

Заключение

Для оценки результатов хирургического лечения больных с грыжами межпозвоночных дисков необходимо проводить научное исследование. Для этого нужно определить цель. Для определения влияния конкретного фактора на что-то необходимо, чтобы все остальные параметры в исследуемой выборке были одинаковыми, кроме этого фактора. И группа отличалась только разными значениями этого фактора. Если мы хотим определить влияние размеров грыжи диска или способа хирургического лечения на исход через 3 года, мы должны подобрать пациентов приблизительно одного возраста, с одинаковыми уровнем поражения и анамнезом, приблизительно одной весовой категории, с идентичными методами предоперационной диагностики (клиническая

картина + МРТ, электрофизиологические методы), у которых исключена другая патология (нестабильность, аномалии развития, предшествующие операции, полинейропатии, демиелинизирующие процессы и т.д.), с одинаковым образом жизни и послеоперационной реабилитацией в течение этих 3 лет. Нельзя смешивать в одну группу больных с одноуровневым и многоуровневым поражением: эти пациенты находятся на заведомо разных стадиях болезни. Необходимо, чтобы все больные были прооперированы по одной методике, лучше – одним хирургом. И тогда еще много факторов не будут учтены (особенности соединительной ткани, наследственность, совершенствование хирургических навыков у хирурга, неординарные ситуации в послеоперационном периоде и т.д.). Не стоит в эту группу включать

пациентов, которым врач сделал операцию не на том уровне, не выявил сопутствующую патологию (нестабильность, спондилолистез) и, соответственно, выполнил не тот объем операции. Для полноценности оценки исходов нужна контрольная группа (все те же параметры, но без операции).

Провести такое исследование крайне трудно. Поэтому понимание этиологии, патогенеза развития заболевания позволяет не только правильно лечить больных, но и осознавать свою небольшую хирургическую роль в лечении этого заболевания. Лечение должно быть направлено на этиологические, патогенетические факторы развития болезни, а это значит, что существенно больше мы можем помочь больным на ранних этапах заболевания, когда хирургическую стадию еще можно избежать.

Концепция патогенетического воздействия на процессы нейропластичности и нейротрофичности у пациентов пожилого возраста с нарушениями мозгового кровообращения: возможности нейропротекторных препаратов

М.В.Путилина, Е.Н.Донгак, М.А.Солдатов
РГМУ, Москва

Сосудистые заболевания головного мозга остаются одной из острейших медико-социальных проблем, наносящих огромный экономический ущерб обществу. Особое место среди них занимает церебральный инсульт, в связи с высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [1, 2]. По данным ВОЗ, в прошедшем десятилетии от церебрального инсульта умерли более 5 млн человек, а из 15 млн выживших более 80% остались инвалидами. В России каждые 1,5 мин констатируется инсульт, ежегодно регистрируется около 450 тыс. случаев этого заболевания. В Москве в течение 1 мес госпитализируют более 2000 больных с инсультом, что примерно вдвое больше числа больных с инфарктом миокарда. Инсульт вдвое увеличивает риск заболеваемости деменцией у пожилых больных. В настоящее время примерно 12–15% населения составляют люди старше

65 лет, причем к 2020 г. их численность возрастет по меньшей мере в 2 раза [3]. Многие врачи-клиницисты считают, что острые цереброваскулярные заболевания пожилых клинически и этиопатогенетически мало чем отличаются от переносимых в более молодом возрасте, а порой не отличаются вовсе. Однако эти процессы имеют различия.

Современная концепция инсульта рассматривает его как клинический синдром острого сосудистого поражения мозга. Инсульт является исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения сосудов, сердца, крови. При этом проявляется его гетерогенность – многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития, что обуславливает выраженный полиморфизм клинической картины [4]. В структуре ишемического инсульта (ИИ) выделяют следующие подтипы: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамиче-

ский, гемореологической окклюзии.

Также выделяются две формы течения ИИ – с регрессирующим течением и с осложнениями [5]. Осложненной формой являются варианты, когда развитию инсульта (преимущественно у больных старше 70 лет) способствует неблагоприятный соматический фон (артериальная гипертензия – АГ, атеросклероз, ИБС, мерцательная аритмия, сахарный диабет) или инсульт осложняется экстракраниальными патологическими процессами (пневмония, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА). Спорность такой концепции обусловлена тем обстоятельством, что упомянутый авторами «неблагоприятный фон» является этиологической причиной любой формы церебрального инсульта, а не только осложненной. Геморрагические варианты инсультов (ГИ) у пожилых и престарелых лиц встречаются нечасто в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста, хотя первые

чаще страдают гипертонической болезнью. Вероятно, сосудистые мальформации, аневризмы являются чаще всего источниками внутримозговых кровоизлияний в молодом возрасте, нежели в 60 лет и старше. По утверждению Н.Н.Яхно и соавт. (1995 г.), клиника гематом у престарелых больных менее тяжела, реже возникает окклюзивная гидроцефалия. Это связано с увеличением ликворных пространств у лиц пожилого и старческого возраста. Кровоизлияния часто ограничиваются только желудочком, гематомы небольших объемов располагаются в паренхиме головного мозга. Проникновение крови в желудочек мозга может иметь позитивное значение, так как при этом уменьшается риск дислокации ствола мозга [6]. Относительно невысокую летальность пожилых и престарелых лиц со спонтанными паренхиматозными внутримозговыми кровоизлияниями и прорывом крови в желудочки мозга отмечали R.Jayakumar и соавт. (1989 г.), которые только в 46% случаев описали смертельный исход. Временной интервал между кровоизлиянием и клинической стабилизацией – от 5 до 20 дней. Среди больных, у которых артериальное давление при поступлении в стационар было выше 200/110 мм рт. ст., летальность составила 100% [7].

