

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕЙРОМЕТАБОЛИЗМА

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из важнейших проблем современной неврологии. Возрастающая распространенность, высокая смертность, глубокая инвалидизация больных с весьма ограниченными перспективами восстановления нарушенных функций и трудоспособности при мозговых инсультах определяют медицинский и социальный характер последствий и необходимость разработки эффективной комплексной системы реабилитации таких пациентов.

3–4 октября 2013 года в Севастополе состоялась III Международная научно-практическая конференция «Клиническая кардионеврология», в рамках которой рассматривались важнейшие вопросы современной диагностики, неотложной помощи и нейрореабилитации при мозговых инсультах.

С докладом «Старение как фактор риска развития цереброваскулярной патологии» выступила руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева» член-корреспондент НАМН Украины профессор Кузнецова Светлана Михайловна.

Инсульт относится к высокоинвалидирующим заболеваниям, что определяет медико-социальную актуальность проблемы реабилитации пациентов с данной патологией. Известно, что одним из важных факторов риска развития и тяжести течения инсульта является возраст. Это обусловлено тем, что в процессе старения сужается диапазон функциональной активности и компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой, нервной, иммунной систем и формируются лимитирующие звенья, предрасполагающие к развитию цереброваскулярных заболеваний, в частности инсульта.

Известно, что значительная роль в старении мозга принадлежит дифференцированным нейротрансмиттерным системам: холинергической, ГАМКергической, дофаминергической, норадренергической, серотонинергической и глутаматергической. Они представляют собой комплекс мозговых структур, функция которых определяется наличием общего нейротрансмиттера, взаимодействующего с ними. В одних из структур, входящих в нейротрансмиттерную систему, расположены тела нейронов, в других — оканчиваются терминалы нервных клеток. В последнем случае говорят о проекциях на те или иные мозговые образования.

Нейротрансмиттером холинергической системы мозга является ацетилхолин, который синтезируется в

ретикулярной формации и базальных ганглиях и дает проекцию в таламус, гиппокамп, миндалевидные тела и неокортекс. При старении наблюдаются возрастные изменения в холинергической системе, проявляющиеся снижением активности ацетилхолинтрансферазы в гиппокампе и коре мозга, а также снижением синтеза ацетилхолина. Отмечается уменьшение содержания холина в мозге, изменяются количество и размеры холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, повышается уровень ацетилхолинэстеразы. Выявляются дегенеративные изменения мембран холинергических нейронов, уменьшается чувствительность и плотность холинергических рецепторов (мускариновые уменьшаются на 10–30 % в гиппокампе, стриатуме и повышаются в таламусе, плотность никотиновых рецепторов снижается в гиппокампе и таламусе).

Поражение холинергической нейротрансмиттерной системы может возникать при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), сосудистых заболеваниях головного мозга (инсульт) и мнестических нарушениях.

ГАМК синтезируется в *zona incerta*, хвостом ядра, скорлупе и бледном шаре. Пути проекции ведут в неокортекс, базальные ганглии, ствол мозга, таламус, черную субстанцию. С возрастом происходит снижение активности и количества медленно действующих ГАМК-В-рецепторов и уменьшение синтеза ГАМК.

Местом синтеза дофамина является черная субстанция и вентральная область среднего мозга. Нигральный путь проекции заканчивается в скорлупе и

хвостатом ядре, мезолимбический — в лимбическом стриатуме, лобной и височной доле, мезокортикальной системе. При старении наблюдается уменьшение нейронов в черной субстанции и стриатуме, особенно после 65 лет. В дофаминергических нейронах накапливается нейромеланин и уменьшается объем ядрышек. В хвостатом ядре и скорлупе снижается плотность рецепторов D2 и уменьшается экспрессия тРНК. Плотность рецепторов D1 за каждое десятилетие уменьшается на 6,9 % в хвостатом ядре и на 7,4 % в скорлупе. Как правило, снижение дофаминергической активности в стриатуме ассоциируется с утратой тонких двигательных функций и ухудшением нейропсихической активности.

