

Энергодефицит, его последствия и возможности коррекции у пациентов с синдромом позвоночной артерии

М.В. Путилина

Термин “синдром позвоночной артерии” (СПА) в определенной степени является собирательным понятием и объединяет комплекс церебральных, сосудистых, вегетативных синдромов, возникающих вследствие поражения симпатического сплетения позвоночной артерии, деформации ее стенки или изменения просвета [1, 3]. В МКБ-10 СПА рассматривается под шифром G99.2 и включает в себя клинику шейно-черепного (заднешейного симпатического) синдрома, повторяющиеся эпизоды вертебрально-базилярной недостаточности, эпизоды “дроп-атак”, синдром Унтерхарншейдта. Множественность этиологических факторов развития данного процесса несколько “размывает” трактовку СПА, так как под данным понятием можно подразумевать практически любое поражение сосуда, включая острые нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базилярной системе (ВБС). По данным литературы, частота дисгемий в этой системе составляет от 25 до 30% всех нарушений мозгового кровообращения, включая хронические формы, и до 70% транзиторных ишемических атак [1, 3–5, 8].

Этиология хронической ишемии головного мозга связана с окклюзирующими атеросклеротическими стенозами, тромбозами, эмболиями. Определенную роль играют посттравматическое расслоение позвоночных артерий, экстравазальные компрессии при патологии позвоночника или мышц шеи, деформация артерий с постоянными или периодическими нарушениями их проходимости, гемореологические изменения крови (повышение гематокрита, вязкости, уровня фибриногена, агрегации и адгезии тромбоцитов). В развитии СПА одну из главных ролей играет состояние периваскулярных сплетений и нижнего шейного симпатического узла, определяющего симпатическую иннервацию позвоночной артерии [7]. В обычных физиологических условиях в ряде случаев может происходить сдавление и ограничение кровотока в одной или обеих артериях, но серьезные нарушения кровообращения при этом обычно не развиваются в силу достаточных компенсаторных

возможностей [13]. Положение меняется при гипоплазии (анатомическом сужении) или атеросклеротических стенозах артерий. Тогда экстравазальные факторы (компрессия суставными отростками при нестабильности шейного отдела позвоночника или остеофитами в унковертебральных областях и др.) становятся решающими причинами недостаточности кровообращения в ВБС [7, 10, 12, 15]. Сдавление позвоночных артерий возможно также мышцами шеи (лестничными, длинной), нижней косой мышцей головы при их сокращении при определенных положениях головы [4]. При этом кроме механической компрессии в результате раздражения периартериального нервного сплетения возникает рефлекторный спазм сосуда и развивается ангиоспастический синдром. Из-за компрессии артерий не обеспечивается достаточный уровень кровотока, вследствие чего нарушается нормальное потребление кислорода и образование энергии, что обуславливает возникновение и развитие цепи патофизиологических реакций [9].

Поддержание энергетического гомеостаза в нормальных условиях происходит при участии ряда саморегулирующихся систем, поддерживающих баланс между энергозатратными и энергопродуцирующими процессами [14]. Реализованный в клетках, в том числе в нейронах, принцип сопряжения окисления и фосфорилирования с использованием мембран, на которых создается электрический потенциал, представляет собой преобразователь химической энергии в электрическую и осмотическую. Но в полном объеме и с полной энергетической отдачей этот механизм может работать только в условиях адекватного кислородного баланса организма, т.е. в отсутствие гипоксии. При длительном существовании гипоксия становится тканевой. Отсутствие кислорода нарушает работу митохондрий и делает их неспособными к тканевому дыханию. На начальном этапе при кислородном голодании любой этиологии в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования. Это ведет к понижению количества аденозинтрифосфата (АТФ) и возрастанию содержания аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинмонофосфата (АМФ). Уменьшается коэффициент АТФ/АДФ + АМФ. Снижаются функциональные возможности клетки. При низком отношении АТФ/АДФ + АМФ активи-

Марина Викторовна Путилина – профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

руется фермент фосфофруктокиназа. Это позволяет резко увеличить пропускную способность реакций анаэробного гликолиза. Клетка расходует гликоген, обеспечивая себя энергией за счет бескислородного распада глюкозы. Происходит адаптация к гипоксии, и поставка энергии стабилизируется. Однако этот процесс сопровождается истощением запасов гликогена в клетке. Морфологически на этой стадии процесса в клетках отмечается исчезновение гликогеновых гранул. На системном уровне в организме гипоксия провоцирует стресс, а гормоны стресса – катехоламины и глюкокортикоиды – усиливают гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и транспорт экзогенной глюкозы в жизненно важные органы и ткани [9]. Но в условиях нарушения энергообразующих процессов при СПА дисбаланс энергетического метаболизма может негативно сказываться на нейроне и даже приводить к его гибели [20, 21]. Развившийся дисбаланс вызывает усиленную продукцию соединений (нейротрансмиттеров), выделяющихся поврежденными тканями (гистамин, серотонин, АТФ, лейкотриены, интерлейкины, простагландины, оксид азота и т.д.).