В.М.Габашвили [8] указывает, что по мере старения убывает число геморрагических форм инсульта. У молодых людей ГИ характеризуются более бурным течением, более частыми осложнениями и худшими исходами, чем у заболевших в пожилом и старческом возрасте. Этот факт объясняется патогенетической ролью вторичного ангиоспазма у лиц молодого возраста [8, 9]. Есть и другая точка зрения: ГИ значительно тяжелее протекают у больных старше 70 лет, чем у заболевших в возрасте до 50 лет.

Г.С.Зенкевич (1978 г.) описал 8 случаев паренхиматозно-субарахноидальных кровоизлияний у больных в возрасте от 61 года до 83 лет. Все больные погибли, и при вскрытии найдены обширные кровоизлияния в мягкие мозговые оболочки с вовлечением паренхимы мозга. При гистологическом исследовании в сосудах мягких мозговых оболочек обнаружены изменения, характерные для так называемой конгофильной ангиопатии. Аморфная конгофильная масса находилась в мышечной оболочке и часто в адвентиции мелких, средних артерий и вен. Конгофильную ангиопатию большинство исследователей считают проявлением амилоидоза, изменения наблюдают у лиц пожилого и

старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера или сосудистой формой пресенильной деменции. Клинические проявления субарахноидально-паренхиматозных кровоизлияний при конгофильной ангиопатии могут быть различны. В одних случаях – это эпизоды нарушения мозгового кровообращения на фоне первично-атрофического процесса. Отдельные случаи, очевидно, следует выделять как особую форму пресенильной деменции, и наконец, обширные кровоизлияния могут определять клиническую картину с преобладанием неврологической симптоматики. Причинами ГИ в пожилом и старческом возрасте могут быть не только прогрессирующий атеросклероз, гипертоническая болезнь, мальформации, аневризмы, но и проявления локального амилоидоза [10].

Как правило, развитию ИИ у пожилых и престарелых больных предшествуют повторные транзиторные ишемические атаки (ТИА) и гипертонические кризы, диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) часто основывается на анамнезе и анализе субъективной картины болезни [11–13]. С.Weiller (1989 г.) рассматривает мигрени и гипертонические кризы как редкие причины инфарктов мозга. В.С.Мякотных и соавт. (1996 г.) считают, что гипертонические кризы в качестве варианта ишемии далеко не всегда могут стать непосредственной причиной ИИ. Даже ТИА происходят у них зачастую вне гипертонического криза, а причины подобных атак крайне разнообразны, хотя в основном укладываются в концепцию возникающих при старении нарушений кровообращения в целом, развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности, нарастающего атеросклеротического процесса [15]. Следует помнить о том, что не так уж редко под маской ТИА у пожилых протекают «полноценные» ИИ. К.Mиготс и соавт. (1989 г.) провели компьютерную томографию (КТ) головного мозга у 284 больных, перенесших ТИА, и в 34 (12%) наблюдениях выявили супратенториальные инфаркты мозга. Таким образом, больные с ТИА, у которых выявляется инфаркт мозга, не отличаются по факторам риска от больных с ТИА, у которых не обнаружен инфаркт мозга [16].

Акцентируется внимание на «доинсультного состояния», т.е. уже имевшемся до заболевания функциональном дефекте [17, 18]. Авторы пришли к заключению, что в пожилом и старческом возрасте инсульты протекают менее благоприятно, чем в более молодом, из-за «прединсультной отягощенности». Сторона

патологического очага не влияет на исходы. Так, через 6 мес с момента заболевания умерли 28% больных в возрасте до 65 лет, 35% в возрасте 65–74 года и 57% в возрасте старше 75 лет. Высказано мнение о доминирующей роли в течении и исходах инсультов степени дезорганизации коагуляционного статуса у возрастных пациентов [19]. Зафиксирован тот факт, что психические нарушения в пожилом и старческом возрасте более выражены, чем неврологический дефицит.

В пожилом и старческом возрасте нередко наблюдаются множественность и повторяемость острых ИИ. Это определяется нарастающими проявлениями общей ишемии головного мозга, хронической сосудистой церебральной недостаточности и синдромами обкрадывания. В целом среди больных всех возрастных групп повторные ОНМК встречаются не так уж часто. G.Petty и соавт. (1990 г.) в ходе 3-летнего ретроспективного исследования обнаружили, что среди 578 больных, госпитализированных в связи с нарушениями мозгового кровообращения, у 1% развились повторные инсульты. Они возникли в течение 4–9 сут после первого ОНМК. Повторные инсульты характеризовались внезапным началом, как правило, в утренние часы, с быстрым развитием нарушений сознания и летальным исходом в 5 из 6 наблюдений [20].

Среди гериатрических больных эпизоды повторных ИИ, происходящие буквально один за другим, встречаются редко. Значительно чаще (до 17–20% наблюдений) повторные ОНМК развиваются спустя несколько лет после первого инсульта. Неврологическая симптоматика и результаты обследований в подобных случаях подтверждают наличие нескольких инфарктных очагов. В.В.Разуваева и П.С.Бабкин (1990 г.) приводят сведения о частоте повторных инсультов у лиц разного возраста [21]. Из общего числа повторных инсультов 11,5% возникли у лиц в возрасте до 45 лет, 42,6% – в возрасте 45–49 лет, 45,9% – в возрасте 60 лет и старше. Группа американских неврологов наблюдала повторные инсульты в 22% случаев [22]. По данным Л.А.Матвеевой и соавт. (1995 г.), риск развития повторных ОНМК, значительно ухудшающих течение цереброваскулярной недостаточности, возрастает у пациентов с поражением магистральных артерий головы и повышенной агрегацией тромбоцитов, недостаточным ответом на антиагрегантную терапию [23]. Для пациентов с инсультом в анамнезе характерны изменения в системе гемостаза, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприя-

тий. По данным А.Ю.Алемасовой и Е.М.Аграновой (1990 г.), у 130 из 150 больных с дисциркуляторной энцефалопатией, вошедших в это исследование, в анамнезе имелись ТИА или инсульты.

