

Нейропротективная терапия при травматическом повреждении головного мозга

👁 В.Г. Амчеславский¹, В.О. Генералов², Е.В. Амчеславская²

¹ НИИ неотложной детской хирургии и травматологии г. Москвы

² Кафедра неврологии ФУВ Российского государственного
медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Актуальность проблемы тяжелой черепно-мозговой травмы обусловлена частой инвалидизацией и значительной летальностью. Лишь у 10–15% погибших повреждения мозга исходно несовместимы с жизнью, а у остальных летальный исход связан со вторичным повреждением мозга, имеющим единую ишемическую природу. В статье разбираются современные рекомендации и обосновывается применение нейропротектора цитиколина, прошедшего доказательные исследования при острой и хронической ишемии мозга.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, механизмы вторичного повреждения мозга, нейропротективная терапия, ишемический каскад, цитиколин.

Травматизм как причина смерти в развитых странах следует за сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, при этом по суммарному экономическому и медико-социальному ущербу (временная нетрудоспособность, инвалидизация и смертность) **черепно-мозговая травма (ЧМТ)** в ряде стран выходит на первое место, так как она чаще возникает у лиц молодого и среднего возраста.

Хотя из общего числа пациентов с травмой погибают 0,2%, эта цифра увеличивается с возрастанием тяжести травмы. С легкой ЧМТ поступают 90% пострадавших, и летальность у них практически отсутствует. У пациентов со средней тяжестью ЧМТ летальность колеблется от 5 до 20%, тогда как при тяжелой ЧМТ (этот диагноз ставится менее чем 10% пострадавших) она достигает, по данным разных авторов, 38–80%.

В то же время по данным патолого-анатомических исследований первичные несовместимые с жизнью повреждения го-

ловного мозга при изолированной ЧМТ регистрируются только у 10–15% умерших. Таким образом, основной причиной смерти больных с тяжелой ЧМТ становятся **вторичные повреждения головного мозга (ВПГМ)**, возникающие на самых ранних стадиях процесса. В связи с этим чрезвычайно актуальны изучение лавинообразно нарастающих ВПГМ и выработка подходов к их предупреждению.

Воздействие механической энергии при травме на головной мозг вызывает различные его повреждения. При изучении патофизиологии ЧМТ выявлена чрезвычайная чувствительность поврежденного мозга к нарушениям внутреннего гомеостаза, прежде всего к ишемии и гипоксии. Результатом этого является развитие церебральных повреждений не только в момент травмы (первично), но и в течение продолжительного времени после нее в связи с действием факторов вторичного (ишемическо-гипоксического) повреждения мозга.

Клеточно-тканевый ответ мозга на гипоксию и ишемию заключается в снижении уровня макроэргических соединений и на-

Контактная информация: Амчеславский Валерий Генрихович, vamches@mail.ru

растающем лактат-ацидозе, что служит отражением сложных взаимосвязанных патофизиологических и патохимических процессов. Прежде всего нарушаются энергозатратные процессы синтеза медиаторов и биологически активных веществ, таких как ацетилхолин, γ -аминобутировая кислота и многие другие. Вслед за этим нарушаются энергозависимые мембранно-транспортные процессы, что ведет к нарушению клеточно-тканевого гомеостаза и развитию каскадных реакций, при этом большое значение придается выделению “возбуждающих” аминокислот (глутаминовой и аспарагиновой). Последние активируют ряд рецепторов (каинатные, NMDA, AMPA), способствующих притоку ионов кальция в клетку и в субклеточные структуры. Следствием становится оксидативный стресс, окисление и повреждение липидов мембран клеток и митохондрий, локальное выделение оксида азота. Оксидативный стресс усугубляется тем, что вследствие энергодифицита снижается активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Одновременно уменьшается количество практически всех антиоксидантов.