В процессе развития ишемии избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи. Увеличивается внеклеточная концентрация γ -аминомасляной кислоты и глутамата. В ишемизированной ткани уменьшается синтез дофамина и норадреналина, а высвобождение серотонина возрастает. Всё это приводит к нарушению ауторегуляции местного кровотока, развитию вазоспазма, усилению агрегации тромбоцитов и формированию внутрисосудистого стаза, что, в свою очередь, углубляет ишемию в ВБС и делает ее необратимой [1]. Кроме того, высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может вызывать усиление активности нейронов и возникновение дополнительных потребностей в энергетическом субстрате, что в условиях его дефицита углубляет ишемическое поражение. Наибольшие проблемы возникают у главных клеточных потребителей энергии – градиентсоздающих и сократительных систем клетки. Наиболее энергоемким ферментом в клетках является калий-натриевая АТФаза. Дефицит энергии не дает этому ферменту нормально работать, в результате нарушается уровень калий-натриевого градиента. Клетки утрачивают ионы калия, а вне клеток возникает его избыток. Частичная утрата потенциала покоя делает клетки менее возбудимыми. Важнейшим из прямых последствий повреждения калий-натриевого насоса является проникновение избытка натрия в клетку. Из-за осмотической активности натрия возникает гипергидратация клеток. Кальций проникает внутрь через потенциал-зависимые входные кальциевые каналы. Раздражение кальциймобилизирующих рецепторов ведет к активации фосфолипазы С и продукции липидных внутриклеточных посредников – диацилглицерина и инозитолтрифосфата. Последний взаимодействует с мембранами и вызывает выход депонированного кальция в цитоплазму. Цитоплазматический кальций переходит в активную форму путем взаимодействия со своим белковым внутриклеточным ре-

цептором – кальмодулином. Комплекс кальций–кальмодулин активирует кальмодулин-зависимые протеинкиназы, которые вместе с протеинкиназой С, активизируемой диацилглицерином, осуществляют включение тех или иных клеточных ферментов [13, 19]. Главной причиной негативных последствий этих нарушений является образование при неполном восстановлении кислорода высокорационных, а потому токсичных свободных радикалов или продуктов, их генерирующих.

Мембраны клеток и субклеточных органелл, а также липиды плазмы крови содержат фосфолипиды, в которых локализованы полиненасыщенные жирные кислоты, легко подверженные свободнорадикальному перекисному окислению в присутствии кислорода с образованием соответствующих перекисей липидов. Включаются и дополнительные повреждающие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к быстрой гибели нейронов. При появлении в мембране свободных радикалов вероятность взаимодействия с жирной кислотой нарастает по мере увеличения числа кратных связей. Ненасыщенные жирные кислоты обеспечивают мембранам большую подвижность. Изменения в результате процессов ПОЛ приводят к увеличению вязкости последних и к частичной утрате барьерных функций. Индукция ПОЛ в биомембранах может осуществляться супероксидным анионрадикалом кислорода и другими активными формами кислорода, образующимися в процессе функционирования ферментных систем митохондриальных и микросомальных цепей переноса электронов, при окислении пуринов ксантиноксидазой в фагоцитирующих лейкоцитах и т.п. Глубоко поврежденные митохондрии перестают быть акцепторами кислорода и субстратов. Из-за неспособности митондрий окислять жирные кислоты их ацилы остаются в цитоплазме, где и формируют эндогенные мыла с натрием и кальцием. Вследствие омыления возрастает детергентная активность цитозоля, растворяются липидные мембраны. При необратимом повреждении клетки митохондрии захватывают значительные количества кальция, что приводит к инаktivации их ферментов, денатурации белков, стойкой утрате способности к продукции АТФ даже при восстановлении притока кислорода. Активация кальцием мембранных фосфолипаз способствует дезинтеграции клеточных мембран и выработке липидных медиаторов воспаления – производных арахидоновой кислоты. Этот механизм усиливает развитие перифокального воспаления, в результате чего клетка утрачивает регуляторные функции, могут появляться аномальные белки и помимо прямого повреждающего действия стимулироваться вторичные деструктивные процессы [2, 17].

