

УДК 616.831-001-085.214.31

X. ANTON ALVAREZ<sup>1</sup>, JESUS FIGUEROA<sup>2</sup>, DAFIN MURESANU<sup>3</sup><sup>1</sup>Medinova Institute of Neurosciences, A Coruna, Spain<sup>2</sup>Rehabilitation Department, Santiago University Hospital, Santiago de Compostela, Spain<sup>3</sup>Department of Neurology, University of Medicine & Pharmacy «Iuliu Hatieganu», Cluj-Napoca, Romania

## ПЕПТИДЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Резюме.** Травматическое повреждение головного мозга (ТПГМ) является тяжелым заболеванием, имеющим большое социально-экономическое влияние, поскольку ежегодно поражает более 10 млн человек во всем мире и приводит к высокой частоте госпитализации, инвалидизации и смертности. Несмотря на то что выживаемость после ТПГМ непрерывно увеличивалась в течение последних десятилетий, особенно в развивающихся странах, внедрение эффективной лекарственной терапии для успешного лечения ТПГМ по-прежнему является актуальной задачей. Все важные исследования, выполненные к сегодняшнему дню с препаратами, нацеленными на коррекцию какого-либо одного патогенетического механизма ТПГМ, оказались безуспешными. Возможно, это связано с тем, что патофизиология ТПГМ включает в себя множество различных клеточных и молекулярных механизмов вторичного повреждения головного мозга. Учитывая современные научные данные о вовлечении пептид-опосредованных механизмов в процессы повреждения и репарации мозга после ТПГМ, пептиддергические средства необходимо рассматривать в качестве альтернативной мультимодальной (направленной на множество патогенетических процессов) терапии, призванной улучшить острые исходы и долгосрочное восстановление у пациентов с ТПГМ. В предварительных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, а также в открытых исследованиях, выполненных к сегодняшнему дню с пептиддергическим средством Церебролизин® (Ever Neuro Pharma GmbH, Унтеррах, Австрия) и эндогенными нейропептидами прогестероном и эритропоэтином, были получены положительные клинические результаты. У пациентов, получавших Церебролизин, наблюдалось более быстрое клиническое восстановление, сокращение времени госпитализации и лучшие долгосрочные исходы. Терапия прогестероном превосходила плацебо в отношении снижения смертности и улучшения клинических исходов, в то время как лечение эритропоэтином приводило только к снижению смертности. Следовательно, необходимо проводить дальнейшие рандомизированные клинические исследования (РКИ), которые позволят дать окончательную оценку этим предварительно полученным положительным результатам. В настоящем обзоре приводится научное обоснование и клинические данные о целесообразности разработки мультимодальных пептиддергических средств в качестве терапевтической альтернативы для эффективного лечения пациентов с ТПГМ.

**Ключевые слова:** Церебролизин®, мультимодальная терапия, нейропептиды, нейротрофические факторы, пептиддергические средства, травматическое повреждение головного мозга.

Травматическое повреждение головного мозга (ТПГМ) ежегодно поражает более 10 млн человек по всему миру и представляет собой большую медицинскую и социально-экономическую проблему. Наиболее высокая частота ТПГМ отмечена среди молодых (15–25 лет) и пожилых (75 лет и более) индивидуумов; данное заболевание является главной причиной инвалидизации и смертности, обусловленной травмой, у детей и подростков. Частота госпитализации по поводу ТПГМ составляет приблизительно 100 случаев на 100 000 населения в год; частота смертности составляет 18 случаев на 100 000 на-

селения, причем этот показатель выше в развивающихся странах. ТПГМ увеличивает риск смерти в течение не менее 7 лет после госпитализации и вызывает длительную инвалидизацию более чем у 1% населения [1–4].

Несмотря на то что выживаемость после ТПГМ непрерывно увеличивалась в последние десятилетия, особенно в развивающихся странах, за это время не было отмечено реального прогресса в профилактике и лечении отсроченных нарушений, вызванных ТПГМ, со стороны физической, когнитивной и психосоциальной сферы [3]. Помимо снижения высокой смертности при

тяжелых травмах и в возрастной группе пожилых пациентов, основная задача лечения ТПГМ сводится также к вторичной профилактике длительной инвалидизации путем усиления способности мозга к восстановлению после ТПГМ. Прогресс в понимании клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в патофизиологию ТПГМ, позволил выявить новые терапевтические мишени для воздействия лекарственных средств. Однако почти во всех исследованиях, выполненных к сегодняшнему дню, не удалось продемонстрировать клиническую эффективность тестируемых препаратов. Таким образом, сегодня нет специфической лекарственной терапии, которая была бы официально одобрена для лечения ТПГМ.

В настоящем обзоре авторы приводят данные новых фармакологических и клинических исследований, которые подтверждают целесообразность разработки пептидергических средств как потенциально эффективных лекарственных препаратов для лечения ТПГМ.

### **Травматическое повреждение головного мозга: множественность патогенетических процессов**

ТПГМ включает в себя ряд патогенетических процессов, лежащих в основе первичных и вторичных механизмов повреждения. Внешнее воздействие на голову вызывает острую механическую травму, которая может приводить к прямым нейрососудистым повреждениям и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Первичные повреждения запускают сложный каскад реактивных процессов, приводящих к острому и/или хроническим механизмам отсроченного мозгового повреждения, обусловленного отеком мозга [6, 7], ишемией-гипоксией [8–10], метаболической дисфункцией [11–13], эксайтотоксичностью [10, 12, 14], оксидативным стрессом [10, 15, 16], нейровоспалением [14, 15, 17–19], апоптозом и отсроченным повреждением нейронов [15, 20–22], гормональными нарушениями [23, 24], дисбалансом нейротрофических факторов [14, 25–27] и протеинопатиями [18, 28–30]. Эти патогенетические процессы поддаются коррекции терапевтическими вмешательствами, направленными на защиту мозга и репарацию, что предотвращает развитие вторичных повреждений.

Одними из ключевых молекул, вовлеченных во вторичные механизмы ТПГМ и представляющих собой потенциальные мишени для лекарственного воздействия, являются: глутамат и его рецепторы [31–33], кальпаин [34], каспазы [35], провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины (IL) 1 $\beta$  и 6 [6, 36, 37], активные формы кислорода [38, 39],  $\beta$ -амилоид (A $\beta$ ) и tau-белки [40–42], нейротрофические факторы, такие как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) или сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [43–46], сигнальные белки, включая

киназы, такие как протеинкиназа В (Akt) и киназа-3 $\beta$  гликогенсинтазы (GSK-3 $\beta$ ) [47, 48].

Взаимодействие первичных и вторичных механизмов повреждения головного мозга может приводить к развитию микрогеморрагий, гематом, вазоспазма, сосудистого некроза, вазогенного отека, цитотоксического отека, проницаемости ГЭБ, гибели нейронов, повреждению цитоскелета и аксонов, уменьшению количества нейрональных контактов, развитию глиоза, хронической активации реактивной микроглии, патологическому накоплению белков, связанных с нейродегенерацией (белки нейрофиламента, tau-белок, синуклеин, убиквитин, програнулин, TAR ДНК-связывающийся белок 43 (TDP43), белок-предшественник амилоида (APP) и  $\beta$ -амилоид), снижению нейропластичности (ангиогенез, нейрогенез, синаптогенез, ремоделирование аксонов и дендритов). Структурные и функциональные исследования биомаркеров этих нарушений дают возможность глубже проникнуть в суть патофизиологии ТПГМ и предоставляют информацию для диагностики, прогноза и лечебного мониторинга пациентов с ТПГМ [10, 13, 19–21, 25–30, 43, 49–64].

