

Диффузное аксональное повреждение и ранняя терапия травматического повреждения головного мозга с применением Церебролизина®

Отчет по сателлитному симпозиуму, проводившемуся фармацевтической компанией EVER Neuro Pharma в рамках 10-го Международного симпозиума по нейротравме (Шанхай, 2011 г.)
(отчет подготовлен сотрудниками проекта Touch Briefings)

Webber D., Gilbert J.

Профессор Pieter Vos открыл заседание с обсуждения микромеханики диффузного аксонального повреждения. Как было показано, повреждение головного мозга имеет, главным образом, ишемическую природу. Степень неврологического дефицита, наблюдаемая у пациентов, зависит от объема развившегося ишемического повреждения. Фокальные повреждения изменяют градиент внутричерепного давления, что может привести к грыжеобразованию кровеносных сосудов и ишемии. Отек мозга и кровоизлияния инициируют целый каскад событий, включая эксайтотоксичность, метаболическую дисфункцию и нарушение кровотока. В свою очередь, все эти явления приводят к снижению содержания кислорода и энергии в клетках и, в конце концов, к необратимому повреждению нервных клеток. Таким образом, исход травматического повреждения головного мозга (ТПГМ) определяется выраженностью кровоизлияния, отека и ишемии. Зона повреждения может быть обширной и, как отметил профессор Pieter Vos, применение в этих случаях в ходе клинических исследований разных фармакологических средств (противовоспалительные средства, стероиды, препараты, уменьшающие глутаматную эксайтотоксичность и др.) не приводит к достижению позитивных исходов.

Профессор Pieter Vos описал три основные категории повреждений: фокальное, диффузное с отеком и диффузное аксональное повреждение (ДАП). Определение травматического аксонального повреждения в настоящее время эволюционирует от фокального или диффузного с отеком к диффузному аксональному повреждению.

ДАП не является вновь описанным феноменом – самые ранние данные о том, что волокна в мозге подвергаются негативно-му воздействию, были описаны в 1835 г. J. Gama. В течение последующих 100 лет этот тезис подтвержден в исследованиях, посвященных изучению влияния физических факторов, таких как напряжение сдвига и компрессия высокоэластичной цереброспинальной жидкости. Кроме того, было также обнаружено, что при неосложненных повреждениях головы, которые заканчивались стойкой выраженной деменцией, отмечалась тяжелая и обширная дегенерация белого вещества, в то время как серое вещество оставалось практически неповрежденным.

ДАП классифицируется по трем степеням согласно гистопатологической картине, а позже сведения о ДАП были дополнены данными магнитно-резонансной томо-

графии (МРТ), которые позволяют отличить геморрагические повреждения от негеморрагических (см. табл.). Степень 1 представлена повреждением белого вещества лобных и височных долей, поражающим парасагитальную лобную область и перивентрикулярную височную область. Степень 2 характеризуется наличием дополнительного фокального повреждения мозолистого тела, с поражением заднего отдела мозолистого тела на 72%. Степень 3 предполагает наличие аксональных повреждений в дорсолатеральных квадрантах рострального отдела ствола мозга и визуализируемых повреждений в среднем мозге и верхних отделах моста.

Вышеприведенная классификация мозговых повреждений может быть расширена за счет использования большого количества методов, позволяющих визуализировать диффузные аксональные

Таблица. Степени диффузного аксонального повреждения

Степень	Гистопатологические критерии	Критерии МРТ (идентификация геморрагических и негеморрагических повреждений)
1	Гистологические данные о наличии аксонального повреждения белого вещества полушарий головного мозга, мозолистого тела и мозжечка	Повреждение белого вещества лобных и височных долей с поражением парасагитальной лобной области и перивентрикулярной височной области
2	Те же повреждения, что и для степени 1, и наличие фокальных повреждений мозолистого тела	Наличие дополнительного фокального повреждения в валике/заднем отделе мозолистого тела. Наличие внутрижелудочкового кровоизлияния
3	Наличие дополнительного фокального повреждения в дорсолатеральном(ных) квадранте(тах) рострального отдела ствола мозга	Наличие повреждения в дорсолатеральном(ных) квадранте(тах) рострального отдела ствола мозга, среднем мозге и верхних отделах моста