В конечном итоге всё это ведет к повреждению клеток с формированием отека мозга и гибели нейронов через механизмы апоптоза или некроза. Апоптоз в большинстве случаев связан с активацией каскада каспаз, которая может происходить двумя путями — через рецепторы апоптоза или митохондрии. Рецепторы апоптоза — семейства белков CD95 (Apo-1 или Fas) и TNF-R (рецептор к фактору некроза опухоли) — могут быть активированы лигандами (например, CD-95L и TNF- α), что приводит к активации каспазы-8, которая запускает каскад реакций, ведущих к апоптозу. Митохондриальный путь активации каспаз является преимущественным и связан с увеличением проницаемости митохондриальных мембран (вследствие гипоксии и энергодифицита) и выходом из митохондрий проапоптотических веществ, в первую очередь цитохрома С. Это приводит к еще более значительному нарушению процессов поглощения кислорода и свободного неферментирующего окисления. Выход цитохрома С из митохондрий приводит к образованию в цитоплазме клетки апоптосомы, которая активирует каспазу-9 и тем самым запускает программу клеточной смерти.

Все описанные процессы развиваются не одновременно, определяя существование временной шкалы последовательно происходящих реакций — так называемого “ишемического каскада”, в равной степени относящегося и к ишемическому (суть гипоксического) повреждению мозга (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001). Эта шкала выглядит следующим образом:

0–3 ч — нарастающий энергетический дефицит;
3–6 ч — глутаматная эксайтотоксичность, нарушение гомеостаза кальция, нарастающий лактат-ацидоз;
12–36 ч — оксидативный стресс, воспаление;
48–72 ч — преобладание процессов апоптоза;

более 72 ч — необратимые морфофункциональные изменения в веществе мозга (некроз).

Последовательность развивающихся в веществе мозга процессов сходна как при очаговом, так и при диффузном ишемическо-гипоксическом его повреждении. Существуют единые механизмы повреждения клетки, развертывающиеся при ишемии ткани вне зависимости от характера первичного повреждения. Применительно к пострадавшим с ЧМТ говорить о начальной (нулевой) точке развития ишемического каскада можно только условно, поскольку механизмы ишемическо-гипоксических ВПГМ реализуются под действием различных (внутричерепных и внечерепных) факторов на протяжении всего острого периода.

Последовательность развивающихся в веществе мозга процессов сходна как при очаговом, так и при диффузном ишемическо-гипоксическом его повреждении. Существуют единые механизмы повреждения клетки, развертывающиеся при ишемии ткани вне зависимости от характера первичного повреждения. Применительно к пострадавшим с ЧМТ говорить о начальной (нулевой) точке развития ишемического каскада можно только условно, поскольку механизмы ишемическо-гипоксических ВПГМ реализуются под действием различных (внутричерепных и внечерепных) факторов на протяжении всего острого периода.

Последовательность развивающихся в веществе мозга процессов сходна как при очаговом, так и при диффузном ишемическо-гипоксическом его повреждении. Существуют единые механизмы повреждения клетки, развертывающиеся при ишемии ткани вне зависимости от характера первичного повреждения. Применительно к пострадавшим с ЧМТ говорить о начальной (нулевой) точке развития ишемического каскада можно только условно, поскольку механизмы ишемическо-гипоксических ВПГМ реализуются под действием различных (внутричерепных и внечерепных) факторов на протяжении всего острого периода.

Последовательность развивающихся в веществе мозга процессов сходна как при очаговом, так и при диффузном ишемическо-гипоксическом его повреждении. Существуют единые механизмы повреждения клетки, развертывающиеся при ишемии ткани вне зависимости от характера первичного повреждения. Применительно к пострадавшим с ЧМТ говорить о начальной (нулевой) точке развития ишемического каскада можно только условно, поскольку механизмы ишемическо-гипоксических ВПГМ реализуются под действием различных (внутричерепных и внечерепных) факторов на протяжении всего острого периода.

Последовательность развивающихся в веществе мозга процессов сходна как при очаговом, так и при диффузном ишемическо-гипоксическом его повреждении. Существуют единые механизмы повреждения клетки, развертывающиеся при ишемии ткани вне зависимости от характера первичного повреждения. Применительно к пострадавшим с ЧМТ говорить о начальной (нулевой) точке развития ишемического каскада можно только условно, поскольку механизмы ишемическо-гипоксических ВПГМ реализуются под действием различных (внутричерепных и внечерепных) факторов на протяжении всего острого периода.

да, и уже через несколько часов после травмы одновременно существуют различные стадии ишемического каскада.