### **Пептидергические механизмы, нейродегенерация и нейрорепарация после ТПГМ**

#### **Нейровоспаление: активация микроглии и цитокины**

Нейровоспаление является одним из основных компонентов патофизиологии ТПГМ и вносит вклад как в формирование вторичных повреждений, так и в механизмы восстановления. ТПГМ сопровождается развитием острого воспалительного ответа, который характеризуется увеличенной продукцией провоспалительных цитокинов и активацией микроглиальных клеток. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что изменение паттерна цитокинов зависит от времени, прошедшего после ТПГМ: спустя 1–2 дня наблюдается повышение содержания провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) во внеклеточной жидкости головного мозга, в то время как в более поздние сроки растет или не меняется уровень противовоспалительного цитокина IL-10 [17, 65]. Аналогичные изменения — повышение уровня провоспалительных цитокинов без увеличения содержания противовоспалительных цитокинов — также были обнаружены посмертно в мозговой ткани, спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови пациентов с ТПГМ [66, 67]. Начиная с 3-го дня после ТПГМ в головном мозге пострадавших наблюдается активация микроглии [18], а спустя 6 месяцев во всем мозге отмечается диффузное повреждение нейронов (по данным позитронно-эмиссионной томографии (PET)) [53]; эти процессы были усилены в субкортикальных областях, но не в исходном месте фокального повреждения мозга, даже спустя 17 лет после ТПГМ [19].

Острая активация микроглии может вносить вклад в нейропротекцию после повреждения за счет высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и антагонист рецепторов к IL-1, а также факторов роста, таких как фактор роста нервов (NGF) [18, 37]. Недавно были получены данные о том, что через короткое время после диффузного аксонального повреждения у мышей наблюдается увеличение субпопуляции активированной микроглии, иммунореактивной к галектину-3/Mac-2 и NGF [68]. Было показано, что у людей более высокие уровни NGF в СМЖ и повышенное содержание антагониста к рецепторам IL-1 в микродиализатах мозга связаны с улучшением исходов после ТПГМ [51, 69, 70]. С другой стороны, хроническая продукция провоспалительных цитокинов, оксида азота и супероксидных радикалов вследствие активации микроглией, по-видимому, способствует поддержанию механизмов вторичного повреждения головного мозга, индуцированных ТПГМ [18, 37]. Фактически более низкое содержание IL-1 $\beta$  в СМЖ было связано с более хорошими исходами после ТПГМ у детей [69], в то время как более высокое содержание в плазме крови IL-6 — с неблагоприятными исходами [71] и большим риском увеличения внутричерепного давления [54]. Высокие циркулирующие уровни растворимых рецепторов к TNF были предикторами возможности развития отсроченной полиорганной недостаточности после травматического повреждения [72]. Медиаторы воспаления были вовлечены в индукцию отека мозга, увеличение сосудистой проницаемости, нарушение целостности ГЭБ, эксайтотоксическую и апоптотическую клеточную смерть после повреждения мозга [6, 31, 35, 73, 74]. Недавно было выяснено, что нейтрализация IL-1 $\beta$  ослабляет отек, повреждение ткани и нарушение обучения, индуцированное ТПГМ [36]. TNF может вызывать эксайтотоксическое и апоптотическое повреждение после ТПГМ за счет усиления экспрессии AMPA ионотропных глутаматных рецепторов [31] и усиления каспаз-зависимого апоптоза посредством TNF-рецептора-1/Fas-сигнализации [75]. Однако комбинация TNF-рецептора-2/Fas-рецепторов оказывала положительное влияние на восстановление двигательных и когнитивных функций после ТПГМ [75].

### **Гормоны: прогестерон, гормон роста и IGF-1**

Гормональная дисфункция развивается очень часто у пациентов с ТПГМ в течение первых 7–10 дней после повреждения [24, 76]. Повышение в этот период содержания эстрадиола и тестостерона было связано с увеличением смертности и худшим исходом у мужчин и женщин после тяжелого ТПГМ [24]. Дефицит одного или нескольких гипофизарных гормонов наблюдался более чем у 20% пациентов с ТПГМ спустя 1 год после повреждения; при этом наиболее часто обнаруживали гипогонадизм, дефицит гормона роста и низкие циркулирующие уровни IGF-1 [23, 77]. При этом низкие уровни гонадных стероидов, GH и IGF-1 могут оказывать негативное влияние на механизмы нейрорепарации после ТПГМ, учитывая предполагаемую нейропротективную функцию этих

гормонов [44, 78–80]. Так, посттравматический гипопитуитаризм был связан с неблагоприятным липидным профилем и худшим качеством жизни у пациентов спустя 1 год после ТПГМ [81]. Однако не было обнаружено связи между когнитивными нарушениями и дефицитом GH и IGF-1 у взрослых пациентов, обследованных спустя более чем 1 год после ТПГМ [82].

Результаты новых экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что нейростероид прогестерон может проявлять нейропротективные эффекты при ТПГМ путем ослабления апоптотической пронеуротрофиновой сигнализации, клеточного апоптоза, воспаления, отека мозга и усиления нейротрофиновой сигнализации, направленной на усиление выживания клеток, сосудистого ремоделирования и защиты ГЭБ [79, 80, 83–85]. Введение прогестерона после ТПГМ приводило к снижению мозговых уровней проапоптотических белков-предшественников NGF (pro-NGF) и BDNF (pro-BDNF), увеличению уровней зрелого антиапоптотического NGF, уменьшению экспрессии апоптотических маркеров и улучшению поведенческих параметров у крыс с билатеральной фронтальной кортикальной контузией [83]. Однако в том же самом исследовании было показано, что введение прогестерона одновременно приводило к снижению экспрессии зрелого BDNF и его TrkB рецепторов, хотя обе молекулы имеют важное значение для нейропластичности во время репарации мозга [83]. У крыс с односторонней париетальной кортикальной контузией прогестерон повышал циркулирующие уровни эндотелиальных клеток-предшественников, облегчал ремоделирование сосудов и улучшал неврологические исходы [84]. В другой модели ТПГМ у животных прогестерон оказывал дозо- и времязависимое влияние на мозговые уровни воспалительных цитокинов (таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), причем характер этого влияния был различным: содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  снижалось, в то время как TGF- $\beta$  и IL-1 $\beta$  — увеличивалось [85].

Исходя из экспериментальных данных было сделано предположение, что у женщин по сравнению с мужчинами и у беременных женщин по сравнению с небеременными могут наблюдаться более благоприятные исходы после ТПГМ вследствие нейропротективных эффектов более высоких уровней эстрогена и прогестерона. Однако результаты клинических исследований не подтвердили это предположение [86–88]. У беременных женщин с умеренными и тяжелыми ТПГМ не было обнаружено различий в смертности по сравнению с их небеременными сверстницами; напротив, скорее наблюдалась тенденция к ее увеличению [86]. В ретроспективном исследовании, в котором сравнивали гормонально активных мужчин и женщин (до наступления климакса. — *Прим. перев.*), не было выявлено связи между смертностью и полом; при этом отмечалась тенденция к большей встречаемости отека мозга среди женщин [88]. При тяжелом ТПГМ была отмечена более низкая выживаемость женщин по сравнению с мужчинами [87].

