

Н.Р. Салимова, к.м.н., Республиканский специализированный центр кардиологии, Лаборатория кардиocereбральной патологии, г. Ташкент

Инновационные подходы к нейропротекции в кардиологии

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из актуальнейших проблем современной медицины. Прогнозы по ЦВЗ остаются неутешительными: к 2020 г. их частота возрастет на 75%, а к 2050 г. ожидается еще 50% рост. Но последние достижения нейродисциплин позволили выявить и сформулировать три универсальных патогенетических механизма формирования ЦВЗ, своевременное воздействие на которые позволит реально улучшить ситуацию в современной лечебной и профилактической ангионеврологии:

- нарушения мозгового кровотока;
- снижение уровня нейрометаболизма;
- дискоординация в системе нейромедиаторов.

Исходя из концепции универсальности патогенеза сосудистой патологии мозга, совершенно очевидно, что основной истинной нейропротекции как системы защиты головного мозга при любом сценарии развития ЦВЗ является в первую очередь поддержание функций сердечно-сосудистой системы (уровня артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, ритма сердца, фракции выброса) на уровне, обеспечивающем нормальную церебральную перфузию. Это становится особенно ясным в свете того, что именно сердечно-сосудистые заболевания являются ведущими и наиболее распространенными факторами риска ЦВЗ (артериальная гипертензия (АГ), мерцательная аритмия, недостаточность кровообращения, инфаркт миокарда и др.). Поэтому кардиологи должны исходно занимать ключевые позиции в профилактической ангио- и кардионеврологии. Очевидно, не следует забывать и тот общепризнанный факт, что центральная нервная система (ЦНС) является высшим адаптационным центром как в норме, так и в условиях самой различной органной или системной патологии человека и, в частности, кардиальной, когда функциональное состояние ЦНС, резервные возможности церебрального кровообращения могут прямо или косвенно влиять на прогноз основного заболевания.

Об особенностях мозгового кровотока. С анатомических позиций непосредственное кровоснабжение головного мозга осуществляется двумя внутренними сонными артериями (2/3 поступающей крови) и двумя позвоночными артериями (1/3 поступающей крови), ветки которых на основании мозга образуют виллизиев круг. Примечательно и важно для клинической ангионеврологии, что мозговые артерии формируют две принципиально различные системы.

- Одна из них имеет характер артериальной сети, которая расположена в паутинной оболочке и покрывает поверхность полушарий большого мозга. От петель этой сосудистой сети погружаются в вещество мозга перпендикулярно направленные внутримозговые короткие (разветвляются в коре) и длинные (разветвляются в подлежащем белом веществе) артерии.

- Сосудистая система подкорковых образований, промежуточного мозга и мозгового ствола представлена артериями, отходящими от артерий виллизиева круга, которые, направляясь вертикально от основания черепа, погружаются в мозговое вещество.

Внутримозговые артерии обеих систем с многочисленными ответвлениями образуют непрерывную сосудисто-капиллярную сеть. Очень важная составляющая мозгового кровообращения — венозная система.

Из посткапиллярной сети коры и белого вещества основная часть крови оттекает в поверхностную венозную сеть, расположенную также в паутинной оболочке, а из области подкорковых образований — в глубокие вены мозга. Эти системы соединяются многочисленными межполушарными анастомозами. Далее отток происходит в синусы твердой мозговой оболочки, а затем — во внутренние яремные вены и частично — наружные яремные вены и далее — в верхнюю полую вену. Венозная система мозга характеризуется ветвистостью сети, обилием анастомозов, отсутствием клапанов и наличием венозных магистралей (синусов), предохраняющих головной мозг от сдавления. Все это позволяет беспрепятственно оттекать крови и предохраняет мозг от повышения внутричерепного давления. Так как головной мозг находится в замкнутом пространстве черепа, в различных клинических ситуациях одинаково важно учитывать состояние артериальной и венозной церебральной сосудистой системы, а также ликвородинамики.

Церебральный кровоток характеризуется двумя особенностями: саморегуляцией (в зависимости от уровня метаболической активности отдельных областей головного мозга и газового состава крови) и независимостью (относительной), которая возможна только в пределах систолического артериального давления от 80 до 190-200 мм рт. ст.). В отличие от других органов, головной мозг не имеет запасов кислорода: расходование всего резервного кислорода в случае прекращения его поступления завершается в пределах 10-12 с. При возобновлении кровотока после более 5-минутной паузы развивается феномен отсутствия капиллярной перфузии («невосстановления кровотока») — формируется перфузионный блок вследствие изменения эндотелия и выраженного отека глии. Чем дольше тотальная ишемия, тем больше площадь поверхности мозга с феноменом «невосстановления кровотока». Продолжительность ишемии в 7,5 мин — 10% поверхности мозга; в 15 мин — 50% поверхности.

