

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СРЕДСТВ С ХОЛИНОПОЗИТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА УРОВЕНЬ СПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТРОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

О. Е. Ваизова, Н. А. Заутнер, В. М. Алифирова, А. И. Венгеровский¹

В клиническом исследовании у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу установлено, что нейропротекторы с холинопозитивным действием цитиколин и холина альфосцерат в первые дни после ишемии мозга снижают в крови концентрацию белка S100. В результате нейропротекторной терапии стабилизировалась проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, белок S100, нейронспецифическая енолаза, цитиколин, холина альфосцерат

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 70–80 %, кровоизлияние в мозг — 15–20 %, субарахноидальное кровоизлияние — 3–5 % [2].

Новым и перспективным направлением терапии тяжелых поражений головного мозга является применение лекарственных средств с нейрометаболическим действием — нейропротекторов [4]. Под нейропротекторным действием подразумевают предотвращение гибели нейронов при нарушениях мозгового кровообращения, травматических или токсических повреждениях головного мозга, а также при нейродегенеративных заболеваниях. В настоящее время лекарственные средства, обладающие нейропротекторным действием, не выделены в отдельную фармакологическую группу, а объединены с ноотропными средствами на основании сходства некоторых механизмов действия. В качестве нейропротекторов с холинопозитивным влиянием активно изучаются цитиколин и холина альфосцерат [4, 8, 9, 12]. Оба лекарственных средства активируют биоэнергетику нейронов и обмен нейромедиаторов [6, 7]. Целесообразность применения нейропротекторов при тяжелых повреждениях головного мозга активно дискутируется [9].

Цель данного исследования — изучение при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу эффективности нейропротекторной терапии и ее влияния на концентрацию в сыворотке крови нейронспецифических белков, известных как маркеры повреждения нервной ткани.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Действие цитиколина и холина альфосцерата изучали у 102 больных с ОНМК по ишемическому типу, госпитализированных в Инсультный центр областной клинической больницы Томска. 50 больным первой группы вводили в вену магния сульфат, винпоцетин, пентоксифиллин. Больные второй группы на протяжении 7–10 сут после ОНМК дополнительно получали внутривенные инфузии цитиколина в дозах 1,5–2 г/сут (37 больных) или холина альфосцерата в дозе 1 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 и максимально отклоняющихся значений [Me (min; max)]. В сыворотке крови больных при поступлении, на 3-и и 10-е сутки лечения в стационаре иммуноферментным методом определяли концентрацию белка S100 и нейронспецифической енолазы (НСЕ) с использованием реактивов фирмы Canag-Fujirebio (Швеция). Результаты выражали в виде медианы и интерквартильного размаха [Me (25 %; 75 %)].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Белок S100 является специфическим кальцийсвязывающим белком, характерным для клеток астроцитарной глии. В ранней фазе ОНМК астроциты вокруг зоны повреждения активно пролиферируют и экспрессируют белки семейства S100. Активация глиальных клеток является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как маркер повреждения [11].

НСЕ представляет цитоплазматический белок, кислая форма которого обнаруживается исключительно в

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. И. Венгеровский) ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Томск, Московский тракт, 2.

нейронах [13]. При нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера и отсутствии повреждения мозговой ткани концентрация белка S100 и НСЕ в сыворотке крови незначительна и составляет у 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 [11, 12], нейроинфекциях [1], перинатальной патологии головного мозга [5].

В нашем исследовании концентрации белка S100 и НСЕ у больных с ОНМК по ишемическому типу при поступлении в стационар существенно не повышались, но регистрировался большой разброс в значении показателей для белка S100 (таблица). К третьим суткам концентрация белка S100 возрастала более чем вдвое. Назначение цитиколина и холина альфосцерата препятствовало росту концентрации белка S100 в крови на третьи сутки ($Z = -1,97$, $p = 0,048$, $U = 36,5$). Этот факт отражает раннее нейропротекторное действие. К десятым суткам концентрация белка S100 у всех больных нормализовалась (таблица). Концентрация НСЕ также достигала максимума к третьим суткам, повышаясь в 1,5–2 раза. К десятым суткам она незначительно снижалась. Увеличение концентрации НСЕ в крови обусловлено высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера вследствие массивного повреждения астроцитарных элементов к третьим суткам заболевания и их частичного восстановления к десятым суткам. Нейропротекторная терапия не оказывала значимого влияния на концентрацию НСЕ в крови.

Сравнение эффективности лечения по среднему баллу шкалы NIHSS не выявило достоверных различий, свидетельствующих о значительной эффективности нейропротекторов. Все же применение нейропротекторов чаще позволяло достичь полного восстановления неврологических функций ко дню выписки.

Число пациентов со средним баллом от 0 до 1 по шкале NIHSS составляло на момент выписки в 1-й группе 8 (из 50), во 2-й группе — 18 (из 52). Детальный анализ позволил выявить большую клиническую эффективность цитиколина. При его вливании в вену неврологические функции полностью восстанавливались у 15 из 37 пациентов ($p = 0,05$, критерий $\chi^2 = 3,76$), 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 ОНМК 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.

