

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ

**А. Кондратьев, Р. Назаров,
Л. Ценципер, В. Новиков**

Российский нейрохирургический институт
им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург
E-mail: ar_nazarov@mail.ru

В медицинскую практику активно внедряются новые фармакологические препараты, основное действие которых направлено на профилактику и лечение отека мозга путем как нормализации сосудистой тканевой проницаемости, так и уменьшения эффектов ишемии и гипоксии, восстановления микроциркуляции и нормализации сосудистого тонуса.

Ключевые слова: церебропротекция, эндотелиопротекторы, эсцин.

Понятие церебропротекции в настоящее время не имеет точного определения. Ранее более распространенным являлся термин «нейропротекция», которым обозначали комплекс мер, направленных на улучшение «выживания» и сохранения функции нейронов. Однако головной мозг только на 50% состоит из нейронов, другая половина — клеточная масса, довольно пестрая по своим свойствам и функциям. Исследования механизмов повреждения мозга показали, что в патологический процесс вовлекаются в первую очередь клетки глии, эндотелия, т.е. всей разнородной мозговой ткани. Именно эта разнородность является одной из причин отсутствия «универсального» нейропротектора.

Сложность создания такого препарата состоит еще и в том, что выделение среди молекулярных изменений, сопровождающих ишемию головного мозга, однозначно плохих и хороших является, на наш взгляд, неоправданным упрощением. Кроме того, существуют методологические проблемы, связанные с разницей в критериях, используемых для оценки эффективности церебропротективных препаратов. Практически во всех известных нам исследованиях эффективность церебропротекции оценивается по уровню восстановления сознания, в то время как сознание — только одна из функций мозга, хотя и важнейшая. Сознание зависит не от количества нейронов, а является результатом их функциональной организации. Парадокс состоит в том, что необходимая организация может отсутствовать при достаточной сохранности массы нейронов и их метаболизма [1].

Первичные повреждения мозга (черепно-мозговая травма, ишемия, геморрагия) являются пусковыми для развития вторичных механизмов повреждения, которые в значительной степени и определяют исход. Вследствие ишемии возникает гипоксия, инициирующая запуск целого каскада патологических процессов, некоторые из которых становятся причинами быстрого некроза клетки (нарушение ионных соотношений, внутриклеточный отек с последующим лизисом), а другие ведут к усилению апоптоза. К их числу можно отнести активацию фагоцитарных реакций, изменения в системе нейромодуляторов — накопление возбуждающих

аминокислот (например, глутаминовой), активацию свободнорадикальных реакций [2].

Внеклеточное высвобождение провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления, высокоактивных свободных радикалов и острофазных астроцитарных белков негативно воздействует на межклеточные структуры, окружающие клеточные мембраны, и, что особенно важно, на сосудистую стенку. При этом происходит повреждение базальной сосудистой мембраны, межэндотелиальных контактов и самой эндотелиальной выстилки церебральных сосудов [3]. При острой церебральной ишемии последовательно протекают процессы микроциркуляторно-клеточного каскада [4]. На разных его стадиях эндотелий претерпевает ряд существенных изменений: структурные повреждения (разрыв, сморщивание и коагуляционный некроз) и функциональную перестройку (выработка молекул адгезии, фактора некроза опухолей- α — ФНО α , фактора активации тромбоцитов, тромбоспандина, вазоконстрикторов и др., дисбаланс в системе вазорегуляции) [5]; приобретение гемостатических прокоагуляционных свойств; увеличение проницаемости его базальной мембраны и трансэндотелиальных контактов для нейтрофилов и жидкости на фоне угнетения абсорбции [6]. Все это способствует формированию цитотоксического отека глии и нейронов [7].

Существенную роль в развитии патологического функционирования мозга и гибели клеток после тяжелого повреждения играют: изменение эффектов и концентрации биорегуляторов; повышенная адренергическая стимуляция; каскад воспалительных реакций. По нашим наблюдениям, у пациентов, перенесших субарахноидальное кровоизлияние, уровни провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови в остром периоде по сравнению с нормой повышаются в десятки, а в ликворе — в тысячи раз. Все перечисленные факторы способствуют развитию полиорганной дисфункции или, по определению профессора В.М. Угрюмова, — «комплексной висцеральной патологии» [8].