Серотонин синтезируется в ядрах шва, продолговатом и среднем мозге, мосту и поступает во всю центральную нервную систему, кору мозга и диэнцефальную область. Серотонинергическая система с возрастом также претерпевает изменения, проявляющиеся снижением содержания 5НТ в неокортексе, аллокортексе, фронтальной коре, полосатом теле, гипоталамусе. Причем плотность 5НТ2 уменьшается на 20–50 %, а 5НТ1 — до 70 %. Также отмечается снижение активности триптофангидроксилазы — фермента, отвечающего за биосинтез 5НТ. Данные изменения могут встречаться при депрессиях, сердечно-сосудистой патологии и нарушении сна.

Синтез норадреналина осуществляется голубым пятном, откуда по дорсальному пути поступает в таламус, миндалевидное тело, гиппокамп и неокортекс, а по вентральному — в ретикулярную формацию и средний мозг. Уже с 30 лет отмечается уменьшение количества норадренергических нейронов, и к 80–90 годам их число может сократиться на 40 %. Снижается активность тирозингидроксилазы и количество дофамин- β -адренорецепторов, особенно в прецентральной височной и затылочной областях мозга. Возрастные изменения в норадренергической системе взаимосвязаны с депрессией, аритмиями и артериальной гипертензией.

При старении организма увеличивается количество моноаминоксидаз (МАО) А и В. МАО-А способствует окислительному дезаминированию норадреналина, 5НТ и дофамина. Поэтому их увеличение влечет за собой усиление активации данного процесса.

Следует отметить, что важная роль в нормальной деятельности мозга принадлежит трофическим факторам, вырабатываемым нейроглией и глией. К ним относится фактор роста нейронов, нейротрофический фактор мозга, нейротрофический фактор глии (GDNF), нейротрофин 3 и 4. Фактор роста нейронов способствует росту аксонов, развитию холинергических нейронов и активирует тирозингидроксилазу и дофамин- β -гидроксилазу. При старении синтез фактора роста снижается. Также после 60 лет отмечается снижение инсулиноподобного фактора роста и фактора роста фибробластов, ответственных за регуляцию активности нигростриарных

нейронов и способность восстанавливать поврежденные нейроны (нейротрофический фактор глии).

Основной стратегией в коррекции возрастных нарушений центральной нервной системы является применение нейропротекторной терапии, направленной на поддержание и сохранение баланса нейромедиаторов, позволяющей клетке сохранять структурную целостность и функциональную активность.

В настоящее время одним из современных представителей класса нейропротекторов является Цераксон (цитидин-5-дифосфохолин), обладающий мембраностабилизирующим, антиагрегантным, антиапоптотическим действием; препарат активирует энергетические процессы и повышает пластичность мозга. Мембраностабилизирующее действие препарата обеспечивается путем активации биосинтеза фосфолипидов, кардиолипина, митохондриальных мембран, сфингомиелина, а также за счет уменьшения фосфолипидов на фоне угнетения активности фосфолипазы А2. Благодаря нормализации активности Na^+/K^+ -АТФазы митохондрий, утилизации глюкозы, уменьшению образования лактата повышается содержание АТФ, улучшается тканевое дыхание, активизируются энергетические процессы в нервных клетках.

Гармонизация нейромедиаторных систем достигается за счет увеличения синтеза ацетилхолина и дофамина, повышения активности тирозингидроксилазы, снижения активности инотропных рецепторов глутамата (NMDA, AMPA).

Антиоксидантные свойства Цераксона обусловлены его способностью увеличивать синтез глутатиона и угнетать процессы перекисного окисления липидов; антиапоптотическое действие — ингибированием глутаматиндуцированного апоптоза и снижением экспрессии прокаспаз и фрагментации ядерной ДНК, повышением экспрессии антиапоптотического гена BCL2; антиагрегантное — уменьшением агрегации тромбоцитов. Увеличивая плотность и ветвистость дендритов, повышая уровень факторов роста и количество циркулирующих эндотелиальных клеток, препарат также повышает пластичность мозга.