Частыми причинами ИИ у пожилых являются тромбоэмболии сердечного происхождения. В этой связи Л.Г.Ерохина и соавт. (1990 г.) обратили внимание на роль ревматизма в развитии мозговых инсультов у представителей старших возрастных групп. Известно, что ревматизм и вызываемые им поражения клапанов сердца являются частой причиной церебральных тромбоэмболий у лиц молодого возраста. Но у пожилых и стариков ревматизм протекает латентно и доброкачественно. Обусловленная им ишемия головного мозга протекает с менее выраженной общемозговой, очаговой и вторично-стволовой симптоматикой, на фоне снижения общей реактивности организма, увеличения субарахноидальных пространств [24].

Другим вариантом эмболии, являющейся причиной развития ИИ у больных старшего возраста, является холестериновая эмболия. Наиболее частый источник – дуга аорты, проксимальные участки крупных ветвей дуги аорты, где атеросклероз нередко достигает стадии некроза атеросклеротических бляшек. Даже при интенсивном лечении таких больных трудно получить положительные сдвиги в состоянии пациента. Описан случай холестериновой эмболии у больного 75 лет; заболевание проявилось внезапным развитием амавроза слева. Методом ультразвуковой доплерографии установлены атеросклеротическое поражение стенок сонных и основных артерий, а также аневризма брюшной аорты.

У 25–30% больных после перенесенного инсульта (даже нетяжелого) в течение года развивается деменция, а через 25 лет это наблюдается у 48% пациентов. При этом 30–70% лиц, перенесших инсульт, страдают умеренными когнитивными расстройствами. Принято разделять сосудистые когнитивные нарушения на два типа: сосудистые нарушения при поражении крупных сосудов и сосудистые когнитивные нарушения при патологии мелких сосудов. Как известно, патология крупных церебральных артерий приводит к крупноочаговому инфарктам мозга корковой локализации. Поскольку когнитивные функции обеспечиваются интегративной деятельностью всего головного мозга, они могут возникать при различной локализации ишемического очага. При этом характер когнитивных нарушений напрямую зависит

от зоны инфаркта мозга, а выраженность – от его размера. Таким образом, при патологии крупных церебральных артерий они представляют собой разнородную по характеру и выраженности группу нейропсихологических синдромов.

Сосудистые когнитивные нарушения при патологии мелких сосудов головного мозга по клинической картине являются более однородными. Самой частой причиной поражения мелких сосудов является АГ. Анатомические особенности кровоснабжения головного мозга таковы, что при неконтролируемой АГ в первую очередь страдают глубокие отделы белого вещества головного мозга и подкорковые базальные ядра. Указанные отделы головного мозга являются «излюбленным» местом лакунарных инфарктов. Отражением хронической ишемии головного мозга являются изменения белого вещества (так называемый лейкоареоз), прежде всего в глубоких отделах мозга.

Выяснение причины деменции после инсульта у пожилых пациентов показывает, что когнитивный дефицит обусловлен не только самим возникновением инсульта, но он усугубляет уже имеющиеся нарушения дегенеративного характера, т.е. это два совместно протекающих и усиливающих друг друга процесса. На сегодняшний день нет четкого взгляда на природу и причины возникновения постинсультной деменции. Частота невыясненных случаев ее возникновения колеблется от 40 до 60%. При исследовании больных с постинсультной деменцией выяснено, что они чаще имеют заболевание сердечно-сосудистой системы, низкий уровень образования, большой объем поражения структур головного мозга по сравнению с больными, не имеющими нейропсихологических дефектов. Клиническое течение заболевания варибельно и может характеризоваться как продолжительными периодами прогрессирования когнитивного дефицита, так и длительными периодами стабилизации и даже обратного развития, что зачастую ошибочно расценивается как положительный эффект от стандартной «сосудистой» терапии.

Результаты исследования А.В.Артамонова и соавт. (1995 г.) свидетельствуют о том, что для больных пожилого и старческого возраста характерно вовлечение в патологический процесс нескольких органов и систем, что может проявляться широким спектром неврологических и соматических нарушений [26]. При этом лица старших возрастных групп часто имеют от четырех до десяти заболеваний. Рассматривая патогенез церебральных нару-

шений у пациентов с соматической отягощенностью, Л.Г.Ерохина и соавт. (1990 г.) отмечают возможность уменьшения неврологических нарушений при адекватно и своевременно проведенной терапии, направленной на коррекцию расстройств со стороны внутренних органов [27]. И.В.Дамулин и Е.П.Снеткова (1995 г.) показали, что у пациентов старшего возраста соматические заболевания нередко протекают атипично, а потому правильный диагноз ставится не сразу и не сразу начинается адекватная терапия. В связи с этим они изучили псевдоинсультные состояния у лиц старше 60 лет, когда у больных наблюдается выраженная неврологическая симптоматика, расцениваемая как проявление ОНМК, а на аутопсии в мозге не обнаруживаются изменений, свойственных инсульту. Авторы выделили следующие причины смерти больных, у которых наблюдалось псевдоинсультное состояние: инфаркт миокарда, ТЭЛА, пневмония, почечная недостаточность, интоксикации различного генеза. Ю.С.Мартынов (1998 г.) возникновение неврологических нарушений на фоне тяжелой соматической патологии связывает с ишемией, нередко с декомпенсацией «старого» очага. К дифференциально-диагностическим признакам псевдоинсультного состояния относят лабильность неврологической симптоматики и ее зависимость от декомпенсации соматической патологии, а также выявляют некоторые особенности клиники и патогенеза псевдоинсультного состояния в зависимости от соматических расстройств [29]. Следовательно, одной из задач, которую приходится решать как неврологам, так и специалистам по лучевой диагностике, имеющим дело с пациентами старших возрастных групп, является разграничение изменений головного мозга инволюционного характера, обусловленных старением, и изменений, вызванных нейрогерiatricкими заболеваниями [30, 31]. Наиболее часто выявляемые при КТ головного мозга изменения у пациентов неврологического стационара – это церебральная атрофия. Атрофические изменения головного мозга при нормальном старении отмечаются уже после 40 лет у мужчин и 50 лет у женщин [32]. Как известно, в основе развития цереброваскулярных заболеваний лежат возрастные изменения сосудов мозга (артерий, вен, капилляров), метаболизма и трофики нейронов, нейроэндокринных систем и т.д. Именно нарушения метаболических и белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологиче-

