

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ИНСУЛЬТА: ТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
УЗ «5-я городская клиническая больница г.Минска»

Более ясное понимание роли иммуно-воспалительных процессов в патогенезе инсульта открывает путь не только к разработке новых терапевтических подходов, но и к иному взгляду на традиционную терапию. На сегодняшний день установлено, что многие препараты, применяемые для профилактики и лечения инсульта, помимо своего основного действия, оказывают также и противовоспалительные эффекты. В первую очередь это относится к широко применяемому антиагрегантному препарату – аспирину и статинам.

Ключевые слова: инсульт, инфаркт мозга, факторы риска, воспаление, аспирин, статины.

A.V.Borisov, A.E.Semak, A.V.Churakov

ANTIINFLAMMATORY AND IMMUNOMODULATING ASPECTS OF STROKE THERAPY: TRADITIONAL METHODS AND NEW APPROACHES

More clear understanding of a role of immuno-inflammatory processes in a stroke pathogenesis opens a way not only for development of new therapeutic approaches, but also to a different view on the traditional therapy. For today it has been established that many preparations applied to preventive maintenance and treatment of a stroke, besides the basic action, render as well antiinflammatory effects. First of all it concerns to widely applied antiaggregative preparations – aspirin and statins.

Key words: stroke, infarct of brain, risk factors, inflammation, aspirin, statins

Более ясное понимание роли иммуно-воспалительных процессов в патогенезе инсульта открывает путь не только к разработке новых терапевтических подходов, но также и к иному взгляду на традиционную терапию. Как известно, стандартный подход к первичной и вторичной профилактике инсульта, а также его осложнений включает в себя модификацию традиционных факторов риска (ФР) сосудистой патологии, таких как артериальная гипертензия, курение, каротидный стеноз, сердечные аритмии, дефицит физической активности, сахарный диабет и гиперлипидемия.

На сегодняшний день установлено, что многие препараты, применяемые для профилактики и лечения инсульта, помимо своего основного действия, оказывают также и противовоспалительные эффекты. В первую очередь это относится к широко применяемому антиагрегантному препарату – аспирину и статинам.

Доказано, что аспирин достоверно снижает риск смерти, инфаркта миокарда и инсульта [1-3]. Еще в 1997 г. было показано, что степень снижения риска первого инфаркта миокарда, достигаемая благодаря приему аспирина, напрямую зависит от уровня СРБ – данный факт позволил предположить, что терапевтический эффект ацетилсалициловой кислоты может быть связан не только с ее антиагрегантным, но и противовоспалительным действием [4, 5].

Экспериментально было показано, что аспирин предотвращает глутамат-индуцированную нейротоксичность путем блокады индукции транскрипционного фактора NF-κB. Таким образом, стало ясно, что фармакологическое действие аспирина не ог-

раничивается ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) [5]. Клинические исследования демонстрируют более низкие уровни маркеров воспаления (TNF-α, IL-6, ICAM-1) у пациентов с инфарктом мозга (ИМ), принимавших ранее аспирин [6]. Поскольку фактор NF-κB индуцирует экспрессию множества провоспалительных генов при церебральной ишемии, блокировка его активности была предложена как альтернативный подход к лечению инсульта [7]. Модуляция активности этого фактора, тем не менее, может оказаться проблематичной, поскольку он же принимает самое непосредственное участие в развитии воспалительной реакции [8].

Ряд клинических исследований и данные мета-анализа показали достоверную эффективность статинов в снижении риска инсульта у больных ИБС независимо от уровня холестерина в крови [9-12]. В связи с этим возникло предположение, что статины помимо их основного (гиполипидемического) действия могут оказывать также противовоспалительный и нейропротективный эффекты [13, 14]. Показано, что правастатин снижает концентрацию СРБ в крови независимо от его липидснижающих эффектов у пациентов как при наличии, так и при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [15]. Применение статинов при ИМ ассоциировано со снижением СРБ и улучшением клинического прогноза независимо от изменений липидного профиля [16, 17].

В ряде ультразвуковых исследований было обнаружено снижение толщины комплекса «интимедия» в результате использования статинов. Механизмы антиатерогенного действия этих препара-

включают: повышение экспрессии молекул лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии, уменьшение активации макрофагов в сосудистой стенке, ингибирование ММП-индуцированного разрыва атеросклеротической бляшки, предотвращение цитокин-индуцированной пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [18, 19]. Нейропротективные эффекты статинов могут основываться на их ингибирующем действии на индуцибельную NO-синтазу, а также стимуляции эндотелиальной NO-синтазы, что сопровождается нормализацией мозгового кровотока, уменьшением площади инфаркта, модуляцией продукции цитокинов в ЦНС и снижением лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий [20].