повреждения: МРТ с T2-взвешенными гадолиний-контрастированными изображениями; T2-взвешенная FLASH (быстрая экспозиция с малым углом отклонения) МРТ, обеспечивающая большее соотношение контраст/шум по сравнению с T1-взвешенным изображением; МРТ, взвешенная по магнитной восприимчивости тканей, и др.

Профессор Pieter Vos продолжил описывать другие механизмы (обнаружены в исследованиях на приматах), которые способны вызывать диффузное аксональное повреждение. К ним относят ускорение, замедление, вращение, сдвиг и растяжение. Подобные макроскопические повреждения головного мозга на микроскопическом уровне проявляются формированием ретракционных колб у аксонов и аксональных нарушений, видимых по всему белому веществу.

Следуя за активным воздействием механических факторов, диффузные аксональные повреждения приводят к развитию отсроченного отека аксонов, рассоединению аксонов (в результате влияния сил растяжения), проксимальному и дистальному отмиранию кончиков аксонов, дистальному отеку аксонов, связанному с их прогрессирующей дегенерацией, ведущей к накоплению дестабилизированных микротрубочек и кальциневрина, прекращению всех видов аксонального транспорта (рис. 1).

Профессор Pieter Vos обсудил также четыре степени травматических повреждений и отметил смертность и исходы,

связанные с каждой из них. Супратенториальные повреждения первой степени характеризуются низкой смертностью и благоприятным исходом у 80% выживших пациентов. Для второй степени характерен 10% прирост смертности по сравнению с первой степенью и соответствующим снижением вероятности благоприятного исхода. Третья степень характеризуется билатеральными повреждениями среднего мозга ± супратенториальными повреждениями; при этом смертность составляет 25% пациентов, а благоприятные исходы наблюдаются менее чем у 15% пациентов. Самой тяжелой является четвертая степень, при которой имеют место билатеральные повреждения моста в стволе мозга; смертность составляет 100%.

Патологическая картина ДАП отличается от таковой при фокальном повреждении. Диффузное аксональное повреждение развивается в три этапа: сначала нарушается взаимодействие серого и белого вещества, затем вовлекается мозолистое тело/базальные ганглии, а в итоге может быть поврежден и ствол мозга. Как правило, повреждение ствола мозга связано с плохим исходом, но не каждое повреждение ствола мозга носит диффузный характер. В связи с этим профессор Pieter Vos отметил, что повреждение ствола мозга не является абсолютным индикатором плохого исхода у лиц, перенесших ТПГМ. Было показано, что МРТ способно давать воспроизводимую классификацию патологических изменений при ТПГМ.

Профессор Pieter Vos закончил свой доклад тремя основными выводами:

- у лиц, перенесших ТПГМ, чаще наблюдаются патологические механизмы, отличные от таковых при ишемических повреждениях, например, ДАП;
- тяжесть ДАП имеет выраженную связь с исходом ТПГМ;
- будущие интервенционные клинические исследования должны учитывать важность/важный вклад ДАП.

Во втором докладе профессор Felix Brehar акцентировал внимание аудитории на результатах нового национального, многоцентрового, ретроспективного исследования, посвященного применению Церебролизина® (EVER Neuro Pharma, Австрия) для ранней терапии ТПГМ. ТПГМ является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности, главным образом среди подростков. По состоянию на сегодняшний день нет "серебряной пули" для лечения ТПГМ, поскольку результаты многих клинических исследований оказались неудачными. Нейропротекция по-прежнему остается одной из наиболее важных стратегий в лечении ТПГМ, так как направлена на предотвращение развития пагубных патофизиологических процессов, приводящих к развитию вторичных тканевых повреждений и связанных с ними функциональных нарушений (рис. 2).