Суть процессов, происходящих в зоне ишемии, достаточно изучена, что позволяет утверждать, что в течение нескольких часов (до 6 ч) зона инфаркта окружена ишемизированной, но живой тканью — зоной “ишемической полутени” (пенумбры), в которой нарушен энергетический метаболизм, но имеются лишь функциональные, а не структурные изменения. Мозговая ткань в области пенумбры может быть возвращена к нормальной жизнедеятельности путем восстановления адекватной перфузии и обменных процессов, а также применения нейропротективных средств. Именно зона пенумбры является главной мишенью для терапии.

Вторичные повреждения головного мозга, таким образом, реализуются в виде нарушений мозгового кровообращения, реакций ишемического каскада, эксайтотоксичности, воспалительных изменений и метаболических расстройств. Вторичные повреждения головного мозга, развивающиеся в период транспортировки и стационарного лечения пострадавших с ЧМТ, усугубляют тяжесть их состояния и прогноз, определяя летальность и инвалидизацию. Опасность ВПГМ из-за действия факторов вторичного повреждения впервые была сформулирована в международных рекомендациях по лечению пострадавших с тяжелой ЧМТ.

Повлиять на тяжесть первичного повреждения мозга при ЧМТ, вызванного механической энергией, врач не может. Оно является той данностью, которую мы принимаем за основу, оценивая тяжесть состояния больного при госпитализации, устанавливая клинический диагноз, формулируя стратегию и тактику неотложных лечебно-диагностических мероприятий. Однако от их адекватности и своевременности зависит то, в какой степени будут выражены ВПГМ, которые возникают впоследствии

на фоне первичного поражения. Именно применительно к ВПГМ можно утверждать о возможности их предупреждения и минимизации методами многопараметрического мониторинга и интенсивной терапии. И уже от врача зависит, насколько факторы ВПГМ будут иметь самостоятельное танатогенное значение, определяя исход острого периода ЧМТ.

Факторы, вызывающие вторичное повреждение мозга, подразделяются на внутричерепные и внечерепные. К **внутричерепным факторам** ВПГМ относят: присоединившиеся внутричерепные кровоизлияния и ишемию мозга, внутричерепную гипертензию, дислокационный синдром, церебральный вазоспазм и присоединившуюся внутричерепную инфекцию.

Внечерепные факторы ВПГМ также хорошо известны — это нарушения газообмена, системной гемодинамики, температурной регуляции, углеводного и водно-электролитного (осмотического) гомеостаза, эндогенная интоксикация и т.д. Повреждающее воздействие на мозг они, как и внутричерепные факторы ВПГМ, оказывают на фоне уже состоявшегося первичного повреждения мозга.

В отличие от факторов первичного повреждения факторы ВПГМ, как правило, сочетаются, взаимно отягощают свое повреждающее воздействие и могут возникать (присоединяться) неоднократно на протяжении всего острого периода травмы.

Объединяющим все факторы ВПГМ является то, что они ведут к вторичному повреждению мозга и имеют универсальный ишемическо-гипоксический механизм этого повреждения. Существование такого универсального механизма ВПГМ в остром периоде ЧМТ объединяет проблему травмы мозга с не менее актуальной проблемой церебрального инсульта.

Итак, при ЧМТ уже через несколько часов с момента травмы существуют множественные вторичные ишемические повреждения мозга на разных этапах разви-

тия, и формирование их происходит на протяжении всего острого периода травмы. Это позволяет говорить о показаниях к проведению **нейропротективной терапии** — защиты мозга от факторов ВПГМ в течение всего посттравматического периода. Этот термин означает не привычную для врачей совокупность лекарственных средств, а комплекс лечебно-диагностических мероприятий, преследующих единую цель — защитить первично поврежденный мозг от действия факторов ВПГМ. Условно можно выделить физиологическую, медикаментозную и хирургическую составляющие этого комплекса.

Физиологическая составляющая нейропротективной терапии объединяет методы воздействия на физиологические параметры и системы организма с целью управления температурой тела, системной и церебральной гемодинамикой, газообменом, водно-электролитным и углеводным гомеостазом. Безусловно, для этой цели используют медикаментозные средства (препараты для нейровегетативной блокады и жаропонижающие лекарства с целью управления температурой тела, миорелаксанты и седативные средства для управления дыханием и т.д.), однако нейропротективное воздействие достигается использованием различных препаратов, которые сами по себе не являются нейропротективными. Важность физиологической составляющей подтверждается данными о том, что повышение температуры тела пострадавшего с травмой на 1°C приводит к росту энергетических потребностей и мозгового кровотока на 8%. При этом снижение температуры тела только на 1°C (например, с 37 до 36°C) позволяет поддерживать нормальный уровень АТФ при гипоксии, а снижение температуры тела на 3°C усиливает этот эффект вдвое.