Окислительный стресс, ведущий к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, связанной с активацией фосфолипазного гидролиза, играет в патогенетических механизмах СПА особую роль. В этих случаях

основным фактором, повреждающим митохондриальные, плазматические и микросомальные мембраны, является высокоактивный гидроксильный радикал OH , который образуется вместе с другими промежуточными продуктами в процессе четырехэлектронного восстановления молекулы кислорода в дыхательной цепи митохондрий. В эндоплазматическом ретикулуме (в ходе работы микросомальной окислительной системы цитохрома Р при функционировании митохондрий), а также в лизосомах и пероксисомах (под действием мембранных НАДФН-зависимых оксидаз) вырабатываются частично восстановленные активные кислородсодержащие радикалы (АКР). Активные кислородсодержащие радикалы – это высокотоксичные химически реакционноспособные молекулы с нечетным количеством электронов, способные повреждать клеточные мембраны, хроматин и белки. Отнимая электроны у различных органических молекул, например арахидоновой кислоты, свободные кислородные радикалы могут превращать их в перекисные соединения с неспаренными электронами и запускать своего рода цепные реакции внутри клетки. Они способны взаимодействовать с сульфгидрильными группами в составе белков, например с остатками цистеина в их активных центрах, изменяя биологические функции ферментов и рецепторов. Активные кислородсодержащие радикалы также секретируются в процессе экзоцитоза, путем перекисного окисления мембран соседних клеток, осуществляют вторичное самоповреждение и способствуют выработке эйкозаноидных медиаторов воспаления.

Важнейший из АКР – супероксидный анион O_2^- . Он образуется при неполном одноэлектронном восстановлении кислорода в ходе митохондриального аутоокисления, а также в микросомах из O_2 под влиянием ксантиноксидазы, цитохрома Р450 и других оксидаз. Эти радикалы – универсальные участники любых видов клеточной гибели на ее конечных этапах, когда происходит деструкция внутриклеточных мембран. В ходе развития гипоксии происходит восстановление притока кислорода к некробиотическим клеткам, поврежденные митохондрии начинают вырабатывать АКР в значительных количествах. Именно это лежит в основе так называемого реперфузионного повреждения. Активные кислородсодержащие радикалы особенно токсичны для клеток, богатых ненасыщенными липидами. В процессе реакций ПОЛ кроме первичных продуктов накапливается большое количество вторичных продуктов. Наиболее важными из них являются ненасыщенные альдегиды, малоновый диальдегид и продукты его взаимодействия с аминокислотными соединениями – флюоресцирующие шиффовы основания, а также компоненты, образующиеся при полимеризации окисленных липидов и белков, – цероидные, или возрастные, пигменты и липофусцин. На следующих этапах появляются другие альдегиды и кетоны и затем низшие углеводороды (этан, пентан). Образующиеся в процессе ПОЛ вещества являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью. Они подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования,

ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, окисляют белковые тиолы и дисульфиды, нарушают секрецию триглицеридов гепатоцитами, вызывают конверсию микросомального цитохрома Р450 в неактивную форму Р420, ингибируют различные мембранно-связанные ферменты, в том числе глюкозо-6-фосфатазу в микросомах, а также аденилатциклазу и 5-нуклеотидазу в плазматических мембранах печени. В процессе ишемии вследствие энергодифицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [12]. Одновременно уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов.

Патогенетические процессы при СПА в ВБС имеют ярко выраженные клинические проявления, которые принято разделять на две стадии – функциональную и органическую [3].

Функциональная стадия СПА характеризуется тремя группами симптомов: 1) головная боль с сопутствующими вегетативными нарушениями; 2) кохлеовестибулярные расстройства; 3) зрительные расстройства [7]. Головная боль – пульсирующая или ноющая, жгучая, распространяющаяся от затылка вперед ко лбу, постоянная и усиливающаяся приступообразно, особенно при движениях головой, при продолжительном вынужденном положении. Кохлеовестибулярные нарушения могут проявляться в форме пароксизмальных несистемных головокружений (ощущение неустойчивости, покачивания) или системных головокружений. Они могут сочетаться с паракузиями, легким снижением слуха. Зрительные нарушения регистрируются в виде потемнения в глазах, ощущения песка, искр и других проявлений фотопсий. При офтальмологическом осмотре выявляются легкие изменения тонуса сосудов глазного дна.