Основным механизмом нейропротекторного действия холинопозитивных средств является восстановление структурной целостности цитоплазматических мембран нейронов за счет ингибирования фосфолипазы A_2 и повышения синтеза глутатиона. Цитиколин представляет моноклеотид, 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. Холина альфосцерат ферментатически гидролизует на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина, глицерофосфат становится предшественником фосфатидилхолина — основного компонента мембран нейронов. 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

Неврологический статус и концентрация маркеров повреждения мозговой ткани у больных с острым нарушением мозгового кровообращения

| Показатели | Группы больных | | |
|---|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | 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) |
| Концентрация белка S100 в сыворотке крови, нг/л | При поступлении | 87 (49, 126) | 73 (48, 133) |
| | На 3-и сутки от начала заболевания | 193 (165, 212) | 156 (45, 109)* |
| | На 10-е сутки от начала заболевания | 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 сутки от начала заболевания | 7,4 (5,2, 11,7) | 7,1 (4,9, 10,4) |
| | На 10-е сутки от начала заболевания | 6,8 (5,2, 9,0) | 6,3 (4,8, 9,7) |

Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению со значением в группе пациентов, не получавших нейропротекторы; баллы по шкале NIHSS представлены в виде Me (min; max); концентрации белка S-100 и НСЕ изучены у 18 пациентов 1-й и 17 пациентов 2-й группы и представлены в виде Me (25 %; 75 %).

после ОНМК. При экспериментальной транзиторной ишемии мозга с последующей реперфузией цитиколин (500 мг/кг) восстанавливает нарушенную фосфолипидную структуру мембран нейронов в течение первого дня реперфузии, повышает уровень восстановленного глутатиона через 3 дня [7]. При моделировании хронической ишемии мозга цитиколин улучшает нейропластичность и увеличивает количество холинергических нейронов в гиппокампе [8], в культуре нейронов снижает концентрацию маркеров апоптоза [14]. Нейропротекторное влияние цитиколина является дозозависимым [9]. Ранние клинические исследования цитиколина в небольших дозах (500 мг/сут) на фоне острого ишемического инсульта свидетельствуют о его безопасности, но незначительной терапевтической эффективности. Дальнейшие исследования показали, что лечение более эффективно у пациентов с умеренно тяжелым мозговым инсультом в оптимальной дозе 1,5 – 2 г/сут [10, 12].

Функциональное значение белков семейства S100 заключается в регуляции проницаемости мембран нейронов за счет способности связывать Ca^{2+} и таким образом регулировать его внутриклеточную концентрацию и функции кальцийзависимых белков [13]. Белок S100 проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации и нейротоксическую при высокой концентрации. Кроме того, белок S100, высвобождающийся из некротических тканей, может усиливать нейродегенерацию путём S100-индуцированного апоптоза [13]. Данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают патогенетическую направленность действия нейропротекторов при ОНМК: цитиколин препятствует апоптозу нейронов за счет снижения концентрации белка S100, отражающего активацию астроцитарных элементов.

Таким образом, терапевтический эффект нейропротекторов с холинопозитивным действием цитиколина и холина альфосцерата при ОНМК сочетается со сни-

жением в крови концентрации маркера повреждения нервной ткани — белка S100.

ВЫВОДЫ

1. У больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу нейропротекторы цитиколин и холина альфосцерат в первые несколько суток от начала заболевания снижают концентрацию в крови белка S100.

2. Включение в терапию больных с острым нарушением мозгового кровообращения цитиколина вызывает более существенный регресс неврологической симптоматики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Ю. Галиева, Т. В. Попонникова, И. Ф. Федосеева, *Бюл. сиб. медицины*, **7**(1), 204 – 207 (2008).
2. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская и др., *Consilium medicum*, **5**(5), 3 – 5 (2003).
3. Г. М. Карякина, М. В. Надеждина, М. А. Хинко, *Неврол. вестн.*, **39**(1), 41 – 44 (2007).
4. Д. В. Сергеев, М. А. Пирадов, *Рус. мед. журн.*, **18**(8), 441 – 445 (2010).
5. Т. Е. Таранушенко, О. С. Окунева, И. М. Демьянова, *Педиатрия*, **80**(1), 25 – 31 (2010).
6. H. D. Abraha, R. G. Buttenvöiuh, R. A. Sherwood, *Ann. Clin. Biochem.*, **34**(4), 366 – 370 (1997).
7. R. M. Adibhatla, J. F. Hatcher, R. J. Dempsey, *Stroke*, **32**(12), 2376 в крови 2381 (2001).
8. J. Alvarez-Sabin, G. C. Roman, *Stroke*, **42**, S40 – S43 (2011).
9. W. M. Clark, B. J. Williams, K. A. Selzer, et al., *Stroke*, **30**(13), 2592 – 2597 (1999).
10. *Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack*, *Cerebrovas. Dis.*, **25**(3), 457 – 507 (2008).
11. P. Dassan, G. Keir, M. M. Brown, *Cerebrovasc Dis.*, **27**(3), 295 – 302 (2009).
12. A. Dávalos, J. Castillo, J. Álvarez-Sabín, et al., *Stroke*, **33**(14), 2850 – 2857 (2002).
13. P. Martens, A. Raabe, P. Johnsson, *Stroke*, **29**(12), 2363 – 2366 (1998).
14. T. Oshitari, N. Yoshida-Hata, S. Yamamoto, *Brain Res.*, **1346**(30), 43 – 51 (2010).

Поступила 15.09.11

INFLUENCE OF NEUROPROTECTORS WITH CHOLINE-POSITIVE ACTION ON THE LEVEL OF BRAIN-INJURY MARKERS DURING ACUTE ISCHEMIC STROKE

O. E. Vaizova, N. A. Zautner, V. M. Alifirova, and A. I. Vengerovskii

Department of Pharmacology, Siberian State Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

Choline-positive neuroprotectors citicoline and choline alfoscerate decreased blood concentration of protein S100 in clinical trial on 52 patients in the first days after acute ischemic stroke. Neuroprotective therapy has also produced stabilization of blood-brain barrier.

Key words: Acute ischemic stroke, S100 protein, neuron-specific enolase, citicoline, choline alfoscerate