На наш взгляд, фармакологическая защита мозга должна включать в себя 2 неразрывно связанных компонента. Во-первых, это организация определенного уровня функциональной активности и его поддержание путем постоянного введения соответствующих препаратов. Мы пользуемся сочетанием опиоидного анальгетика фентанила и α_2 -адреноагониста клонидина. Опиоидные и α_2 -адренорецепторы присутствуют в одних и тех же клетках. Они дают ряд общих эффектов (аналгезия; седация; обеспечение центральной модуляции ответа на стресс — предотвращение избыточности активизации симпатической нервной системы путем каудализации стволовых функций). Опиоидная и адренергическая антиноцицептивные системы являются составной частью нейрорегуляторных систем ствола головного мозга; участвуют в регуляции различных функций организма; способствуют функциональной интеграции многочисленных механизмов компенсации, адаптации и саногенеза при патологическом воздействии на организм; оказывают благотворное влияние на метаболизм, процессы регенерации, иммунной защиты и выполняют некоторые другие функции. Сочетанное применение фентанила и клонидина, при необходимости — гипнотика (тиопентал натрия или пропофол) позволяет формировать необходимый в данных условиях стволый адаптивный уровень защиты мозга от «аутоагрессии».

Идея проведения «церебропротекции» в условиях дезорганизации основных функций центральной нервной

системы (ЦНС), «медиаторной бури», обречена на провал подобно попытке ремонта отдельной квартиры в горящем доме. Многолетние наблюдения за тяжелыми нейрореанимационными пациентами позволяют нам утверждать, что контроль над факторами вторичного повреждения головного мозга, лечение инфекционных, трофических нарушений неэффективно в условиях патологической организации функций ЦНС. Соблюдение общереанимационных канонов и формирование функционального состояния мозга, близкого к естественному пассивно-оборонительному (лечебный наркоз с целью создания лечебной доминанты и нейровегетативной стабильности), представляет собой базисную патогенетическую и самую надежную «церебропротективную» терапию любого тяжелого поражения головного мозга [1, 9].

Второй компонент фармакологической защиты мозга — введение действующих на молекулярно-клеточном уровне «церебропротекторов». В повседневной работе мы оцениваем наличие или отсутствие каких-либо клинических эффектов нейропротекторов только в рамках определенного функционального состояния ЦНС.

Зачастую термин «церебропротекторы» применяется для характеристики препаратов, оказывающих общее, неспецифическое цитопротекторное действие. Таков, например, препарат, в состав которого входят инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота. Фармакологическая идеология этого препарата основана на воздействии на универсальные, протекающие во всех клетках организма биохимические и патобиохимические процессы. То, что его клинические эффекты изучались преимущественно с позиций восстановления функций пострадавшего головного мозга, не означает, что полученные данные обусловлены только специфическим воздействием на мозг.

Большие надежды как на потенциальные церебропротекторы возлагались на препараты, блокирующие активность глутаматергических рецепторов. Оказалось, что прямые антагонисты NMDA-рецепторов дают выраженный нейротоксический эффект. Как чрезмерное возбуждение NMDA-рецепторов, так и их блокада приводят к нейродистрофическим изменениям нейронов. Основная причина этого — растормаживание холинергической передачи, снижение тормозной активности γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Препараты, нормализующие действие ГАМК, препятствующие чрезмерному выбросу медиаторов (бензодиазепины, барбитураты, α_2 -адреноагонисты и др.), в определенной степени предотвращают развитие нейродистрофических изменений, вызываемых введением антагонистов NMDA-рецепторов [1].

Использование препаратов на основе цитиколина или амантадина логично с точки зрения коррекции медиаторного дисбаланса.

Ряд препаратов оказывают неспецифическое цитопротекторное действие, как, например, препарат, в состав которого входят инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота; все его компоненты являются естественными метаболитами организма и стимулируют тканевое дыхание. Метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность, определяющие его фармакологические свойства и лечебную эффективность, обусловлены взаимодополняющим действием его компонентов на универсальные, протекающие во всех клетках организма биохимические и патобиохимические процессы.

При его использовании мы наблюдали существенное улучшение общего состояния больного, нормализацию функции паренхиматозных органов, улучшение трофического статуса без какой-либо положительной динамики уровня сознания.

В последние годы важнейшими патогенетическими звеньями развития вторичных повреждений, ишемии, воспаления считаются эндотелиальная дисфункция и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера. Кроме того, поврежденный головной мозг может организовать собственный кровоток таким образом, что появляются зоны дисциркуляции (нарушения сопряженности доставки и потребления кислорода) в отдалении от очага первичного морфологического повреждения (симптомы в отдалении).

