективность данной терапии. Было показано, что Церебролизин повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге (мышление), улучшает умственную активность, память, внимание, стабилизирует эмоциональный фон, способствует регрессу двигательных и экстрапирамидных расстройств [28–36]. В 2013 г. научной общественности был представлен Кохрановский обзор по сосудистой деменции [31]. Результаты испытаний продемонстрировали положительное воздействие Церебролизина на когнитивную и общую сферы деятельности у пациентов пожилого возраста с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени выраженности. Метаанализ 6 исследований выявил преимущество Церебролизина во влиянии на общие когнитивные функции, определенные по MMSE и когнитивной подшкале оценочной шкалы нарушений при болезни Альцгеймера (ADAS-cog+). Улучшался также общий клинический статус пациентов, выраженный в соответствующих величинах. В 2007 г. был опубликован метаанализ, показавший эффективность препарата Церебролизин в лечении болезни Альцгеймера. Введение Церебролизина в течение 4 нед (по 30 мл Церебролизина в сутки 5 последовательных дней каждой недели) приводило к достоверному улучшению общеклинического состояния [32].

Таким образом, Церебролизин эффективно влияет на уровень общего функционирования, активности в повседневной жизни и, конечно, на улучшение когнитивных функций как у мужчин, так и у женщин. Рекомендуются курс лечения Церебролизином для снижения КН на фоне сердечно-сосудистой патологии: от 5 мл внутримышечно или от 10 мл внутривенно ежедневно в течение 15 дней или 5 дней в неделю на протяжении 3 нед.

Заключение

Следует подчеркнуть, что, несмотря на широкомасштабную рекламную активность, в настоящее время длительную ЗГТ в постменопаузе получают менее 10% женщин во всем мире. Несмотря на 40-летнюю историю использования и большое количество исследований, в проблеме ЗГТ остается много спорного и нерешенного. Как это ни парадоксально, но представители различных клинических школ по-разному отвечают даже на такие базисные вопросы, как: «Когда начинать ЗГТ?», «Как долго продолжать ЗГТ?». Врачи также отличаются большим или меньшим консерватизмом в вопросе об относительных противопоказаниях к такому лечению. В любом случае решение о проведении ЗГТ – это совместное решение пациентки и врача, причем врачу необходимо не только оценить показания, противопоказания к ЗГТ, но и предоставить женщине всю необходимую для принятия решения информацию. В частности, пациентка должна знать о том, что планируемое лечение эффективно только в отношении психовегетативных проявлений дефицита эстрогенов и в профилактике остеопороза. В то же время протективный эффект в отношении болезни Альцгеймера или рака толстого кишечника нельзя считать доказанным, а вопрос о степени риска рака молочной железы и эндометрия остается открытым.

Врач также должен предоставить пациентке достоверную информацию о том, имеет ли она точно повышенный

риск осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов, а также обязательно оценить риск развития и смерти от ИБС или инсульта при наличии у женщины дислипидемии или сахарного диабета при наличии ожирения. В случае выявления высокого риска ССЗ пациентке необходимо рекомендовать консультацию кардиолога или терапевта и только после этого решать вопрос о приемлемости ЗГТ.

Назначение препарата нейротрофического и нейропротективного действия, такого как Церебролизин, эффективно улучшает состояние когнитивных функций. Церебролизин доказанно повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге (мышление), улучшает умственную активность, память, внимание, стабилизирует эмоциональный фон.

