

**А.А. Фирсов*, М.В. Смирнов, Т.А. Усанова,
А.Ю. Кусакин, Н.А. Пятаев**

УДК 616.831-009-08:616.1-005.4

ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Медицинский институт, кафедра нервных болезней и психиатрии, г. Саранск

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ИНТЕНСИВНУЮ ТЕРАПИЮ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Резюме

Острая церебральная ишемия является актуальной проблемой современной ангионеврологии. В результате патогенетических звеньев при острой церебральной ишемии возникает необратимая клеточная смерть или апоплексическая деполяризация нейронов. Перспективным направлением в лечении ишемического инсульта представляется поиск эффективной комбинации лекарственных средств, влияющих на разные этапы патобиохимического каскада при острой церебральной ишемии и стимулирующих восстановительные процессы в нервной ткани.

Ключевые слова: острая церебральная ишемия, сосудистые заболевания, нейропротекция.

Abstract

Acute cerebral ischemia is an actual problem of modern angioneurology. As a result of pathogenetic mechanisms in acute cerebral ischemia occurs irreversible cell death, or an apoplectic depolarization of neurons. A promising direction in the treatment of ischemic stroke appears to search for effective combinations of drugs that affect different stages of the patobiobiochemical cascade in acute cerebral ischemia and stimulating regenerative processes in the nervous tissue.

Key words: acute cerebral ischemia, vascular diseases, neuroprotection.

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжести последствий для здоровья представляют важнейшую медицинскую и социальную проблему [19]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от cerebrovasкулярных заболеваний (ЦВЗ) умирают около 5 млн человек. Показатели смертности от ЦВЗ в России [8, 23] одни из самых высоких в мире, но в России с 2008 по 2011 г. произошло снижение смертности от инсультов на 15,1% (из доклада министра здравоохранения и социального развития РФ Т.А. Голиковой, 16 марта 2011 г.). Ишемический инсульт поражает пациентов всех возрастных групп и опасен инвалидизирующими последствиями. Заболеваемость инсультом в России составляет 2,5–5,5, смертность — 1,28 на 1000 жителей в год [22]. Эффективность лечения зависит от понимания патогенетических механизмов острой церебральной ишемии.

Успешное развитие и внедрение в медицинскую науку новейших диагностических технологий заложило основу формирования принципиально новых концепций патогенеза острой церебральной ишемии и подходов к ее предупреждению и лечению. На современном этапе оказание помощи пациентам с острой церебральной ишемией отличается возрастающей патофизиологической обоснованностью используемых лечебно-тактических подходов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Патогенез церебральной ишемии сегодня достаточно подробно изучен и включает многочисленные звенья. Вот основные из них: кислородный дефицит, снижение энергопродукции, угнетение аэробного и активация анаэробного пути утилизации глюкозы, нарушение активного трансмембранного транспорта различных ионов с нарушением кислотно-основного состояния; увеличение концентрации свободного кальция (Ca) в нейроне; отклонения в функции эксайтотоксических медиаторов возбуждения. Остановимся подробнее на особенностях каждого из этих звеньев.

Роль кислородного дефицита в повреждении головного мозга была изучена еще в 60–70 гг. XX в. [6]. Тяжесть гипоксического повреждения определяется многими факторами, в том числе напряжением газов крови и кислотно-основным состоянием. Отсутствие в клетке кислорода — конечного акцептора электронов — полностью тормозит активность окислительно-восстановительных процессов в дыхательной цепи, приводя к снижению синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). При снижении доставки кислорода в ткани при ишемии скорость движения электронов по цепи передатчиков снижается [2, 5]. Недостаточность аэробного окисления активирует гликолиз и ведет к гиперпродукции молочной кислоты [20, 33].