Клинические исследования также демонстрируют эффективность применения антигипертензивных препаратов – ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II – при инсульте [21, 22]. Снижение артериального давления может быть не единственным эффектом подобной терапии. Известно, что ангиотензин II проявляет провоспалительную активность, усиливая экспрессию ICAM-1, MCP-1 и IL-6, а также повышая продукцию активных форм кислорода [23]. Таким образом, ингибирующее влияние на ренин-ангиотензиновую систему может приводить к реализации противовоспалительных эффектов.

Антимикробные агенты и вакцины. Доказанная в эпидемиологических исследованиях ассоциация ряда инфекций с повышенным риском инфаркта миокарда и инсульта позволила предположить потенциальную эффективность противомикробных препаратов в профилактике и лечении острой цереброваскулярной патологии. В экспериментах на животных и в клинических исследованиях было показано, что применение ряда антибиотиков предотвращает прогрессирование ассоциированных с инфекцией атеросклеротических изменений в крупных артериях [24, 25]. Предполагается, что эффекты антибактериальных препаратов опосредованы подавлением реактивации хронической инфекции в атеросклеротических бляшках, а также их противовоспалительным действием.

Применение вакцинации также представляется перспективным направлением профилактики инсульта. Так, например, была продемонстрирована обратная взаимосвязь между вакцинацией от гриппа и риском ИМ у пациентов моложе 75 лет [26]. Однако до сих пор еще не доказано, что снижение риска в данном случае связано именно с противомикробным действием вакцины, а не с определенной социальной принадлежностью вакцинированных пациентов (люди с низким социальным статусом редко вакцинируются и, вместе с тем, более предрасположены к острой сердечно-сосудистой патологии).

Антилейкоцитарная терапия. Стратегия предотвращения и терапии инсульта, основанная на применении моноклональных антител к ICAM-1, блокирующих ICAM-1-опосредованную адгезию лейкоцитов к эндотелию, долгое время казалась перспек-

тивной. Стратегия также, что ингибирование адгезии лейкоцитов может расширить терапевтический интервал при применении тромболиза, и одновременное использование этих двух стратегий будет способствовать еще большему уменьшению размера очага повреждения мозга [27]. Применение анти-ICAM-1 моноклональных антител продемонстрировало многообещающие результаты в доклинических испытаниях, однако в ходе первого клинического исследования выяснилось, что данная терапия сопровождается большим числом побочных эффектов [28]. Предлагались и другие антилейкоцитарные методы терапевтического вмешательства при церебральной ишемии: применение моноклональных антител к отдельным молекулам межклеточной адгезии, антинейтрофильная сыворотка, противоопухолевые препараты, подавляющие пролиферацию лейкоцитов [27]. Рассматривалась возможность подавления функции микроглии в качестве альтернативы традиционной терапии либо как дополнение к ней [29].

Антицитокиновая терапия. На сегодняшний день имеются в основном экспериментальные сведения, касающиеся эффективности модуляции цитокиновых каскадов при инсульте. Так, например, перспективной стратегией представляется ингибирование активности фактора некроза опухоли (ФНО), хотя ситуация осложняется двойственностью его роли при повреждении мозга (имеется в виду участие этого цитокина как в процессах повреждения, так и восстановления) [30, 31]. Воздействие на ФНО доказало свою эффективность при лечении некоторых воспалительных заболеваний, например, болезни Крона [32], но на сегодняшний день мы не имеем результатов клинических испытаний антицитокиновых препаратов при инсульте.

Остановившись на другом провоспалительном цитокине – интерлейкине-1 (ИЛ-1), заметим, что экспериментальные модели инсульта подтвердили важную роль этого цитокина в нейродегенерации и ишемическом повреждении мозга [33]. В экспериментах на животных введение антагониста рецептора ИЛ-1 уменьшало степень повреждения мозга, вызванного церебральной ишемией. Кроме того, ИЛ-1 практически не участвует в функционировании здорового мозга, поэтому блокада активности данного цитокина не должна оказывать серьезных побочных эффектов на ЦНС. Это предположение было подтверждено в клиническом испытании эффективности применения рекомбинантного антагониста рецептора ИЛ-1 при лечении инсульта: данный препарат хорошо переносился и способствовал улучшению функционального восстановления больных после ИМ [34, 35].

