

Применение нейропротекторов при тяжелых повреждениях головного мозга

Ваизова О.Е., Заутнер Н.А., Алифирова В.М., Колмаков Д.В., Головина Е.А., Молодых А.С.

Application of neuroprotectors in severe brain injuries

Vaizova O.Ye., Zautner N.A., Alifirova V.M., Kolmakov D.V., Golovina Ye.L., Molodykh A.S.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Ваизова О.Е., Заутнер Н.А., Алифирова В.М. и др.

В клинических исследованиях у 52 пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения установлено, что нейропротекторы с холинопозитивным действием цитиколин и холина альфосцерат в первые дни после инсульта снижали в крови концентрацию белка S100. У 16 пациентов с черепно-мозговыми травмами трехмесячный курс терапии милдронатом уменьшал концентрацию нейронспецифической енолазы. В результате нейропротективной терапии стабилизировалась проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Ключевые слова: ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, белок S100, нейронспецифическая енолаза, цитиколин, холина альфосцерат, милдронат.

Blood concentration of protein S100 was been decreased with choline-liked neuroprotectors citicoline and choline alfoscerate in clinical trial 52 patients in early day after stroke. Concentration of neuron-specific enolase was been decreased with three month mildronat therapy in blood of 16 patients with traumatic brain injury. Neuroprotective therapy has stabilization of blood-brain barrier as result.

Key words: stroke, brain injury, S100 protein, neuronspecific enolase, citicoline, choline alfoscerate, mildronat.

УДК 615.214.2.038:616.831-001.31/.46

Введение

Высокая частота и тяжелое течение сосудистых заболеваний головного мозга являются одной из актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. В России ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, среди которых ишемический инсульт составляет около 70–80%, кровоизлияние в мозг — 15–20%, субарахноидальное кровоизлияние — 3–5% [2].

Новым и перспективным направлением терапии тяжелых поражений головного мозга травматического и нетравматического генеза выступает применение лекарственных средств с нейрометаболическим действием — нейропротекторов [4]. Под нейропротекторным действием подразумевают предотвращение гибели нейронов при нейродеге-

неративных заболеваниях, нарушениях мозгового кровообращения, травматических или токсических повреждениях. В настоящее время лекарственные средства, обладающие нейропротекторным действием, не выделены в отдельную фармакологическую группу, а объединены с ноотропными средствами на основании сходства механизмов действия. В качестве нейропротекторов активно изучаются соединения с холинопозитивным влиянием — цитиколин и холина альфосцерат [4, 8–10]. Оба лекарственных средства активируют метаболизм нейронов и обмен нейромедиаторов [6, 7]. Нейро- и кардиопротектор милдронат, получивший широкое распространение в России, стимулирует энергопродукцию [12, 15]. Обсуждается целесообразность применения нейропротекторов при тяжелых повреждениях головного мозга [9].

Цель данного исследования — изучение при тяжелых поражениях головного мозга клинической эффективности нейропротекторной терапии и ее влияния на концентрацию в сыворотке крови нейронспецифических белков, известных как маркеры повреждения нервной ткани.

Материал и методы

Действие цитиколина и холина альфосцерата изучали у 102 больных острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализированных в инсультный центр Томской областной клинической больницы (г. Томск). Пациентам 1-й группы (50 человек) вводили в вену магния сульфат, винпоцетин, пентоксифиллин. Пациенты 2-й группы на протяжении 7—10 сут после инсульта дополнительно получали внутривенные инфузии цитиколина в дозах 1,5—2,0 г/сут (37 больных) или холина альфосцерата в дозе 1,0 г/сут (15 больных). Неврологический статус оценивали по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) при поступлении и после курса лечения — через 18—21 сут. Результаты выражали в виде медианы Me и максимально отклоняющихся значений (min ; max). В сыворотке крови больных при поступлении, на 3-и и 10-е сут пребывания в стационаре иммуноферментным методом определяли концентрацию белка S100 и нейронспецифической енолазы (НСЕ) с использованием реактивов фирмы Capag-Fujirebio (Швеция). Результаты выражали в виде медианы Me и интерквартильного размаха (25%—75%).