С позиций современной ангионеврологии нейропротекцию следует осуществлять со знанием критических уровней снижения мозгового (церебрального) кровотока. Средний нормальный уровень церебрального кровотока составляет 70 мл/100 г/мин. Различают три критических уровня снижения церебрального кровотока (по Siesjo В.К. 1998).

I уровень.
Церебральный кровоток снижается до 50-55 мл/100 г/мин и сопровождается:

- торможением синтеза белка.

II уровень.
Церебральный кровоток снижается до 35 мл/100 г/мин (до 50% от нормального мозгового кровообращения) и сопровождается:

- активацией анаэробного гликолиза;
- развитием лактоацидоза;
- тканевым цитотоксическим эффектом.

III уровень.
а) Церебральный кровоток снижается до 20 мл/100 г/мин и сопровождается:

- истинным энергодифицитом с нарушением тканевого дыхания;
- дисфункцией каналов активного ионного транспорта;
- избыточным выбросом возбуждающих аминокислот.

б) Церебральный кровоток снижается до 10 мл/100 г/мин и сопровождается:

- аноксической деполаризацией клеточных мембран — инфарктом мозга.

Нейропротекция может быть наиболее эффективной при I и II уровнях, а также при определенных условиях — при III уровне снижения мозгового кровотока.

Таким образом, нормальная церебральная перфузия — это необходимое и фундаментальное условие для осуществления собственно нейропротекции в более узком понимании этого слова, как «метаболической защиты мозга». В кардиологии ведущий и наиболее распространенный фактор риска ЦВЗ — артериальную гипертензию — можно контролировать. Так, в крупномасштабных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (N=14, n=37 тыс., t=2-5 лет) доказано, что антигипертензивная терапия антагонистами кальция 2-3 поколений, антагонистами ангиотензиновых рецепторов, диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-блокаторами снижает цереброваскулярный риск в среднем на 40-50%. В частности, снижение диастолического АД на 5, 7,5 и 10 мм рт. ст. уменьшает, соответственно, риск развития инсульта (цереброваскулярный риск) на 34, 46 и 56%, а ишемической болезни сердца, ИБС (кардиоваскулярный риск) — на 21, 29 и 37% соответственно. Но в свете доказательной медицины нейропротекторный потенциал различных классов или даже отдельных представителей известных классов антигипертензивных средств в отношении профилактики цереброваскулярных событий неоднозначен. Лидирующие позиции занимают антагонисты кальция и сартаны, вслед за ними идут мочегонные, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы (Syst-Eur, SHER, PROGRESS, SCOPE, MOSES, JIKEI и другие рандомизированные клинические исследования). Это необходимо учитывать как при осуществлении монотерапии, так и комбинированной терапии антигипертензивными препаратами, особенно у пациентов с исходно высоким цереброваскулярным риском. Международным сообществом по гипертензиологии сформулировано правило трех К — комбинация, контроль, комплаенс — при лечении больных с АГ (European Society of Hypertension Task Force, 2012):

Правило № 1. Комбинация антигипертензивных препаратов, т.е. подбор оптимальной комбинации антигипертензивных средств, отработка режима их дозирования с учетом всего профиля факторов кардио- и цереброваскулярного риска.

Правило № 2. Контроль уровня АД (и стабильное достижение его целевых значений при различных клинических и ассоциированных состояниях).

Правило № 3. Комплаенс (приверженность к лечению, его перманентность и максимальная безопасность).

Правило трех К позволяет пользоваться стандартами при лечении больных АГ и добиться максимальной персонализации антигипертензивной терапии.

Итак, у больных АГ сосудистая нейропротекция создает фундаментальную почву для осуществления собственно метаболической нейропротекции. О ней и пойдет речь в настоящем обзоре. Собственно нейропротекция, как метаболическая защита мозга, предусматривает влияние на системном и нейрональном уровне на все факторы, нарушающие нейрональный гомеостаз.

Она означает:

- предотвращение гибели поврежденных, но еще не погибших клеток нервной ткани и повышение их выживаемости. Доказано, что если в нервной клетке сохранилось хотя 10% органелл, то ее можно полностью восстановить;

- раннюю стимуляцию экспрессии защитных генов;

- улучшение синтеза внутриклеточных нейропептидов;

- усиление активности естественных факторов нейронального роста и дифференциации;

- улучшение синаптической связи и, соответственно, коммуникации между нейронами и нейронными ансамблями.