GH и IGF-1 также обладают нейропротективным действием, усиливая нейропластичность и влияя на образование и регенерацию клеток в головном мозге взрослых организмов [44, 78]. IGF-1 действует на свои рецепторы, активируя PI3K/Akt или pMAPK/ERK-внутриклеточные пути сигнализации. Повышение уровней IGF-1, рецепторов к IGF-1 и других медиаторов, участвующих в последующей сигнализации, было обнаружено в гиппокампе, коре, субкортикальном белом веществе и кортикальных сосудах в различных моделях ТПГМ у грызунов [89–92]. Повышение содержания IGF-1, по-видимому, отражает эндогенный нейропротективный/нейрорепаративный ответ, что следует из его протективного влияния на выживаемость гиппокампальных нейронов CA1-области посредством активации Akt [92]. С другой стороны, было обнаружено снижение плазменных уровней GH и IGF-1 после ТПГМ у взрослых и незрелых крыс соответственно [93, 94]. Низкие циркулирующие уровни IGF-1 были связаны с гибелью гиппокампальных нейронов и нарушением пространственной памяти [94], в то время как периферическое истощение GH — с сохранением воспалительных изменений в мозге [93]. Эти результаты вместе с данными о том, что периферическое введение аналогов IGF-1 приводит к улучшению сомато-сенсомоторной функции и отсроченных гистологических исходов после ТПГМ [44], подтверждают вклад GH и IGF-1 в механизмы дегенерации и репарации, сопровождающие ТПГМ.

#### **Трофические факторы: BDNF, NGF и VEGF**

BDNF и NGF являются нейротрофинами, которые увеличивают выживаемость и пластичность нейронов за счет связывания с их специфическими высокоаффинными тирозинкиназными рецепторами (TrkB и TrkA соответственно) и неспецифическими низкоаффинными p75-нейротрофиновыми рецепторами, а также за счет активации PI3K/Akt и MAPK/ERK-путей сигнализации. Однако их белки-предшественники (pro-BDNF и pro-NGF) индуцируют апоптоз.

При исследовании ТПГМ у человека было показано, что плазменные уровни BDNF и NGF снижались по мере увеличения тяжести заболевания у пациентов молодого возраста [27] и что повышение содержания NGF (но не BDNF) в СМЖ коррелировало с тяжестью ТПГМ и было связано с более благоприятными исходами у детей [51]. В новых генетических исследованиях была обнаружена связь между некоторыми видами полиморфизма гена BDNF и клиническими аспектами исходов ТПГМ. Полиморфизм Val66Met BDNF влиял на восстановление исполнительных функций после проникающего ТПГМ [95] и чувствительность к лечению циталопрамом депрессии, вторичной к ТПГМ [96], но не оказывал влияния на когнитивные функции спустя 1 месяц после легкого ТПГМ [97]. Два однонуклеотидных полиморфизма BDNF были достоверно связаны с восстановлением общего когнитивного интеллекта (когнитивный интеллект — умение логически мыслить, читать, писать и т.д.; термин введен для

разграничения с эмоциональным интеллектом. — *Прим. перев.*) после ТПГМ [98]; еще четыре типа полиморфизма были связаны с показателями памяти спустя 1 месяц после легкого ТПГМ [97].

Уменьшение содержания BDNF, TrkB-рецепторов и последующих эффекторов, влияющих на синаптическую пластичность, обучение и память (синапсин-1, CREB и  $\alpha$ -САМКII), которое наблюдалось у животных с поврежденным мозгом, свидетельствует об ингибировании эндогенной трофической активности после ТПГМ, особенно в перитравматической области [39, 99–101]. Интересно, что повышение содержания BDNF и синапсина-1 внутри коры, контралатеральной повреждению, может отражать компенсаторные процессы восстановления в областях, гомотипичных месту повреждения [99]. Это согласуется с новыми данными о том, что эндогенный BDNF важен для восстановления двигательной функции после одностороннего повреждения мозга благодаря индукции реорганизации кортикоспинального тракта за счет контралатеральных отрастающих волокон [102]. Потенциальный вклад BDNF в процессы нейрорепарации после ТПГМ был подтвержден экспериментальными исследованиями, в которых было показано, что введение этого нейротрофического фактора повышает активность нейропротективных генов в гиппокампальных нейронах CA3-области, причем эти гены были аналогичны тем, которые стимулировались повреждением [103]. В то же время блокада TrkB-рецепторов уменьшает прирост BDNF, синапсина-1 и CREB, вызванный физической нагрузкой у крыс [104]. Дальнейшее подтверждение протективных эффектов BDNF при ТПГМ было получено в фармакологических исследованиях. В частности, было показано, что BDNF-миметики активируют TrkA-рецепторы и улучшают обучение после ТПГМ у крыс [46]; мезенхимальные стволовые клетки человека, по всей видимости, улучшают функциональное восстановление после ТПГМ за счет увеличения секреции BDNF, других нейротрофических факторов и уменьшения выраженности апоптоза [105]; S-нитрозоглутатион способствует поддержанию целостности аксонов и усиливает синаптическую пластичность, одновременно усиливая экспрессию BDNF и TrkB в мозге после его травматического повреждения [39].

Содержание VEGF повышается после ТПГМ, и данная молекула принимает участие в ряде процессов мозговой репарации [25, 43, 57, 106–110]: оказывает трофическое и протективное действие на нейроны; стимулирует астроглиальные митозы, формирование рубца и продукцию факторов роста; повышает выживаемость эндотелиальных клеток, стимулирует ангиогенез, ремоделирование сосудов и репарацию ГЭБ, тем самым помогая восстановить метаболическое и трофическое обеспечение поврежденной ткани.

Было отмечено повышение содержания VEGF в ткани головного мозга и плазме крови у пациентов с тяжелым ТПГМ в течение 1–3 недель после повреждения [25, 43, 109]. Повышение содержания VEGF на



периферии было связано с увеличением количества циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, что свидетельствует о вовлечении данного фактора в ангиогенез и репарацию сосудов после ТПГМ [25, 43]. При моделировании ТПГМ у животных также было отмечено повышение содержания VEGF в ткани головного мозга и плазме крови [106, 108].

VEGF оказывает влияние на два тирозинкиназных рецептора: *flt-1* (VEGF-R1), выделяемый сосудистыми эндотелиальными клетками и активированными астроцитами, и *flk-1* (VEGF-R2), экспрессируемый сосудистым эндотелием и некоторыми нейронами [107]. После проникающего ТПГМ наблюдалось повышение содержания VEGF-R1 в реактивных астроцитах, и нейтрализация этих рецепторов приводила к снижению астроглиальной митогенности, образования рубца и экспрессии факторов роста (цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и фактора роста фибробластов (FGF)), а также к некоторому увеличению дегенерации эндотелия. Одновременно наблюдалось повышение содержания VEGF-R2 в нейронах, и блокада этих рецепторов приводила к уменьшению сосудистой пролиферации вокруг места ранения и увеличению дегенерации эндотелиальных клеток без влияния на астроглиоз и экспрессию факторов роста [107]. Эти данные свидетельствуют о том, что повышение содержания VEGF после ТПГМ может индуцировать ангиогенез и пролиферацию астроглии, экспрессию факторов роста и образование рубца посредством активации VEGF-R1. Наконец, факт вовлечения VEGF в защиту и репарацию мозга после ТПГМ был подтвержден в новом исследовании с экзогенным введением (внутри мозговых желудочков) данного фактора, в котором было продемонстрировано усиление нейрогенеза и ангиогенеза, уменьшение объема повреждения и улучшение функциональных исходов после ТПГМ у мышей [110].

### **Белки, связанные с болезнью Альцгеймера: Aβ и tau**

ТПГМ и болезнь Альцгеймера (БА) имеют ряд сходных патогенетических механизмов, включая избыточное накопление Aβ и tau-белка. Тяжелое ТПГМ рассматривают в качестве значимого фактора риска для последующего развития БА.

Наблюдается острое повышение содержания Aβ в ткани мозга после ТПГМ, и его внутриаксональная или внеклеточная (Aβ-бляшки) кумуляция может вносить вклад во вторичные механизмы повреждения, включая апоптоз нейронов, повреждение аксонов, активацию микроглии и т.д. Повышение содержания tau-белка и аксональная и интрацитоплазматическая кумуляция его агрегатов также вносят вклад в патофизиологию ТПГМ.