Влияние милдроната на концентрацию НСЕ в сыворотке крови исследовали у 24 пациентов в возрасте от 13 до 18 лет с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести на 1—2-е сут после поступления в стационар и через 3 мес после ЧМТ: 8 пациентов (1-я группа) во время стационарного лечения получали инфузионную терапию, направленную на стабилизацию гемодинамики и уменьшение отека мозга (аспаркам, ацетазоламид, дротаверин); 16 пациентов (2-я группа) дополнительно принимали внутрь милдронат в дозе 500 мг/сут. После выписки из стационара больным 2-й группы рекомендовали продолжить прием милдроната в течение 3 мес.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 for Windows. При сравнении групп использовали U -тест Манна—Уитни и критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Белок S100 является специфическим кальций-связывающим белком, характерным для клеток астроцитарной глии. НСЕ представляет собой цитоплазматический белок, кислая форма которого обнаруживается исключительно в нейронах [13]. При нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера и отсутствии повреждения мозговой ткани концентрация белка S100 и НСЕ в крови незначительна и составляет в сыворотке крови здоровых людей соответственно 50 нг/л и менее 5 мкг/л [3]. Увеличение концентрации этих белков в крови обусловлено повреждением клеток мозга и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера. Увеличение концентрации белка S100 и НСЕ в спинномозговой жидкости и крови описано при ОНМК [13], нейроинфекциях [1], перинатальной патологии головного мозга [5].

В данном исследовании концентрации белка S100 и НСЕ у пациентов с ОНМК при поступлении в стационар существенно не повышались (таблица). Большой разброс диагностированных концентраций белка S100 связан с тем, что у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу концентрация уже в момент поступления в стационар была более высокой, чем у пациентов с ОНМК по ишемическому типу. К 3-м сут концентрация белка S100 возрастала более чем вдвое. Назначение цитиколина и холина альфосцерата препятствовало росту концентрации в крови белка S100 на 3-и сут ($Z = -1,97$; $p = 0,048$; $U = 36,5$). Этот факт отражает раннее нейропротекторное действие. К 10-м сут концентрация белка S100 у всех больных нормализовалась (рис. 1, таблица). Концентрация НСЕ также достигала максимума к 3-м сут, повышаясь в 1,5—2 раза, и к 10-м сут незначительно снижалась. Увеличение концентрации НСЕ в крови обусловлено высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера вследствие массивного повреждения астроцитарных элементов к 3-м сут заболевания и их частичного восстановления к 10-м сут. Нейропротекторная терапия не оказывала значимого влияния на концентрацию НСЕ в крови.

Сравнение эффективности лечения по среднему баллу шкалы NIHSS не выявило достоверных различий, что однозначно свидетельствует о значительной эффективности нейропротекторов. Все же применение

Неврологический статус и концентрация маркеров повреждения мозговой ткани у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, *Me (min; max)*

Показатель	Группа	
	1-я (n = 50)	2-я (n = 52)
NIHSS, баллы		
при поступлении	8 (5; 22)	10 (5; 25)
при выписке	4 (1; 20)	4 (0; 17)
Показатель	Группа	
	1-я (n = 8)	2-я (n = 17)
Концентрация белка S100 в сыворотке крови, нг/л		
при поступлении	87 (49; 126)	73 (48; 133)
на 3-и сут	193 (165; 212)	156 (45; 109)*
на 10-е сут	120 (97; 146)	93 (72; 144)
Концентрация НСЕ в сыворотке крови, мкг/л		
при поступлении	5,1 (4,5; 5,5)	5,2 (3,2; 5,7)
на 3-и сут	7,4 (5,2; 11,7)	7,1 (4,9; 10,4)
на 10-е сут	6,8 (5,2; 9,0)	6,3 (4,8; 9,7)

Примечание. * — уровень статистической значимости различий $p = 0,05$ по сравнению с соответствующим значением в группе пациентов, не получавших нейропротекторы; *n* — количество пациентов.

нейропротекторов чаще позволяло достичь полного восстановления неврологических функций ко дню выписки. Средний балл от 0 до 1 по шкале NIHSS на момент выписки отмечен у 8 из 50 пациентов 1-й группы и 18 из 52 больных 2-й группы. Детальный анализ позволил выявить большую клиническую эффективность цитиколина. При его вливании в вену неврологические функции полностью восстанавливались у 15 из 37 пациентов ($p = 0,05$; $\chi^2 = 3,76$), при введении холина альфосцерата функции восстанавливались у 3 из 15 больных.

Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Так, при оценке менее 10 баллов вероятность благоприятного исхода через 1 год составляет 60—70%, при оценке более 20 баллов — 4—16% [2]. Полная редукция неврологического дефицита у большего количества пациентов, получавших цитиколин, является предиктором благоприятного прогноза для восстановления неврологических функций.