В своем сообщении профессор Felix Brehar подчеркнул важность стремления к многофункциональному подходу в нейропротекторной терапии – возможность эффективно воздействовать на разнообразные каскады вторичных повреждений. Он отметил, что нейротрофические факторы и молекулы, подобные нейротрофическим факторам, участвуют во всех фундаментальных биологических процессах, представленных на рис. 2, и потому могут быть использованы с терапевтической целью для борьбы с множественными механизмами вторичных тканевых повреждений при ТПГМ. В настоящее время Церебролизин® (EVER Neuro Pharma, Австрия) является единственным клинически доступным препаратом, который содержит активные фрагменты различных низкомолекулярных нейротрофических факторов, которые способны проникать через гематоэнцефалический барьер.

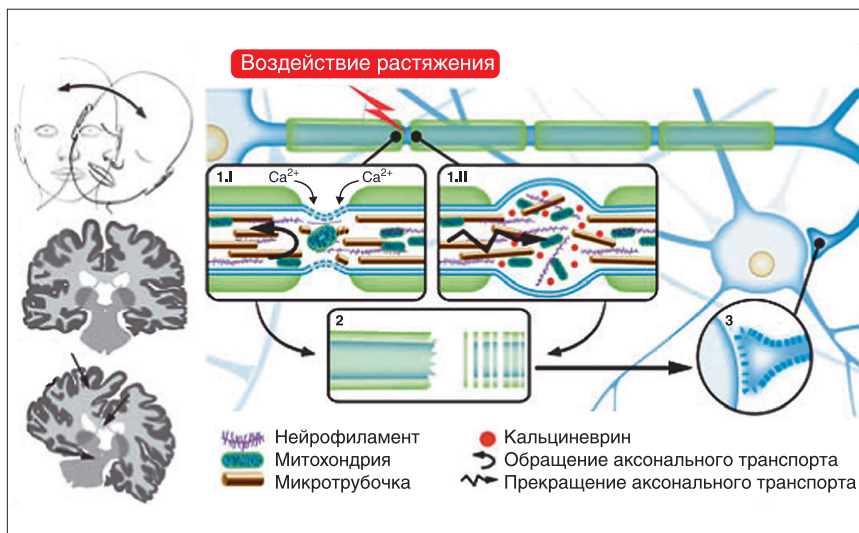


Рис. 1. Травматическое повреждение головного мозга приводит к развитию изменений на микроскопическом уровне, включая прекращение аксонального транспорта, отек и ретракции, что, в свою очередь, приводит к развитию неврологического дефицита у пациентов



Рис. 2. Последовательность патологических механизмов, развивающихся при травматическом повреждении головного мозга

В ранее выполненных исследованиях у пациентов с деменцией, инсультами и ТПГМ (более 10 000 пациентов) было показано, что Церебролизин® значительно улучшает наблюдаемые клинические исходы.

После краткого введения о лечении ТПГМ, профессор Felix Brehar представил результаты нового исследования, посвященного эффективности ранней терапии Церебролизином® разных (от легких до тяжелых) форм ТПГМ по сравнению с контрольной терапией. В исследование в общей сложности было включено 7769 взрослых пациентов с ТПГМ, поступивших в 10 нейрохирургических отделений Румынии в период с 2005 по 2010 гг. Из них 1618 пациентов получали Церебролизин®, а 6151 пациентов контрольную терапию в течение первых 48 часов после ТПГМ. Пациентов исключали из исследования в том случае, если они имели опасную для жизни множественную травму, другие сопутствующие заболевания или принимали иные препараты с нейропротекторной и нейрот-