* Контакты. E-mail: afirs67@mail.ru. Телефон: (8342) 32-49-83

Избыточное образование ионов H^+ происходит вследствие накопления недоокисленных продуктов углеводного и липидного обмена, гидролиза АТФ и других макроэргических соединений в результате восстановления НАД и НАДФ до НАД•Н и НАДФ•Н, а также под воздействием прочих факторов, снижающих утилизацию ионов H^+ из-за снижения синтеза АТФ. Ацидоз угнетает метаболические процессы и ионный транспорт, приводит к внутриклеточному накоплению свободных ионов Ca^{2+} , развитию клеточного отека, оказывает непосредственное цитотоксическое воздействие, изменяя физико-химические свойства мембран нейронов и сосудистого эндотелия. Кроме того, избыток водородных ионов тормозит гликолиз за счет ингибирования его ключевых ферментов, в том числе глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, и ведет к необратимому энергетическому дефициту. Резкое снижение рН крови в раннем постишемическом периоде — неблагоприятный прогностический признак [28].

Еще одним важным фактором, вызывающим повреждение мозга при его ишемии, является оксидантный стресс — универсальный механизм повреждения тканей организма, опосредованный свободными радикалами и другими субстанциями с высоким окислительным потенциалом. Важно отметить, что содержание кислорода в тканях даже в условиях выраженной ишемии остается значительным [9, 29]. Активные формы кислорода генерируются при гипоксии различными путями: в метаболических реакциях арахидоновой кислоты, за счет фагоцитирующих клеток, мигрирующих в область ишемизации, посредством активации синтеза пероксинитрита и т.д. Накопление свободных радикалов приводит к повреждению митохондрий, прогрессирующему снижению концентрации макроэргов и накоплению аденозинмонофосфата (АМФ), который активизирует протеинкиназную систему, усугубляя тем самым процессы деструкции клеточных мембран. Скорость развития и выраженность оксидантного стресса в ЦНС определяются интенсивностью метаболизма и недостаточностью антиоксидантной системы (АОС) в мозге [3, 10]. Мозг составляет около 2% общей массы человека, но утилизирует до 50% всего потребляемого кислорода.

В последние годы патогенез ишемического повреждения головного мозга рассматривается в свете так называемой теории глутамат-кальциевой эксайтотоксичности. Глутамату принадлежит ведущая роль в системе возбуждающих аминокислот, он расценивается как медиатор, обеспечивающий весь спектр ответа нейрона на различные стимулы. Одним из важнейших моментов патогенеза церебральной ишемии считается изменение внеклеточной концентрации глутамата, инициируемое аноксической деполяризацией нейрональной мембраны. Выброс глутамата сопровождается активацией кальциевых каналов и повышением внутриклеточной концентрации кальция, активацией кальмодулин-зависимых внутриклеточных ферментов: фосфолипаз, протеинкиназ, эндонуклеаз, множественными повреждениями био-

Интенсивность потребления кислорода нейронами составляет 350–450 мкл/мин (для сердца эта величина составляет 70–90 мкл/мин, для мышц — 1,6–2,4 мкл/мин). В то же время активность ферментов АОС (каталаза, глутатионпероксидаза) в мозге ниже, чем в других тканях.

макромолекул и в конечном счете ведет к программированной смерти нейрона.

В настоящее время в патогенезе ишемии головного мозга большое значение придают механизмам повреждения нервных клеток, опосредованным монооксидом азота (NO). NO образуется из L-аргинина под влиянием NO-синтазы (NOS). Существует две формы NOS: кальций-зависимая, регулирующая сократимость гладкой мускулатуры и локальный кровоток, и кальций-независимая (индуцибельная — iNOS), которая активируется при воздействии различных повреждающих факторов — воспалении, инфекции, травме. Ее активация сопровождается нарушением целостности гематоэнцефалического барьера и развитием отека мозга.

Таким образом, в результате реализации ряда взаимосвязанных патофизиохимических процессов при острой церебральной ишемии возникает необратимая клеточная смерть или апоплексическая деполяризация нейронов. Терапия должна быть направлена на разрыв звеньев этого ишемического каскада [7].