Органическая стадия СПА характеризуется преходящими и стойкими нарушениями мозгового кровообращения в виде головокружения, атаксии, тошноты, рвоты, артикуляционных расстройств [5, 12]. Как правило, они возникают в момент поворота или наклона головы. У пациентов развиваются приступы внезапного падения при сохранении сознания длительностью до нескольких минут (дроп-атаки), а также приступы с потерей сознания продолжительностью от 2–3 до 10–15 мин (синкопальные состояния). Регресс симптоматики наступает обычно в горизонтальном положении. После приступов отмечаются общая слабость, головные боли, шум в ушах, фотопсия, вегетативная лабильность. Патогенетическим механизмом данных пароксизмов является транзиторная ишемия ствола мозга с локализацией в зоне перекреста пирамид (при дроп-атаках) и ретикулярной формации (при синкопальных приступах).

Таким образом, энергодифицит у пациентов с СПА является одним из ведущих механизмов клеточного повреждения. Его последствия приводят к появлению и дальнейшему прогрессированию клинической симптоматики. Учитывая, насколько сложным с точки зрения патофизиологии является процесс гибели клеток, включающий самые раз-



Nycomed: a Takeda Company

АКТОВЕГИН®

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



Регистрационные номера: МД и СР. № 01463902-260208; П. № 01463902-911110; П. № 01463902-491207; П. № 01463902-991110; П. № 01463902-191207; П. № 01463902-101110; П. № 01463902-181010; П. № 01463902-140308

Универсальный антигипоксикант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000–2000 мг внутривенно капельно 10–14 дней, далее по 400–800 мг внутривенно (до 5 мл в/мл) 10 дней, затем по 1–2 таблетки 3 раза в день, не менее 4–6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400–2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/мл) 10–20 дней, далее по 1–2 таблетки 3 раза в день, не менее 4–6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800–2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/мл) 10–20 дней, далее по 1–2 таблетки 3 раза в день, не менее 4–6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания

Информация для специалистов здравоохранения.
Полная информация о применении и противопоказаниях в инструкции.
ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»:
119048 г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

вреждения, к которому приводят различные метаболические нарушения, развивающиеся при патологии головного и спинного мозга [10, 12]. Как уже отмечалось выше, первопричиной нарушений, обусловленных повышением активности ПОЛ, при СПА является гипоксия; поэтому наряду с антиоксидантами в комплексную терапию рекомендуется вводить и антигипоксиканты – лекарственные средства, способствующие улучшению утилизации органами и тканями кислорода и приводящие к снижению потребности в кислороде [13]. При ишемии и гипоксии нейронов в первую очередь необходимо соблюсти нейробиохимическое равновесие, т.е., с одной стороны, воздействовать на все звенья ишемического каскада, а с другой – регулировать энергетические и трофические возможности мозга в целом. Однако не меньшее значение имеет и нарушение процессов нейрогуморальной регуляции, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла. Естественно, что наибольший интерес представляют препараты с комплексными антиоксидантными и антигипоксическими свойствами. Одним из таких фармакологических средств является **Актовегин**.

В составе Актовегина содержатся неорганические электролиты, микроэлементы, в нем содержится до 30% органических веществ – липиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты обмена жиров и углеводов, липиды,

олигосахариды, четыре основных микроэлемента (натрий, кальций, фосфор, магний). Микроэлементы имеют большое значение для активности супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты, который способствует превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму H_2O_2 . Кроме того,

четыре основных микроэлемента (натрий, кальций, фосфор, магний). Микроэлементы имеют большое значение для активности супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты, который способствует превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму H_2O_2 . Кроме того,

магний входит в состав глутатионпероксидазы, принимающей участие в дальнейшем метаболизме H_2O_2 с образованием глутатиона [16].

Особое значение в механизме действия Актовегина придают его активирующему влиянию на энергетический метаболизм клеток различных органов [18, 21]. Это связано прежде всего со способностью препарата повышать захват и утилизацию глюкозы и кислорода, приводя к улучшению аэробной продукции энергии в клетке. Улучшается оксигенация в микроциркуляторной системе, а также анаэробный энергообмен в эндотелии сосудов, что сопровождается высвобождением эндогенных веществ с мощными вазодилатирующими свойствами – простациклина и оксида азота. В результате улучшается перфузия органов и снижается периферическое сопротивление крови [11].