Термин «эндотелий» (от греч. *endon* — внутри — и *thele* — сосок) был предложен в 1865 г. W. His как дополнительный к термину «эпителий». Эндотелий представляет собой монослой клеток внутренней оболочки кровеносных и лимфатических сосудов, а также полостей сердца. Общая масса эндотелия — 1,5–1,8 кг (сопоставима с массой печени), длина непрерывного монослоя эндотелиальных клеток — 7 км, а площадь всех эндотелиоцитов организма превышает размеры футбольного поля. Тонкая полупроницаемая мембрана, отделяющая кровоток от глубинных структур сосуда, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, являясь, таким образом, гигантским паракринным органом, распределенным по всему организму. Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа определяет его главную роль в организме человека — поддержание гомеостаза путем регулирования тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция), анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации), гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов), местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [10–15].

Особенности строения кровеносных капилляров как основного структурного элемента гематоэнцефалического барьера и прежде всего — их эндотелия в нормальных условиях обеспечивают необходимый уровень вазодилатации, готовность противодействовать активации тромбообразования и повышению проницаемости, что позволяет поддерживать необходимый перфузионный градиент, благодаря которому и происходит обмен веществ между кровью и глией. Эндотелиоциты мозговых капилляров имеют ряд особенностей: незначительное количество микропиноцитозных везикул; отсутствие внутри- и межклеточных фенестраций, перфораций; наличие непрерывного пояса плотных соединений вокруг каждой эндотелиальной клетки.

Эндотелиальная дисфункция проявляется дисбалансом в системе продукции и функционирования многочисленных сосудистых факторов с нарушением гомеостаза сосудистой стенки, сосудодвигательной функции, с пролиферацией сосудистой стенки (на уровне меди), изменением структуры и количества эндотелиоцитов, приобретением сосудистой стенкой адгезивных свойств, увеличением проницаемости сосудистой стенки для провоспалительных агентов, модуляцией циркулирующих в крови тромбоцитов и гемостатических факторов по пути тромбообразования.

В медицинскую практику активно внедряются новые фармакологические препараты, основное действие которых направлено на профилактику и лечение отека мозга путем как нормализации сосудисто-тканевой проницае-

мости, так и уменьшения эффектов ишемии и гипоксии, восстановления микроциркуляции и нормализации сосудистого тонуса.

В связи с этим логично использование эндотелиопротекторов, к которым относятся:

- заместительные органические протекторные эндотелиальные вещества (аналоги простаглицина и нитровазодилататоры);
- донаторы NO (нитраты, нитриты), пополняющие резервы NO в сосудистой стенке;
- метаболиты фолиевой кислоты, увеличивающие биодоступность NO, защищающие от действия окислительного стресса;
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилататоров (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбосансинтеза и тромбосана);
- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

«Универсальным» эндотелиопротектором можно назвать эсцин. Он, как и некоторые другие препараты животного или растительного происхождения, обладает широким спектром действия. Эсцин — это смесь тритерпеновых сапонинов каштана конского. Он снижает повышенную проницаемость, ломкость и воспаление сосудистой стенки, обладает мембраностабилизирующей активностью, проявляет антагонистическую активность по отношению к брадикинину и серотонину.

Противовоспалительные свойства эсцина экспериментально подтверждены на разных моделях воспаления еще в 70–90-х годах прошлого века. Считают, что эсцин проявляет свою антиэкссудативную активность опосредованно, стимулируя выработку и высвобождение простаглициноподобного вещества (ПГ₂) и кортикостероидов.

Кроме того, эсцин, угнетая активность лизосомальных гидролаз, препятствует расщеплению мукополисахаридов в стенках капилляров и окружающей их соединительной ткани, уменьшая повышенную сосудисто-тканевую проницаемость; увеличивает содержание сухого остатка лимфы, нормализуя проницаемость «плазмолимфатического барьера», т.е. комплекса гематоинтерстициальных и лимфоинтерстициальных взаимодействий, направленных на поддержание необходимого уровня метаболизма в тканях [15–19].

Из лекарственных форм эсцина особый интерес представляет единственная на сегодняшний день парентеральная форма эсцинсодержащих препаратов — L-лизина эсцинат®. Препарат выпускается в виде 0,1% концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения.

В основе его мощного противовоспалительного, антиэкссудативного действия лежит способность подавлять активность фосфолипазы A₂, прерывать цепочку образования простаглицинов и лейкотриенов на этапе образования арахидоновой кислоты, повышать резистентность сосудов путем уменьшения количества пор капилляров и их диаметра. Мембранотропный эффект препарата реализуется в результате абсорбции эсцина на мембранах эндо-

телиоцитов и эритроцитов. Кроме того, эсцин повышает смачиваемость эндотелиоцитов, что облегчает направленный внутрь капилляра ток тканевой жидкости и снижает периваскулярный отек. При этом подавляемая эсцином активация эндотелиоцитов предупреждает активацию и адгезию нейтрофилов на внутренней поверхности сосудистой стенки, предотвращая ее повреждение. Опыт применения препарата L-лизина эсцинат® в остром периоде ишемического инсульта продемонстрировал его позитивные эффекты в виде снижения отека, восстановления функциональной активности головного мозга и снижения инвалидизации [20, 21].