Гемодинамическая терапия при синдроме внутричерепной гипертензии основывается на концепции вазодилатационного

каскада (Rosner M.J. et al., 1995). Терапия церебральной ишемии при внутричерепной гипертензии проводится по “должному” церебральному перфузионному давлению и “должному” внутричерепному давлению в зависимости от сохранности или нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения. Описание физиологической составляющей нейропротективной терапии можно продолжать во всем, что касается нарушений водно-электролитного гомеостаза, газообмена и нутритивного статуса у пациентов с ЧМТ. В максимальной степени физиологическая составляющая нейропротективной терапии отражена в алгоритме диагностики и борьбы с внутричерепной гипертензией у пострадавших с тяжелой ЧМТ.

Тактика нейропротективной терапии в ее физиологической составляющей (управление температурой, дыханием, гемодинамикой и т.д.) определяется лечащим врачом на основании комплексной оценки состояния больного, включающей оценку данных многопараметрического мониторинга и инструментальных методов обследования. При отсутствии возможности для дифференцированной оценки состояния пациента и обоснованного выбора тактики его ведения следует придерживаться существующих рекомендаций: предупреждать эпизоды снижения систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст., поддерживать всеми доступными методами нормокапнию, нормоксию, нормогликемию, а также водно-солевой баланс.

Многочисленные мишени для **медикаментозной составляющей** нейропротективной терапии — это ключевые звенья нарушений, развивающихся при гипоксии/ишемии клетки. В этой области созданы и продолжают создаваться многочисленные медикаментозные средства, обладающие нейропротективными свойствами. Обилие лекарственных препаратов на фармакологическом рынке создает проблему их дифференцированного выбора с учетом показа-

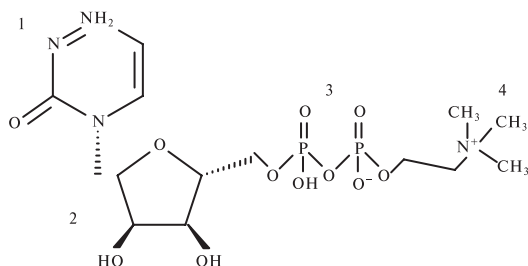


Рис. 1. Структурная формула Цераксона: 1 — цитидин, 2 — рибоза, 3 — дифосфатный мостик (пирофосфат), 4 — холин. Многокомпонентность структурной формулы определяет мультипотентность оказываемых Цераксоном защитных эффектов.

ний и противопоказаний. Кроме того, большинство препаратов, позиционируемых как “нейропротективные средства”, не соответствуют требованиям медицины доказательств и не приводятся в рекомендациях по лечению пациентов с ЧМТ. Тем не менее вопросы медикаментозной защиты от вторичного ишемического повреждения мозга остаются актуальными.

Одним из препаратов, доказавших свою эффективность в клинических исследованиях при острой (церебральный инсульт) и хронической ишемии мозга, является **Цераксон**. Его действующее вещество — **цитиколин** (цитидин-5'-дифосфохолин, рис. 1) служит незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина) — основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. В настоящее время Цераксон занимает первое место в арсенале нейропротективных средств не только в связи с его мембраностабилизирующим эффектом. В многочисленных исследованиях показана мультипотентность эффектов Цераксона, защищающих клетку от ишемии и гипоксии. К этим эффектам относятся:

- активация биосинтеза фосфатидилхолина;
- поддержание нормального уровня кардиолипина (мембраны митохондрий) и

сфингомиелина (мембраны нейронов и оболочки нервных волокон);

- прямое участие в синтезе ацетилхолина;
- стимуляция синтеза глутатиона;
- ингибирование процессов перекисного окисления липидов;
- восстановление активности Na^+/K^+ -АТФазы;
- угнетение активности фосфолипазы A_2 ;
- торможение глутамат-индуцированного апоптоза;
- оптимизация процессов энергообеспечения в нейронах;
- активация цитохромоксидазы в митохондриях нейронов (нормализация тканевого дыхания).