ских повреждений – атеросклеротического либо нейродегенеративного поражений, являющихся фундаментом дальнейшего развития и манифестации того или иного заболевания. Однако не меньшее значение имеет и нарушение процессов нейроморальной регуляции, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла. Сочетание морфологического и функционального компонентов, их выраженность, соотношение и региональная специфичность определяют предрасположенность к тому или иному заболеванию (например, болезнь Альцгеймера). Основным признаком, отличающим сосудистые изменения у лиц пожилого возраста от первично-дегенеративных, является локальность.

При наличии сосудистого процесса локальность изменений определяется как по данным клинического осмотра, так и по результатам КТ, электроэнцефалографии и т.д. Часто, особенно на фоне клинической картины острого церебрального патологического процесса, необходимо выяснить характер сосудистого поражения (ишемический, геморрагический), а также локализацию и распространенность структурно-морфологических изменений. У пожилых и престарелых лиц при наличии у них синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания возможно сочетание ишемии с геморрагическим компонентом, что еще более усложняет диагностику. Но даже при ишемическом поражении вещества мозга встречаются трудности при КТ, магнитно-резонансной томографии, особенно в первые дни, часы инфаркта.

Инсульт является не одномоментным событием, а процессом, развивающимся во времени и пространстве, с эволюцией церебральной ишемии: от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного поражения мозга – некроза. На этой основе базируется концепция «окна терапевтических возможностей»: периода времени, непосредственно следующего за возникновением инсульта, в течение которого проведение адекватной терапии может уменьшить степень повреждения мозга и улучшить исход инсульта.

Ишемическое повреждение нейронов – активный биохимический процесс. Развитие острой церебральной ишемии запускает патобиохимические каскадные реакции, вызывающие изменения нейронального пула, астроцитоз, микроглиальную активацию и сочетанную с ними дисфункцию трофического обеспечения клетки. Каждый этап

каскада является своеобразной мишенью для терапевтического воздействия. Чем раньше прерывается каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии. Согласно этому, ключевыми задачами при лечении ИИ являются восстановление нарушенного мозгового кровотока, т.е. реперфузия, и поддержание метаболизма мозга на уровне, достаточном для защиты от структурных повреждений. Понимание патофизиологических и патобиохимических механизмов является ключом к созданию новых стратегий лечения ОНМК. У пожилых пациентов особую значимость приобретают процессы нейропластичности и нейротрофики. Нейропластичность характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях естественных либо патологических повреждений [34]. Нейротрофичность – естественный процесс, который выражается в пролиферации, миграции, дифференциации и выживании нервных клеток. С возрастом описанные механизмы наиболее уязвимы. В условиях ишемии происходит не только повреждение и гибель нейронов, но и болезнь головного мозга в целом. Поэтому концепция терапии должна состоять в защите не только нейронов, но и астроцитов, олигодендроцитов, микроглии и всех реакций, нарушающихся при ишемии. Особое внимание заслуживают изменения не только в сером, но и в белом веществе головного мозга, эндотелиоцитах. A.Young, C.Ali, A.Duretete (2007 г.) указывают на необходимость адаптации не только нейронов, сколько условной нейроваскулярной единицы, составляющей единый структурно-функциональный элемент ткани головного мозга.

Необходимо включение новых механизмов, направленных на предотвращение распространения необратимого ишемического повреждения. Этот процесс получил название «нейропротекция». Ее определяют как непрерывную адаптацию нейроваскулярной единицы к новым функциональным условиям. Нейропротекция представляет собой сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов. Она действует на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов [35–37]. Выделяют:

1. Первичную нейропротекцию, прерывающую быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада;
2. Вторичную нейропротекцию, направленную на уменьшение степени выраженности отдаленных последствий ишемии: блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление

трофического обеспечения, прерывание апоптоза.

Первый тип определяет механизмы, вызывающие активацию ДНК и проявляющиеся усилением репаративного белкового синтеза, второй – механизмы, вызывающие в итоге преимущественную активацию процессов в мембранах, цитозоле и цитоплазматических органеллах, блокирующих клеточную смерть и параллельно имеющих возможность индуцировать появление репаративных молекул.

Первичная нейропротекция преимущественно связана с нейротрофическими факторами и нейротрофноподобными молекулами, а вторичная – с блокаторами ионных каналов, агонистами и антагонистами определенных рецепторов, ловушками свободных радикалов, хелаторами металлов и др. Все защитные механизмы могут быть естественными или фармакологически активированными. Они переплетены между собой и вместе вызывают комплекс процессов, таких как сохранение и регенерация нервной ткани.

У лиц старших возрастных групп темп и объем восстановления утраченных функций значительно хуже. Менее благоприятные функциональные исходы объясняются значительным числом и выраженностью соматических заболеваний в прединсультном периоде. Часто инсульт развивается на фоне хронической ишемии, которая проявляется той или иной степенью выраженности дисмнестическим, псевдобульбарным, пирамидным и экстрапирамидным синдромами [38]. С этими данными коррелируют сведения относительно различий восстановления высших мозговых функций у лиц, перенесших инсульт в возрасте до 70 лет и старше 70 лет. У лиц, заболевших в более раннем возрасте, в той или иной степени восстанавливаются практически все нарушенные функции, а у больных старшего возраста наблюдается определенная положительная динамика лишь тех психических функций, которые были связаны с очагом поражения; остальные нейропсихологические нарушения диффузного характера либо сохраняются, либо восстанавливаются крайне незначительно [39].