Согласно современной концепции нейропротекции при ЦВЗ на фоне системной сосудистой патологии речь идет, по существу, об оптимизации процессов метаболического ремоделирования в ЦНС.

По фармакологическим свойствам все известные нейропротекторы делятся на следующие группы:

- антагонисты глутамата и модуляторов глутаматных рецепторов (глицин, ризулол, лубелузол);

- антагонисты кальция (нимодипин);

- антиоксиданты (мексидол, эмосипин, альфа-токоферол, актовегин, цитиколин и др.);

- энергокорректоры (церебролизин, актовегин, реамберин, цитофлавин);

- нейрометаболические препараты и ноотропы (церебролизин, цитиколин, пирацетам, пиритинол, инстенон);

- ингибиторы ферментов (селегилин, ингибитор МАО-В);

- донатор оксида азота (Тивортин).

Всемирный колледж по нейропротекции полагает, что препарат с разнонаправленным протекторным действием (или их комбинация) с доказанной эффективностью и безопасностью в рандомизированных клинических исследованиях позволит уже в ближайшем будущем решить до сих пор актуальную задачу эффективной нейропротекции. Одним из таких перспективных препаратов для нейропротекции считается донатор оксида азота Тивортин.

Донаторы оксида азота в нейропротекции при ЦВЗ. Субстратом (донатором) для синтеза оксида азота (NO) в организме человека является аминокислота L-аргинин.

Аргинин — условно незаменимая аминокислота, впервые выделен в 1886 г. Е. Schulze и Е. Steiger, а структура его установлена Е. Schulze и Е. Winterstein в 1897 г. Главная роль аргинина в организме человека — быть субстратом для синтеза NO. Поступивший с пищей L-аргинин всасывается в тонком кишечнике и транспортируется в печень, где основное его количество утилизируется в орнитиновом цикле. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул (орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин). Часть L-аргинина, не метаболизовавшаяся в печени, используется как субстрат для продукции NO. В физиологических условиях синтез NO из L-аргинина происходит с помощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase — NOS). NOS — единственный известный на сегодня фермент, использующий в этом процессе одновременно пять кофакторов/протекторных групп (флавиноадениндинуклеотид, флавиномононуклеотид,

гем, тетрагидриобиптерин и кальций/кальмодулин), являясь, таким образом, одним из наиболее регулируемых в природе ферментов. Существует несколько изоформ NOS, названных по типу клеток, где они были впервые выделены, — нейрональная (nNOS, NOS I), эндотелиальная (eNOS, NOS III) и макрофагальная (iNOS, NOS II). eNOS и nNOS постоянно присутствуют в соответствующих клетках, то есть являются конститутивно, генетически экспрессируемы. В сердечно-сосудистой системе eNOS в основном образуется в эндотелиоцитах, ее продукция поддерживается биохимическими стимулами, такими как ацетилхолин и брадикинин, а также в ответ на стимуляцию механорецепторов — напряжением сдвига. Активность eNOS напрямую коррелирует с концентрацией внутриклеточного кальция. eNOS отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базисного уровня NO, который ассоциируют с реализацией механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержанием сосудистого гомеостаза, физиологической регуляцией АД. Кроме того, eNOS выявлена и в других клетках и тканях, например в кардиомиоцитах, эритроцитах, мегакариоцитах, тромбоцитах. iNOS в сосудистой сети присутствует не только в макрофагах, но и в лимфоцитах, эндотелиальных клетках, клетках гладких мышц или фибробластах, активируясь под воздействием бактериальных эндотоксинов и воспалительных цитокинов (таких как фактор некроза опухоли и интерлейкины). Активация iNOS не зависит от кальция, вызывая синтез NO в высоких концентрациях (до 1000 раз выше по сравнению с eNOS). В свою очередь, nNOS синтезирует NO в физиологических количествах преимущественно в качестве трансмиттера в головном мозге и периферической нервной системе, например в неадренергических холинергических автономных нервных волокнах. В настоящее время также представлены доказательства конститутивной экспрессии iNOS в некоторых тканях наряду с существованием индуцибельных форм eNOS и nNOS.