Литература/References

- World Population Ageing. United Nations publication 2009; Sales No. E.10.XIII.5
- Практические рекомендации. Ведение женщин в пери- и постменопаузе. Москва 2010. Под ред. В.П.Сметник, Л.М.Ильина. Ярославль: Литера, 2010; с. 222. / *Prakticheskie rekomendatsii. Vedenie zhenshchin v peri- i postmenopauze. Moskva 2010. Pod red. V.P.Smetnik, L.M.Ilnina. Yaroslavl: Litera, 2010; s. 222. [in Russian]*
- Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Проблемы репродукции. 2008; 5: 79–87. / *Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E. i dr. Vedenie zhenshchin s serdечно-sosudistym riskom v peri- i postmenopauze: konsensus rossijskikh kardiologov i ginekologov. Problemy reprodukcii. 2008; 5: 79–87. [in Russian]*
- Salomon JA, Wang H, Freeman MK et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380: 2144–62.
- Masson M, Siniaowski D, Krauss J, Cagide A. Clinical Applicability of the Framingham 30-Year Risk Score. Usefulness in Cardiovascular Risk Stratification and the Diagnosis of Carotid Atherosclerotic Plaque. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (4): 305–11.
- Sturdee DW, Pines A on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–20.
- Physicians' perception of guideline-recommended low-density lipoprotein target values: characteristics of misclassified patients). *European Heart J* 2010. doi:10.1093/eurheartj/ehq026
- Brown S, Rosen CJ. Osteoporosis. *Med Clin North Am* 2003; 87: 1039–63.
- Roussow JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen + progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. Л.И.Беневоленской, О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / *Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. L.I.Benevolenskoi, O.M.Lesniak. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]*
- Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907–14.
- Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *Human Hypertension* 2009; 23: 86–96.
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* 2003; 2: 89–98.
- Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: Медпресс-информ, 2008. / *Shtul'man D.R., Levin O.S. Nevrologia. Spravochnik prakticheskogo vracha. M.: Medpress-inform, 2008. [in Russian]*
- Trojano I, Incalzi RA, Acaforo D et al. Cognitive Impairment: a key feature of congestive heart failure in the elderly. *J Neurol* 2003; 250: 1456–63.
- Jefferson A, Benjamin E. Cardiovascular disease, cognitive decline and dementia. Vascular cognitive impairment in clinical practice. Eds. L.Wahlung, T.Erkinjuntti, S.Gauthier. Cambridge, 2009; p. 166–77.
- Cacciatore F, Abete P, Ferrara N et al. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. *Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1343–8.
- Pullicino PM, Hart J. Cognitive Impairment in congestive heart failure. *Neurology* 2001; 57: 1945–6.
- Gorkin L, Norvell NK, Rosen RC et al. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial quality of life substudy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1069–73.
- Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 407–13.
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. / *Zakharov V.V., Iakhno N.N. Kognitivnye rasstroystva v pozhilom i starcheskom vozraste. Metodicheskoe posobie dlia vrachei. M., 2005. [in Russian]*
- Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещинин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2009. / *Suslina Z.A., Varakin Yu.A., Vereshchinin N.V. Sosudistye zabolevaniia golovnogo mozga. Epidemiologiia. Osnovy profilaktiki. M.: MEDpress-inform, 2009. [in Russian]*
- Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2002; с. 85. / *Damulin I.V. Bolezni' Al'tsgeimera i sosudistai'a dementsiia. Pod red. N.N.Iakhno. M., 2002; s. 85. [in Russian]*
- Инсульт. Руководство. Под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. М.: МИА, 2014. / *Insul't. Rukovodstvo. Pod red. L.V.Stakhovskoi, S.V.Kotova. M.: MIA, 2014. [in Russian]*
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. Успехи физиолог. наук. 2005; 36 (2): 1–25. / *Gomazkov O.A. Neirotroficheskie i rostovye faktory mozga: regulatoriinaia spetsifika i terapevticheskii potentsial. Uspekhi fiziolog. nauk. 2005; 36 (2): 1–25. [in Russian]*
- Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при cerebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh. М.: МЕДпресс-информ, 2013. / *Gusev E.I., Bogolepova A.N. Kognitivnye narusheniia pri tserobrovaskulyarnykh zabolevaniyakh. M.: MEDpress-inform, 2013. [in Russian]*
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. / *Gusev E.I., Skvortsova V.I. Ishemiia golovnogo mozga. M.: Meditsina, 2001. [in Russian]*