Современная терапевтическая стратегия нарушений мозгового кровообращения у пожилых пациентов основана главным образом на коррекции клинических симптомов. В то же время **нейропротекция должна начинаться до появления клинической картины**, поскольку нейрональную гибель необходимо останавливать на ранних стадиях развития патологических

изменений. Следует подчеркнуть, что запоздалая фармакотерапия острой стадии инсульта, а также лечение уже выраженных форм энцефалопатий и деменций не способны устранить необратимые изменения ткани мозга у возрастных больных. Поэтому все большую актуальность приобретают поиск и разработка путей ранней медикаментозной терапии и профилактики отмеченных форм патологии, тесно сопряженных с проблемой старения.

С возрастом происходит замедление фармакокинетических процессов всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, что обусловлено в т.ч. меньшей активностью секреторной и моторной функции желудочно-кишечного тракта, снижением кислотности, уменьшением поверхности всасывания из-за атрофических изменений эпителия желудка, уменьшением скорости опорожнения желудка, уменьшением кровотока в желудке и кишечнике.

Придается большое значение уменьшению массы тела, увеличению относительной массы жировой ткани и уменьшению жидкости в организме. В этих условиях в сочетании с ухудшением тканевой проницаемости и снижением уровня кровотока повышается концентрация в крови лекарств, более растворимых в воде, чем в жирах. Жирорастворимые препараты кумулируются в жировых тканях, что приводит к пролонгированию их фармакологической активности. Распределение, концентрация лекарств в организме и их метаболизм в пожилом и старческом возрасте нарушаются из-за снижения активности ферментов печени и снижения уровня кровотока в печени. Вследствие дезорганизации ферментативных процессов лекарства содержатся в плазме крови в больших концентрациях и сохраняются в крови дольше. Снижается способность связывания ряда лекарственных препаратов с белками плазмы, ухудшается тканевая проницаемость лекарств, а также утрачивается должная функциональная активность рецепторов – элементов клетки, непосредственно реагирующих на вводимый препарат. Эти патофизиологические изменения также приводят к более высокой концентрации лекарственных препаратов в крови и внеклеточном пространстве, чем непосредственно в клеточных структурах, которые в фармакологии принято считать «мишенью», на которую непосредственно нацелена активность препаратов. Образование «депо» лекарств, уменьшение периода их полувыведения, а также накопление не подвергшихся полной биотрансформации метаболитов лекарст-

венных препаратов создают два негативных феномена – нежелательную кумуляцию, могущую приводить к лекарственной интоксикации и побочным действиям, а также инвертированное действие препаратов, особенно, как это обычно практикуется, при одновременном назначении нескольких лекарств [40].

Таким образом, концепция патогенетического воздействия на процессы нейропластичности и нейротрофичности в геронтологической практике должна содержать следующее:

1) коррекцию соматических заболеваний как этиологических факторов ОНМК;

2) необходимость фармакологической активации защитных свойств клеток и тканей организма;

3) стабилизацию «прединсультных» состояний, диффузных и локальных повреждений вещества головного мозга;

4) воздействие на нейропсихологический статус пациентов;

5) применение лекарственных средств, максимально адаптированных к организму пожилых больных, полимодальных по механизму действия, воздействующих как на процессы нейропротекции, так и на нейропластичность и нейротрофику.

Хорошо известно, что нейропротекторные препараты – лекарственные средства, оказывающие активизирующее действие на церебральный метаболизм и высшие психические функции [41]. Для них характерно метаболическое и нейротрофическое действие, которое приводит к процессам улучшения окислительно-восстановительных реакций, уменьшения агрессивного действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), позитивного влияния на нейротрансмиссию. Кроме того, препараты этого ряда обладают вазоактивным и мягким антиагрегантным действием – уменьшают агрегацию тромбоцитов, снижают адгезию эритроцитов с поверхности эндотелия, уменьшают вязкость крови. Благодаря этим свойствам эту группу часто называют «нейрометаболические церебропротекторы», что характеризует общее свойство данных препаратов стимулировать обменные процессы в нервной ткани, оптимизируя уровень обмена веществ. В результате многочисленных клинических и экспериментальных исследований определены основные механизмы действия этих препаратов [42–44]:

1. Ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и ускорение метаболизма клетками головного мозга, особенно в коре больших полушарий.

2. Усиление проведения холинергических импульсов в ЦНС.

3. Увеличение синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах (стабилизация клеточных мембран), нормализация жидкостных свойств мембран.

4. Ингибирование лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов.

5. Активация церебральной микроциркуляции за счет улучшения деформированности эритроцитов и предупреждения агрегации тромбоцитов.

6. Улучшение кортикально-субкортикального взаимодействия.

7. Нормализация нейротрансмиттерных нарушений.

8. Активизирующее воздействие на высшие психические функции (память, способность к обучению и т.д.).

Список лекарственных средств значительно расширяется, однако сложность и многокомпонентность нарушений мозгового метаболизма у пожилых пациентов, а также ограничение экстраполяции экспериментальных данных в клиническую практику обуславливают неоднозначность мнений о нейропротекторной и метаболически активной терапии [45, 46]. Продолжительность жизни постоянно увеличивается, причем наиболее быстро растет часть общей популяции, которая состоит из людей старше 65 лет. Частота заболеваний, ассоциирующихся с возрастом, таких как деменция и др., значительно возрастает. Таким образом, основным вопросом медицинской практики становится необходимость соблюдения требований для использования того или иного препарата, а именно:

- воздействие на все патогенетические механизмы;
- современность, наличие доказательной базы;
- безопасность при длительном применении;
- влияние на качество жизни – приверженность пациентов терапии;
- отсутствие лекарственного взаимодействия.