Применение препарата L-лизина эсцинат® представляется логичным и целесообразным у пациентов с тяжелым поражением головного мозга различного генеза. Основным его преимуществом перед другими препаратами можно считать комплексные противовоспалительный, противоотечный, эндотелиопротекторный эффекты, подавление активности провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, выраженное венотонизирующее действие. Перспективно, на наш взгляд, использование препарата L-лизина эсцинат® как обезболивающего препарата, однако исследования в этом направлении еще не окончены.

В заключение хочется еще раз подчеркнуть, что фармакологическая церебропротекция на молекулярном и клеточном уровнях вне определенного функционального состояния мозга — задача, практически не имеющая решения [1].

Литература

1. Кондратьев А.Н. Нейротравма глазами анестезиолога-реаниматолога // М.: Медицина, 2014: 204 с.
2. Graham S., Chen J. Programmed cell death in cerebral ischemia // J. Cerebr. Blood. Flow. Metab. — 2001; 21: 99–109.
3. Винчук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения / Киев: Изд-во ООО «Комполис», 2003; 120 с.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / М.: Медицина, 2001; 328 с.
5. Петрищев Н.Е., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии: обзор литературы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2000; 86 (2): 148–63.
6. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. — 2002; 21: 40–8.
7. Sauer D., Fagg G. Excitatory aminoacids, excitotoxicity and neurodegenerative disorders. Excitatory Amino Acid Receptors. P. Krosguard Lassen, J. Hansen eds. / NY: Ellis Horwood, 1992; p. 13–34.
8. Угрюмов В.М. Висцеральная патология при поражениях центральной нервной системы / Л.: Медицина, 1975; 304 с.
9. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М., Кондратьева Е.А. и др. Нейровегетативная стабилизация как патогенетическая терапия повреждения головного мозга // Анестезиология и реаниматология. — 2014; 1: 82–4.
10. Furchgott R., Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. — 1980; 288: 373–6.
11. Vane J., Anggard E., Battling R. Regulatory functions of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med. — 1990; 323: 27–36.
12. Hahn A., Resink T., Scott-Burden T. et al. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function // Cell Regulation. — 1990; 1: 649–59.
13. Lusher T., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol. — 1997; 10 (Suppl. 11): 3–10.
14. Vaughan D., Rouleau J.-L., Ridker P. et al. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction // Circulation. — 1997; 96: 442–7.
15. Cooke J., Tsao P. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? // Arterioscler. Thromb. — 1994; 14: 653–5.

16. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование нейропротекторных свойств препарата L-лизина эсцинат // Международный неврол. журн. – 2008; 3 (19): 100–7.

17. Усенко Л.В., Слива В.И., Криштафор А.А. и др. Применение L-лизина эсцината при купировании локальных отеков в церебральной и спинальной нейрохирургии и реаниматологии // Новости медицины и фармации. – 2002; 7–8: 3.

18. Greeske K., Pohlmann B. Horse chestnut seed extract – an effective therapy principle in general practice. Drug the rapy of chronic venous in sufficiency // Fortschr. Med. – 1996; 114 (15): 196–200.

19. Sirtori C. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 2001; 49 (5): 626–8.

20. Пулик А.Р., Тимченко Н.Д., Изай Н.И. и др. Опыт применения L-лизина эсцината при острой сосудистой патологии головного мозга // Новости медицины и фармации. – 2005; 14 (174): 10.

21. Черний В.И., Кардаш А.М., Страфун С.С. и др. Применение препарата L-лизина эсцинат в нейрохирургии, неврологии, травматологии и ортопедии. Метод. рекомендации / Киев, 2004; 40 с.

PROMISING AREAS OF COMPLEX CEREBRAL PROTECTION

A. Kondratyev, R. Nazarov, L. Tsentsiper, A. Novikov

Prof. A.L. Polenov Russian Institute of Neurosurgery, Saint Petersburg

New pharmacological preparations, the main action of which is aimed at preventing and treating brain edema, by both normalizing vascular tissue permeability and reducing the impact of ischemia and hypoxia, by restoring microcirculation and normalizing vascular tone, are being intensively introduced into medical practice.

Key words: cerebral protection, endothelial protectors, aescin.