Физиологическая роль оксида азота очень велика. Он играет важную роль в физиологии человека, обладая широким спектром биорегуляторного воздействия. Молекула NO является одной из наиболее мелких известных молекул биологических мессенджеров. Благодаря химической простоте эффекты NO могут регулироваться исключительно его концентрацией и стабильностью. NO легко проникает через мембраны клеток, не нуждаясь в каналах и рецепторах. Инициированный NO сигнальный период достаточно короткий, поскольку NO быстро окисляется с переходом в нитраты и нитриты. Вот почему биологические эффекты NO ограничены местом его образования. Мишенью для NO в большинстве случаев является гемовая часть растворимой гуанилатциклазы. NO катализирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который и обуславливает большинство физиологических эффектов NO. Мишени воздействия NO зависят от окружающих условий и количества производимого NO. Местный уровень NO детерминирован балансом между интенсивностью его синтеза или экзогенного образования и интенсивностью инактивации. Физиологическое действие NO варьирует от модуляции сосудистой системы до регуляции иммунных процессов (клеточно-опосредованный иммунитет, воздействие нейтрофильных гранулоцитов на патогенные микроорганизмы, неспецифическая иммунная защита) и контроля нейрональных функций (передача сигнала — нейротрансмиссия — в неадренергических

холинергических нейронах, синаптическая пластичность в ЦНС, осцилляторная активность нейрональной сети, нейропротекция). Роль NO в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптозу, а также регуляции окислительных процессов. Кроме того, NO присущи ангиопротекторные свойства. NO также ответственен за противовоспалительные эффекты, такие как ингибирование экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1 и тканевого фактора; ингибирование высвобождения хемокинов. NO также блокирует агрегацию тромбоцитов и оказывает фибринолитический эффект.

За открытие роли NO как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad в 1998 г. была присуждена Нобелевская премия в области медицины и физиологии. Образовавшись в сосудистой эндотелии, NO связывается с трехвалентным железом гема цитохром С-оксидазы в митохондриях, регулируя определенные транскрипционные факторы, например индуцируемый гипоксией фактор-1, или быстро диффундирует в кровь. В просвете сосуда NO быстро поглощается эритроцитами, вступая в реакцию с двухвалентным железом гемовой части оксигемоглобина с формированием метгемоглобина и NO₂-. NO также диффундирует в клетки гладких мышц сосудов, прилегающие к эндотелию, где модулирует активность гемосодержащей гуанилатциклазы. Этот фермент дефосфорилирует гуанозинтрифосфат с образованием цГМФ, который в свою очередь активирует K⁺-каналы и ингибирует вход ионов кальция в клетки гладких мышц путем непосредственного угнетения кальциевых каналов, а также активирует протеинкиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина и белки саркоплазматического ретикулума, способствуя секвестрации ионов кальция в саркоплазматической сети. Результатом является расслабление клеток гладких мышц, регулирующее таким образом диаметр сосуда согласно тканевым нуждам — процесс эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). NO, высвобожденный от донаторов, действует таким же образом, как и эндогенно продуцируемый. Способность гладкомышечных сосудистых клеток утилизировать NO, полученный экзогенно, называется ЭЗВД. Хотя внутриклеточная концентрация L-аргинина значительно выше по сравнению с плазмой крови или внеклеточной жидкостью, доказано, что внеклеточный L-аргинин может быстро захватываться эндотелиальными клетками для синтеза NO. При низких концентрациях в плазме крови L-аргинин избирательно улучшает эндотелиальную функцию; при среднем уровне концентрации может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; высокие уровни L-аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию.

Дефицит NO рассматривается как ключевое звено эндотелиальной дисфункции. По современным представлениям, эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана, выстилающая внутреннюю поверхность сердца и сосудов, а диффузно рассеянный по всем тканям активный эндокринный орган, самый большой в организме (у человека средней массы тела содержится около одного триллиона эндотелиоцитов — 1,8 кг), способный к непрерывной продукции биологически активных веществ. Одной из основных функций эндотелия является сбалансированное выделение регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Эти вещества играют важную роль в организме, отвечая за регуляцию тонуса

сосудов (секреция вазоактивных медиаторов), поддержание их анатомического строения (синтез и ингибирование факторов пролиферации), сохранение гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); участвуют в процессах местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются механическое воздействие протекающей крови и напряжение сосудистой стенки, тромбоцитарные факторы (серотонин, АДФ, тромбин), циркулирующие и/или «внутристеночные» нейроромоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин II, аденозин, гистамин), гипоксия. В норме в ответ на стимуляцию эндотелий реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Для нормально функционирующего эндотелия характерно сбалансированное образование сосудосуживающих (эндотелин-1, тромбоксан A2, простагландин H2) и сосудорасширяющих (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простациклин, натрийуретический пептид С-типа и др.) субстанций. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki (1980) показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением NO из эндотелия сосудистой стенки. NO присутствует во всех эндотелиальных клетках независимо от размера и функции сосудов. В нормально функционирующем эндотелии низкие уровни NO постоянно высвобождаются для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации и обеспечения неадгезивности эндотелия по отношению к форменным элементам крови. При воздействии различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунокомплексных и т.п.) способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, то есть формируется состояние, определяемое как эндотелиальная дисфункция (ЭД). В развитии и прогрессировании заболеваний сосудов ключевым моментом является регуляция NOS и биодоступность субстратов или кофакторов.