Известно, что совокупность пептидов организма является основой многоуровневой регуляции всех функций организма, в том числе и процессов, обеспечивающих нейропротекторный эффект [47]. В связи с изложенным выше, особого внимания заслуживают препараты пептидной структуры. Несмотря на разнообразие, их объединяет ряд общих характеристик: низкая дозировка, возможность у многих из них внутримышечного, а не только внутривенного пути введения, отсутствие выраженных токсических эффектов, мягкость и пролонгированность действия. Пептиды являются универсальным «языком», понятным и естественным для живых организмов,

как на системном, так и на клеточном уровне. Это обеспечивает вектор саногенеза живого организма.

Одним из хорошо изученных пептидов является Кортексин – естественный препарат, с доказанной эффективностью на клиническом, биологическом, клеточном, генетическом и молекулярном уровнях [48]. Основной мишенью препарата при ИИ и ГИ являются нейроны в зоне пенумбры. От эффективности терапевтических мероприятий в этот период зависит дальнейшее развитие болезни: либо подавление апоптоза и некроза, восстановление их жизнеспособности и остановка каскада патологических реакций, либо расширение очага поражения, замещение погибших нейронов глиальными клетками и, как следствие, существенный неврологический дефицит и сложности в реабилитации пациента [49]. Кортексин воздействует на все этапы патологической цепи молекулярных событий, приводящих к гибели нейронов.

Центральным звеном всех патологических процессов, протекающих в головном мозге на фоне гипоксии, является уменьшение содержания АТФ в нейронах мозга. Снижение синтеза, увеличение расхода АТФ доказано сразу после стимуляции глутаматных рецепторов токсическими концентрациями глутамата [50]. Известно, что снижение концентрации АТФ в нейронах во время гиперстимуляции глутаматных рецепторов может нарушить систему внутри- и межклеточной сигнализации в нейронах мозга, в частности ионный гомеостаз, активность ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования, захват Ca^{2+} митохондриями и синтез белков. Эти процессы могут лежать в основе гибели нейронов после гипоксии и токсического действия избыточно присутствующего в синаптической щели глутамата. В недавних исследованиях [48, 50] показано, что Кортексин способен восстанавливать содержание АТФ после действия токсических концентраций глутамата в молодых и старых нейронах. Фармакологическое воздействие способно расширять «терапевтическое окно» при ишемическом поражении нервной ткани. Пептиды Кортексина оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое воздействие на клетки (например, стимулируя рост нейритов или снижая гибель нейронов, культивируемых в среде, лишенной ростовых факторов). Основные механизмы этого влияния, вероятно, базируются на изменении экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов (NGF). Мно-

гочисленные независимые исследования убедительно доказывают наличие у Кортексина множественных эффектов, затрагивающих каскадную регуляцию апоптоза, экспрессию нейротрофических факторов, энергетическое обеспечение нервной клетки и митохондриальный потенциал, функционирование рецепторов глутамата и регулирование концентрации кальция в клетке, что выражается в нейропротекторном и нейротрофическом действии препарата [22–25, 48, 50, 51]. Через систему противовоспалительных цитокинов он улучшает нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшает аутоиммунную агрессию, способствуя восстановлению и росту аксонов.

Представленные новые данные о механизме действия Кортексина объясняют его терапевтическую эффективность у пациентов с различными поражениями головного мозга с первых дней жизни до старческого возраста. Сбалансированность пептидов Кортексина, многоплановость тонких механизмов действия объясняют не только терапевтическую эффективность, но и отсутствие побочного действия препарата. Последнее обстоятельство заметно выделяет Кортексин из всего списка ноотропов и нейропротекторов.

Суммируя, можно утверждать, что использование препарата является патогенетически обоснованным у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ОНМК. Наряду с этим в связи с новыми тенденциями в геронтологии в настоящее время большое внимание уделяется предотвращению или торможению перехода организма из состояния «предболезни» в болезнь. Фармакологическое воздействие может быть особенно эффективным, когда накопление нарушений в деятельности органов и систем на молекулярном и биохимическом уровнях в результате воздействия процесса старения, стресса или патологического фактора (например, атеросклероза) еще не проявилось в виде заболевания, но для этого уже созданы все предпосылки. Применение Кортексина может служить эффективным путем предупреждения прогрессирования возрастных изменений мозга, т.е. трансформации «физиологического» старения в «патологическое».

Литература

1. Алиев АА, Кабанов АА, Тлатиков МХ. Особенности церебральной гемодинамики у больных старческого возраста в остром периоде ишемического инсульта. В кн.: VII Всероссийский съезд неврологов (тезисы докладов). Н.Новгород, 1995; с. 234.
2. Алиев АА, Скворцова ВИ, Тлатиков МХ. Особенности церебрального ишемического инсульта у лиц старческого возраста. Там же: с. 158.
3. Дамулин ИВ, Снеткова ЕП. Псевдоинсультные состояния у больных пожилого возраста. Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова. 1995; 95 (2): 19–22.