В исследованиях с аутопсией Aβ-бляшки удается обнаружить приблизительно у 30% пострадавших от ТПГМ [111]. Эти депозиты откладывались вскоре после

повреждения [111, 112], были связаны с более высоким содержанием растворимого Aβ42 [113] и зависели от генетического полиморфизма неприлизина, основного Aβ-деградирующего фермента [114]. Вскоре после ТПГМ была отмечена выраженная внутриаксональная коаккумуляция Aβ с белком-предшественником амилоида и ферментами, необходимыми для образования Aβ, включая BACE1-белок (β-секретаза) и пресенилин-1 (белок, входящий в состав γ-секретазного комплекса) [112, 115]. Содержание Aβ42 увеличивалось также в СМЖ желудочков [116], но снижалось в СМЖ поясничного отдела после ТПГМ [117, 118]. Интересно, что повышение интерстициального Aβ после острого ТПГМ положительно коррелировало с улучшением неврологического статуса, оцененного по шкале комы Глазго (GCS), и с уровнем глюкозы в мозге, отрицательно коррелировало с повышенным внутричерепным давлением и показателями тканевой гипоксии [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение высвобождения растворимого Aβ может отражать факт повышенной кумуляции Aβ у пациентов с более тяжелым повреждением мозга и более тяжелым неврологическим состоянием. Фактически снижение уровней интерстициального Aβ было связано с более низкой ЭЭГ-активностью после экспериментального ТПГМ [119] и с прогрессивным накоплением Aβ в мозговой паренхиме по мере старения [120]. В экспериментальных фармакологических исследованиях было показано, что снижение кумуляции Aβ было связано с уменьшением мозговой патологии, снижением активации микроглии и лучшими исходами после ТПГМ [41, 121, 122].

Tau-связанная патология наблюдается в головном мозге пациентов с хронической травматической энцефалопатией и острым ТПГМ [55, 115]; повышенное содержание tau-белка обнаруживалось в головном мозге, СМЖ и плазме крови у пациентов с ТПГМ [29, 123–125]. Содержание tau-белка во внеклеточной жидкости головного мозга повышалось вскоре после ТПГМ, и это повышение было связано с низким содержанием Aβ и более плохим клиническим исходом у пациентов с тяжелым ТПГМ [29]. Также было выяснено, что раннее повышение содержания tau-белка в СМЖ и плазме крови является предиктором неблагоприятного клинического исхода после тяжелого ТПГМ [123–125].

### **Другие пептид-связанные механизмы: PI3K/Akt/GSK-3β-путь сигнализации**

ТПГМ вызывает повреждение нейронов и дефицит нейропластичности, при этом способность поврежденных нейронов к регенерации в определенной степени зависит от изменения экспрессии ряда внутриклеточных сигнальных молекул, таких как Akt и GSK-3β [47, 48, 126]. GSK-3β является конститутивно активной киназой, вовлекаемой в апоптоз нейронов, гиперфосфорилирование tau-белка и другие патологические процессы, значимые для ТПГМ. Нейротрофические

факторы являются основными регуляторами активности GSK-3 $\beta$ . Факторы роста воздействуют на свои рецепторы, заставляя PI3K фосфорилировать Akt и переводить их тем самым в активное состояние. В свою очередь, Akt осуществляют прямое фосфорилирование GSK-3 $\beta$ , переводя молекулы данного фермента в неактивное состояние. PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ -внутриклеточный путь сигнализации играет центральную роль в регуляции различных нейрональных функций нейротрофическими факторами: имеются доказательства вовлечения этого пути в снижение образования A $\beta$  и гиперфосфорилирования tau-белка [127], модуляцию нейровоспаления [128], повышение мозгового уровня IGF-1 [129], захват клеточной глюкозы [130], защиту от повреждения нейронов, апоптоза и смерти [131–134], усиление нейропластичности и нейрогенеза [133, 134], уменьшение когнитивного дефицита при различных экспериментальных условиях [129]. Было также выяснено, что ингибирование GSK-3 $\beta$  и активация Akt вносят вклад в усиление выживаемости нейронов, улучшение обучения и памяти после ТПГМ [48].

### Нейропептиды: многофункциональные терапевтические возможности при нейротравме

Большая часть терапевтических средств для лечения ТПГМ, исследованных к сегодняшнему дню, оказалась неэффективной, возможно, из-за того, что все они были нацелены на один патогенетический фактор, в то время как ТПГМ включает в себя множество клеточных и молекулярных механизмов. Многие исследователи говорят сегодня о том, что наиболее подходящей альтернативой для лечения ТПГМ является использование многофункциональных лекарственных средств [35, 80, 135, 136]. Нейротрофические факторы являются плеiotропными средствами с плюрипотентным влиянием на ряд молекулярных путей и клеточных процессов, которые значимы для патогенеза ТПГМ и восстановления после ТПГМ (рис. 1) [125, 137–139]. Нейротрофины и другие трофические факторы оказывают хорошо установленное влияние на регуляцию апоптоза и выживаемость



**Рисунок 1. Нейротрофоподобный механизм действия пептидергических средств. Плейотропные эффекты в отношении многих патофизиологических механизмов травматического повреждения головного мозга и мультимодальная активность в отношении нейропротекции и процессов репарации мозга. Адаптировано с некоторыми изменениями из [144]**

**Примечания:** «+» — увеличение или улучшение; «-» — снижение или ингибирование; A1R — аденозиновые A1-рецепторы; A $\beta$  —  $\beta$ -амилоид; GABABR — ГАМК-рецепторы B типа; GluR1 — субъединица 1 глутаматных рецепторов; кЭЭГ — количественная ЭЭГ; ТПГМ — травматическое повреждение головного мозга.

клеток, ангиогенез, нейрогенез и нейропластичность (реструктуризацию цитоскелета, отрастание и ремоделирование дендритов и синаптогенез) [131–134, 137–139] и важны для восстановления целостности нейрососудистых ассоциатов и пептидной модуляции перивентрикулярных нейрогенных областей после ТПГМ [26, 140].

Несмотря на то что трофические факторы являются подходящими кандидатами для лечения ТПГМ, их терапевтическое использование имеет ряд существенных ограничений, включая быструю энзиматическую инактивацию и низкую проницаемость через ГЭБ. Следовательно, должны быть разработаны плейотропные и мультимодальные пептидергические средства, которые оказывают влияние на множественные патогенетические пути ТПГМ, проявляя тем самым нейропротективное действие, и обладают способностью стимулировать репарацию и регенерацию мозга после повреждения (рис. 1). В качестве таких средств исследуют ряд эндогенных пептидов (например, прогестерон и эритропоэтин (ЕРО)), пептидов, полученных при расщеплении природных макромолекул (Церебролизин® (Ever Neuro Pharma GmbH, Унтрах, Австрия)), и пептидов, полученных из BDNF и IGF-1, синтетических аналогов пептидов и имитирующих пептидов [41, 43, 44, 46, 121, 141]. Антагонисты кининов (брадикинин) и тахикининов (субстанция Р), и особенно антагонисты нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK-1-рецепторы) субстанции Р, представляют собой другой класс потенциальных терапевтических средств для лечения ТПГМ, которые в настоящее время продолжают активно исследоваться и не являются предметом обсуждения в настоящем обзоре [5, 6, 136].

