

УДК 616.124.2.001.57-037:616.127-005.8-073.97

В.К. Гринь, О.І. Бассов, М.Т. Ватутін, А.С. Воробйов

РОЛЬ СИСТЕМИ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ТА ЇХ ТКАНИННИХ ІНГІБІТОРІВ У ФОРМУВАННІ ПОСТІНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України, м. Донецьк,
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Резюме. У даному огляді викладені сучасні уявлення про структуру та функції системи матриксних металопротеїназ (matrix metalloproteinases, MMP) та їх тканинних інгібіторів (tissue inhibitors of MMP, TIMP), а також її внесок у розвиток постінфарктного ремоделювання серця. На основі даних експериментальних та клінічних досліджень обговорюються можливості вико-

ристання сироваткових рівнів MMP й TIMP в алгоритмах прогнозування віддалених постінфарктних наслідків, а також у програмах лікування ішемічної хвороби серця у постінфарктному періоді.

Ключові слова: матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори металопротеїназ, інфаркт міокарда, ремоделювання серця.

Ремоделювання серця внаслідок перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) характеризується структурними змінами в міокарді й камерах серця, що призводить до розвитку його систолічної та діастолічної дисфункції. Постінфарктне ремоделювання серця є ключовим моментом формування й прогресування серцевої недостатності (СН) в даній категорії хворих [1, 2].

Молекулярні механізми, що є підґрунтям ремоделювання міокарда, і дотепер недостатньо вивчені, оскільки дослідження феномену кардіального ремоделювання були зосереджені переважно на вивченні змін у кардіоміоцитах, тоді як роль позаклітинного або екстрацелюлярного матриксу міокарда (ЕЦМ) переважно оцінювалася як пасивна і, головним чином, розглядалася лише в забезпеченні метаболізму і умов для функціонування кардіоміоцитів [3, 4].

Відомо, що ЕЦМ дуже тісно структурно й біохімічно пов'язаний із кардіоміоцитами та посідає їх в єдине ціле з фібробластами, судинами й нервами. ЕЦМ – це колагенова мережа, що складається переважно з колагенів I і III, IV типів, а також еластину, фібронектину, дистрофіну, інтегрину, ламініну, желатину, глікопротеїнів, протеогліканів та інших речовин, що зв'язують колагенову мережу з мембранами кардіоміоцитів і міофібрил. ЕЦМ передає механічні зусилля, що генеруються кардіоміоцитами, на камери серця, тому склад мережі багато в чому визначає механічні властивості міокарда під час як систоли, так і діастолі. Так, зростаюча пружність міокарда, що пов'язана з підвищеним синтезом матриксу, полегшує розвиток скорочувальної сили, але значною мірою утрудняє наповнення камер серця під час діастолі. З іншого боку, надлишкове розщеплення матриксу супроводжується розтягненням й деформацією сегментів міокарда, їх механічним перевантаженням та формуванням дилатації й систолічної дисфункції камер серця. Таким чином, порушення регуляції ЕЦМ відіграє ключову роль у розвитку порушень структури та

функцій міокарда, що в результаті призводить до прогресування СН [3-5].

У процесах розщеплення ЕЦМ бере участь велика кількість ферментів із протеолітичними властивостями, але найбільш активними з них вважаються матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinases, MMP). На даний момент у організмі людини ідентифіковано 24 гени, що кодують 23 MMP (23-я MMP має два дуплікатні гени) [6]. Фізіологічна активність більшості MMP у тканинах невелика, однак у патологічних умовах вона збільшується під впливом прозапальних цитокінів, гормонів і комплексу міжклітинних і клітинно-матриксних взаємодій. Важливе місце в регуляції активності MMP приділяється їхнім ендогенним інгібіторам – тканинним інгібіторам металопротеїназ (tissue inhibitors of MMP, TIMP), при цьому баланс між MMP й TIMP запобігає розвитку ремоделювання ЕЦМ серця і судин [4, 6].

Металопротеїнази мають складну молекулярну будову. У структурі усіх MMP виділяють два постійних функціональних домени (пропептидний та каталітичний), що регулюють їх протеолітичну активність. У певних типів MMP окрім цих ділянок у молекулі є також гемопексин-подібний, фібронектин-зв'язуючий, трансмембранний та інші домени, які визначають специфічність зв'язування MMP із компонентами ЕЦМ, клітинними поверхнями й TIMP [5, 6].

Практично всі MMP секретуються в латентних формах (proMMP). Лише окремі представники MMP, що пов'язані з клітинною мембраною, так звані MMP мембранного типу (membrane type MMP, MT-MMP), секретуються у функціонально активній формі. Активація proMMP відбувається в результаті відщеплення від них пропептидного домену за допомоги плазміну та/або інших MMP[4-6].