4. Верецагин НВ, Пирадов МА. Инсульт: диагностика и интенсивная терапия в остром периоде. В кн.: Неотложные состояния в неврологии России. Ред. Верецагин НВ, Пирадов МА. Орел – Москва: Фаворь, 2002; 109–22.
5. Верецагин НВ, Варакин Ю.Я. Эпидемиология инсульта в России: результаты и эпидемиологические аспекты проблемы. Инсульт. Приложение к Журн. неврол. и психиат. им. Корсакова. 2001; 1: 34–40.
6. Avabami E, Drory VE, Rabey MJ, Cohn DF. Generalized epileptic seizures as the presenting symptom of lacunar infarction in the brain. J Neurol 1988; 235 (8): 472–4.
7. Johansson T. Cerebral infarction with negative CTscans. Eur Neurol 1984; 23 (2): 124–31.
8. Табаивили ВМ. Клинико-патогенетические корреляции при острых цереброваскулярных поражениях в возрастном аспекте. Журн. невропатол. и психиат. 1978; 9: 1281–7.
9. Василенко Ф.И., Равелин Э.Э., Бельская ГН, Печеркин В.Ф. Осложненные формы церебрального инсульта у лиц пожилого возраста. В кн.: VII Всероссийский съезд неврологов (тезисы докладов). Н.Новгород, 1995; с. 158.
10. Зенкевич Г.С. О роли конгофильной ангиопатии в генезе субарахноидально-паренхиматозных у лиц пожилого и старческого возраста. Журн. невропатол. и психиат. 1987; 1: 52–6.
11. Казаков Я.Е. Состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте. Дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2000; с. 155.
12. Новикова СН, Богатская ЛН, Котко ДН. Дислипотеидемия у больных ИБС пожилого и старческого возраста. В кн.: Ишемическая болезнь сердца и мозга, психические заболевания в гериатрической практике (тезисы). Иркутск, 1990; с. 44–5.
13. Слезкина ЛА, Белякова НА. Резервы мозгового кровообращения у больных с постинфарктным кардиосклерозом. В кн.: VII Всероссийский съезд неврологов (тезисы докладов). Н.Новгород, 1995; с. 296.
14. Василенко Ф.И., Равелин Э.Э., Бельская ГН, Печеркин В.Ф. Осложненные формы церебрального инсульта у лиц пожилого возраста. Там же: с. 158.
15. Mohr J et al. Cerebrovascular diseases. Harrison's Principles of Internal Medicine Ed. by R.Petersdorf ао. McGraw-Hill Book Comp. 1983; 2: 2028–60.
16. Handbook of clinical neurology Revised Series. V53/91. Vascular Diseases. Part 1. Ed. by P.Vilken ао. Amsterdam: 1989; 528 p.
17. Верецагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М. Медицина, 1997.
18. Верецагин НВ, Пирадов МА. Инсульт: диагностика и интенсивная терапия в остром периоде. В кн.: Неотложные состояния в неврологии России. Ред. Верецагин НВ, Пирадов МА. Орел – Москва: Фаворь, 2002; с. 109–22.
19. Верецагин НВ, Джибладзе ДН, Гулевская Т.С. и др. Каротидная эндартерэктомия в профилактике ишемического инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами сонных артерий. Журн. неврол. и психиат. 1994; 94 (2): 103–8.
20. Верецагин НВ, Моргунов Т.С., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и гипертонической болезни. М. 1997.
21. Виленский Б.С. Возрастные особенности развития и исходов инсультов. В кн.: VII Всероссийский съезд неврологов (тезисы докладов). Н.Новгород, 1995; с. 192.
22. Табаивили ВМ. Клинико-патогенетические корреляции при острых цереброваскулярных поражениях в возрастном аспекте. Журн. невропатол. и психиат. 1978; 9: 1281–7.
23. Гайгалайте В, Бозуславский Дж. Ишемический инсульт у людей в возрасте 85 лет и старше. Журн. неврол. и психиат. 2002; (Прил.) 5: 17–21.
24. Nakayama H et al. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen stroke study. Stroke 1994; 25 (4): 808–15.
25. Одинак ММ, Михайленко АА, Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. СПб.: Питер, 1997.
26. Сагертьянц Э.В., Кладова И.В., Телеснин Р.Е., Кивва В.Н. Патогенетические аспекты формирования кардиоцеребрального синдрома у лиц пожилого и старческого возраста. Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии (Сб. науч. тр.): посвящается 100-летию со дня рождения В.А.Николаева, 75-летию образования каф. и клиники невропатологии и нейрохирургии РГМУ. Ростов-н/Д. 1999; 90–2.
27. Мартынов М.Ю. Особенности суточной динамики преходящих и стойких ишемических нарушений мозгового кровообращения. Невролог. вестн. 1997; 29 (3–4): 42–6.
28. Hojer C, Beil C, Neveling M et al. Zur Diagnostik und Prognose akuten Kleinbiminfarkten. Eine retro-