рофической активностью. В исходных условиях проводилось клиническое неврологическое обследование пациентов и оценивалось их состояние по Шкале комы Глазго (GCS). Первичная цель данного исследования состояла в том, чтобы выявить эффективность Церебролизина® по сравнению с контрольной терапией на 10 и 30 день после ТПГМ путем оценки состояния пациентов по Шкале исходов Глазго (GOS; 1–5 баллов) и Модифицированной шкале инвалидизации Рэнкина (RDS; 1–6 баллов). Вторичная цель исследования заключалась в оценке безопасности применения Церебролизина® у пациентов с ТПГМ. Больным, получавшим Церебролизин®, данный препарат вводили внутривенно в дозе 20 или 30 мл/день. Статистическое сравнение выполняли в подгруппах больных, стратифицированных в зависимости от значений по шкале GCS в момент госпитализации (тяжелое ТПГМ: 3–8 баллов, умеренное ТПГМ: 9–12 баллов, легкое ТПГМ: 13–15 баллов).

Профессор Felix Brehar обрисовал демографический профиль пациентов во время госпитализации в медицинские центры: большая часть больных пребывала в возрасте >30 лет и относилась к мужскому полу (70%). Среди причин ТПГМ были отмечены автомобильные аварии, другие дорожно-транспортные происшествия, нападение на пациента, падение с высоты и потеря сознания; частота встречаемости приведенных причин была одинаковой в обеих группах терапии. Симптомы, наблюдаемые во время госпитализации, значительно варьировали между группой пациентов принимающих Церебролизин® и контрольной группой: например, внутричерепная гипертензия наблюдалась у 38,4% и 21,3% пациентов, соответственно; головная боль была зафиксирована у 35,0% и 59,2% пациентов соответственно и т.д. Результаты компьютерной томографии (КТ) во время госпитализации примерно у 50% пациентов были нормальными; у остальных пациентов наб-

людались контузии, субдуральные гематомы и переломы.

Пациенты были разделены на три подгруппы – с легким, умеренным и тяжелым ТПГМ – в зависимости от значения по шкале GCS в момент госпитализации. Спустя 10 дней после госпитализации у пациентов с легким ТПГМ, получавших Церебролизин® в дозе 20 мл/день (n=615) и 30 мл/день (n=130), наблюдалось достоверное улучшение значений по шкале GOS и RDS по сравнению с контрольной группой (n=4787, p<0,001). Однако в этой подгруппе не было обнаружено достоверных различий между обоими видами лечения на 30 день после ТПГМ. По-видимому, отсутствие эффекта на 30 день было связано с развитием "феномена насыщения" – при легком ТПГМ наблюдается раннее восстановление пациентов и назначение активной терапии в этих условиях не приводит к дальнейшему повышению результативности терапии.

Умеренное ТПГМ наблюдалось у 1010 пациентов. У больных, получавших Церебролизин® в дозе 20 мл/день (n=314) и 30 мл/день (n=92), отмечено достоверное улучшение значений по шкалам GOS и RDS на 10 и 30 день после ТПГМ по сравнению с контрольной группой (p<0,001). При этом на 10 день после ТПГМ эффективность препарата в дозе 30 мл/день была достоверно выше по сравнению с дозой препарата 20 мл/день (p<0,05). Препарат достоверно (p<0,01) и дозозависимо улучшал значения по шкале GOS на 10 и 30 день после ТПГМ.

В течение 5 лет настоящего исследования в клинические центры было госпитализировано 1227 пациентов с тяжелым ТПГМ. Ежедневное введение Церебролизина® (467 пациентов) привело к достоверному улучшению значений по шкалам GOS (рис. 3) и RDS на 10 и 30 день терапии по сравнению с контролем (в обоих случаях p<0,01). У пациентов, получавших препарат в дозе 30 мл/день, наблюдалось более выраженное улучшение по сравнению с дозой препарата 20 мл/день, что свидетельствует о дозозависимом эффекте Церебролизина® у пациентов с тяжелым ТПГМ.