Залежно від структурних особливостей і субстрат-еднальної специфічності виділяють 6 груп MMP: колагенази, желатинази, стромелізини, матрилізини, MT-MMP [5]. Загальна характеристика перерахованих металопротеїназ, що ідентифіковані у міокарді людини, представлена в таблиці 1.

Інші MMP, що виявлені в організмі людини, також мають протеолітичну активність та секретуються окремими типами тканин і клітин лише в певних ситуаціях [5, 6].

Протеолітична активність MMP залежить від взаємодії низки факторів, що сприяють активації їх латентних форм – proMMP (плазмін, урокіназа, інші MMP), і факторів, що інгібують ці процеси. Серед останніх факторів особлива роль приділяється трансформуючому фактору росту – β (TGF – β), а також системі TIMP [4-7].

Система TIMP – це система ендogenous тканинних інгібіторів, що мають здатність інтегруватися в активні домени proMMP. На цей час ідентифіковано чотири форми TIMP, які відрізняються будовою й інгібіторними властивостями [6, 7].

TIMP-1 утворює єднаний комплекс з усіма активними MMP, за винятком деяких MT-MMP. Найбільшу афінність TIMP-1 відзначено до інтерстиційних колагеназ (MMP -1, -8, -13, -18), стромелізіну-1 (MMP-3) й желатиназ А і В (MMP-2 й MMP-9 відповідно). TIMP-1 накопичується в ядрі фібробластів і бере участь у процесах клітинного росту.

TIMP-2 має унікальну властивість специфічно активувати MMP-2, водночас інгібуючи більшість MT-MMP.

TIMP-3 інгібує переважно MMP -1, -2, -3, -9. На відміну від TIMP-1 й TIMP-2, які існують у розчинній формі й можуть проявляти активність не тільки в місці секреції, але й у більш віддалених зонах, TIMP-3 володіє високою афінністю до компонентів матриксу й проявляє інгібіторну активність в основному на місці зв'язування.

TIMP-4, як й інші TIMP, інгібує всі MMP, але більшою мірою желатиназу А (MMP-2), зв'язуючись із С-термінальною гілкою її активної і латентної форм [6-8].

Роль системи MMP / TIMP у формуванні постінфарктного ремоделювання серця. У літературі на сьогодні представлено результати численних досліджень, що демонструють важливу роль підвищеної протеолітичної активності MMP-2 та MMP-9 у процесах деградації ЕЦМ і ремоделювання міокарда [9, 10].

В експериментальних роботах було продемонстровано, що в постінфарктному періоді рівні MMP-2 були значно підвищені в зонах ішемії та некрозу міокарда порівняно з прикордонними або інтактними ділянками. «Вимкнення» MMP-2 при експериментальному ІМ запобігало розвитку гіпертрофії міокарда і порушенню систолічної та діастолічної функцій серця у щурів в постінфарктному періоді. Декілька авторів показали, що підвищення плазмових концентрацій MMP-9 у постінфарктних пацієнтів супроводжувалося зниженням фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) і збільшенням його кінцево-систолічного об'єму [9-11].

Гіпотеза про можливу регуляцію нейрогормонами активності MMP-2 і MMP-9 була підтверджена в серії повідомлень. У культурі кардіоміоцитів щурів встановлено, що альдостерон на

43 % збільшував активність MMP-2 і на 55 % – MMP-9; у клінічних роботах у пацієнтів був виявлений асоціативний зв'язок між сироватковими рівнями ангіотензину II, реніну та концентраціями MMP-9 [12].

Важливе місце в процесах регуляції ЕЦМ при постінфарктній перебудові міокарда посідають TIMP.

Так, у мишей з «вимиканням» гена TIMP-1 показано спонтанний розвиток дилатації ЛШ [13]; при експериментальному ІМ на тлі дефіциту TIMP-2 і TIMP-3 у цих тварин з високим темпом розвивалася ексцентрична гіпертрофія ЛШ із наступним формуванням його дилатації і зниженням скорочувальної функції міокарда [14].

Дослідження плазмової активності маркерів ремоделювання ЕЦМ може бути інформативним інструментом для оцінки перебігу та прогнозу ІХС у хворих, які перенесли ІМ та мають інші серцево-судинні захворювання [15, 16].