- spektive Studie. *Nervenarzt* 1990; 61 (8): 482–90.
29. Jayakumar PN, Taly AB, Rao-Bhavan U et al. Prognosis in solitary intraventricular haemorrhage. *Clinical and computed tomographic observations. Acta Neurol Scand* 1989; 80 (1): 1–5.
30. Гусев ЕИ, Верещагин НВ, Скворцова ВИ и др. Регистр инсульта. Методические рекомендации по проведению исследования. М., 2001.
31. Суслина ЗА, Танашиян ММ, Петрова ЕА и др. Патогенетические аспекты кардиогенных ишемических инсультов. *Клин. мед.* 2001; 5: 15–9.
32. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Новое в патогенезе и лечении ишемического инсульта. М., 2000.
33. Гусев ЕИ и др. Механизм повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии мозга. *Журн. невропатол. и психиат. им. С.С.Корсакова.* М., 1999; 99 (2): 65–70.
34. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. М.: Атмосфера, 2002; 1.
35. Дамулин ИВ, Лаврентьева МА, Яхно НН. Нарушения мозгового кровотока и церебральная атрофия у пожилых. *Ангиол. и сосуд. хир.* 1995; 2: 113–4.
36. Суслина ЗА, Верещагин НВ, Пирадов МА. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. В кн.: Неотложные состояния в неврологии. Труды Всероссийского совещания неврологов России. Ред. Верещагин НВ, Пирадов МА, Евзелман МА. Орел–Москва: 2002; 123–32.
37. Зенкевич ГС. О роли конгофильной ангиопатии в генезе субарханоидально-паренхиматозных у лиц пожилого и старческого возраста. *Журн. невропатол. и психиат.* 1987; 1: 52–6.
38. Ионова ВГ, Суслина ЗА. Реологические свойства крови при ишемических нарушениях кровообращения. *Невролог. журн.* 2002; 3: 4–9.
39. Киткаева НИ, Мякотных ВС, Таланкина НЗ. Особенности цереброваскулярной патологии у больных пожилого и старческого возраста – участников Великой Отечественной войны. *Медицинское обслуживание ветеранов войны: Сб. ст. Екатеринбург* 1995; с. 69–73.
40. Белоусов ЮБ, Соколов АВ. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у людей пожилого и старческого возраста. 2-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: (Тезисы) М., 1995; с. 144.
41. Постникова ЕВ. Особенности неврологических заболеваний у пожилых людей. Здоровье пожилых людей: проблемы, пути решения. Материалы Первой Хабар. краев. геронтол. конф. Хабаровск, 13–14 апр. 2000 г. Хабаровск. 2000; с. 136–9.
42. Шмырев ВИ, Боброва ТА. Цереброваскулярные нарушения у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Клин. геронтол.* 2001; 7 (10): 7–10.
43. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Чекнева НС. Лечение острого мозгового инсульта (диагностические и терапевтические алгоритмы). М., 1997.
44. Мандрыгина ЕЛ. Диагностика и клинические особенности дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов пожилого и старческого возраста. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2001; с. 157.
45. Пышкина ЛИ, Федин АИ. Применение вазоактивных препаратов при окклюзирующих поражениях магистральных артерий головы. В кн.: VII Всероссийский съезд неврологов (тезисы докладов). Н. Новгород, 1995; с. 287.
46. Таланкина НЗ, Киткаева НИ, Мякотных ВС. Сосудистая и травматическая церебральная патология в процессе старения. Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии, медицинского обслуживания ветеранов войны (Материалы Межобл. науч.-практ. конф., посвящ. 50-лет. юбилею Свердл. обл. психоневрол. госпиталя для ветеранов войны). Екатеринбург. 1996; с. 97–8.
47. Чугунова В. С., Быстранова З. А., Мансурова Н. П., Митронин С. Е. Сосудистые поражения головного мозга у лиц пенсионного возраста с сердечно-сосудистой патологией. Там же. с. 102–3.
48. Гранстрем ОЖ, Штучная ГВ, Сорокина ЕГ. и др. Последние новости о Кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне). *Terra Medica Nova* 2008; 5: 1–4.
49. Скоромец АА, Стаховская ЛВ, Белкин АА и др. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта. *Журн. неврол. и психиат.* 2008; 22: 32–8.
50. Pinelis VG, Storozhevychk TP, Surin AM et al. Neuroprotective effects of cortagen, cortexin and semax on glutamate neurotoxicity. *J Peptide Science* 2008; 14 (8) Suppl: 159–60.

Индекс лекарственных препаратов
Комплекс полипептидных фракций,
выделенных из коры головного
мозга крупного рогатого скота и
свиней: КОРТЕКСИН (Герофарм)

Эндоваскулярные методы лечения атеросклеротических поражений сонных артерий

З.А.Кавталадзе, К.В.Былов, С.А.Дроздов, А.М.Бабунашвили
 Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва

Введение

Одной из важнейших проблем современной медицины является лечение нарушений мозгового кровообращения [1, 11, 14, 34], в структуре которых ведущее место занимают ишемические поражения, обусловленные атеросклерозом [2, 3, 4, 26].

В России ежегодно возникает около 500 тыс. инсультов, которые являются ведущей причиной инвалидизации населения. Летальность от инсульта составляет 40,3%. Из выживших пациентов только 20% возвращаются к труду, а 80% остаются инвалидами и 1/4 из них требуют постороннего ухода. Следует еще раз подчеркнуть, что в 80% случаев причиной, вызывающей инсульт, является ишемия головного мозга, при этом 25% инсультов приходится на долю поражений проксимальной части внутренней сонной артерии (ВСА).

Угроза инсульта определяется исходя из двух критических факторов – степени стеноза и структуры бляшки. Осложненная бляшка характеризуется клеточной пролиферацией, активизацией тканевого фактора, вследствие окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), изъязвления, пристеночного тромбоза. Эти факторы увели-

чивают риск инсульта [23]. Стабилизация бляшки с использованием статинов и модификация других факторов риска могут снизить частоту инсультов.

По данным ГУ НИИ неврологии РАМН, показатель смертности от инсульта в России (на 100 тыс. населения) составляет у мужчин 382, а у женщин – 215. При этом Россия по данному показателю опережает лишь Киргизию (рис. 1).

Прямая связь между стенозом ВСА и транзиторной ишемией головного мозга (транзиторной ишемической атакой – ТИА) впервые описана Fisher и соавт. в 1951 г. [21]. Именно он, показав данную связь, предположил, что хирургическое удаление бляшки является потенциальной терапией.

Ишемические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) характеризуются общими для облитерирующего атеросклероза нарушениями.

Прежде всего – существенным ухудшением реологических свойств крови, повышением свертываемости крови, депрессией противосвертывающих и фибринолитических свойств крови с уменьшением атромбогенного (антиагрегационного, антикоагулянтного) и фибри-

нолитического) резерва сосудистой стенки.

Последовательность возникающих поражений при атеросклерозе следующая: первично возникает жировое пятно или прослойка в стенке артерии за счет инфильтрации ЛПНП и их окисления, затем эта зона инфильтрируется моноцитарными макрофагами и Т-лимфоцитами, секретирующими хемокины и митогены, индуцирующими пролиферацию гладкомышечных клеток. Именно эта пролиферация приводит к росту бляшки и сужению просвета артерии.

В зоне каротидной бифуркации наиболее часто поражается задняя стенка луковички ВСА. Переход стабильной в нестабильную бляшку связан с воспалительной клеточной пролиферацией и возникновением некроза липидного ядра. Опасность подобной «нестабильной» ситуации является прежде всего в повышенной угрозе отслойки и сегментации бляшки с возникновением тромбоза или эмболии.

Возможности лечения атеросклеротических ЦВЗ

Первая задача при лечении больных с атеросклеротическими ЦВЗ –