

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ЛИБО НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СПИННОГО МОЗГА: НЕ ПОКЛОНЯЕМСЯ ЛИ МЫ ЛОЖНЫМ БОГАМ?

*DALTON DIETRICH,
University of Miami Miller School of Medicine,
Miami, Florida, USA*

Наиболее значимые результаты в исследованиях повреждения спинного мозга (ПСМ) были достигнуты в области нейропротекции и восстановления функций. Ранняя хирургическая декомпрессия улучшает целостность спинного мозга и клинические исходы. Существует множество доклинических данных, в которых внимание акцентировано на патофизиологических механизмах, являющихся мишенью нейропротекторных средств. Несмотря на то, что в большинстве клинических исследований по применению лекарственных средств при ПСМ не выявлено их эффективности, использование других вмешательств, в том числе лечебной гипотермии (33 °С) при тяжелых ПСМ, в дополнение к медикаментозной терапии является более реалистичным. Наряду с нейропротекцией существуют впечатляющие данные о том, что применение клеточной трансплантации, включая трансплантацию шванновских клеток, нейральных клеток-предшественниц и мезенхимальных стволовых клеток, приводит к повышению гибкости нейронных цепей и улучшению поведенческих исходов. Также многообещающе введение нейротрофинов и терапевтических генов, стимулирующих рост и регенерацию аксонов. В идеале наиболее эффективным подходом к лечению наших пациентов, цель которого состоит в долгосрочном улучшении функционального статуса, является сочетание нейропротекторных и нейрорегенеративных методик.

Последние достижения в области нейрореабилитации и биоинженерии привели к появлению новых идей относительно повышения функциональных возможностей, даже в хронических случаях; данная область исследований, несомненно, повлияет на подходы к лечению пациентов с тяжелыми последствиями ПСМ. Таким образом, продолжение определения как ранних, так и поздних терапевтических целей имеет научную и клиническую значимость для исследователей ПСМ; конечной целью является обеспечение эффективного лечения на различных фазах ПСМ у человека. Dr. Dietrich сообщил, что в настоящее время в США проживает около 5,3 миллиона людей с различными видами паралича и подобная проблема, без сомнения, имеет всемирный масштаб. ПСМ, подобно инсульту, имеет чрезвычайно сложные патофизиологические механизмы. Это является основной причиной трудностей в разработке эффективных методов лечения людей. Следовательно, прежде всего необходимы многофакторные подходы для обеспечения эффективного влияния на указанные выше сложные механизмы. Диапазон терапевтических возможностей простирается от ранних нейропротекторных вмешательств до стимуляции эндогенных процессов регенерации в более поздние сроки. В дополнение отметим: мы должны быть уверены, что нейропротекторные вмешательства не нарушают естественный процесс восстановления. Одним из крайне многообещающих подходов к разработке новых нейропротекторных вмешательств является использование биомаркеров. Новая информация в данной области свидетельствует о том, что даже пациенты с аналогичными симптомами, которые отвечают критериям назначения одного и того же лечения, в действительности представляют собой гетерогенную популяцию; это создает еще одно значимое препятствие для получения клинических данных в исследованиях нейропротекции. Dr. Dietrich сообщил, что в будущем биомаркеры должны помочь в отборе/разделении пациентов на группы с назначением определенных видов лечения.

Механизмы воздействия температуры при ишемии и травме

- | | |
|---|---|
| 1. Обмен веществ (1970) | 14. Повышение уровня лейкоцитов (1991) |
| 2. pH (1992) | 15. Функция тромбоцитов (1987) |
| 3. Уровни нейротрансмиттеров (1982) | 16. Нейротоксичность N-метил-D-аспартата (1991) |
| 4. Свободные жирные кислоты (1989) | 17. Белки цитоскелета (1993) |
| 5. Гематоэнцефалический барьер (1990) | 18. Факторы роста (1994) |
| 6. Отек (1987) | 19. Кальцийзависимое фосфорилирование белков (1990) |
| 7. Метаболизм глюкозы (1987) | 20. Белки теплового шока (1992) |
| 8. Церебральный кровоток (1954) | 21. Немедленно-ранние гены (1996) |
| 9. Активация свободных радикалов (1994) | 22. Активность NO-синтазы (1999) |
| 10. Перекисное окисление липидов (1994) | 23. Экспрессия матриксных металлопротеиназ (2003) |
| 11. Повышение уровня кальция (1992) | 24. Микро-РНК (2011) |
| 12. Синтез белка (1991) | 25. Активация инфламмасом (2012) |
| 13. Активация протеинкиназы C (1991) | 26. Нейрогенез (2012) |