## Лечение ТПГМ пептидергическими средствами: результаты клинических исследований

Активации эндогенных механизмов нейропротекции и нейропластичности недостаточно для того, чтобы противостоять вторичным повреждениям головного мозга и стойкому функциональному дефициту, вызываемым ТПГМ. Поэтому внедрение эффективной терапии ТПГМ представляет собой особую клиническую необходимость. Современные данные свидетельствуют о том, что мультимодальные пептидергические средства, нацеленные на усиление процессов репарации и регенерации мозга, являются хорошим терапевтическим выбором для улучшения острых исходов и долгосрочного восстановления у пациентов с ТПГМ.

Два важных аспекта необходимо учитывать при лечении ТПГМ: особенности неотложной терапии у пожилых пациентов и ширину терапевтического окна при хронической реабилитации. Плохой прогноз у пожилых пациентов с ТПГМ связан с изменением патофизиологического ответа в стареющем мозге [1, 2], о чем свидетельствуют новые данные о более интенсивных и пролонгированных изменениях метаболизма

головного мозга (снижение уровня глюкозы), ишемии нейронов (увеличение соотношения лактат/пируват) и повреждении клеток (повышение содержания глицерина и глутамата у пожилых пациентов по сравнению с молодыми пациентами с ТПГМ) [14, 142]. У старых крыс было обнаружено более низкое высвобождение мозгового VEGF после ТПГМ [106]. Перечисленные возрастные различия могут влиять на терапевтический ответ пожилых пациентов на лечение ТПГМ. С другой стороны, обнаружение мозговых нарушений, таких как активация микроглии [19, 53], внутриаксональное накопление амилоида [112] и гипометаболизм глюкозы [143], в течение ряда месяцев или лет после травмы указывает на то, что некоторые вторичные механизмы повреждения приобретают хроническое течение и могут быть чувствительны к мультимодальной терапии. Наконец, новые данные о хроническом высвобождении MAP-2 в системный кровоток пациентов с ТПГМ и более высоким уровнем сознания свидетельствуют об устойчивом протекании нейропластичности после ТПГМ [56], что подтверждает целесообразность длительного применения мультимодальной терапии.

### Церебролизин: мультимодальное пептидергическое средство

Церебролизин является пептидергическим средством с нейропротективными и нейрорегенераторными свойствами, состоящим из низкомолекулярных пептидов, которые проходят через ГЭБ и имитируют действие эндогенных нейротрофических факторов [144–146]. Некоторые из нейропептидов, входящих в состав концентрата Церебролизина, демонстрируют перекрестную реактивность с антителами к ряду нейротрофических факторов (глиальный нейротрофический фактор (GDNF), CNTF, IGF-1, IGF-2), что указывает на их потенциальную способность связываться с рецепторами этих факторов. Церебролизин действует как мультимодальное средство, проявляя — возможно, за счет синергического действия входящих в его состав пептидов — плейотропные позитивные эффекты в отношении A $\beta$  и tau-нарушений, нейровоспаления, нейротрофических факторов, оксидативного стресса, эксайтотоксичности, нейротрансмиссии, метаболизма головного мозга, апоптоза и дегенерации нейронов, нейропластичности, нейрогенеза и когнитивной сферы, что было продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях [144–146].

В фармакодинамических исследованиях было показано, что Церебролизин:

— уменьшает накопление A $\beta$ , фосфорилирование tau-белка и выраженность A $\beta$  и tau-связанной нейропатологии в головном мозге за счет регуляции активности GSK-3 $\beta$  и CDK-5 [147–149];

— модулирует нейровоспаление, ослабляя активацию микроглии и высвобождение IL-1 $\beta$  *in vitro* и *in vivo* и по-

нижая повышенный плазменный уровень TNF- $\alpha$  и TNF-рецептора-1 у пациентов с БА [150–153];

— проявляет действие, подобное нейротрофическим факторам, в отношении выживаемости нейронов и роста аксонов и повышает циркулирующие уровни IGF-1 и BDNF в исследованиях у людей [144, 151, 154–157];

— защищает от оксидативного и эксайтотоксического повреждения, по крайней мере отчасти, за счет ингибирования перекисного окисления липидов и активации кальпаина [158–162];

— влияет на синаптическую трансмиссию, опосредованную ГАМК<sub>B</sub>, аденозиновыми A<sub>1</sub> и глутаматными (субъединица 1) рецепторами и проявляет холинотрофическую активность [154, 157, 163–166];

— усиливает поступление глюкозы в головной мозг и ослабляет замедление мозговой биоэлектрической активности [167–170];

— усиливает пластичность нейронов и предотвращает утрату дендритов и синапсов [155, 157, 171–178];

— усиливает выживаемость нейронов, защищая их от апоптоза и дегенерации [147–149, 154–157, 159, 176–179];

— стимулирует нейрогенез, возможно, вследствие активации Akt [180–184];

— улучшает обучение и память [147, 148, 164, 170, 177, 182, 185–187].

Плейотропные эффекты Церебролизина согласуются с предположением о нейротрофоподобном характере действия данного препарата, реализуемого, по крайней мере отчасти, за счет активации PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ -внутриклеточного пути сигнализации. Фармакологическая активность Церебролизина включает не только нейротрофичность и ряд механизмов нейропротекции, но и нейропластичность и нейрогенез, которые важны для репарации и регенерации поврежденного мозга (рис. 1). Фактически Церебролизин снижает проницаемость ГЭБ и барьера между кровью и СМЖ, ослабляет отек мозга и повреждение нейронов, а также улучшает сенсомоторные функции у крыс с моделью ТПГМ [141]. Эти данные согласуются с защитными эффектами Церебролизина, наблюдаемыми при моделировании других повреждений мозга у животных, например, при введении внутригиппокампальных имплантатов A $\beta$  [147], перерезке бахромки свода [154, 185], разрушении септогиппокампального пути [159], повреждении вентрального гиппокампа в неонатальном периоде [177], билатеральных кортикальных повреждениях [187]. Недавно выполненные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования подтвердили эффективность Церебролизина при БА и сосудистой деменции [188–190], равно как и факт снижения смертности у пациентов с тяжелым инсультом, получавших данный препарат [191]. Из приведенных данных следует, что Церебролизин является хорошим кандидатом на роль эффективного средства для лечения пациентов с ТПГМ.

### **Влияние Церебролизина на клинические и биологические параметры у пациентов с ТПГМ**

Влияние Церебролизина на клинические и биологические параметры во время острой и подострой фаз ТПГМ было оценено в ряде клинических исследований. Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по влиянию Церебролизина на острую фазу ТПГМ приведены в табл. 1.