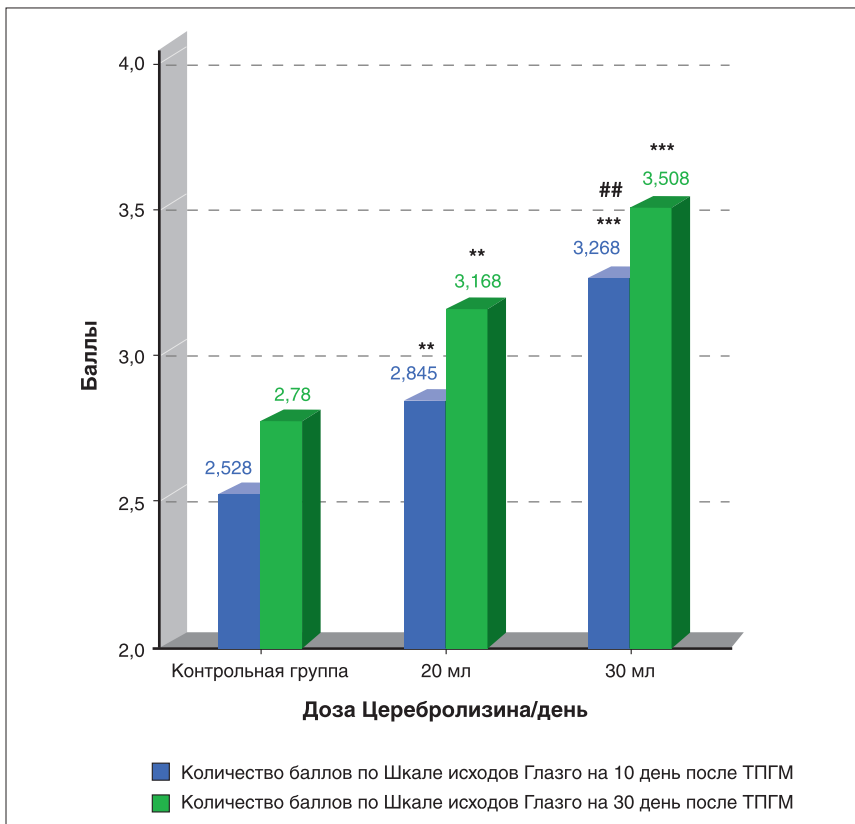


Рис. 3. Влияние Церебролизина® в дозах 20 и 30 мл/день на неврологическое состояние пациентов, оцененное с помощью Шкалы исходов Глазго (GOS), на 10 и 30 день после тяжелого травматического повреждения головного мозга (ТПГМ), по сравнению с контрольной группой
 ** = p<0,01 и *** = p<0,001, дисперсионный анализ, апостериорный критерий Бонферрони, ## = p<0,01 для Церебролизина® в дозе 30 мл/день по сравнению с Церебролизин® в дозе 20 мл/день.

Профессор Pieter Vos закончил свой доклад двумя основными выводами:

- в большом ретроспективном исследовании было показано, что раннее назначение Церебролизина® оказывало выраженное положительное влияние на исходы у пациентов с умеренным и тяжелым ТПГМ;
- полученные результаты служат основанием для проведения крупного проспективного исследования Церебролизина® при ТПГМ.

Таким образом, в ходе симпозиума более глубоко обсуждались вопросы патогенеза ТПГМ и те выраженные неврологические нарушения, к которым подобные повреждения могут приводить. Было отмечено, что наши знания в данной области

ограничены, а терапия зачастую оказывается неэффективной. В каждом из докладов было отмечено, что совершенно необходимо изучение глубинных патологических процессов и фундаментальных механизмов, вовлеченных в неврологическое повреждение при ТПГМ. Кроме того, следует найти такие методы лечения, которые смогут уменьшить нейродегенерацию у пациентов с острым или хроническим ТПГМ и улучшить исходы при данной патологии.



"ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ"
Представительство в Украине
 "Хорайзон Подол Бизнес Центр",
 офис 5-А, Киев, 04070
 ул. Набережно-Крещатицкая, 9
 Тел. 0 (44) 545-7710
 Факс 0 (44) 224-5746(7)
www.cerebrolysin.com.ua