Механизмы нейропротекторного действия цитиколина и холина альфосцерата активно изучаются. При экспериментальной транзиторной ишемии мозга с последующей реперфузией цитиколин (500 мг/кг массы тела) восстанавливает нарушенную фосфоли-

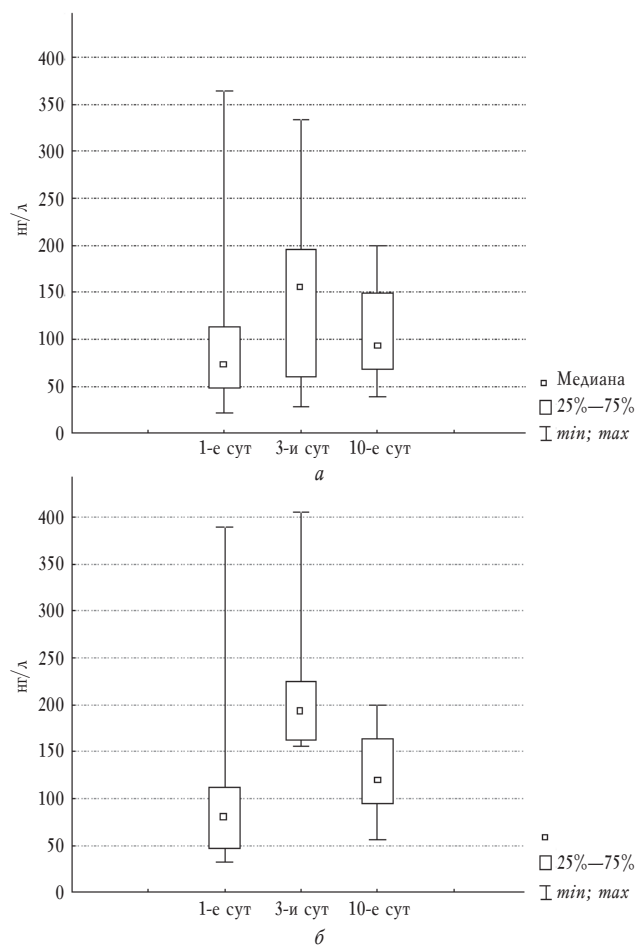


Рис. 1. Концентрация белка S100 в сыворотке крови больных с острым нарушением мозгового кровообращения, получавших (а) и не получавших (б) нейропротекторы.

пидную структуру мембран нейронов в течение 1-х сут реперфузии, повышает уровень восстановленного глутатиона через 3 сут [7]. При модели хронической ишемии мозга цитиколин улучшает нейропластичность и увеличивает количество холинергических нейронов в гиппокампе [8]. Цитиколин снижает концентрацию маркеров апоптоза в культуре нейронов [14]. Нейропротекторное влияние цитиколина является дозозависимым [9]. Ранние клинические исследования цитиколина в небольших дозах (500 мг/сут) на фоне острого ишемического инсульта свидетельствуют об его безопасности, но незначительной терапевтической эффективности. Дальнейшие исследования показали, что лечение более эффективно у пациентов с умеренно тяжелым инсультом в оптимальной дозе 1,5—2 г/сут [10, 11].

Основным механизмом нейропротекторного действия холинопозитивных лекарственных средств является восстановление структурной целостности цитоплазматических мембран нейронов за счет ингибирования фосфолипазы А₂ и повышения синтеза глутатиона. Цитиколин представляет собой мононуклеотид, аналог природного соединения, участвует в реакциях синтеза мембранных фосфолипидов [7]. В организме цитиколин распадается на цитидин и холин. Эти метаболиты проникают через гематоэнцефалический барьер, из них ресинтезируется цитидин-5-дифосфохолин, регулирующий функции клеточных мембран и метаболизм ацетилхолина (рис. 2,а). Холина альфосцерат enzymатически распадается на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина, глицерофосфат становится предшественником фосфатидилхолина — основного компонента мембран нейронов (рис. 2,б). Фосфатидилхолин защищает мембраны от токсического воздействия свободных радикалов при ишемии головного мозга. Фосфолипиды повышают выживание астроцитов и нейронов в зоне ишемической полутени и способствуют быстрой стабилизации гематоэнцефалического барьера после ОНМК.

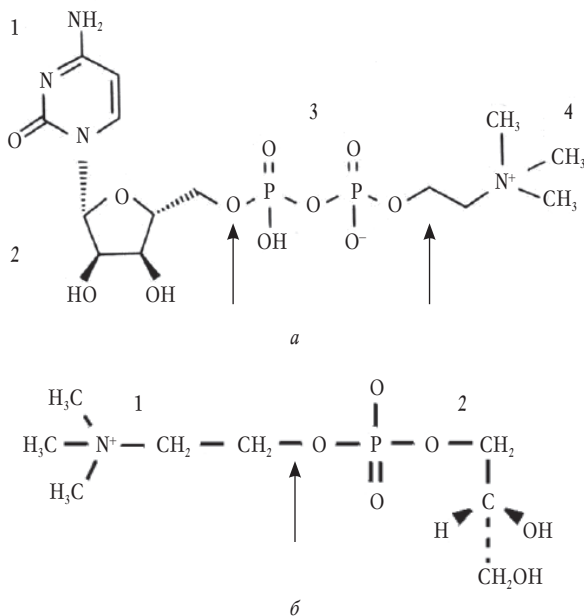


Рис. 2. Химическая структура цитиколина (а) и холина альфосцерата (б). Стрелками обозначены точки enzymатического гидролиза молекул с образованием метаболитических предшественников эндогенных соединений: а — 1 — нуклеотид — цитидин, 2 — рибоза, 3 — дифосфатный мостик, 4 — холин; б — 1 — холин, 2 — глицерофосфат