Только в одном РКИ, выполненном к сегодняшнему дню (König и соавт.; Церебролизин назначался в качестве дополнительной терапии пациентам с острым ТПГМ), при оценке конечной точки исследования (21-й день) не было обнаружено достоверных межгрупповых различий по шкале GCS и шкале общего клинического впечатления (CGI), поскольку у всех пациентов наблюдалось улучшение, независимо от вида лечения (Церебролизин или плацебо) [192]. Однако по сравнению с пациентами из плацебо-группы у пациентов, получавших Церебролизин, наблюдалось более быстрое клиническое восстановление (на отрезке времени до достижения конечной точки исследования), о чем свидетельствовали межгрупповые различия в динамике восстановления сознания/бодрствования ( $p < 0,001$ ), снижении общей тяжести заболевания по шкале GCS ( $p < 0,01$ ), улучшении таких пунктов по шкале GCS, как «открытие глаз» ( $p < 0,05$ ), «наилучший вербальный ответ» ( $p < 0,05$ ) и «наилучший моторный ответ» ( $p < 0,01$ ). Кроме того, у пациентов, получавших Церебролизин, наблюдалось более раннее и более выраженное минимально значимое ( $p < 0,059$ ) улучшение по шкале CGI в течение всего 9-недельного периода исследования, а также достоверно более выраженное ( $p < 0,05$ ) когнитивное улучшение по данным краткого синдромального теста (SKT) в конечной точке исследования и во время периода наблюдения на 6-й и 9-й неделе (табл. 1). В открытом плацебо-контролируемом исследовании (Wang и соавт.) также было обнаружено более быстрое восстановление сознания и улучшение по шкале GCS у пациентов с острым ТПГМ спустя 10 дней лечения Церебролизином (табл. 1) [193]. Об аналогичных улучшениях по шкале GCS на фоне лечения Церебролизином также сообщалось спустя 7 и 15 дней после травмы [194, 195]. Все приведенные результаты согласуются с данными о том, что пациентов с тяжелым ТПГМ, получавших лечение Церебролизином, выписывают из стационара раньше по сравнению с теми, которые получали стандартную терапию (9,9 и 12,7 дня;  $p < 0,01$ ) [196]. Позитивное влияние неотложной терапии Церебролизином на отсроченные исходы, оцененные по шкале исходов Глазго (GOS), было отмечено спустя 6–9 месяцев после тяжелого ТПГМ в одном РКИ, в котором оценивали этот параметр [194]. Однако другие авторы не обнаружили достоверных различий ( $p = 0,065$ ) по расширенной версии шкалы GOS (GOSE) спустя 6 месяцев между группами, получавшими и не получавшими Церебролизин в остром периоде ТПГМ [197].



**Таблица 1. Клинические исследования пептидергического препарата Церебролизин® при острой терапии травматического повреждения головного мозга**

Дизайн исследования	Характеристика исследования	Схема лечения	Основные исходы
<b>Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование</b>			
König и соавт., 2006 [192]	Острое умеренное и тяжелое ТПГМ (GCS: 4–11) Церебролизин® (Ever Neuro Pharma GmbH, Унтеррах, Австрия; n = 22), плацебо (n = 22) Конечная точка: 3 недели Период наблюдения: неделя 6 и 9	Ежедневные (21 день) в/в инфузии Церебролизина 50 мл или плацебо пациентам, госпитализированным в течение 6 ч после ТПГМ	Конечная точка: нет различий по шкалам GCS и CGI; более быстрое улучшение по шкалам GCS (p = 0,007) и SKT (p = 0,030) в группе Церебролизина Период наблюдения: превосходство Церебролизина по шкале SKT (неделя 6: p = 0,045; неделя 9: p = 0,024)
<b>Проспективное открытое исследование: рандомизация относительно плацебо</b>			
Wang и соавт., 1998 [193]	Острое ТПГМ (среднее значение GCS: 9) Церебролизин (n = 111; 68 случаев с оперативным вмешательством), плацебо (n = 89; 52 случая с оперативным вмешательством) Конечная точка: день 10	Ежедневные (10 дней) в/в инфузии Церебролизина 20 мл (10 мл у детей) или плацебо (5% раствор глюкозы, 250 мл) Начало терапии в течение 24 ч после ТПГМ	У большего количества пациентов (p < 0,05) в группе Церебролизина повышался общий уровень сознания (с операцией: 65 и 38%; без операции: 51 и 32%) и улучшалось значение по шкале GCS (с операцией: 91 и 62%; без операции: 91 и 59%)
<b>Проспективные открытые исследования: рандомизация относительно стандартной базовой терапии</b>			
Duma и Mutz, 1990 [196]	Острое тяжелое ТПГМ (GCS < 9) Церебролизин плюс декстран-40 (цередекс; n = 20), стандартная терапия (n = 20) Конечная точка: выписка из стационара	Четыре в/в инфузии в день (до выписки из стационара) Церебролизина 10 мл плюс декстран-40 250 мл в дополнение к стандартной терапии по сравнению с назначением только стандартной терапии	Назначение цередекса было связано с более ранней выпиской из стационара (p < 0,01), достоверным улучшением церебрального перфузионного давления (p < 0,01) и уменьшением быстрой утомляемости (p < 0,05) Три пациента умерло в каждой группе
Fei и Shenyui, 1992 [194]	Острое тяжелое ТПГМ (GCS: 5–8) Церебролизин (n = 20), базовая терапия (n = 20) Конечная точка: день 7 Период наблюдения: 6–9 месяцев после ТПГМ	Ежедневные (7 дней) в/в инфузии Церебролизина в дополнение к базовой терапии по сравнению с назначением только базовой терапии Начало лечения в течение 24 ч после ТПГМ	Конечная точка: в группе Церебролизина достоверное снижение уровня МДА (p < 0,05) и улучшение значений по шкале GCS (p < 0,05) Период наблюдения: лучшие исходы в группе с Церебролизинном (GOS: p < 0,05)
Zhou и Yang, 1993 [195]	Легкое, умеренное и тяжелое ТПГМ Церебролизин (n = 30), базовая терапия (n = 30) Конечная точка: день 15	Ежедневные (10–15 дней) в/в инфузии Церебролизина 20–30 мл в дополнение к базовой терапии по сравнению с назначением только базовой терапии Начало лечения в течение 24 ч после ТПГМ	При оценке конечной точки было отмечено достоверное улучшение (p < 0,05) значений по шкале GCS и слуховых вызванных потенциалов в группе Церебролизина

**Примечания:** CGI — шкала общего клинического впечатления; GCS — шкала комы Глазго; GOS — шкала исходов Глазго; в/в — внутривенный; МДА — малоновый диальдегид (метаболит перекисного окисления липидов и маркер оксидативного стресса); SKT — краткий синдромальный тест; ТПГМ — травматическое повреждение головного мозга.

Исследования эффективности Церебролизина в подостром периоде ТПГМ были более гетерогенны. В одном исследовании лечение Церебролизином (10 мл, в/в инфузии 2 раза в день; препарат назначали в дополнение к стандартной терапии; пациенты с ТПГМ в среднем старше 60 лет) начинали после выписки пациентов из больницы скорой медицинской помощи и продолжали в течение 3 недель. В ходе этой ранней реабилитации было отмечено более быстрое восстановление некоторых специфических моторных функций ( $p < 0,001$ ), однако не наблюдали каких-либо достоверных изменений по шкале оценки функциональной независимости (FIM) [198]. Улучшение когнитивных функций, вызванное Церебролизином (30 мл/день, 20 в/в инфузий в течение 4 недель), у пациентов с подострым ТПГМ [167, 168] было аналогичным (3–4 балла по шкале SKT) тому, о котором сообщалось в исследовании острого ТПГМ с использованием той же психометрической шкалы [192]. В исследованиях подострой стадии ТПГМ также было показано, что Церебролизин уменьшает количество эпизодов медленной ЭЭГ-активности и что это снижение было связано с улучшением когнитивных функций, но не с тяжестью и временем прогрессирования ТПГМ [167, 168]. Позитивное влияние Церебролизина на ЭЭГ-активность согласуется с достоверным улучшением церебральной перфузии, вызванной данным препаратом у пациентов с острым ТПГМ [196]. Другой благоприятный эффект Церебролизина в отношении биологических параметров заключается в достоверном снижении повышенных плазменных уровней малонового диальдегида (активная форма кислорода, генерируемая в ходе перекисного окисления липидов и являющаяся биомаркером оксидативного стресса) у пациентов с тяжелым острым ТПГМ [194]. Поскольку не было обнаружено влияния Церебролизина на активность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы, создается впечатление, что данный препарат вовлекается скорее в предотвращение образования свободных радикалов, нежели в усиление их разрушения [194].