Помимо описанных выше предлагается и множество других подходов, снижающих тем или иным путем активность воспалительной реакции. К ним относятся как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. В первую группу входит применение ингибиторов индуцибельной NO-синтазы [36] и доноров NO [37], ингибиторов циклооксигеназы-

2 (хотя данный фермент может участвовать и в репаративных процессах), а также ингибиторов матриксных металлопротеиназ [38, 39].

Индукцированную гипотермию. К немедикаментозным подходам можно отнести индуцированную гипотермию. Данный подход в настоящее время активно изучается, применение его основано на экспериментальных данных, демонстрирующих уменьшение площади мозгового инфаркта, повышение порога выживаемости клеток головного мозга в условиях гипоксии (за счет замедления метаболических процессов) при применении гипотермии [40, 41]. Клинические исследования этого метода показали его хорошую переносимость [42], однако оптимальные условия терапии и ее клиническая эффективность должны быть определены в более масштабных исследованиях.

Низкочастотная переменная магнитотерапия (НПМТ). Ряд клинических наблюдений, а также экспериментальные исследования свидетельствуют о терапевтической эффективности использования НПМТ при ряде заболеваний, ее хорошей совместимости с другими лечебными средствами.

В настоящее время всевозрастающий интерес вызывает применение экстракорпоральной низкочастотной аутогемомангнитотерапии. В основе данного метода лежит воздействие низкочастотного переменного магнитного поля в проекции общей сонной артерии. Низкочастотное переменное магнитное поле способно оказывать терапевтический эффект, выражающийся в противовоспалительном, противоотечном, иммуномодулирующем, обезболивающем, трофическом, регенерирующем и антигипертензивном влиянии [43-45].

О конкретных механизмах терапевтического действия НПМТ на сегодняшний день известно немного. По имеющимся данным можно заключить, что механизмы эти носят, в основном, неспецифический характер и могут быть связаны с изменением активности регуляторных систем организма.

К наиболее вероятным, объясняющим биологические эффекты, можно отнести, изменения механизма и скорости процесса диффузии (в том числе через плазматическую мембрану), а также ориентации биомолекул, обладающих магнитной восприимчивостью, и изменение вероятности протекания элементарных актов взаимодействия в биохимических реакциях, обусловленное влиянием магнитного поля на состояние электронных структур, включая взаимодействие свободных радикалов с низкоимпульсным магнитным полем. Показано, что низкочастотное переменное магнитное поле способно оказывать влияние на текучесть мембран лимфоцитов и эритроцитов.

По сообщениям в мировой литературе, терапия низкочастотным переменным магнитным полем может оказывать гипотензивное действие, выраженное у лиц, страдающих артериальной гипертензией [46]. Установлены также противовоспалительные и противоотечные эффекты при лечении хронических воспалительных заболеваний, таких как рев-

матоидный артрит.

По наблюдениям Selvam R. et al. (2007) противовоспалительное действие низкочастотного магнитного поля объясняется, по крайней мере отчасти, его стабилизирующим воздействием на мембраны лимфоцитов, выражающимся в повышении активности мембранной Ca^{2+} -зависимой АТФазы и последующем снижении уровня внутриклеточного Ca^{2+} и простагландина E_2 [47]. Противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие низкочастотной аутогемомангнитотерапии при ее экстракорпоральном применении было продемонстрировано в комплексном лечении синдрома острого легочного повреждения у больных сепсисом [48].

Имеется опыт применения неинвазивной аутогемомангнитотерапии в комплексном лечении больных атеросклерозом. Была продемонстрирована клиническая эффективность методики, основанная на ее антиоксидантном, гипотензивном, гипокоагулянтном, атромбогенном, противовоспалительном и гипохолестеринемическом действии [49].

Таким образом, имеется целый ряд методик терапии инсульта, основанных на противовоспалительном и иммуномодулирующем действии. Однако их эффективность до настоящего времени изучена в недостаточной степени.