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ЭТАП

В патогенетической терапии ишемии головного мозга выделяют два основных направления: реперфузию и нейропротекцию. Для восстановления функции нейронов наиболее успешным считается возобновление мозговой перфузии с помощью тромболизиса. Настоящим прорывом в лечении острого ишемического инсульта на сегодняшний день можно считать методы регионарного и системного тромболизиса, позволяющие экстренно восстанавливать церебральный кровоток. Однако процент больных, которым может быть проведен эффективный тромболизис, в силу как объективных причин, так и организационных трудностей невелик (не более 3% от общего числа пациентов). Это не позволяет кардинально решить проблему эффективной терапии острого инсульта [25]. Поэтому вторым основным подходом в лечении острой ишемии мозга остается нейропротекция.

В терапии повреждения головного мозга, обусловленного ишемией, широкое применение нашли антиоксиданты и цитонейропротекторы. Уже в течение длительного времени в нашей стране традиционно включаются в комплексную терапию такие антиоксиданты, как токоферол (витамин E), аскорбиновая кислота (витамин C), унити-

ол, однако на данный момент нет убедительных данных, свидетельствующих о клинической эффективности этих препаратов. Реальную доказательную базу имеют препараты, обладающие нейропротекторным действием. С этой точки зрения несомненный интерес представляют данные об использовании цитиколина (Цераксон). Цераксон (цитидин 5'-дифосфохолин) представляет соединение, которое в норме присутствует во всех клетках человеческого организма. Он является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида. Цераксон уменьшает потерю фосфатидилхолина, входящего в состав клеточной мембраны и при ишемии распадающегося с образованием жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов. Холин, входящий в состав цитиколина, служит основой для образования ацетилхолина, дефицит которого в головном мозге имеет большое значение в развитии расстройств нейромедиаторного гомеостаза и очаговой неврологической патологии [4, 12, 24].

В терапии ишемических повреждений головного мозга важную роль играет возможность не только проведения эффективной терапии на госпитальном этапе, но и продолжения лечения после выписки пациента из стационара. В свете этого Цераксон представляет особый интерес, т.к. выпускается в двух формах. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ампулы по 500 мг в 4 мл и по 1000 мг в 4 мл) используется в острой фазе ишемического инсульта, препарат назначают в дозе 1000 мг каждые 12 ч с первых часов постановки диагноза, длительность лечения — не менее 6 недель. Внутривенный способ введения предпочтительнее внутримышечного, однако если ситуация все же требует внутримышечного введения, нужно избегать повторного введения препарата в одно и то же место.

В зависимости от тяжести заболевания с 3–7-го дня лечения возможен переход на пероральную форму Цераксона (раствор для приема внутрь). Перед применением препарат можно развести в небольшом количестве воды (120 мл или $\frac{1}{2}$ стакана воды). Применяют во время еды или между приемами пищи. В остром периоде ишемического инсульта рекомендуемая дозировка — 1000 мг (10 мл Цераксона) каждые 12 ч при длительности лечения не менее 6 недель. В восстановительном периоде препарат принимают по 5–10 мл 1–2 раза в день, конкретная дозировка и длительность лечения определяются тяжестью заболевания и особенностями его течения.

Возможности фармакологической коррекции внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов и активации соответствующих ферментных систем на современном этапе достаточно широки. Обособленно в ряду антигипоксических препаратов, влияющих на содержание АТФ в клетке, т.е. на поддержание адекватного церебрального метаболизма и интегративной деятельности нервной системы, стоит Актовегин [13, 30]. Актовегин позволяет стабилизировать оксигенацию за

счет мобилизации респираторных единиц, снизить содержание продуктов нарушенного метаболизма, активировать утилизацию глюкозы и кислорода в условиях ишемии и гипоксии. Применение ориентированных на клинко-лабораторные показатели инфузионных программ с включением нейропротектора Актовегина в ранние сроки критических состояний экстра- и интрацеребрального генеза позволяет снизить летальность и добиться более выраженного регресса посткритического неврологического дефицита [16].