Dietrich, 2012

Небольшие изменения температуры ЦНС оказывают влияние на многие вторичные повреждающие каскадные реакции

Miller
School of Medicine
University of Miami

Влияние снижения температуры спинного мозга при его экспериментальном повреждении

Исследование	Год	Вид	Уровень	Метод	Начало снижения температуры	°С, продолжительность	Другие	Исход
Albin et al.	1965	Собака	T10	МПГ	Немедленное	12 СМ, 2,5 ч	ОТМО	Положительный
Albin et al.	1967	Собака	T10	МПГ	Немедленное	5 РАС, 2,5 ч		Положительный
Albin et al.	1968	Обезьяна	T10	МПГ	Через 4 часа	10 СМ, 3 ч	ОТМО	Положительный
Ducker/Hamit	1969	Собака	T11	МПГ	Через 3 часа	3 РАС, 3 ч	ОТМО	Положительный
Kelly et al.	1970	Собака	T10	МПГ	Немедленное	12 СМ, 2,5 ч	ОТМО	Положительный
Black/Markowitz	1971	Обезьяна	T10	МПГ	Через 1 час	4–8 РАС, 5 ч	ОТМО у некоторых животных	Отрицательный
Tator/Deecke	1973	Обезьяна	T9-T10	РКУ	Через 3 часа	5, 3 ч 36, 3 ч	ОТМО у некоторых животных	Положительный
Campbell et al.	1973	Кошка	T9	МПГ	Через 3 часа	4 РАС, 3 ч	ОТМО	Положительный
Hansebout et al.	1975	Собака	T13	РКУ	Немедленное	4 ЭП, 4 ч		Положительный
Kuchner/Hansebout	1976	Собака	T13	РКУ	Через 15 минут	6 РАС, 4 ч		Положительный
Eidelberg et al.	1976	Хорек	Середина грудного отдела	СН	Через 1 час	10 ЭП, 3 ч		Положительный
Wells/Hansebout	1978	Собака	T13	РКУ	Через 4 часа	6 ЭП, 1–18 ч		Положительный
Green et al.	1973	Кошка	T10	МПГ	Через 1 час и через 4 часа	6–18 °С, 3 ч	ОТМО	Положительный
Martinez/Green	1992	Крыса	T8	МПГ	До и после	31–32 °С, 4 ч	ИТМО	Положительный
Yu et al.	2000	Крыса	T10	МПГ	После	33 °С, 4 ч	ИТМО	Положительный
Chatzipanteli et al.	2000	Крыса	T10	МПГ	После	33 °С, 4 ч	ИТМО	Положительный
Dimar et al.	2000	Крыса	T10	МПГ	После	19 °С, 2 ч	ИТМО	Положительный/отрицательный

Рисунок 1. Лечебная гипотермия оказывает влияние на сложные патофизиологические механизмы повреждения ЦНС

Примечания: ЦНС – центральная нервная система; МПГ – метод падающего груза; СМ – спинной мозг; ОТМО – открытая твердая мозговая оболочка; РАС – раствор; РКУ – раздуваемое компрессионное устройство; ЭП – эпидуральное пространство; СН – статическая нагрузка; ИТМО – интактная твердая мозговая оболочка.

Лечебная гипотермия представляет собой методику, над которой Dr. Dietrich с коллегами работают уже в течение нескольких лет.