Нарушение синтеза или функционирования NO в сосудистой системе — важный патогенетический фактор таких сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, как АГ, ИБС (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и др.), инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия, деменция и др. Во всех этих клинических случаях ЭД рассматривается в качестве основного механизма формирования заболевания. К примеру, у больных с АГ с ЦВЗ нарушение NO-зависимого расслабления артерий может быть обусловлено несколькими механизмами: снижением продукции NO, ускоренной его деградацией и изменением цитоархитектоники артериальных сосудов, включая сосуды сердца и мозга. Наибольшее значение в снижении ЭЗВД придают внутриклеточному оксидативному стрессу — свободно-радикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиоцитами. Высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с АГ связывают именно с формированием ЭД, препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока. Нарушение ауторегуляции церебральной перфузии является предиктором развития энцефалопатии, транзиторных ишемических атак (ТИА), инсульта, деменции. У больных в острый период церебрального ишемического инсульта

происходит снижение уровня NO₂ — стабильного метаболита NO, что свидетельствует об участии эндотелийзависимых механизмов в патогенезе цереброваскулярных событий. Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия прогрессирует при повышении клинической тяжести состояния больных ишемическим инсультом.

Эффект применения L-аргинина, как донатора NO относительно реактивности церебральных сосудов на CO₂, исследован С. Zimmermann и R.L. Haberl, установившими существенное повышение вазомоторной реактивности (с 42±8 до 52±14%; p=0,005) после инфузии 30 г L-аргинина у 22 больных с факторами риска ССЗ и нарушением вазомоторной реактивности (<50%) при отсутствии экстра- или интракраниальных стенозов. В исследовании 2004 г. С. Zimmermann и соавт. установили увеличение средней скорости кровотока на 28±10% по сравнению с 22±10% в группе контроля после инфузии 30 г L-аргинина у 55 пациентов с факторами риска ССЗ. Причем у больных с инсультом или ТИА в анамнезе выявлен более сильный ответ на L-аргинин по сравнению с пациентами без предшествующих цереброваскулярных событий. М. Okamoto и соавт. обследовав 20 лиц пожилого возраста (средний возраст — 70,2±2,8 года), установили снижение среднего АД и увеличение скорости мозгового кровотока после внутривенной инфузии 500 мг/кг L-аргинина монохлорида в течение 30 мин.

Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргиномом, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции у больных с гиперхолестеринемией и ЦВЗ. A.J. Maxwell и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 43 пациентов с ЦВЗ, гиперхолестеринемией и нарушением дилатации артерий, обусловленной кровотоком, установили позитивные изменения ЭЗВД при пероральном приеме 6-21 г/сут L-аргинина. Вазодилаторная функция эндотелия улучшилась с 6,5±3 до 10±5%. В исследовании Н. Kawano и соавт. у 17 мужчин с гиперхолестеринемией после инфузии в течение 1 ч 30 г L-аргинина выявлено увеличение дилатации артерий, обусловленной кровотоком (с 3,92±0,58 до 7,27±0,53%; p<0,01), и снижение концентрации маркеров липидной пероксидации — веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (с 7,74±0,46 до 5,71±0,35 нмоль/мл; p<0,01). S.G. West и соавт. в рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 16 пациентов среднего возраста с гиперхолестеринемией показали, что пероральный прием 12 г/сут L-аргинина в течение 3 недель способствовал снижению диастолического АД на 1,9 мм рт. ст., уровня гомоцистеина в плазме крови на 2 мкмоль/л и увеличению периода напряжения желудочков на 3,4 мс. Применение 1,5 г L-аргинина с симвастином в дозе 20 мг/сут в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 33 пациентов с ЦВЗ и гиперхолестеринемией обусловило значительное снижение уровня триглицеридов по сравнению с группой, принимавшей только симвастин (на 140,5±149,2 и на 56,1±85 мг/дл соответственно; p=0,048).

Таким образом, результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о возможности эффективного и безопасного применения L-аргинина (Тивортина) как активного донатора NO с целью как сосудистой, так и метаболической защиты мозга (вазо- и нейропротекции), а также профилактики цереброваскулярных осложнений в кардиологической практике.

Список литературы находится в редакции. 37