Формы выпуска Актовегина создают возможность выбора способа введения препарата в соответствии с тяжестью состояния пациента, фазой течения болезни и позволяют легко его дозировать: раствор для инъекций, растворы для инфузий (готовые, в растворе декстрозы и 0,9% NaCl), а также таблетки, покрытые пленочной оболочкой. При ишемическом инсульте рекомендованы следующие схемы лечения Актовегином:

- Раствор для инъекций. Применяется в остром периоде. 20–50 мл раствора в 200–300 мл основного раствора (препарат совместим со всеми базовыми растворами) вводят внутривенно капельно каждый день в течение 1 недели, далее по 10–20 мл внутривенно капельно каждый день в течение 2 недель.
- Актовегин для инфузий в растворе декстрозы (250 мл, 25 мл активного вещества) вводится внутривенно капельно по 250–500 мл/сут в течение 2 недель, далее — по 250 мл несколько раз в неделю (в зависимости от тяжести заболевания). Скорость инфузии должна составлять около 2 мл/мин.
- Актовегин для инфузий в растворе 0,9% хлорида натрия выпускается в двух концентрациях: 4 и 8 мг/мл. Вводится внутривенно капельно по 250–500 мл/сут в течение 2 недель, далее — по 250 мл несколько раз в неделю (в зависимости от тяжести заболевания). Скорость инфузии должна составлять около 2 мл/мин.
- Таблетки Актовегина назначают в восстановительном периоде инсульта по 1–2 в сутки перед едой, запивать водой, не разжевывая. Продолжительность лечения в среднем составляет 4–6 недель.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая церебральная ишемия представляет собой состояние, требующее оказания экстренной медицинской помощи [17, 24, 27]. Лечение надо проводить в нескольких направлениях: базисное, специфические методы лечения, регуляция функции сердечно-сосудистой системы, мероприятия, направленные на нормализацию функции внешнего дыхания и оксигенации (санация дыхательных путей, установка воздуховода, интубация трахеи, при необходимости проведение искусственной вентиляции легких). При необходимости показаны мероприятия, направленные на уменьшение отека головного мозга. С первых часов начинаются мероприятия по профилактике и лечению осложнений: пневмонии, пролежней, урогенитальной инфекции,

ДВС-синдрома, флеботромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, контрактур и др.

Раннее и адекватное питание больных, так же как и восполнение водно-электролитных потерь, является обязательной и ежедневной задачей базисной терапии вне зависимости от места нахождения больного (реанимация, блок интенсивной терапии или неврологическое отделение). Развитие тех или иных нарушений глотания, а также нарушения сознания требуют незамедлительного проведения энтерального зондового питания.

Следует помнить, что острые церебральные ишемии нередко заканчиваются летально, либо полной потерей трудоспособности или значительным снижением качества жизни больных. Исходя из этого, чрезвычайно важно предупреждение гибели нервных клеток, защита их от повреждения при ишемии, восстановление нарушенного кровотока при патологических изменениях кровообращения. Такой подход направлен не только на спасение жизни пациента, но и на восстановление его трудоспособности. Перспективным направлением в лечении ишемического инсульта представляется применение эффективной комбинации лекарственных средств, влияющих на разные этапы патобиохимического каскада при острой церебральной ишемии и стимулирующих восстановительные процессы в нервной ткани.



