

От редакции

Завершаем публикацию материалов симпозиума НИИ неврологии РАМН “Лечение острых нарушений мозгового кровообращения: состояние проблемы”, проведенного в рамках XI Российского национального конгресса “Человек и лекарство”.

Концепция нейропротекции: новые возможности ургентной терапии ишемического инсульта

З.А. Суслина, М.Ю. Максимова

Ишемический инсульт (ИИ) составляет подавляющее большинство в структуре всех НМК. Поэтому разработка проблемы защиты мозга от очаговой ишемии, способов максимального ограничения зоны формирующегося инфаркта мозга и улучшения функционального исхода ишемического инсульта стала приоритетным направлением в современной ангионеврологии.

Экспертами Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была осуществлена оценка существующих диагностических, профилактических и терапевтических методов в ангионеврологии. Результаты анализа эффективности наиболее распространенной тактики фармакотерапии ИИ оказались ошеломляющими. Взяв за основу только итоги контролируемых клинических испытаний различных терапевтических воздействий, экспертная группа вынуждена была признать недоказанной эффективность большинства из наиболее часто употребляемых при ИИ препаратов, таких как стероидные гормоны, антиагреганты и антикоагулянты, фибринолитики, вазоактивные препараты, простаглицлин, пентоксифиллин, ноотропы, барбитураты, антагонисты опиатов.

Зинаида Александровна

Суслина – директор ГУ НИИ неврологии РАМН, профессор.
Марина Юрьевна Максимова – докт. мед. наук, ст. науч. сотр., ГУ НИИ неврологии РАМН.

Ревизия причин столь плачевных итогов наводит на некоторые размышления. Одним из возможных моментов, предопределяющих неуспех подобных исследований, может быть недоучет некоторых особенностей ишемических НМК при рандомизации групп больных. Так, принципиальной особенностью ишемических поражений мозга является их этиологическая, патогенетическая и клиническая гетерогенность, диапазон которой продолжает расширяться по мере ее изучения.

Восстановление адекватной церебральной перфузии при инфаркте мозга и устранение тромба – ординарная стратегия, используемая уже много лет с переменным успехом. И даже широкое внедрение наиболее совершенных тромболитиков в повседневную клиническую практику нельзя рассматривать как качественно новый уровень терапии инсульта.

Настоящий прорыв в этой области может быть достигнут благодаря разработке концепции нейропротекции как магистрального направления воздействия на ишемизированный мозг.

Надежды на спасение мозга после прекращения церебральной гемодинамики зависят от понимания церебрального инфаркта не как одномоментного события, а как текущего процесса, различные этапы которого имеют свои временные и пространственные рамки. В этой связи наиболее приоритетными задачами являются:

– анализ точной последовательности клеточных и субклеточных реак-

ций, происходящих в течение первых нескольких часов инсульта, чтобы наилучшим образом использовать потенциальные возможности “терапевтического окна” для разработки эффективного лечения;

– исследование систем и факторов, способствующих восстановлению и функциональному выздоровлению после инсульта.

То есть важнейшим аспектом фундаментальных исследований в ангионеврологии представляется изучение эволюции очаговой церебральной ишемии во времени: от момента возникновения до развития необратимого поражения мозга. На этих исследованиях базируется разработка проблемы защиты мозга (нейропротекции) от возникновения очаговых структурных поражений, способов уменьшения размеров очагов необратимого повреждения мозга, создание препаратов, обеспечивающих восстановление функционального дефицита и улучшающих исход ишемического инсульта. Наше понимание церебральной ишемии основано на концепции ишемических порогов и “ишемической полутени”. Если количественные характеристики церебрального кровотока достигают определенного критического уровня и становятся ниже 20 мл (100 г/мин), то начинается иерархическая последовательность качественных функциональных нарушений. Прежде всего возникает недостаточность нейрональной электрической (т.е. функциональной) активности.

При кровотоке ниже 15 мл/100 г/мин развивается прогрессирующая недостаточность энергетически зависимых ионных насосов, которые сохраняют гомеостаз внутренней среды нейронов, а ниже 10 мл/100 г/мин начинается драматическое проникновение ионов через мембрану нейрона и каскад разрушительных событий, приводящих к необратимой гибели клеток.