Результаты этих предварительных исследований свидетельствуют о том, что лечение Церебролизином приводит к более быстрому клиническому восстановлению общих (сознание и тяжесть состояния), функциональных (когнитивные и моторные функции) и биологических параметров (ЭЭГ-активность, церебральная перфузия и оксидативный стресс) у пациентов с ТПГМ. Это может приводить к сокращению времени госпитализации и лучшим долгосрочным исходам. Следовательно, необходимо проводить дальнейшие РКИ, которые позволят дать окончательную оценку этим предварительно полученным данным. Необходимо также отметить, что по состоянию на сегодняшний день не выявлено каких-либо ограничений безопасности при использовании Церебролизина в суточных дозах 10–60 мл у пациентов с ТПГМ.

## Другие клинические исследования нейропептидов у пациентов с ТПГМ

Прогестерон, GH, IGF-1 и EPO являются другими наиболее важными пептидергическими средствами, используемыми для лечения ТПГМ.

### Прогестерон

Прогестерон является плейотропным средством с нейропротективными свойствами, уменьшает отек мозга, гибель нейронов и поведенческие нарушения, по данным экспериментальных исследований ТПГМ [79, 80, 83–85]. Результаты предварительных клинических исследований являются положительными и говорят в пользу того, что прогестерон станет одним из терапевтических средств для лечения ТПГМ.

Эффекты прогестерона у пациентов с ТПГМ были оценены в двух пилотных клинических исследованиях фазы II [199, 200]. В исследовании ProTECT были включены пациенты с умеренно-тяжелыми ТПГМ (GCS: 4–12), которых госпитализировали в течение 11 ч после травмы. Из них 7 пациентов были рандомизированы к приему прогестерона, 23 — к получению плацебо. В результате было выяснено, что среди пациентов, получавших прогестерон, наблюдалась более низкая 30-дневная смертность по сравнению с контрольной группой (отношение рисков (ОР): 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,18–0,99). В соответствии с дихотомизированной шкалой GOSE спустя 30 дней после травмы у пациентов с умеренным ТПГМ, получавших прогестерон, с большей вероятностью развивались умеренные и хорошие исходы по сравнению с теми, которые получали плацебо. В исследовании не было отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов, связанных с приемом прогестерона. Во втором исследовании 159 пациентов с тяжелым ТПГМ (GCS:  $\leq 8$  баллов) были взяты под наблюдение в течение 8 ч после травмы и распределены к получению прогестерона ( $n = 82$ ) или плацебо ( $n = 77$ ) [200]. По сравнению с плацебо-группой у пациентов, получавших прогестерон, наблюдалась более низкая смертность к 6-му месяцу наблюдения ( $p < 0,05$ ) и более благоприятные исходы спустя 3 и 6 месяцев терапии по данным дихотомизированной шкалы GOS ( $p = 0,034$  и  $p = 0,048$  соответственно) и модифицированной шкалы FIM ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). И вновь каких-либо побочных эффектов, связанных с введением прогестерона, обнаружено не было. Приведенные здесь позитивные результаты должны быть подтверждены в клинических исследованиях фазы III, которые проводятся в настоящее время.

### GH и IGF-1

GH и IGF-1 вносят вклад в патофизиологию ТПГМ и представляют некоторый терапевтический интерес, особенно у пациентов с подострым ТПГМ и дефицитом GH. В поисковых исследованиях были отмечены положительные эффекты после лечения GH и комбинацией IGF-1 и GH у пациентов с ТПГМ [201–204]. По сравнению с плацебо

назначение комбинированной терапии IGF-1/GH в течение 14 дней вызывало стойкое улучшение метаболических конечных точек (более высокое содержание глюкозы в плазме крови и положительный азотистый баланс) у пациентов с умеренными и тяжелыми ТПГМ, включенных в РКИ в течение 72 ч после травмы [201]. У пациентов с дефицитом или недостаточностью GH, включенных в РКИ в течение нескольких лет после травмы, проведение 1-летней заместительной терапии GH было эффективнее плацебо в отношении улучшения когнитивных функций в задачах, связанных с оценкой моторной скорости, обработкой информации во время речи, памяти и реализации исполнительных функций [202]. Дополнительно у пациентов с ТПГМ и дефицитом GH, которые получали заместительную терапию GH в течение 1 года, было обнаружено улучшение качества жизни и нормализация уровня IGF-1 [203]. В новом открытом исследовании у пациентов с ТПГМ и дефицитом GH проведение терапии GH и когнитивной реабилитации в течение 3 месяцев привело к восстановлению нормального содержания в плазме крови IGF-1 и достижению достоверно более выраженных улучшений в когнитивных параметрах (поиск аналогий, словарный запас, вербальная и общеинтеллектуальная составляющие) по сравнению с пациентами, имевшими ТПГМ без дефицита GH и получавшими плацебо вместе с когнитивной терапией [204]. Все приведенные данные свидетельствуют о том, что повышение периферического содержания IGF-1 может приводить к улучшению метаболических и когнитивных функций у пациентов с ТПГМ. Поскольку имеются доказательства о наличии связи между уровнем циркулирующего IGF-1 и риском рака, возможность применения данного терапевтического средства должна быть тщательно исследована [205]. Возможно, выходом из данной ситуации станет разработка аналогов IGF-1, которые будут лишены подобного риска [44].

### Эритропоэтин

ЕРО действует как фактор роста, оказывающий плейотропные эффекты на множество мозговых клеток, его уровень может повышаться при ТПГМ [91, 106, 135]. В экспериментальных исследованиях было показано, что ЕРО вызывает антиапоптотическое, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты в нейронах, глиальных и цереброваскулярных эндотелиальных клетках, стимулирует ангиогенез и нейрогенез и улучшает структурное и функциональное восстановление после повреждения мозга [135, 206, 207].

Доступные клинические данные, хотя и не являются окончательными, свидетельствуют о том, что ЕРО может уменьшать смертность у пациентов с ТПГМ. В крупном РКИ, включавшем пациентов в критическом состоянии, которое не было специально спланировано для изучения ТПГМ, Cogwin и соавт. отметили более низкую смертность у пациентов с травмами, которые получали эпоэтин- $\alpha$  (рекомбинантный человеческий ЕРО), по сравнению с теми, которые получали плацебо, как на 29-й день (скорректи-

рованное отношение рисков: 0,37; 95% ДИ: 0,19–0,72), так и на 140-й день (скорректированное ОР: 0,40; 95% ДИ: 0,23–0,69) [208]. В ходе этого исследования лечение эпоэтином- $\alpha$  было связано с увеличением частоты тромботических осложнений (ОР: 1,41; 95% ДИ: 1,06–1,86). О более низкой смертности после ТПГМ сообщалось также в двух исследованиях, в которых использовалось эритропоэтин-стимулирующее средство (ESA). В ретроспективном парном исследовании по типу «случай — контроль» у пациентов с тяжелым ТПГМ, получавших ESA, была отмечена более низкая внутрибольничная смертность по сравнению с аналогичными пациентами, не получавшими ESA (7,9 и 24,2% соответственно; отношение шансов: 0,27; 95% ДИ: 0,12–10,62;  $p = 0,001$ ) [209]. Сравнивая пациентов, которые получали ESA в течение 30 дней после госпитализации, с пациентами, которые не получали данный препарат (75 пар сравнения), в рамках проспективного обсервационного исследования, та же самая группа исследователей сообщила об одинаковых изменениях в средних значениях GCS, более низкой внутрибольничной смертности (9,3 и 25,3%; отношение шансов: 0,25; 95% ДИ: 0,08–0,75;  $p = 0,012$ ) и более длительном пребывании в отделении интенсивной терапии (16,1 и 8,6 дня;  $p < 0,001$ ) пациентов, получавших ESA [200]. Наконец, у пациентов с ТПГМ, рандомизированных к получению ЕРО ( $n = 11$ ) или плацебо ( $n = 5$ ) не позднее чем через 6 ч после травмы, не было обнаружено достоверных различий по уровню маркеров гибели нейронов (S100B и нейронспецифическая енолаза), среднему максимальному внутричерепному давлению или длительности пребывания в стационаре [211]. Необходимо выполнить ряд РКИ, чтобы окончательно оценить эффективность ЕРО в лечении ТПГМ.