- Heiss WD et al. Cerebrolysin in Patients with acute Ischemic Stroke in Asia results of a double-blind, placebo controlled randomized trial. *Stroke* 2012; 43 (3): 631–6.
- Гусев Е.И., Гехт А.Б. и др. Клинические и фармакоэкономические особенности применения Церебролизина в восстановительном лечении ишемического инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2007; 107 (10): 26–33. / *Gusev E.I., Gekht A.B. i dr. Klinicheskie i farmakoekonomicheskie osobennosti primeneniia Tserebrolizina v vosstanovitel'nom lechenii ishemicheskogo insul'ta. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2007; 107 (10): 26–33. [in Russian]*
- Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; p. 1–9. [in Russian]
- Chen N et al. Cerebrolysin for vascular dementia (Review), *The Cochrane Collaboration*, 2013.
- Wei Z, He Q, Wang B, Chen H. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2007; 114 (5 Suppl.): 629–34.
- Alvarez XA, Sampedro C, Figueroa J et al. Reductions in qEEG slowing over one year and after treatment with Cerebrolysin in patients with moderate-sever traumatic brain injury. *J Neural Transm* 2008; 115 (Suppl.): 683–92.
- Wang M et al. The effect observation of head injury treated with Cerebrolysin. *J Xi'an Med University* 1998; 19 (4).
- Калын Я.Б., Сафарова Т.П. и др. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 114 (6): 20–9. / *Kalyn Ia.B., Safarova T.P. i dr. Sravnitel'naia effektivnost' i bezopasnost' antidepressivnoi mono- i mul'timodal'noi terapii u pozhilykh bol'nykh depressiei. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 114 (6): 20–9. [in Russian]*
- Chen H et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging* 2007; 28 (8): 1148–62.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 3 (Вып. 2): 43–50. / *Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gogoleva I.V. Mekhanizmy neirotroficheskogo i neiroprotektornogo deistviia preparata tserebrolizina pri ishemii golovnogo mozga. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2014; 3 (Vyp. 2): 43–50. [in Russian]*
- Громова О.А., Третьяков В.Е., Мошковский С.А. и др. Олигипептидная мембранная фракция церебролизина (перевод). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2006; 106 (7): 68–70. / *Gromova O.A., Tret'akov V.E., Moshkovskii S.A. i dr. Oligipeptidnaia membrannaia fraktsiia tserebrolizina (perevod). Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2006; 106 (7): 68–70. [in Russian]*
- Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе Церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот. Трудный пациент. 2010; 8 (4): 25–31. / *Gromova O.A. i dr. Molekuliarnye mekhanizmy vozdeistviia aminokislot v sostave Tserebrolizina na neyrottransmissiu. Neirotroficheskie i neiroprotektivnye efekty aminokislot. Trudnyi patsient. 2010; 8 (4): 25–31. [in Russian]*
- Громова О.А., Кудрин А.В. Новые грани молекулярной фармакологии нейротрофиков природного происхождения. Микроэлементы как компонент нейротрофиков лигандов (обзор). Междунар. мед. журн. 2001; 4: 441–5. / *Gromova O.A., Kudrin A.V. Novye grani molekuliarnoi farmakologii neirotrofikov prirodno proiskhozhdeniia. Mikroelementy kak komponent neiroprotektornykh ligandov (obzor). Mezhdunar. med. zhurn. 2001; 4: 441–5. [in Russian]*
- Громова О.А., Красных Л.М., Гусев Е.И., Никонов А.А. Витаминная активность церебролизина. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2005; 5: 59–61. / *Gromova O.A., Krasnykh L.M., Gusev E.I., Nikonov A.A. Vitaminnaia aktivnost' tserebrolizina. Zhurn. nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova. 2005; 5: 59–61. [in Russian]*
- Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med* 2012; 16 (12): 2861–71.
- Masliah E, D'Tez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012; 48 (Suppl. A): 3–24. doi: 10.1358/dot.2012.48(SupplA).1739716.
- Ubhi K, Rockenstein E, Vazquez-Roque R et al. Cerebrolysin Modulates Pronerve Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci Res* 2013; 91: 167–77.
- Hampson DR, Windisch M, Baskys A. Increased binding of BDNF to TrkB induced by the antidepressive drug Cerebrolysin. *Soc Neurosci* 1997; 23: 1896.
- Ma DK, Bonaguidi MA, Ming GL, Song H. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Res* 2009; 19: 672–82.
- Rockenstein E et al. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 265–83.
- Zhang Y et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *J Neurosurg* 2013; 118: 1343–55.
- Zhang C, Chopp M et al. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. *J Neurosci Res* 2010; 88: 3275–81.
- Schiffman EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85–97.