



Доказательства эффективности и перспективы нейротрофической терапии

Одному из наиболее перспективных направлений нейрореабилитации – нейротрофической терапии – был посвящен сателлитный симпозиум компании «ЭВЕР Нейро Фарма», который состоялся в рамках ежегодной конференции «Вейновские чтения». Ведущие российские специалисты рассказали о молекулярных и клеточных механизмах нейротрофической терапии, о возможностях применения нейротрофических препаратов при заболеваниях центральной и периферической нервной системы, а также при когнитивных нарушениях.



Профессор
О.А. Гомазков

Доклад д.б.н., профессора НИИ биомедицинской химии О.А. ГОМАЗКОВА был посвящен теоретическим аспектам терапии нейротрофинами. Снижение доставки кислорода к нервной клетке в условиях острой ишемии приводит к ряду регуляторных функционально-метаболических изменений в митохондриях. Значимость нормального функционирования митохондрий очень велика, поскольку именно эти органеллы ответственны за снабжение клетки энергией, необходимой ей для осуществления всех обменных процессов. Развитие митохондриальной дисфункции приводит к нарушению обратного захвата медиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина), ионного транспорта, генерации и проведения импульса,

Молекулярные и клеточные механизмы нейротрофической терапии

синтеза белка *de novo*, процессов трансляции и транскрипции; активизируются «паразитарные» энергопродуцирующие реакции. Эти процессы приводят к существенному снижению энергетических запасов нейрональной клетки.

Окислительный стресс безосновательно считается одной из причин гибели клетки. Однако, по словам профессора О.А. Гомазкова, современные научные исследования демонстрируют, что к апоптозу приводит только чрезмерно интенсивный стресс, в то время как аналогичный процесс низкой интенсивности вызывает активацию антиоксидантных систем. Профессор О.А. Гомазков напомнил слушателям, что практически каждому деструктивному процессу, идущему в клетке, соответствует тот или иной защитный механизм. Антиоксидантные системы нейтрализуют окислительный стресс, антиапоптотические белки препятствуют развитию апоптоза, а системы репарации устраняют повреждения ДНК. Накопление же нерепарируемых ДНК (а ресурс протективных систем является исчерпываемым) становится причиной дисфункции нейронов.

Важно также понимать, что нейроны, находящиеся в разных зонах мозга, в различной степени подвержены окислительному стрессу, наиболее уязвимые популяции нейронов в первую очередь подвергаются апоптозу при инсульте, травме, нейродегенеративных заболеваниях и старении. Гибель клеток нейрональной популяции может быть связана со сниженным уровнем нейротрофических факторов. Первым из них был открыт фактор роста нервов (NGF), что впоследствии было отмечено Нобелевской премией по физиологии и медицине и стимулировало бурное развитие данного направления и открытие других нейротрофических факторов. Нейротрофины – регуляторные белки нервной ткани, которые синтезируются в ее клетках (нейронах и глии), – оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов, участвуют в контроле многообразных функций нервной системы в условиях ее нормальной и патологической жизнедеятельности. Важно понимать, что эти вещества участвуют в регуляции работы как отдельных клеток, так и нейрональной сети в целом.



Сателлитный симпозиум компании «ЭВЕР Нейро Фарма»

Профессор О.А. Гомазков перечислил основные функции нейротрофинов в мозге:

- 1) организация синаптической сети (от образования цитоскелета отдельных клеток до упорядочивания синаптических взаимодействий);
- 2) контроль синаптической пластичности через влияние на синтез и высвобождение нейротрансмиттеров;
- 3) нейропротекция (защита от окислительного стресса и апоптоза);
- 4) репарация (стимуляция дифференцировки нейральных стволовых клеток).

Нейротрофины играют важную защитную функцию при патологических процессах и, следовательно, представляют огромный практический интерес для клиницистов (рис. 1).

Профессор О.А. Гомазков описал взаимодействие нейротрофных белков с соответствующими рецепторами на молекулярном уровне, потому что именно молекулярная структура нейротрофинов определяет их плеiotропную функцию. Наиболее изучены на сегодня такие нейротрофины, как NGF, мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3). Докладчик подробно остановился на механизмах нейрогенеза (от экспрессии генов-прогениторов до дифференцировки клеток) и роли нейротрофинов и ростовых факторов в дифференцировке нейральных стволовых клеток. Он подчеркнул, что стволовые клетки не просто пассивно реагируют на присутствие тех или иных нейротрофинов, но и сами высвобождают биологически активные вещества. Иллюстрируя вышесказанное, профессор О.А. Гомазков рассказал о роли нейротрофина BDNF в активации нейрогенеза при ишемии головного мозга (опыт был проведен на крысах).