Цитиколин представляет собой эндогенное промежуточное соединение в цикле Кеннеди (синтез мембранных фосфолипидов и сфингомиелина), играющее важную роль в восстановлении и поддержании мембран нервных клеток и внутриклеточных структур (микросом, митохондрий). Одновременно, будучи донатором холина, он стимулирует медиаторные процессы, связанные с участием ацетилхолина. Всё это в совокупности объясняет положительные эффекты препарата, а также результаты многих доказательных исследований и кокрановского метаанализа, которые определяют показания к его применению при острой и хронической ишемии мозга (рис. 2).

Клинические эффекты Цераксона (снижение летальности и улучшение исходов) получили свое подтверждение с позиций доказательной медицины при внутримозговых кровоизлияниях. Было отмечено уменьшение зоны ишемии вокруг гематомы и снижение инвалидизации у больных к концу острого периода кровоизлияния. Особенно следует отметить, что чем раньше применяли Цераксон (при появлении первых клинических симптомов, еще до уточнения диагноза церебрального повреждения и до госпитализации), тем лучше были результаты через 3 мес.

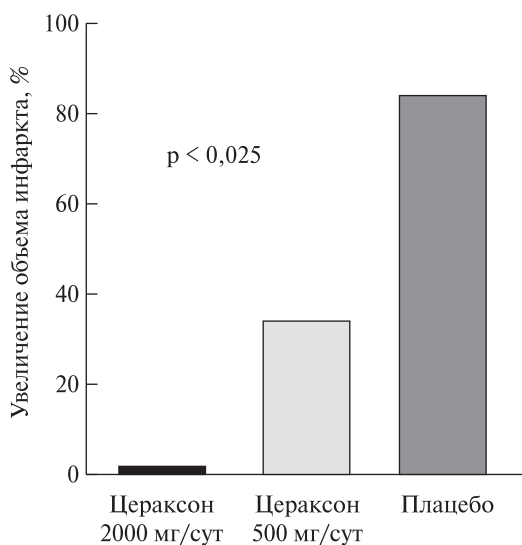


Рис. 2. Дозозависимое уменьшение объема формирующегося инфаркта мозга (по данным магнитно-резонансной томографии) под действием Цераксона при оценке через 12 нед лечения у 214 больных с ишемическим инсультом (Warach S., Harnett K., 2002).

Биологическая доступность Цераксона равна 100%; будучи аналогом эндогенного цитиколина, препарат на 84% включается в обменные процессы, прежде всего в нервной ткани. Это объясняет отсутствие каких-либо нежелательных эффектов при его клиническом применении, в том числе у больных в критических состояниях. Тот факт, что препарат был первично разработан для лечения острых церебральных повреждений, делает его применение показанным при остром отеке мозга, при внутричерепной гипертензии у пострадавших с тяжелой травмой мозга в отличие от других простых донаторов холина.

В двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании CORBIT Цераксон применяли более чем у 1200 пациентов с ЧМТ различной тяжести. Цераксон вводился внутривенно капельно по 1000 мг 2 раза в день на протяжении 90 дней. Результаты, оцениваемые через 30, 90 и 180 дней после рандомизации, показали сокращение сроков бессознатель-

ного периода и лучшие исходы у пациентов, получавших наряду с базовой терапией Цераксон. В клиническом исследовании R. Lozano (1991), включавшем больных с ЧМТ, показана эффективность применения Цераксона при травме мозга и выраженном травматическом (вазогенном по происхождению) отеке мозга. Поскольку вазогенный отек развивается как следствие повреждения гематоэнцефалического барьера, восстановление барьерной функции под действием Цераксона способствовало уменьшению выраженности травматического отека.

В проведенных клинических исследованиях Цераксона у больных с травматическим повреждением мозга продемонстрированы два важных положения: отсутствие нежелательных явлений вне зависимости от сроков применения, применяемых доз и тяжести больных, а также положительные клинические эффекты препарата в сравнении с данными контрольной группы (при одинаковой базовой терапии в обеих группах согласно международным рекомендациям). Благодаря полученным результатам Цераксон вошел в рекомендуемый протокол лечения пациентов с травмой мозга в ряде стран.