У низці невеликих клінічних досліджень у хворих на гіпертонічну хворобу підвищені рівні TIMP-1 асоціювалися з наявністю концентричного ремоделювання камери ЛШ, а також збільшенням маси й площі поперечного зрізу його міокарда. G. Derosa et al. продемонстрували підвищення плазмових рівнів TIMP-1 у діабетиків ($510,7 \pm 49,9$ нг/мл); в осіб з ІМ ($924,0 \pm 61,2$ нг/мл); і в пацієнтів з ІМ та цукровим діабетом ($1000,6 \pm 60,5$ нг/мл) порівняно зі здоровими (контрольними) особами ($166,9 \pm 56,4$ нг/мл) [17-20].

За даними Фремінгемського дослідження, досліджень AtheroGene, LIPID й інших великих популяційних спостережень, високі концентрації TIMP-1 асоціювалися зі збільшенням кардіоваскулярного ризику, кардіальної смертності й частоти госпіталізацій з приводу гострого ІМ і декомпенсації хронічного СН у популяції хворих на ІХС, особливо тих, які вже перенесли перший ІМ [21-24].

Доволі цікавим є клінічне дослідження D. Kelly et al., які вивчили роль TIMP-1 у прогнозуванні віддалених наслідків у постінфарктних пацієнтів. У цьому повідомленні авторами наведена можливість використання TIMP-1 (особливо поєднано з MMP-9) як маркера ремоделювання ЛШ, СН і смерті у постінфарктних хворих. Дослідники протягом 314 днів спостереження у 404 хворих з гострим ІМ визначали плазмові концентрації TIMP-1 й MMP-9 та показали статистично значущу асоціацію між рівнями біомаркерів й ехокардіографічними параметрами ремоделювання ЛШ, а також частотою розвитку СН. Серед хворих, які мали рівні TIMP-1 й MMP-9 більш ніж їх межові величини (cut-off values), авторами був відзначений найвищий ризик смерті порівняно з іншими пацієнтами досліджуваної популяції [25].

У сучасній кардіологічній практиці доцільним є питання про вплив на систему MMP/TIMP існуючих або перспективних фармакологічних агентів при лікуванні хворих на ІМ.

На цей час представлені поодинокі експериментальні та клінічні роботи, присвячені вивчен-

ню впливу блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та статинів на активність ферментів системи MMP/TIMP з метою уповільнення процесів ремоделювання серця і збільшення виживаності в постінфарктному періоді. Зокрема, у дослідженнях *in vitro* показано, що флувастатин і розувастатин інгібують MMP-2 і MMP-9, не впливаючи на концентрацію й активність TIMP. У роботі M. Hayashi et al. показано більш низькі темп і ступінь ремоделювання ЛШ, а також більш низька активність TIMP-1 та інших маркерів міокардіального фіброзу в 134 хворих, які перенесли ІМ передньої локалізації, при додаванні спіронолактону протягом першого місяця до стандартної терапії [26, 27].

На сьогоднішня виконується низка експериментальних робіт, що присвячені апробації нових синтетичних інгібіторів MMP як потенційних лікарських засобів. Так, при вивченні впливу селективних інгібіторів MMP-1, MMP-3 й MMP-9 на процеси постінфарктного ремоделювання ЛШ у мишей, встановлені істотно більш низькі темпи розвитку систолічної дисфункції ЛШ, дилатації його камери, активності міокардіального стресу в групі тварин, яким застосовували ці агенти [28, 29].

Таким чином, наведений нами аналіз даних літератури свідчить, що система MMP/TIMP відіграє провідну роль у процесах ремоделювання серця і, як наслідок, сприяє прогресуванню СН. У зв'язку з цим численні дослідження дозволяють припустити, що в перспективі оцінка сироваткових або плазмових рівнів TIMP-1, MMP-2 і MMP-9 у гостру фазу ІМ може використовуватися як ефективний інструмент прогнозування віддалених кардіальних ускладнень у постінфарктних пацієнтів, а регуляція активності ключових ферментів системи MMP/TIMP може розглядатися як один із потенційних напрямків лікування цієї категорії осіб [30-33].

Література

1. Cohn J. Cardiac remodeling and its relationship to the development of heart failure / J. Cohn, I. Anand // *Cardiac Remodeling: Mechanisms and Treatment* / B. Greenberg. – New York: Taylor & Francis Group, 2006. – Chapt. 1. – P. 1-8.
2. The timing of development and subsequent clinical course of heart failure after a myocardial infarction / A. Torabi, J. Cleland, N. Khan [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 859-870.
3. Jugdutt B. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? / B. Jugdutt // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 11. – P. 1395-1403.
4. Patten R. Cellular, molecular and structural changes during cardiac remodeling / R. Patten // *Congestive heart failure* / J. Hosenpud, B. Greenberg. – [3rd Ed.]. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007. – P. 128-146.
5. Deschamps A. Changes in the interstitial matrix during myocardial remodeling / A. Deschamps, F. Spinale // *Cardiac Remodeling: Mechanisms and*

Treatment / B. Greenberg. – New York: Taylor & Francis Group, 2006. – Chapt. 3. – P. 27-44.

6. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе заболевания почек / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, О.А. Ли // *Терапевт. арх.* – 2008. – № 6. – С. 86-90.
7. Nagase H. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs / H. Nagase, V. Robert, G. Murphy // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 562-573.
8. Lack of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 Leads to Exacerbated Left Ventricular Dysfunction and Adverse Extracellular Matrix Remodeling in Response to Biomechanical Stress / V. Kandalam, R. Basu, L. Moore [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 2094-2105.
9. Cardiac ischemia-reperfusion injury induces matrix metalloproteinase-2 expression through the AP-1 components FosB and JunB / M. Alfonso-Jaume, M. Bergman, R. Mahimkar [et al.] // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 1838-1846.
10. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L. Ng [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 711-718.
11. Matrix metalloproteinase-9 compared with brain natriuretic peptide as a biomarker of ventricular remodeling in a large heart failure cohort / E. Vorovich, J. Aversa, V. Marwin [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 7. – P. 720.
12. Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure / A. Yan, R. Yan, F. Spinale [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. 125-128.
13. Accelerated left ventricular remodeling after myocardial infarction in TIMP-1-deficient mice: effects of exogenous MMP inhibition / J. Ikonomidis, J. Hendrick, A. Parkhurst [et al.] // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, № 1. – P. 149-158.
14. Individual TIMP deficiencies differentially impact pro-MMP-2 activation / Z. Kassiri, I. Koskivirta, S. Atkinson [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 10337-10346.
15. Zannad F. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure / F. Zannad, P. Rossignol, W. Iraqi // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15. – P. 319-330.
16. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: A temporal and spatial window / D. Vanhoutte, M. Schellings, Y. Pinto [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 604-613.
17. Система матриксной металлопротеиназы – 1 и формирование ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни / О.Н. Ковалева, Е.В. Колосов, Н.В. Белая [и др.] // *Серце і судини.* – 2006. – № 2. – С. 60-65.

18. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease / S. Ahmed, L. Clark, W. Pennington [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2089-2096.
19. Early changes in serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes / F. Alla, A. Kearney-Schwartz, A. Radauceanu [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2006. – Vol. 8, № 1. – P. 147-153.
20. Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndromes / G. Derosa, A. D'Angelo, F. Scalise [et al.] // *Heart Vessels*. – 2007. – Vol. 22. – P. 361-370.
21. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study / E. Lubos, R. Schnabel, H. Rupprecht [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 150-156.
22. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study / J. Sundstrom, J. Evans, E. Benjamin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 17. – P. 1509-1516.
23. The value of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels as predictors of cardiovascular outcome in the LIPID study / M. West, P. Nestel, A. Kirby [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 923-931.
24. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis / A. Jorda, V. Rolda, M. Garcia [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262, № 3. – P. 385-392.
25. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction / D. Kelly, S. Khan, M. Thompson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 17. – P. 2116-2124.
26. Landmesser U. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling / U. Landmesser, K. Wollert, H. Drexler // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 81, № 3. – P. 519-527.
27. Immediate administration of mineralocorticoid antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction / M. Hayashi, T. Tsutamoto, A. Wada [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2525-2527.
28. Selective targeting of matrix metalloproteinase inhibition in post-infarction myocardial remodeling / K. Apple, W. Yarbrough, R. Mukherjee [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 228-235.
29. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? / E. Creemers, J. Cleutjens, J. Smits [et al.] // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89, № 3. – P. 201-210.
30. Agostoni P. Matrix metalloproteinase and heart failure: is it time to move from research to clinical laboratories? / P. Agostoni, C. Banfi // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 659-660.
31. Newby A. Matrix metalloproteinase inhibition therapy for vascular diseases [Электронный ресурс] / A. Newby // *Vascul. Pharmacol.* – 2012. – Режим доступа до журн: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189112000316>.
32. Gallagher G. Myocardial extracellular matrix remodeling in ischemic heart failure / G. Gallagher, C. Jackson, S. Hunyor // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 1, № 12. – P. 1410-1419.
33. Vanhoutte D. TIMPs and cardiac remodeling: 'Embracing the MMP-independent-side of the family' / D. Vanhoutte, S. Heymans // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 48, № 3. – P. 445-453.