Цераксон оказывает положительное влияние на обмен нейротрансмиттеров при старении. Это объясняется его способностью увеличивать содержание норадреналина (во фронтальной коре, гипоталамусе, среднем мозге), дофамина (в полосатом теле), серотонина (во фронтальной коре, полосатом теле, гипоталамусе), ацетилхолина (в гиппокампе), а также способностью стимулировать активность тирозингидроксилазы, ацетилхолинэстеразы, Na^+/K^+ -АТФазы. Также Цераксон гармонизирует взаимодействие между возбуждающими (глутамат) и тормозными (ГАМК) механизмами в коре головного мозга.

Как показано в многочисленных экспериментах, цитиколин (Цераксон) оказывает протективный эффект при мнестических нарушениях у старых животных и при артериальной гипертензии (De Bruin, 2003). В ис-

следованиях Plataras et al. (2003) было установлено, что данный препарат восстанавливает активность гиппокампальной ацетилхолинэстеразы и Na^+/K^+ -насосов. Репаративный эффект Цераксона на поврежденные мембраны у старых животных с активацией цитидинтрифосфата и увеличением количества фосфолипидов был установлен в работах R. Gimenez в 2009 году, а его влияние на факторы активации тромбоцитов в головном мозге — в 2001 году. В экспериментах S. Giuffrida (2005) определено, что цитиколин (Цераксон) активирует метаболизм нуклеиновых кислот и белков в головном мозге старых кроликов. В 2008 году в исследовании V. Bramanti установлено положительное влияние данного препарата на нейропластичность и пролиферацию клеток астроглии, а также способность повышать количество факторов роста нейронов. Цераксон увеличивает плотность дендритов и количество циркулирующих эндотелиальных стволовых клеток, обладает иммуномодулирующим эффектом (Miguel Hidalgo, 1998). Нейропротекторный и антиапоптозный эффект Цераксона доказан в исследованиях J. Secades, J. Saver (2010).

В исследованиях, проведенных на базе ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева», изучалось влияние Цераксона на функции головного мозга у пожилых людей. Доза Цераксона составляла 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 45 дней. В результате данной терапии у пациентов улучшалась память, регрессировали симптомы депрессии. Отмечалось физиологическое гармоничное влияние Цераксона на все отделы головного мозга (увеличивалась частота α -ритмов) и уменьшение церебральной гипоперфузии. После курсового приема Цераксона был определен уровень нейротрансмиттеров в крови пациентов, показавший повышение концентрации ГАМК, дофамина и серотонина по сравнению с исходным уровнем. В результате исследования был сделан вывод, что терапия Цераксоном дает возможность регулировать баланс нейротрансмиттерных систем, что предупреждает развитие расстройств в психоэмоциональной сфере.

Клинический опыт применения цитиколина (Цераксон) в терапии цереброваскулярной патологии имеет многолетнюю историю. Одни из первых исследований цитиколина при церебральной ишемии, в которых была показана его эффективность, были проведены в Японии в конце 1960-х годов, непосредственно после того, как цитиколин стал доступен в качестве лекарственной формы. Позднее T. Nazama и соавт. установили, что терапия цитиколином в дозе 1000 мг/сут в течение 8 недель эффективнее в сравнении с использованием плацебо в восстановлении моторной функции нижних конечностей после ишемического инсульта. Первое двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование по изучению действия цитиколина при инфаркте мозга было также проведено в Японии в 1988 году. Клинические испытания проводились в 63 центрах по всей Японии с включением 272 пациентов,

которым внутривенно вводился цитиколин в дозе 1 г/сут или плацебо в течение 14 дней. Было продемонстрировано, что цитиколин эффективен для лечения острого инсульта и дает меньше осложнений, чем плацебо. Сходные результаты были также получены позднее в исследовательских центрах других стран. В 1997 году в США было начато первое двойное слепое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование с применением перорального цитиколина для лечения острого ишемического инсульта и оценкой эффективности различных доз. Сравнивали 3 дозы цитиколина (500, 1000 и 2000 мг перорально), всего в исследование было включено 259 пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии в течение 24 часов от появления первых симптомов. Результаты исследования свидетельствовали о клинической эффективности перорального приема цитиколина в плане восстановления нарушенных функций, причем доза 500 мг, по мнению исследователей, являлась наиболее эффективной и оправданной. Сходные данные были получены этой же исследовательской группой (W.M. Clark et al.) и в более поздней работе с участием 394 пациентов. Еще одно крупное исследование по изучению эффективности перорального приема цитиколина при ишемическом инсульте было проведено в США в 2000–2001 годах (ECCO 2000) и включало 899 пациентов с инсультом умеренной и тяжелой степени. Пациенты принимали цитиколин в дозе 2000 мг/сут в течение 6 недель. В группе цитиколина по сравнению с группой плацебо была отмечена тенденция к достижению полного неврологического восстановления и существенно менее частое ухудшение течения заболевания.