Каким же количеством времени мы располагаем, чтобы спасти ишемический мозг прежде, чем гибель клеток станет неизбежной? Некоторое количество клеток в бассейне окклюзированной артерии может получать через анастомозы достаточно крови, чтобы сохранить кровоток выше уровня формирования недостаточности ионных насосов, но ниже уровня, который требуется для сохранения электрической функции. Эта область и представляет собой зону “ишемической полутени”. Экспериментальные данные позволяют предполагать, что недостаточность метаболизма может развиваться в случаях, если этот дефектный кровоток не восстанавливается в течение 3–4 ч. Центральная зона артериального бассейна представляет собой эпицентр ишемии, и инфаркт в ней может развиваться через 60 мин, возможно еще до того, как могло бы начаться лечение. Но на границе этой территории ткань еще может быть спасена, причем зона “полутени”, возможно, более неоднородна, чем предполагалось ранее. Было продемонстрировано, в частности, существование отставленной во времени гибели нейронов и показано, что она может возникать еще через 48 ч после прекращения острой ишемии и восстановления кровотока.

Значительные усилия исследователей направлены непосредственно на изучение процессов ишемического поражения мозга на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях с использованием методов молекулярной биологии и биофизики, благодаря чему определены наиболее уязвимые точки нейрональных структур и функций при ишемическом воздействии, одновременно с этим намечены подходы и оценены возможности функционального восстановления после ишемии. Существуют достаточно простые способы лечебных вмешательств

в метаболизм мозга, помогающие уменьшить размер церебрального инфаркта. Например, полагают, что лактацидоз в области ишемической полутени, а значит и его повреждающее воздействие, могут быть ограничены путем поддержания нормальной концентрации глюкозы в крови. В то же время имеются экспериментальные и клинические доказательства, что гипергликемия является фактором риска увеличения размеров инфаркта мозга и ухудшения исхода инсульта. Вместе с тем существует мнение, что при закупорке концевых артерий (т.е. на микроциркуляторном уровне) осмотический эффект гипергликемии, заключающийся в снижении отека мозга, может перевешивать отрицательный эффект лактацидоза. Но в областях ишемии, которые еще частично кровоснабжаются через анастомозы, лактацидоз, вызванный гипергликемией, углубляет инфаркт, перевешивая любое его осмокорректирующее воздействие.

На этом конкретном примере в очередной раз высвечивается проблема соотношения компенсаторных механизмов и патогенных факторов, когда приведенные в действие защитные по своей сути реакции адаптации, превышая границы гомеостатических влияний, трансформируются в мощные факторы патологии, включая неблагоприятные эффекты на метаболизм и энергетику мозга. Будучи рассмотренным с позиций философских категорий, этот феномен может быть отнесен к действию закона единства и борьбы противоположностей в рамках интегративного, но единого процесса – ишемического повреждения мозга. Выход из этого противоречия требует огромной интуиции врача, основанной на глубоких знаниях эволюции патологического процесса, для определения незримой грани между необходимым и чрезмерным, порождающим новое качество и приводящим если не к гибели пораженных структур, то к дальнейшему усугублению их функциональных расстройств.

Нынешние надежды на разработку конструктивных методов лечения ишемического инсульта базируются на предположении о том, что значительное число клеток мозга можно спасти, блокируя инициацию или ход

внутринейрональных патохимических деструктивных процессов, имеющих определенные временные и пространственные характеристики. При этом основные патогенетические механизмы этого каскада включают экссайтотоксичность, периинфарктную деполаризацию, воспаление и апоптоз (программированную смерть клеток). Ряд экспериментальных методов направлен на так называемый глутаматный каскад, который многие исследователи считают главной причиной гибели нейронов, прежде всего в области ишемической полутени. Являясь возбуждающим нейромедиатором, глутамат содержится в большинстве нейронов мозга. В условиях ишемии глутамат высвобождается из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство. Первоначально глутамат выделяется вследствие деполаризации наружных мембран. В нормальных условиях нейроны и клетки глии поглощают избыточный глутамат из межклеточного пространства. Однако ишемические клетки лишены необходимой для этого энергии. В результате накопления большого количества глутамата происходит насыщение рецепторов соседних нейронов и зона повреждения расширяется. Устойчивое связывание глутамата при ишемии мозга вызывает аномальный поток ионов кальция внутрь нейронов, повышение внутриклеточной концентрации кальция с последующим разрушением клетки.