Нейропротекция – естественная или терапевтическая стимуляция физиолого-биохимических механизмов, способствующих структурной и функциональной устойчивости мозга. Нейропротекция, контролируемая нейротрофинами, включает:



Рис. 1. Базовые механизмы нейро- и вазопротекции нейротрофинов



Рис. 2. Основные и сопряженные эффекты препарата Церебролизин

- защиту от окислительного стресса и апоптоза;
- предотвращение гибели нейронов;
- стабилизацию цитоскелета;
- поддержание медиаторного баланса и синаптической пластичности;
- стимуляцию нейрогенеза и образование новых нейронов.

Исходя из современных представлений о патогенетических механизмах психоневрологических заболеваний, включая явления нейропластичности, можно ожидать, что повышение эффективности лечения может быть достигнуто путем комплексной терапии, включающей препараты, оказывающие нейропротективное и нейротрофическое действие.

Церебролизин представляет собой комплекс аминокислот и биоло-

гически активных олигопептидов, которые благодаря своему низкому молекулярному весу преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают мультифункциональное воздействие на головной мозг.

Церебролизин – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейрон-специфической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста (NGF и BDNF). Церебролизин улучшает внутриклеточный синтез белков, стимулирует нейрогенез и дифференциацию нейронов, рост дендритов, восстановление шипиков и синапсов, разрастание и ветвление (*sprouting*) аксонов нервных клеток. Церебролизин обладает выраженными антиоксидантными и нейропротекторными свойствами (рис. 2).



VIII Ежегодная конференция «Вейновские чтения»

Он повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма мозга. В условиях недостаточного снабжения ткани мозга кислородом, ведущего к избыточному содержанию молочной кислоты, Церебролизин предотвращает образование свободных радикалов, снижает концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и тем самым повышает переживаемость и предотвращает гибель нейронов, а также снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих

аминокислот (глутамата, N-метил-D-аспаратного (NMDA) рецептора), замедляет нейропластические процессы нейродегенерации.

Завершая свое выступление, профессор О.А. Гомазков еще раз отметил, что нейротрофическая терапия включает комплекс защитных и репаративных механизмов, способствующих поддержанию или компенсации нарушенных структур и функций нервной ткани. Среди регуляторов нейрональных процессов важное место принадлежит

нейротрофическим факторам (нейротрофинам), которые организуют функции нервных клеток в норме и при патологии. Информация о структуре нейротрофинов и ключевых «мишенях» их действия позволяет понять причины плейотропной активности нейтрофинов и определить поиск новых средств терапии нейральной патологии. На базе этих представлений становятся более доказательными представления о нейротрофическом профиле терапевтического действия Церебролизина.



Профессор
Д.М. Меркулова

Выступление д.м.н., руководителя неврологического центра им. Б.М. Гехта, профессора Д.М. МЕРКУЛОВОЙ было посвящено клиническим аспектам применения Церебролизина при нарушениях мозгового кровообращения. Частота нарушений мозгового кровообращения высока и составляет от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год. Особую тревогу вызывает тот факт, что реабилитационные мероприятия после инсульта до сих пор недостаточно эффективны. Лишь 1 пациент из 10 возвращается к нормальной жизни. От 24 до 53% больных после перенесенного инсульта полностью или частично недееспособны, 48% страдают гемиплегией и гемипарезом, около 22% ограничены в передвижении. Одной из причин гемодинамических нарушений в магистральных сосудах головного мозга является гипертоническая болезнь. Однако,

Клинические аспекты и патогенетическая терапия при заболеваниях центральной нервной и периферической нервной системы

напомнила профессор Д.М. Меркулова, не менее опасной для мозга является ситуация падения артериального давления, вызванного, например, ортостатическими изменениями давления или апноэ во сне. Кроме того (и об этом порой забывают врачи, назначающие гипотензивные препараты), снижение артериального давления может быть вызвано передозировкой гипотензивных, снотворных, седативных препаратов.

Однако основной причиной ишемических инсультов (более половины всех случаев) является атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и интрацеребральных сосудов. Д.М. Меркулова напомнила собравшимся о важности своевременной диагностики атеротромботических инсультов: к сожалению, нередко с момента возникновения острой недостаточности мозгового кровообращения (ОНМК) до постановки диагноза и госпитализации проходит слишком много времени, особенно если ОНМК возникла ночью. По мнению профессора Д.М. Меркуловой, отчасти эту проблему может решить популяризация медицинских знаний, обеспечение пациентов всей необходимой информацией о неотложных состояниях кардио-

логического и неврологического характера.

Вне зависимости от причин возникновения ОНМК механизм развития ишемического инсульта универсален: закупорка кровеносного сосуда приводит к ишемии и гибели нервных клеток в зоне кровоснабжения данного сосуда. Клетки, которые оказались в «эпцентре», спасти невозможно. Однако в так называемой зоне «ишемической полутени», клетки которой страдают от нехватки кислорода и питательных веществ, они еще могут быть восстановлены. По словам Д.М. Меркуловой, своевременно начатая активная неотложная сосудистая терапия может уменьшить зону поражения.