В исследовании H.S. Cho (2009) оценивалась безопасность применения цитиколина при остром ишемическом инсульте. Результаты исследования показали хорошую переносимость цитиколина: лишь у 0,73 % пациентов из 4191 возникли побочные эффекты.

O. Hurtado, S. Cardenas (2009) в клиническом исследовании установили, что цитиколин (Цераксон) повышает нейрональную пластичность и улучшает сенсомоторную функцию в пораженном и интактном полушарии, что определяет целесообразность включения препарата в терапию больных, перенесших инсульт, для ускорения процессов реабилитации.

Клинические исследования эффективности действия Цераксона при острой сосудистой цереброваскулярной патологии и в постинсультном восстановительном периоде проводились в России профессором В.И. Скворцовой (2011). Первой группе пациентов, перенесших инсульт, Цераксон вводили внутривенно капельно по 2000 мг/сут в течение 20 дней, затем еще 20 дней по 1000 мг/сут в/м в комплексе с базисной терапией. Вторая группа получала плацебо и базисную терапию в течение такого же времени. Было установлено, что после проведенного лечения индекс повседневной жизненной активности (индекс Бартел) был выше в

группе, получающей Цераксон, чем в группе плацебо, — соответственно 78,5 и 60,4 балла. При регистрации основного ЭЭГ- α -ритма также было выявлено значительное преимущество в группе Цераксона — $72,5 \pm 12,5$ по сравнению с группой плацебо — $40,5 \pm 14,6$.

Достаточно мощную доказательную базу в терапии цереброваскулярных заболеваний имеет препарат Актовегин, который относится к группе антиоксидантов-антигипоксантов с ангио- и нейропротекторными свойствами. Широкий фармацевтический потенциал Актовегина обеспечивается следующими механизмами:

- Увеличивает транспорт глюкозы и кислорода в клетке.
- Активирует процессы аэробного окисления.
- Повышает обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ).
- Активирует антиоксидантный фермент супероксиддисмутазу.
- Тормозит перекисное окисление липидов.
- Активирует ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназу, цитохром-С-оксидазу).
- Стабилизирует мембраны клеток.
- Предотвращает развитие ацидоза.
- Ускоряет распад продуктов анаэробного гликолиза (лактата, β -гидроксипутирата).
- Улучшает обмен нейромедиаторов благодаря содержанию магния.

— Активирует местный фибринолиз, уменьшает вязкость крови.

— Обладает иммуномодуляторным действием (повышает Т-клеточный и гуморальный иммунитет).

— Улучшает мозговое кровообращение.

Клинические исследования, проведенные R. Gimenez (2009), В.И. Чернием (2008), обосновывают эффективность комбинации Цераксон + Актовегин в лечении пациентов с цереброваскулярной патологией. Данная комбинация позволяет эффективно восстановить энергетический дефицит нервной ткани, обеспечивает увеличение доли благоприятных реакций центральной нервной системы, усиливает нейропротекторный, антиоксидантный и нейротрофический эффект, нормализует медиаторный обмен и противовоспалительный эффект.

Таким образом, своевременное и патогенетически обоснованное применение нейропротекторов эффективно как для поддержания и сохранения баланса нейротрансмиттеров при возрастном нарушении нейрометаболизма, так и в терапии цереброваскулярной патологии. Их применение способствует более быстрому и полному регрессированию неврологического дефицита, улучшению клинико-социального исхода заболевания и повышению качества жизни пациентов.

Подготовила
Татьяна ЧИСТИК □