В процессе каскадного высвобождения глутамата условно выделяют три этапа, которые ассоциируются с этапами ишемического инсульта. На каждом из этих этапов возможно вмешательство, приостанавливающее ход событий и тем самым дающее основу для терапевтического метода. Принятое название указанных этапов: индукция, амплификация и экспрессия.

Основные этапы глутаматного каскада и возможное фармакологическое вмешательство

1-й этап. Индукция: локальное нарушение кровотока (закупорка сосуда) → ограничение или прекращение доставки в соответствующие участки мозга необходимых субстратов, в част-

ности кислорода и глюкозы → резкое падение уровня АТФ и других фосфатов макроэргов → нарушение энергозависимого ионного транспорта и деполяризация нейронов и глии → избыточное высвобождение глутамата и накопление его в экстраклеточном пространстве → активация NMDA-рецепторов → открытие ионных каналов → массивный приток в нейроны ионов Na^+ , Ca^{2+} . Натриевые каналы открываются рецепторами AMPA/каината. Поток ионов натрия сопровождается входом в клетку воды и хлорид-ионов. Развивается набухание нейронов. На этом этапе возникает обратимое нарушение “сигнальной” функции нейронов. Параллельно происходит активация глутаматных рецепторов третьего типа (метаботропных рецепторов), чувствительных к изменению метаболизма. Они стимулируют образование двух внутриклеточных посредников – диацилглицерола (DAG) и инозитол-1,4,5-трифосфата (IP_3), которые вступают в действие на следующем этапе амплификации.

2-й этап. Амплификация. Внутриклеточная концентрация ионов кальция продолжает увеличиваться (IP_3 вызывает высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо). Кроме того, ионы Ca^{2+} поступают в клетку через потенциалзависимые кальциевые каналы (они открываются из-за изменения трансмембранного потенциала), а также при помощи трансмембранного переносчика, активирующегося избытком ионов Na^+ (функция молекул-переносчиков – обмен Na^+ на Ca^{2+}). Избыточные концентрации Ca^{2+} и DAG активируют ферменты, модифицирующие мембранные белки, в том числе и рецепторы глутамата.

Чувствительность нейронов к возбуждающим сигналам в результате этого увеличивается. Повышенная возбудимость способствует дальнейшему накоплению Ca^{2+} и усилению высвобождения глутамата из нервных окончаний. Усугубляется токсическое возбуждение соседних нейронов. Изменения нервных клеток на этом этапе, в принципе, остаются обратимыми.

3-й этап. Экспрессия (происходят необратимые изменения). Избыточная активация глутаматных рецепторов, приводящая к нарушению ионного гомеостаза и внутриклеточному

накоплению ионов Ca^{2+} , является ведущим патофизиологическим механизмом смерти нервных клеток при ишемии. Ca^{2+} активирует ферменты (протеолитические ферменты, фосфолипаза A_2 , циклооксигеназа, синтаза NO), расщепляющие нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Распад фосфолипидов происходит как в наружной клеточной мембране, так и в мембране внутриклеточных органелл. Образование арахидоновой кислоты (продукта деградации фосфолипидов) ведет к появлению больших количеств активных форм кислорода. Начинается цепная реакция перекисного окисления липидов (ПОЛ), разрушающего клеточные мембраны и митохондрии.

Арахидоновая кислота участвует в образовании эйкозаноидов, усиливающих агрегацию и констрикцию сосудов. Распад фосфолипидов приводит к образованию фактора активации тромбоцитов. Эйкозаноиды и фактор активации тромбоцитов замыкают порочный круг. Ишемия углубляется, и поражение нейронов становится необратимым.