Что же происходит в мозге в момент сосудистой катастрофы? Развивается целый каскад патологических реакций, одним из ключевых звеньев которого, как отметила профессор Д.М. Меркулова, является лавинообразное поступление ионов кальция, разрушающих нервные клетки. Вслед за этим начинают накапливаться свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов. По мере развития ишемического процесса возникает оксидативный стресс – универсальный механизм повреждения клеток за счет свободнорадикального окис-



Сателлитный симпозиум компании «ЭВЕР Нейро Фарма»

ления при демиелинизирующих, воспалительных, ишемических, гипоксических повреждениях, а также нейродегенеративных заболеваниях. Каскад ишемических реакций завершается апоптозом. Оксидативный стресс не является специфическим для ишемического инфаркта процессом, он возникает и при геморрагическом инфаркте, и на фоне многих других заболеваний, например, дегенеративных или аутоиммунных.

В 15–30% случаев ишемического инсульта встречается лакунарный инфаркт, для которого характерно формирование небольших (диаметром до 15 мм) очагов ишемии в белом веществе головного мозга, стволе и мозжечке. В процессе формирования этих инфарктов формируются маленькие кисты – лакуны. Их развитие связывают с поражением мелких (40–80 мкм) перфорирующих ветвей средней, задней мозговой и базилярной артерий. Лакунарные инфаркты часто протекают без клинических проявлений инсульта и являются одной из причин развития дисциркуляторной энцефалопатии.

Терапия инсульта включает:

- первичную профилактику, направленную на снижение факторов риска развития инсульта;
- терапию острого периода (назначение нейротрофических препаратов, улучшение микроциркуляции, нормализация артериального давления);

- вторичную профилактику (снижение факторов риска развития повторного инсульта, реабилитация – восстановление неврологических функций).

К сожалению, до сих пор среди людей, далеких от медицины (а порой и среди медиков), распространено мнение, что «нервные клетки не восстанавливаются». В действительности же нейроны обладают способностью к регенерации, что, очевидно, лежит в основе процесса восстановления утраченных функций, наблюдаемого после инсульта или другого повреждения головного мозга. В этой связи привлекает внимание один из наиболее хорошо изученных и широко применяемых нейроактивных препаратов – Церебролизин. Церебролизин представляет собой комплекс аминокислот и биологически активных олигопептидов, которые благодаря своему низкому молекулярному весу преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают мультифункциональное воздействие на головной мозг.

Церебролизин обладает доказанной способностью защищать и восстанавливать ткань мозга, улучшая передачу нервных сигналов и повышая выживаемость нервных клеток при недостатке кислорода и иных повреждающих факторах.

Церебролизин уменьшает дисфункцию нейронов и поддерживает способность к интеграции клеточного

взаимодействия в условиях повреждения, индуцирует созревание клеток-предшественников нейронов и обеспечивает возможность регенерации нервных волокон и создания новых путей в ответ на повреждающие изменения. Все это позволяет существенно улучшать качество жизни пациента, перенесшего инсульт.

Взаимодействие нейтрофинов с клетками осуществляется через рецепторы по принципу «ключ – замок». После того как молекулы нейтрофинов соединяются с рецептором, ядру клетки передается импульс, активирующий экспрессию ДНК и запускающий белковый синтез. Работают именно те участки ДНК, которые отвечают за синтез важнейших белков.

Завершая свое выступление, профессор Д.М. Меркулова рассказала об опыте применения Церебролизина для лечения заболеваний периферического нейромоторного аппарата. Хотя традиционно считается, что Церебролизин является средством для борьбы с поражениями ЦНС, существуют результаты исследования, в котором приняли участие пациенты с паранеопластической полинейропатией. Те пациенты, которые одновременно с химиотерапией получали нейротрофины Церебролизин, продемонстрировали статистически значимое уменьшение болевого синдрома и некоторых других показателей.

Неврология

Когнитивные нарушения: клинические аспекты

Завершал симпозиум доклад к.м.н., доцента факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова А.В. ФЕДОТОВОЙ, который был посвящен клиническим аспектам когнитивных нарушений у больных пожилого возраста. Пациенты в возрасте старше 50 лет нередко жалуются на нарушения памяти, но во многих случаях эти процессы являются следствием

естественного старения. Они характерны для всех людей, хотя и различаются в зависимости от индивидуальных особенностей. Однако есть и другие больные, у которых наблюдается клинически значимое ухудшение памяти. А.В. Федотова предложила разделить их на 3 группы:

- 1) больные, которые самостоятельно обращаются с жалобами на ухудшение памяти;



К.м.н.
А.В. Федотова



Церебролизин стимулирует ангиогенез, способствует появлению новых нейронов, защищает нейроны от гипоксии, что обеспечивает нейропротективное действие и приводит к нормализации когнитивных функций.