Литература

1. Пирадов, М.А. Антиагрегантная терапия в профилактике повторных ишемических инсультов // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11., № 12. С. 696 – 698.
2. Панченко, Е.П. Место антиагрегантов в профилактике и лечении ишемических инсультов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: Научно-практический рецензируемый медицинский журнал. 2004. Т. 3., № 3. С. 88 – 93.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high – risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 71 – 86.
4. Pitchford S.C. Novel uses for anti-platelet agents as anti – inflammatory drugs // Br. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 152., № 7. – P. 987 – 1002.
5. Ishizuka, T., Niwa, A., Tabuchi, M. Acetylsalicylic acid provides cerebrovascular protection from oxidant damage in salt – loaded stroke – prone rats // Life Sci. 2008. Vol. 82., № 13 – 14. P. 806 – 815.
6. Castellanos, M., Castillo, J., Garcia, M.M. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 982-987.
7. Carroll, J.E., Hess, D.C., Howard, E.F. Is nuclear factor- κ B a good treatment target in brain ischemia/reperfusion injury? // Neuroreport. 2000. Vol. 11. P. R1-R4.
8. Lawrence, T., Gilroy, D.W., Colville-Nash, P.R. Possible new role for NF- κ B in the resolution of inflammation // Nat. Med. 2001. Vol. 7. P. 1291-1297.
9. Карпов, Ю. А., Сорокин, Е. В. Мозговые инсульты: статины эффективны для вторичной профилактики // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14., № 20. С. 1473 – 1475.
10. Парфенов, В.А. Статины в профилактике ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний // Неврологический журнал: научно-практический журнал. 2006. Т. 11., № 6. С. 30 – 36.
11. Варакин, Ю.Я. Аторвастатин в профилактике инсульта // Атмосфера. Нервные болезни. 2007. № 1. С. 26 – 30.