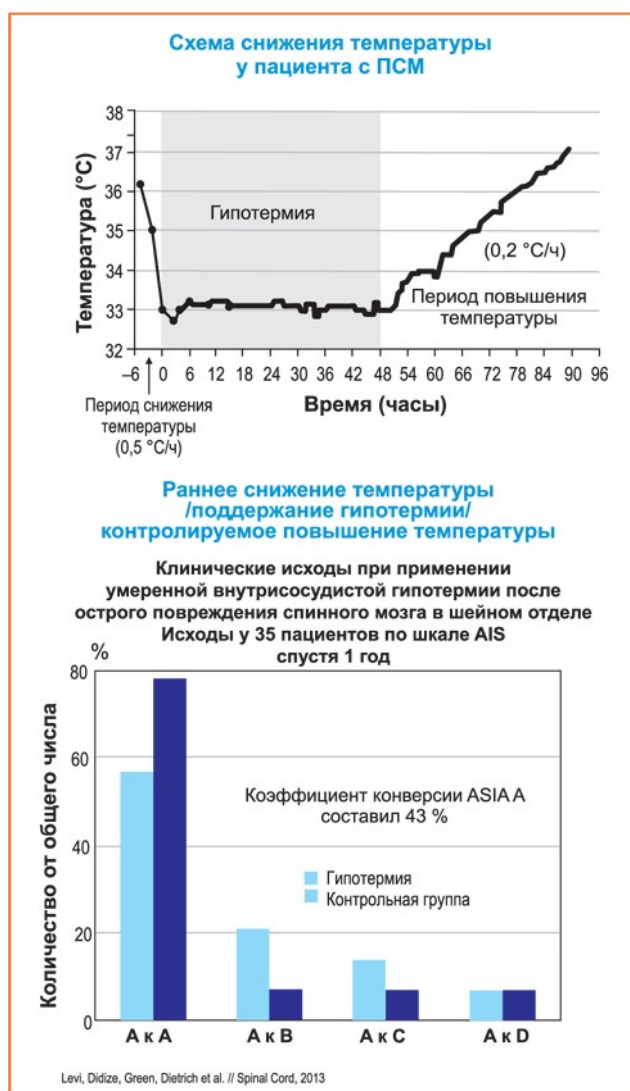


Рисунок 2. Схема снижения температуры у пациентов с ПСМ, используемая в различных продолжающихся клинических проектах Медицинского университета Майами, а также опубликованные результаты лечения 35 пациентов с ПСМ, у которых отмечен переход полного паралича в неполный спустя 1 год [2]

Некоторые результаты уже были опубликованы и являются крайне воодушевляющими (рис. 2), что послужило для разработки широкомасштабного клинического исследования ARCTIC [3].

Исследование ARCTIC является многоцентровым, включает 220 пациентов в 17 клинических центрах в США. Проект будет продолжаться в течение 5 лет, ориентировочная стоимость составляет 12000000 долларов США. Финансирование проекта в настоящее время находится на рассмотрении Национального института здоровья. Dr. Dietrich обсуждал и другой вопрос - нейрорегенерацию спинного мозга после повреждения. Повышение в сущности слабой естественной регенераторной способности спинного мозга является значительной и крайне сложной целью исследований в данной области. Существует несколько методик с использованием клеток-хелперов, с помощью которых можно стимулировать регенерацию, а также заместить поврежденные ткани.

Они смогли продемонстрировать, что при снижении температуры головного и спинного мозга на 2 либо 3 °C мы фактически можем воздействовать на многие патофизиологические механизмы, на которые влияет медикаментозная терапия (рис. 1). Очевидно, что в лабораторных условиях лечебная гипотермия является одним из наиболее действенных нейропротекторных вмешательств при общей и локальной ишемии головного мозга, травматическом повреждении головного мозга, повреждении спинного мозга и субарахноидальных кровоизлияниях. Вопрос состоит в следующем: можем ли мы применять лечебную гипотермию у пациентов с повреждением спинного мозга? Несколько лет назад Dr. Dietrich с коллегами приняли решение о переносе положительных результатов, полученных на моделях ПСМ у грызунов, в клиническую практику. Первое исследование было опубликовано в 2009 году. Методика внутрисосудистого охлаждения в течение 48 часов была применена у 14 пациентов во временном промежутке около 9 часов после получения травмы, целью было достижение умеренной системной гипотермии в 33 °C. Повышение связанного с данным вмешательством риска отсутствовало [1]. Успех первого исследования обусловил проведение дальнейших испытаний по изучению клинической пользы данного безопасного терапевтического вмешательства [2].

Список литературы

1. J. Neurotrauma. 2009 Mar; 26(3): 407-15.
2. Spinal Cord. 2013 May; 51(5): 395-400.
3. Crit. Care Med. 2012; 40: 691-2.
4. Cell. 2012, Sep 14; 150(6): 1264-73.