При ЧМТ концентрация НСЕ спустя 3—6 ч после повреждения была умеренно повышена — до 5,86 (4,47; 6,50) и 5,24 (3,98; 6,72) мкг/мл. У больных, дополнительно получавших милдронат в стационаре и на протяжении последующего амбулаторного лечения, концентрация НСЕ спустя 3 мес после ЧМТ снижалась до 1,2 (0,75; 2,2) мкг/л. У пациентов, не получавших нейропротектора, концентрация маркерного белка составляла 3,9 (2,7; 6,5). Кроме того, после курса терапии милдронатом пациенты реже предъявляли жалобы на головную боль, инсомнию, нарушения памяти, эмоциональную лабильность и метеочувствительность.

Таким образом, терапевтический эффект нейропротекторов с холинопозитивным действием цитиколина и холина альфосцерата при ОНМК и милдроната при ЧМТ сочетается со снижением в крови концентрации маркеров повреждения нервной ткани — белка S100 и НСЕ.

Выводы

1. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения назначение нейропротекторов в первые несколько суток от начала заболевания снижает концентрацию в крови белка S100; включение в терапию цитиколина вызывает у большинства пациентов существенный регресс неврологической симптоматики.
2. Применение милдроната при черепно-мозговой травме улучшает состояние пациентов, уменьшает неврологические жалобы субъективного характера, снижает концентрацию в крови нейронспецифической енолазы.
3. Нейропротекторное действие лекарственных средств в значительной степени обусловлено нормализацией проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Литература

1. Галиева Г.Ю., Попонникова Т.В., Федосеева И.Ф. Диагностическое и прогностическое значение нейронспецифической енолазы и белка S100 при клещевых нейроинфекциях у детей // Бюл. сиб. медицины. 2008. Т. 7, прил. 1. С. 204—207.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская А.В. и др. Эпидемиология инсульта в России // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5, № 5. С. 3—5.
3. Карякина Г.М., Надеждина М.В., Хинко М.А. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах // Неврол. вестн. 2007. Т. 39, № 1. С. 41—44.

4. Сергеев Д.В., Пирадов М.А. Нейропротекция — стратегическое направление в лечении ишемического инсульта // Рус. мед. журн. 2010. Т. 18, № 8. С. 441—445.
5. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. Уровень белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии // Педиатрия. 2010. Т. 80, № 1. С. 25—31.
6. Abraha H.D., Buttenuoib R.G., Sberwood R.A. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke // Ann. Clin. Biochem. 1997. V. 34, № 4. P. 366—370.
7. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia // Stroke. 2001. V. 32, № 12. P. 2376—2381.
8. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. 2011. V. 42. S40—S43.
9. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // Stroke. 1999. V. 30, № 13. P. 2592—2597.
10. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. V. 33, № 14. P. 2850—2857.
11. Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack // Cerebrovas. Dis. 2008. V. 25, № 3. P. 457—507.
12. Jaudzems K., Kuka J., Gutsaits A. et al. Inhibition of carnitine acetyltransferase by mildronate, a regulator of energy metabolism // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2009. V. 24, № 6. P. 1269—1275.
13. Martens P., Raabe A., Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia // Stroke. 1998. V. 29, № 12. P. 2363—2366.
14. Osbitari T., Yoshida-Hata N., Yamamoto S. Effect of neurotrophic factors on neuronal apoptosis and neurite regeneration in cultured rat retinas exposed to high glucose // Brain Res. 2010. V. 1346, № 30. P. 43—51.
15. Pupure J., Isajevs S., Skapare E. et al. Neuroprotective properties of mildronate, a mitochondria-targeted small molecule // Neurosci. Lett. 2011. V. 412, № 2. P. 100—105.

Поступила в редакцию 07.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

О.Е. Ваизова — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Н.А. Заутнер — аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

В.М. Алифирова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ (г. Томск).

Д.В. Колмаков — аспирант кафедры детских хирургических болезней СибГМУ (г. Томск).

Е.Л. Головина — канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

А.С. Молодых — студентка 3-го курса лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Ваизова Ольга Евгеньевна, e-mail: vaizova@mail.ru