### Перспективы и выводы

Научные данные, накопленные в течение последних десятилетий в отношении патофизиологии и лечения ТПГМ, подтверждают целесообразность разработки мультимодальных средств для лечения ТПГМ. Считается, что все препараты, нацеленные на борьбу с одним патогенетическим фактором ТПГМ, оказались неэффективны именно потому, что ТПГМ включает в себя множество клеточных и молекулярных процессов. В связи с этим многофункциональные препараты, оказывающие влияние на ряд патофизиологических путей ТПГМ, являются лучшей терапевтической альтернативой для лечения ТПГМ. Поскольку было показано, что пептид-опосредованные механизмы влияют на большинство процессов вторичного повреждения головного мозга и нейрорепарацию после ТПГМ, то мультимодальные пептидергические средства могут оказаться хорошим вариантом для эффективного лечения пациентов с ТПГМ.

В предварительных клинических исследованиях, выполненных с пептидергическим препаратом Церебролизин, а также с нейропептидами прогестероном и ЕРО, были получены многообещающие результаты, подтверждающие целесообразность применения мультимодальных средств для лечения ТПГМ.



тимодальных пептидергических средств для лечения ТПГМ. Назначение Церебролизина было связано с более быстрым клиническим восстановлением, сокращением времени госпитализации и более благоприятными долгосрочными исходами у пациентов с ТПГМ. Однако отсутствуют данные о влиянии Церебролизина на выживаемость после ТПГМ. Прогестерон обладал рядом преимуществ по сравнению с плацебо в отношении смертности и клинических исходов ТПГМ в определенные отметки времени в ходе наблюдения за пациентами после завершения терапии. В то же время, по данным выполненных исследований, ЕРО снижает внутрибольничную смертность, но не влияет на клинические исходы ТПГМ. Все эти положительные результаты требуют подтверждения в РКИ.

По состоянию на сегодняшний день нет эффективной лекарственной терапии, которая была бы официально одобрена для лечения ТПГМ. Поэтому основная задача сейчас сводится к тому, чтобы в инициированных РКИ фазы III попытаться подтвердить те многообещающие результаты, которые ранее были получены для Церебролизина и прогестерона. К другим задачам, связанным с лечением ТПГМ, относят поиск способов улучшения неблагоприятных острых клинических исходов у пожилых пациентов, внедрение более эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения долгосрочной инвалидизации, идентификацию наиболее благоприятного временного окна для терапевтического вмешательства во время острой и подострой фаз ТПГМ. По результатам имеющихся на сегодняшний день доклинических и клинических исследований пептидергические средства с плейотропными нейропротективными эффектами и мультимодальной нейрогенераторной активностью являются наиболее подходящими кандидатами для улучшения острых исходов и долгосрочного восстановления после ТПГМ.

## Конфликт интересов

Х.А. Álvarez и D. Muresanu получали исследовательские гранты Ever Neuro Pharma GmbH (Австрия) для проведения клинических исследований, процитированных в настоящем обзоре, и участвовали в качестве докладчиков в симпозиумах, спонсированных Ever Neuro Pharma GmbH. Авторы заявляют об отсутствии других конфликтов интересов.

## Список литературы

1. Andelic N., Anke A., Skandsen T et al. Incidence of hospital-admitted severe traumatic brain injury and in-hospital fatality in Norway: a national cohort study // *Neuroepidemiology*. 2012; 38(4): 259-267.
2. Coronado V.G., Xu L., Basavaraju S.V. et al. Surveillance for traumatic brain injury-related deaths — United States, 1997–2007 // *MMWR Surveill. Summ*. 2011; 60(5): 1-32.
3. Georgoff P., Meghan S., Mirza K., Stein S.C. Geographic variation in outcomes from severe traumatic brain injury // *World Neurosurg*. 2010; 74 (2–3): 331-345.
4. McMillan T.M., Teasdale G.M. Death rate is increased for at least 7 years after head injury: a prospective study // *Brain*. 2007; 130 (Pt 10): 2520-2527.
5. Beauchamp K., Mutlak H., Smith W.R., Shohami E., Stahel P.F. Pharmacology of traumatic brain injury: where is the «golden bullet»? // *Mol. Med*. 2008; 14 (11–12): 731-740.
6. Donkin J.J., Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments // *Curr. Opin. Neurol*. 2010; 23(3): 293-299.
7. Walcott B.P., Kahle K.T., Simard J.M. Novel treatment targets for cerebral edema // *Neurotherapeutics*. 2012; 9(1): 65-72.
8. Stahel PF, Smith WR, Moore E.E. Hypoxia and hypotension, the «lethal duo» in traumatic brain injury: implications for prehospital care // *Intensive Care Med*. 2008; 34(3): 402-404.
9. Vilalta A., Sahuquillo J., Merino M.A. et al. Normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: does brain metabolic state influence the response to hyperoxic challenge? // *J. Neurotrauma*. 2011; 28(7): 1139-1148.
10. Wagner A.K., Bayir H., Ren D., Puccio A., Zafonte R.D., Kochanek P.M. Relationships between cerebrospinal fluid markers of excitotoxicity, ischemia, and oxidative damage after severe TBI: the impact of gender, age, and hypothermia // *J. Neurotrauma*. 2004; 21(2): 125-136.
11. Meierhans R., Béchir M., Ludwig S. et al. Brain metabolism is significantly impaired at blood glucose below 6 mM and brain glucose below 1 mM in patients with severe traumatic brain injury // *Crit. Care*. 2010; 14(1): R13.
12. Timofeev I., Carpenter K.L., Nortje J. et al. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients // *Brain*. 2011; 134 (Pt 2): 484-494.
13. Xu Y., McArthur D.L., Alger J.R. et al. Early nonischemic oxidative metabolic dysfunction leads to chronic brain atrophy in traumatic brain injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2010; 30(4): 883-894.
14. Mellergård P., Sjögren F., Hillman J. The cerebral extracellular release of glycerol, glutamate, and FGF2 is increased in older patients following severe traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. 2012; 29(1): 112-118.
15. Bayir H., Kagan V.E. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis — there is nothing more practical than a good theory // *Crit. Care*. 2008; 12(1): 206.
16. Clausen F., Marklund N., Lewén A., Enblad P., Basu S., Hillered L. Interstitial F(2)-isoprostane 8-iso-PGF(2α) as a biomarker of oxidative stress after severe human traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. 2012; 29(5): 766-775.
17. Helmy A., Carpenter K.L., Menon D.K., Pickard J.D., Hutchinson P.J. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2011; 31(2): 658-670.
18. Mannix R.C., Whalen M.J. Traumatic brain injury, microglia, and beta amyloid // *Int. J. Alzheimer's Dis*. 2012; 2012: 608-732.
19. Ramlackhansingh A.F., Brooks D.J., Greenwood R.J. et al. Inflammation after trauma: microglial activation and traumatic brain injury // *Ann. Neurol*. 2011; 70(3): 374-383.
20. Mondello S., Papa L., Buki A. et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study // *Crit. Care*. 2011; 15(3): R156.

Полный список литературы (211 пунктов)  
находится в редакции

Перевод с англ. А.В. Савустьяненко  
Оригинал статьи опубликован в *Future Neurol.*,  
2013, № 8(2)

Получено 17.04.13