12. *Kimly, S., Schwartz, G.G., Olson, A.G.* Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MIRACL study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28., № 1. P. 142 – 147.
13. *Суслина, З.А., Моисеев С.В.* Статины и инсульт // *Клиническая фармакология и терапия.* 2004. Т. 13., № 3. С. 19 – 24.
14. *Selwyn, A.P.* Antiatherosclerotic effects of statins: LDL versus non-LDL effects // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007. Vol. 9, № 4. P. 281 – 285.
15. *Albert, M.A., Danielson, E., Rifai, N.* Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomised trial and cohort study // *JAMA.* 2001. Vol. 286. P. 64-70.
16. *Di Napoli, M., Papa, F., Bocola, V.* C – reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor // *Stroke.* 2001. Vol. 32. P. 917 – 924.
17. *Di Napoli, M., Schwaninger, M., Cappelli, R.* Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members // *Stroke.* 2005. Vol. 36., № 6. P. 1316 – 1329.
18. *Eccles, K.A., Sowden, H., Porter, K.E., et al.* Simvastatin alters human endothelial cell adhesion molecule expression and inhibits leukocyte adhesion under flow // *Atherosclerosis.* 2008. May 15. [Epub ahead oprint]
19. *Patel, T.N., Shishehbor, M.H., Bhatt, D.L.* A review of high-dose statin therapy: targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28., № 6. P. 664 – 72.
20. *Collins, P.R., Peto, R.* MRC/BHF Heart Protection Study // *Stroke.* 2002. – Vol. 33. P. 651.
21. *Щекотов, В.В.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении ишемической болезни сердца и в профилактике ее осложнений (обзор) // *Терапевтический архив.* 2004. Т. 76, № 10. С. 85 – 88.
22. *Dahlof, B., Devereux, R.B., Kjeldsen, S.E., et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet.* 2002. Vol. 359. P. 995-1003.
23. *Libby, P.* Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 365-372.
24. *Sawayama, Y., Tatsukawa, M., Kikuchi, K.* Effect on carotid atherosclerosis of probucol plus levofloxacin for Chlamydia pneumoniae infection // *J. Infect. Chemother.* 2007. Vol. 13, № 2. P. 92 – 98.
25. *Alibek, K., Pashkova, A.* Infection as a risk factor in the atherosclerosis development: current concepts and treatment opportunities // *Lik. Sprava.* 2007. № 3. P. 3 – 13.
26. *Семенов, Б.Ф.* Вакцинопрофилактика инфаркта, инсульта и летальности при эпидемическом подъеме гриппа // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии: научно-практический журнал.* 2004. № 2. С. 95 – 99.
27. *Elkind, M.S., Cheng, J., Rundek, T., et al.* Leukocyte count predicts outcome after ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2004. Vol. 13., № 5. P. 220 – 227.
28. *Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators.* Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the enlimomab acute stroke trial // *Neurology.* 2001. Vol. 57. P. 1428-1434.
29. *Yenari, M.A., Kauppinen, T.M., Swanson, R.A.* Microglial activation in stroke: Therapeutic targets // *Neurotherapeutics.* 2001. Vol. 7. P. 378-391.
30. *Lovering, F., Zhang, Y.* Therapeutic potential of TACE inhibitors in stroke // *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2005. Vol. 4. № 2. P. 161 – 168.
31. *Wang, X.* Investigation of anti-inflammatory agents for the treatment of ischaemic brain injury // *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2005. Vol. 14. № 4. P. 393 – 409.
32. *Blam, M.E., Stein, R.B., Lichtenstein, G.R.* Integrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1977-1997.
33. *Allan, S.M., Rothwell, N.J.* Cytokines and acute neurodegeneration // *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. Vol. 2. P. 734-744.
34. *Emsley, H.C., Smith, C.J., Georgiou, R.F., et al.* Acute Stroke Investigators. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005. Vol. 76., № 10. P. 1366 – 1372.
35. *Emsley, H.C., Smith, C.J., Tyrrell, P.J., et al.* Inflammation in Acute Ischemic Stroke and its Relevance to Stroke Critical Care // *Neurocrit. Care.* 2007. Dec 18.
36. *Del Zoppo, G.J., Hallenbeck, J.M.* Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke // *Thromb. Res.* 2000. Vol. 98. P. V73 – V81.
37. *Bath, P.M.* Efficacy of nitric oxide in stroke (ENOS) trial [abstract] // *Stroke.* 2002. Vol. 33. P. 648-649.
38. *Hennan, J.K., Huang, J., Barrett, T.D.* Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition on Vascular Responses and Thrombosis // *Circulation.* 2001. Vol. 104. P. 820 – 825.
39. *Suzuki, Y.* Role of Tissue-Type Plasminogen Activator in Ischemic Stroke // *Journal of Pharmacological Sciences.* 2010. Vol. 113. P. 203 – 207.
40. *Florian, B., Vintilescu, R., Balseanu, A.T.* Long-term hypothermia reduces infarct volume in aged rats after focal ischemia // *Neurosci. Lett.* 2008. Apr 10. [Epub ahead of print].
41. *Singhal, A.B., Lo, E.H.* Advances in emerging nondrug therapies for acute stroke 2007 // *Stroke.* 2008. Vol. 39., № 2. P. 289 – 291.
42. *Krieger, D.W., De Georgia, M.A., Abou-Chebl, A., et al.* Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke // *Stroke.* 2001. Vol. 32. P. 1847-1854.
43. *Чураков, А.В.* Лечение тяжелой черепно-мозговой травмы с использованием комбинированной экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии // *Доклады национальной Академии наук Беларуси.* 2006. Т. 50., № 3. С. 82 – 87.
44. *Чураков, А.В., Смянович, А.Ф., Спас, В.В.* Лечение тяжелой черепно – мозговой травмы с использованием комбинированной экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии // *мат. IV съезда нейрохирургов России. М., 2006. С. 379 – 389.*
45. *Maas, A.I.R., Dearden, M., Servadei, F., et al.* Current Recommendations for Neurotrauma // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2000. Vol., №6. С. 281 – 292.
46. *Nishimura, T., Mohri, K., Tada, H., et al.* Microtesla extremely low frequency magnetic fields may ameliorate hypertension // *Georgian Med. News.* 2007. № 150. P. 30 – 34.
47. *Selvam, R., Ganesan, K., Narayana, Raju K.V., et al.* Low frequency anlow intensity pulsed electromagnetic field exerts its antiinflammatory effect through restoration of plasma membrane calcium ATPase activity // *Life Sci.* 2007. Vol. 80, № 26. P. 2403 – 2410.
48. *Якубцевич, Р.Э.* Экстракорпоральная аутогемомангнитотерапия и антипротеиназная гемоперфузия в комплексном лечении синдрома острого легочного повреждения у больных сепсисом: Автореф. канд. мед. наук / Минск, 2004. 23 с.
49. *Остапенко, В.А., Плетнев, С.В.* Неинвазивная аутогемомангнитотерапия в комплексном лечении больных с атеросклерозом // *Эфферентная терапия.* 2005. Т. 11., № 3. С. 70 – 72.