РОЛЬ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРЦА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.К. Гринь, О.И. Бассов, Н.Т. Ватутин, А.С. Воробьев

Резюме. В настоящем обзоре изложены современные представления о структуре и функциях системы матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMP) и их тканевых ингибиторов (tissue inhibitors of MMP, TIMP), а также её вклад в развитие постинфарктного ремоделирования сердца. На основании данных экспериментальных и клинических исследований обсуждаются возможности применения сывороточных уровней MMP и TIMP для прогнозирования отдаленных постинфарктных исходов, а также в качестве целей проводимой терапии ишемической болезни сердца в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, инфаркт миокарда, ремоделирование сердца.

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN THE FORMATION OF POST-INFARCTION CARDIAC REMODELLING (AN ANALYTICAL BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

V.K. Grin, O.I. Bassov, N.T. Vatutin, A.S. Vorobyov

Abstract. In this review we present the modern concept of the structure and functions of matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors (TIMP) system and its contribution to post infarction cardiac remodeling. On the basis of

the findings of experimental and clinical studies we also discuss possibilities of using MMPs and TIMPs serum levels in the algorithms of prognosticating of remote post-infarction sequel as well as in programs of treating coronary disease during the postinfarction period.

Key words: matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, myocardial infarction, cardiac remodeling.

V.K. Husak Institute of Emergency and Restorative Surgery of Ukraine's NAMS (Donets'k)
M. Gorkyi National Medical University (Donets'k)

Рецензент – проф. О.С. Полянська

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 152-156

Надійшла до редакції 17.02.2012 року

© В.К. Гринь, О.І. Бассов, М.Т. Ватугін, А.С. Воробйов, 2012

УДК 615.214:616.89-008.45/48:616.853

А.В. Иванов, В.И. Опрышко

ОБОСНОВАНИЕ НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Днепропетровская государственная медицинская академия

Резюме. Одной из распространенных патологий мозга является эпилепсия – заболевание, приводящее к нарушению когнитивных функций. Рассмотрены вопросы применения ноотропов при воздействии антиконвульсантов на фоне повышенной судорожной готовнос-

ти мозга, а также их влияние на судорожную активность головного мозга при комбинированном применении с противосудорожными средствами.

Ключевые слова: антиконвульсанты, память, когнитивные нарушения.

Когнитивные расстройства представляют собой одну из основных проблем неврологии и психиатрии. Когнитивные нарушения и эпилепсия являются актуальной проблемой медицины сегодняшнего дня и в будущем. Это обусловлено их высокой распространенностью и значительными социальными последствиями – нарушением социального функционирования.

В течение, в основном, последнего десятилетия выявлена закономерная связь когнитивных расстройств развития с эпилепсией и эпилептической активностью в мозге. Эпилепсия встречается у 1-2 % населения. Достаточно широко наблюдаются эпилептиформные разряды в ЭЭГ у лиц, никогда не имевших эпилептических припадков [2]. Неконтролируемое распространение спонтанных эпилептических разрядов с каскадообразным вовлечением потенциально нормальных нейронов в патологическую активность вне припадков, ведет к невозможности выполнения ими нормальных функций, что проявляется всем спектром когнитивных расстройств [14].

Эпилепсия, как хроническая неврологическая патология, вызывает когнитивный и «эпилептический» дефицит, который может быть приобретенным, флюктуирующим, прогрессирующим, хроническим, деградирующим (развитие эпилептического слабоумия). Ключевым моментом эпилептического слабоумия является нарушение мышления. У больных развивается общая

замедленность, инертность психической деятельности, снижение познавательных способностей. В нарушении познавательной деятельности больных эпилепсией выделяют два механизма:

- снижение степени активности психической деятельности за счет уменьшения уровня ее энергообеспечения;
- качественные изменения интеллекта на фоне сохранения его уровневых характеристик, вызываемые, по-видимому, локализацией и латеризацией очагов пароксизмальной активности в головном мозге [5].

Предполагают, что мнестические, когнитивные, аффективные и поведенческие психические нарушения связаны с выраженностью патологической спайковой и медленноволновой активности в медиобазальных отделах височных долей, лимбической извилине, лобных отделах мозга. Кроме того, в эксперименте было показано, что после многократной эпилептиформной активности происходит повреждение гиппокампа и непосредственно связанных с ним структур мозга [1, 12]. Поэтому, отсроченное влияние судорожной активности на протекание информационных процессов в мозге может осуществляться как следствие таких повреждений, когда изменяются синаптические связи (возникновение эпилептической долговременной потенциации), меняются функциональные характеристики нервных сетей [11, 17].