Следует особо подчеркнуть, что выраженность отмеченных выше изменений ионного гомеостаза и внутриклеточного метаболизма является неодинаковой в различных участках зоны ишемического повреждения.

В центре ишемического очага, где резко снижен мозговой кровоток, аноксическая деполяризация и необратимая гибель нервных клеток развивается очень быстро – в течение нескольких минут после начала ишемии. Между ядром ишемии и нормальной тканью мозга находится перинфарктная зона (пенумбра), которая характеризуется частично сохранным энергетическим метаболизмом и остается жизнеспособной. С течением времени изменения в пенумбре могут прогрессировать в результате эксайтотоксического повреждения нервной ткани, постишемического воспаления и апоптоза. Длительность сохранения жизнеспособности нервной ткани в области пенумбры определяет размеры терапевтического окна – времени, в течение которого лечение ИИ может быть эффективным. Предотвращение распространения необратимого ишемического повреждения (сохранение нервной ткани в области пенумбры)

является основной целью нейропротекции при ИИ.

Воздействие на эксайтотоксические механизмы повреждения нервной ткани при ишемии мозга

1-й этап. Блокада глутаматных рецепторов с помощью прямых ингибиторов (BW1003C87, BW619C89, МК-801, CYS, декстрофан, селфотел, лубелузол, рилузол) оказывает выраженное нейропротекторное действие при ишемии мозга. При этом нейропротекторное действие оказывают не только конкурентные антагонисты NMDA и AMPA глутаматных рецепторов, блокирующие место связывания глутамата, но и селективные антагонисты других участков связывания, входящих в состав NMDA-рецепторного комплекса, в том числе антагонисты полиаминового и глицинового участка, а также нитраты, приводящие в результате связывания Redox-участка к снижению продукции пероксинитрита в зоне ишемии. Эффект блокады NMDA-рецепторов может быть усилен с помощью антагонистов глутамата, блокирующих рецепторы AMPA/каината. Агонисты ГАМК-рецепторов и гипотермия мозга также могут быть альтернативным и более эффективным подходом к снижению эксайтотоксичности.

2-й этап. Воздействие на ионный гомеостаз является важным направлением нейропротекции при ишемии мозга. Создание и использование антагонистов Ca^{2+} -каналов (нимодипин), антагонистов Na^+ -каналов (лидокаин, ламотриген, тетрадотоксин), агонистов K^+ -каналов, нейротрофических факторов может быть одним из перспективных подходов к лечению ишемического инсульта. В большом количестве экспериментальных исследований показано, что блокирование основных внутриклеточных медиаторов эксайтотоксического каскада – протеазы (катепсин В, кальпаин), нейрональной и индуцибельной NO-синтазы (аминогуанидин), поли(АДР-рибозы)полимеразы и др. – оказывает нейропротекторный эффект.

3-й этап. Возможным подходом к снижению нейротоксичности на этапе экспрессии является применение антиоксидантов и подавление активных

форм кислорода. Ингибиторами окислительного стресса являются 21-аминостероиды.

Воздействие на глутаматный каскад – это не единственный путь коррекции для ограничения повреждения мозга. Разнообразные экспериментальные данные свидетельствуют, что влияние на перинфарктную деполяризацию и отсроченные механизмы гибели нервной ткани (апоптоз, воспаление) также помогает защитить нейроны от обусловленного ишемией повреждения. Доказательством роли апоптоза в смерти нервных клеток при ишемии является повышение экспрессии генов, подавляющих апоптоз. С уменьшением апоптоза также связывают нейропротекторное действие как при глобальной, так и при фокальной ишемии мозга нейротрофических факторов – нейротрофина, фактора роста фибробластов, инсулиноподобных факторов роста, интерлейкина-6. Согласно экспериментальным исследованиям, важными подходами к уменьшению постишемического воспаления являются снижение синтеза транскрипционных факторов и экспрессии противовоспалительных генов; предотвращение инфильтрации мозга лейкоцитами крови; блокирование высвобождения и токсического действия медиаторов воспаления (ингибиторы интерлейкина 1 β , фактора некроза опухоли α , NO-синтазы, циклооксигеназы-2); снижение активности адгезивных молекул (антитела против внутриклеточных адгезивных молекул: антитела к ICAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток сосудов мозга, антитела против лейкоцитарных адгезивных молекул – интегринов CD11–CD18). Значительное уменьшение размеров очага ишемии наряду с улучшением функциональных возможностей животных отмечено при фокальной ишемии мозга под влиянием агонистов D2 дофаминовых рецепторов (лизурида, бромкриптина, перголида), антагонистов аденозиновых рецепторов, эноксапарина – гепарина с низким молекулярным весом. Заслуживает также внимания разработка принципиально новых подходов к воздействию на эндогенные нейропротекторные системы.

