

# 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-like 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  $\chi^2$ .

## 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-

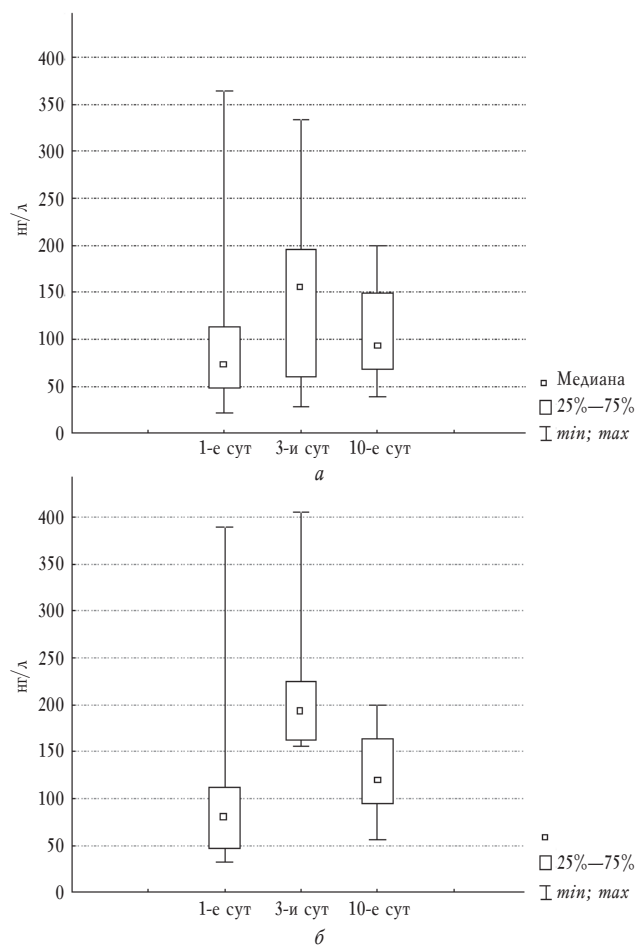


Рис. 1. Концентрация белка S100 в сыворотке крови больных с острым нарушением мозгового кровообращения, получавших (а) и не получавших (б) нейропротекторы.

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  $A_2$  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.

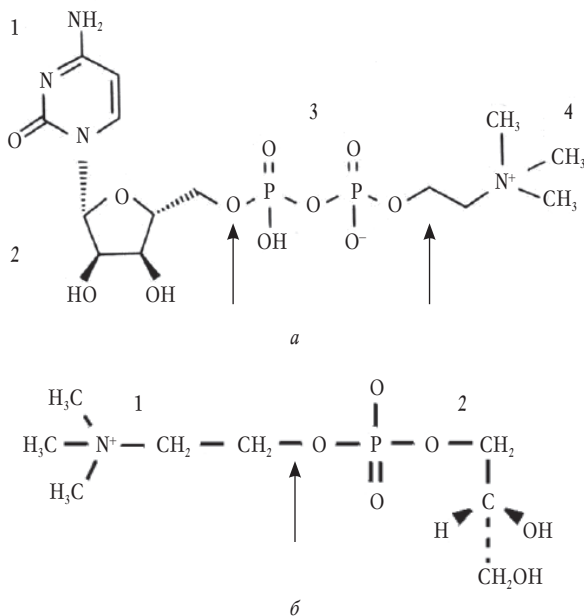


Рис. 2. Химическая структура цитиколина (а) и холина альфосцерата (б). Стрелками обозначены точки enzymатического гидролиза молекул с образованием метаболитических предшественников эндогенных соединений: а — 1 — нуклеотид — цитидин, 2 — рибоза, 3 — дифосфатный мостик, 4 — холин; б — 1 — холин, 2 — глицерофосфат

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