Список литературы

1. Бахман А.Л. Искусственное питание. СПб, 2001. С. 18–19.
2. Белкин А.А. Патогенетическое понимание системы церебральной защиты при внутричерепной гипертензии и пути ее клинической реализации у больных с острой церебральной недостаточностью // Интенсивная терапия. 2006. № 3 (7). С. 127–134.
3. Болдырев А.А. // Биохимия. 2000. Т. 65, № 7. С. 834–842.
4. Бурцев Е.М., Трошин В.Д. Острые нарушения мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. 2005. № 2. С. 105.
5. Ганнушкина И.В., Антелова А.Л. Новое в патофизиологических нарушениях мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. 2007. № 6. С. 4–9.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. Терапия ишемического инсульта // Consilium Medicum. 2003. С. 18–25.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Килюковский В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России // Consilium Medicum. 2003. С. 3–5.
9. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / Под ред. В.В. Зинчука. Гродно, 2003.
10. Колпикова О.С., Фархутдинов Р.Р., Магжанов Р.В. Влияние некоторых препаратов, используемых в лечении цереброваскулярных расстройств, на процессы свободно-радикального окисления в модельных системах // Журнал неврологии и психиатрии. 2002. № 8. С. 22–25.
11. Островая Т.В., Черный В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. 2007. № 2 (9). С. 48–53.
12. Пирадов М.А. Инсульт: диагностика и лечение в остром периоде // Качество жизни. Медицина. 2004. Т. 4, № 7. С. 13–19.
13. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2007. Т. 1, № 1. С. 17–22.
14. Полищук Н.Е., Трещинский А.И. Интенсивная терапия при остром ишемическом инсульте // Doctor. 2003. № 3. С. 20–23.
15. Попова Т.С. и др. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: ИД «М-Вести», 2002. С. 12–46.
16. Румянцева С.А. Актовегин в комплексной терапии критических состояний неврологического генеза. Неотложные состояния в неврологии. Орел, 2002. С. 376–383.
17. Садчиков Д.В. Мексидол в терапии критических состояний. Пособие для врачей анестезиологов-реаниматологов. Саратов, 2004.
18. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Неврологический журнал. 2001. № 3. С. 4–9.
19. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость инсульта // Качество жизни. Медицина. 2004. № 4 (7). С. 10–12.
20. Скворцова В.И. Участие апоптоза в формировании инфаркта мозга // Журнал неврологии и психиатрии (приложение «Инсульт»). 2001. № 2. С. 12–19.
21. Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта // Врач. 2007. № 12. С. 25–28.
22. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // Consilium Medicum. № 2–5, приложение 1. С. 10–12.
23. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. 2-е издание, дополненное и переработанное. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
24. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения. Сб. научно-практ. статей «Актовегин в неврологии». М., 2002. С. 72–84.
25. Федин А.И., Румянцева С.А. Интенсивная терапия ишемического инсульта. М.: Медицинская книга, 2004. 284 с.: ил.
26. Федин А.И., Румянцева С.А. Применение антиоксиданта Мексидол у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Метод. реком. М., 2000.
27. Фонакин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб: Инкарт, 2005. 226 с.
28. Behnmanesh S., Kempinski O. // Amer. J. Physiol. 2000. Vol. 279, № 4. P. 1512–1517.
29. Campanella M., Sciorati C., Tarozzo G. et al. // Stroke. 2002. Vol. 33, № 2. P. 586–592.
30. Galustyan A.N., Krasnich L.M. Protective role of cerebrolisin-induced expression of metallothionein-1 and -2 in response to cerebral focal ischemia in rats // Cytokini. 2005. № 1. P. 53–58.
31. Ginsberg M.D. Adventures in pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection. The Thomas Willis lecture // Stroke. 2003. Vol. 34, № 1. P. 214–223.
32. Hui C., Lau K.P. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage // Clin. Radiol. 2005. Vol. 60, № 9. P. 1030–1036.
33. Lascola C. // Primer of Cerebrovascular Diseases / Eds. K. Welch, L. Caplan, D. Reis et al. San-Diego: Academic Press, 1997. P. 114–117.
34. Rockenstein E. et al. Effects of Cerebrolisin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease // Acta Neuropathol. 2007. Vol. 113, № 3. P. 265–275.
35. Wilson R., Dente C., Tyburski J. The nutritional management of patients with head injuries // Neurological Research. 2001. Vol. 23. P. 12–128.