- 2) пациенты, которые предъявляют самые разные жалобы, однако о снижении памяти говорят только при активном расспросе;
- 3) пациенты, которые приходят на прием по настоянию родственников.

Среди первой группы пациентов чаще встречаются больные с депрессией, которые обычно жалуются на раздражительность, ощущение кома в горле, упадок сил, озноб. При этом у них наблюдается усиление отрицательных эмоций (и концентрация на негативной информации) и ослабление положительных. В терапии этих больных обычно используются антидепрессанты, восполняющие дефицит того нейротрансмиттера, нехватка которого обуславливает данные симптомы. При этом, как отметила А.В. Федотова, целесообразно одновременное назначение Церебролизина, поскольку этот препарат способен потенцировать эффект антидепрессанта. Церебролизин содержит ряд пептидов – предшественников нейротрансмиттеров, дефицит которых является причиной развития депрессивного состояния. Схема назначения Церебролизина при депрессии – 10–20 мм внутривенно капельно № 10.

А.В. Федотова подчеркнула также важность работы с теми пациентами, которые не предъявляют специфических жалоб, но могут рассказать об имеющихся проблемах с памятью во время активного расспроса. Среди этой группы больных необходимо выявить факторы риска развития деменции, гипертонической энцефалопатии, хронической

ишемии мозга, поскольку ранняя диагностика этих расстройств способна продлить активную жизнь на годы. Наиболее ранними признаками когнитивных расстройств являются нарушения кратковременной памяти, трудности с концентрацией внимания, повышенная умственная утомляемость, снижение способности делать несколько дел одновременно и пр. Очень важно понимать, что на этом этапе больные могут не придавать особого значения имеющимся нарушениям и не предъявлять их в качестве жалоб врачу. В группу риска попадают пациенты, страдающие ожирением и гиподинамией, низким и высоким артериальным давлением. Именно поэтому в лечении и профилактике когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях особое внимание уделяется адекватному контролю артериальной гипертензии.

А.В. Федотова подчеркнула, что Церебролизин можно комбинировать с различными группами гипотензивных средств. Он сочетается с альфа- и бета-блокаторами, тиазидными диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистами кальция и блокаторами ангиотензина (АТ1). При этом Церебролизин стимулирует ангиогенез, способствует появлению новых нейронов, развитию связей между нейронами, защищает нейроны от гипоксии, что обеспечивает нейропротективное действие и приводит к нормализации когнитивных функций. Схема назначения Церебролизина – 5 или 10 мм внутривенно капельно № 10, 2 курса в год.

Что же касается третьей группы пациентов, чаще всего это больные с деменцией. Как правило, родственники жалуются на забывчивость больного, а также на то, что он не узнает близких и предметы домашней обстановки. Помимо когнитивных нарушений у больных с деменцией наблюдаются пирамидные, атаксические, псевдобульбарные расстройства. Основными целями терапии в таких случаях являются замедление прогрессирования за-

болевания, уменьшение выраженности симптомов, повышение качества жизни больного и его родственников.

Как отметила А.В. Федотова, для улучшения когнитивных функций показана нейротрофическая терапия, которая способствует стабилизации состояния пациента, предотвращает нарастание когнитивных нарушений, повышает повседневную активность больного. Этим критериям соответствует препарат Церебролизин, при этом его можно сочетать с донепезилом, ривастигмином, галантамином и акатинолом. Схема назначения при деменции – 20 или 30 мм внутривенно капельно № 10, 2–3 курса в год. Во многих исследованиях доказана высокая нейротрофическая, нейромодуляторная, антигипоксическая, антиоксидантная и антиапоптотическая активность препарата, что определяет его высокую эффективность в лечении сосудистой деменции.

В заключение А.В. Федотова еще раз подчеркнула, адекватная терапия позволяет замедлить прогрессирование болезни и повысить качество жизни как самого больного, так и его родственников.

Заключение

Сателлитный симпозиум «Нервные клетки восстанавливаются? Доказательства эффективности и перспективы нейротрофической терапии» был высоко оценен слушателями, поскольку неврологи получили возможность ознакомиться с различными аспектами нейротрофической терапии: от чисто теоретических положений до конкретных схем лечения пациентов разных групп. На сегодня нейротрофическая терапия является одним из перспективных направлений нейрореабилитации и лечения пациентов с поражениями ЦНС различного генеза. Будем надеяться, что более глубокое понимание принципов данной разновидности медикаментозного лечения поможет неврологам более эффективно оказывать помощь своим пациентам. ✨

Подготовила А. Лозовская