Кроме применения при общей церебральной ишемии гемодиализат с успехом используется для улучшения энергетического статуса клеток, при поражениях гиппокампа. Актовегин оказывает как центральное действие, стимулируя процессы церебрального метаболизма, так и достаточно выраженное действие при периферических артериальных нарушениях. Этот механизм обеспечивает стабилизацию функционального метаболизма тканей в условиях временно индуцированного стресса и гипоксии при периферических артериальных расстройствах, часто сопровождающих тяжелое течение нарушений мозгового кровообращения. Речь идет о стимуляции под действием Актовегина периферического кровотока, улучшении периферической трофики и профилактике пролежней [19]. С патофизиологической точки зрения не вызывает сомнения, что обладающий антигипоксическим и антиоксидантным действием препарат следует применять при заболеваниях центральной и периферической нервной системы, в патогенезе которых играют роль гипоксия, ишемия и оксидативный стресс. Опыт отделений интенсивной терапии свидетельствует о том, что препарат наиболее эффективен в высоких дозах – от 800 до 2000 мг [14, 15, 23]. К достоинствам Актовегина относятся его низкая токсичность и хорошая переносимость [22].

В заключение нужно констатировать следующий факт: решение проблемы энергодиффицита у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и адекватная медика-

ментозная коррекция его негативных последствий представляют собой одну из самых сложных и актуальных задач современной медицины. Исследования в этой области имеют очень большое значение для неврологии. Однако, несмотря на то что в арсенале врачей появились новые возможности, остается еще много нерешенных вопросов. По всей видимости, необходимо кардинально пересмотреть подходы к изучению этой темы, определить строгие критерии назначения, комбинации и дозировки лекарственных средств.

Список литературы

1. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М., 1980.
2. Бояринов А.П. и др. // Актовегин. Новые аспекты клинического применения / Под ред. С.А. Румянцевой. М., 2002. С. 10–14.
3. Калашников В.И. // Therapia. 2007. № 10. С. 31.
4. Калашников В.И. // Труды XV Междунар. конф. "Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине". Сочи, 2008. С. 49.
5. Камчатнов П.Р. и др. // Труды Междунар. конф. "Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний". СПб., 2000. С. 300.
6. Нордвик Б. // Актовегин. Новые аспекты клинического применения / Под ред. С.А. Румянцевой. М., 2002. С. 18–24.
7. Петрянина Е.Л., Исмагилов М.Ф. // Неврол. вестн. 1994. Т. XXVI. Вып. 3–4. С. 58.
8. Пышкина Л.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2000. № 5. С. 45.
9. Румянцева С.А. и др. // Рус. мед. журн. 2004. № 22. С. 302.
10. Строков И.А. и др. // Рус. мед. журн. 2006. № 9. С. 698.
11. Сыч Ю.П., Зилов А.В. // Пробл. эндокринологии. 2003. № 3. С. 51.
12. Чугунов А.В. и др. // Consilium Medicum. 2006. № 2. С. 100.
13. Шилов А.М. // Рус. мед. журн. 2004. № 2. С. 112.
14. Шишкова В.Н. // Рус. мед. журн. 2007. № 27. С. 2066.
15. Шмырев В.И., Боброва Т.А. // Леч. нервн. бол. 2002. № 1. С. 37.
16. Шмырев В.И. и др. // Рус. мед. журн. 2003. № 4. С. 216.
17. Яворская В.А. и др. // Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005. С. 27–30.
18. Янсен В., Брукнер Г.В. // Рус. мед. журн. 2002. № 12–13. С. 543.
19. Brownly M. // Nature. 2001. V. 414. P. 813.
20. Jacob S. et al. // Arzneimittelforschung. 1996. V. 3. P. 269.
21. Jansen W., Beck E. // Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии. М., 2005. С. 11–20.
22. Kinzler E. et al. // Munch. Med. Wochenschr. 1988. V. 130. P. 644.
23. Oswald W.D. et al. // Z. Gerontopsychol. Psychiatr. 1991. Bd. 4. S. 209.
24. Saletu B. et al. // Neuropsychobiology. 1990–1991. V. 24. P. 135.
25. Semlitsch H.V. et al. // Neuropsychobiology. 1990–1991. V. 24. P. 49. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал "Атмосфера. Пульмонология и аллергология"

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства "Роспечать" – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166