Итак, вторичное повреждение головного мозга при ЧМТ возникает на фоне первичного его поражения и обусловлено действием внутричерепных и внечерепных факторов. В основе ВПГМ лежит универсальный механизм ишемическо-гипоксического поражения, что сближает проблему травмы мозга с ишемией при церебральном инсульте и определяет единые подходы к нейропротективной терапии. Нейропротективная терапия при травме мозга, как и при других острых церебральных поражениях, включает физиологическую, медикаментозную и хирургическую составляющие. Однако медикаментозная составляющая при ЧМТ ограничена отсутствием доказательных клинических исследований по применению лекарственных препаратов,

действие которых направлено на защиту нервных клеток и мозга в целом. Исключением из этого ряда является Цераксон, преодолевший барьер доказательных исследований при ишемии мозга и рекомендованный для применения при церебральном инсульте. Совокупность фармакологических эффектов и результаты клинических исследований при острой и хронической ишемии мозга позволяют рекомендовать практическое применение Цераксона при травме мозга различной степени тяжести начиная с самого острого этапа.

Рекомендуемая литература

- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
- Adams H., Adams R., Del Zoppo G., Goldstein L.B. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2005. V. 36. № 4. P. 916–923.
- Calatayud M.V., Calatayud P., Aso E.J. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // *J. Neurol. Sci.* 1991. V. 103. Suppl. P. S15–S18.
- Lozano R. CDP-choline in the treatment of cranioencephalic traumata // *J. Neurol. Sci.* 1991. V. 103. Suppl. P. S43–S47.
- MacDonald J.F., Xiong Z.G., Jackson M.F. Paradox of Ca^{2+} signaling, cell death and stroke // *Trends Neurosci.* 2006. V. 29. № 2. P. 75–81.
- Maejima S., Katayama Y. Neurosurgical trauma in Japan // *World J. Surg.* 2001. V. 25. № 9. P. 1205–1209.
- Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury. N.Y.: Brain Trauma Foundation, 1995, 2000, 2007.
- McCord J.M. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance // *Clin. Biochem.* 1993. V. 26. № 5. P. 351–357.
- Murray G.D., Teasdale G.M., Braakman R. et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries // *Acta Neurochir. (Wien)*. 1999. V. 141. P. 223–236.
- Narayan R.K., Miehchel M.E., Ansel B. et al. Clinical trials in head injury // *J. Neurotrauma*. 2002. V. 19. P. 223–236.
- Rosner M.J., Rosner S.D., Johnston A.H. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results // *J. Neurosurg.* 1995. V. 83. P. 949–962.
- Secades J.J., Alvarez-Sabin J., Rubio F. et al. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study // *Cerebrovasc. Dis.* 2006. V. 21. № 5–6. P. 380–385.
- Storz F., Leonov Y., Safar P. et al. Effect of excitatory amino acid receptor blocker MK-801 on overall, neurologic, and morphologic outcome after prolonged cardiac arrest in dogs // *Anesthesiology*. 1989. V. 71. № 6. P. 907–918.
- Tanovich A., Alfaro V., Secades J.J. Citicoline in treatment of traumatic brain damage // *Drugs Today*. 2004. V. 40. Suppl. B. P. 1–18.
- Warach S., Harnett K. Dose dependent reduction in infarct growth with citicoline treatment: evidence of neuroprotection in human stroke? // *Stroke*. 2002. V. 33. P. 354.
- Waxweiler R.J., Thurman D., Sniezek J. et al. Monitoring the impact of traumatic brain injury: a review and update // *J. Neurotrauma*. 1995. V. 2. P. 509–516.
- Zafonte R., Friedewald W.T., Lee S.M. et al. The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods // *J. Neurotrauma*. 2009. V. 26. № 12. P. 2207–2216.

Neuroprotective Treatment in Brain Trauma

V.G. Amcheslavskiy, V.O. Generalov, and E.V. Amcheslavskaya

Severe brain traumatic damage is very important problem because of frequent invalidization and high mortality. Among people died after brain trauma only 10–15% had life-threatening brain damage. In other cases death was caused by secondary brain damage of common ischemic origin. We review current guidelines and prove administration of neuroprotector citicoline, which had been assessed in evidence-based studies on both acute and chronic cerebral ischemia.

Key words: brain trauma, mechanisms of secondary brain damage, neuroprotective therapy, ischemic cascade, citicoline.