Учитывая результаты проведенных исследований, следует признать, что биохимические механизмы ишемического (равно как и реперфузионного) повреждения ткани мозга весьма сложны и многоплановы, но вместе с тем сходны при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. Это предопределяет не только раннее начало, но и непрерывность, и длительность применения средств нейрональной протекции наряду с неотложной и адекватной коррекцией гомеостаза. Среди различных клеточных механизмов гибели нейронов важнейшее значение в клинической практике придают оксидантному стрессу в виде активации перекисного окисления липидов, что сопровождается образованием и накоплением в зоне ишемии свободных радикалов, эйкозаноидов, цитокинов, медиаторов воспаления. Поэтому в настоящее время общепринятым является использование при ишемическом инсульте антиоксидантов и их предшественников (мексидол, милдронат, эмоксипин, α -токоферол и др.), нейромодуляторов – антагонистов глутамата и различных модуляторных участков глутаматных рецепторов (рилузол, лубелузол, глицин, семакс), антагонистов кальция (нимодипин), ингибиторов ферментов (аллопуринол, тормозящий активность ксантиноксидазы, депренил – ингибитор MAO-B, нитро-L-аргинин – блокатор NO-синтазы). Еще одним важным направлением нейропротективной терапии считается применение препаратов с нейротрофическими свойствами (пираретам, церебролизин) и корректоров энергетического метаболизма (цитомак, цитохром C, коэнзим Q). Обширность и тяжесть очагового поражения вещества мозга вследствие ишемии диктует в ряде случаев необходимость использования препаратов, имеющих различные механизмы нейропротекторного действия. При этом важно признать, что истинная клиническая эффективность значительного числа этих и других традиционно применяемых лекарственных средств еще ожидает своего подтверждения в многоцентровых исследованиях в соответствии с принципами доказательной медицины.

Следует также принимать во внимание неодновременность различных патохимических реакций по времени в различных участках ишемизированной ткани – фактор, исключающий достаточную эффективность нейропротективной монотерапии. Маловероятно существование универсального лекарственного средства, которое обеспечило бы контроль и регуляцию всего многообразия структурных и функциональных нарушений при ишемии мозга. Только комбинированная терапия, включающая в себя препараты, воздействующие на разные этапы патологического процесса, имеет перспективу оказать в конечном итоге достаточный нейропротективный эффект. Но конкретное содержание этой терапии должно быть ориентированным на индивидуальные особенности каждого больного. Довольно широкими, по-видимому, могут быть показания почти для всего перечня корректоров глутаматного каскада в достаточно раздвинутых временных рамках. Однако оптимальные их сочетания требуют уточнения и детализации. Насколько однотипной или дифференцированной должна быть с позиции концепции нейропротекции тактика ведения больных с фокусом ишемического повреждения в коре головного мозга, белом веществе, подкорковых структурах или стволе мозга? Не менее важным для определения лечебной тактики может оказаться предшествующее течение заболевания, т.е. первичность или очередность сосудистого эпизода, статус всего мозга, степень и распространенность его структурных и функциональных повреждений, состояние церебральной сосудистой сети и гемодинамики, наличие сопутствующих соматических заболеваний и т.д. Все эти вопросы требуют тщательной проработки как при постановке клинических испытаний новых методов лечения, так и при оценке побочных эффектов новых классов препаратов. В настоящее время исследования в области ургентной терапии ишемического инсульта получили новый импульс в ангионеврологии. После длительного периода “терапевтического нигилизма” появились вполне реальные основания для оптимизма. ●