

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ТИПЫ РЕАКЦИЙ ЦНС В ОТВЕТ НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ: НЕЙРОПЕПТИДЫ

Резюме. Представлены данные клинического, неврологического и электроэнцефалографического исследования у 58 пациентов в возрасте от 17 до 60 лет в течение 7 суток после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), получавших Цереброкурин®, и у 56 аналогичных пациентов, получавших церебролизин. Исследования проводили до введения Цереброкурина® или церебролизина и на фоне максимальной концентрации препаратов в плазме — через 30 минут после введения. С помощью метода интегрального количественного анализа целостного ЭЭГ-паттерна определялись коэффициенты, отражающие соотношения спектральных мощностей всех ЭЭГ-диапазонов. Реактивность мозга оценивалась по изменению абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов в ответ на введение нейротропного препарата. Установлено, что не существует значимых различий между реакциями ЦНС в ответ на введение препарата Цереброкурин® в суточной дозе 2 мл и препарата церебролизин в суточной дозе 50 мл у больных с ЧМТ или ОНМК. Выявлено, что в ответ на фармакологическое воздействие введение Цереброкурина® и церебролизина отмечалось снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттернов за счет функционального восстановления регулирующих систем мозга от стволового до коркового уровня.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, мозговой инсульт, количественная ЭЭГ, реактивность ЦНС, нейропротекция, Цереброкурин®.

Ишемия мозга, оказывая экстремальное воздействие на мозг, одновременно активизирует генетические программы клеточной гибели (апоптоз) и репарации, которые существуют параллельно, имеют общие биохимические звенья реализации, энергозависимы и находятся в антагонистических взаимоотношениях. В итоге развивается либо гибель клетки, либо реорганизация всех субклеточных систем, межклеточных взаимоотношений с переходом нейрона на иной уровень функционирования.

Современные данные о патофизиологии ишемического и травматического повреждения мозга свидетельствуют о патогенетическом единстве механизмов клеточного повреждения при любой острой церебральной недостаточности (ОЦН), что обусловлено обязательно возникающей тканевой ишемией [1].

Классическая идеология лечения ишемии мозга, представление о так называемой ишемической полутени (пенумбре), глутаматной эксайтотоксичности и т.д. предусматривает применение первичной и вторичной нейропротекции [2]. Причем первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых реакций глутамат-кальциевого каскада, свободнорадикальных механизмов, которая начинается с первых минут ишемии и продолжается в течение трех дней. Вторичная нейропротекция направлена на блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, восстановление нейротрофики и прерывание апоптоза. Вторичная нейропротекция может быть начата

через 6–12 часов после сосудистого инцидента и продолжается не менее 7 суток [2].

Однако клинические испытания, проверяющие множество потенциальных нейропротекторных веществ, дали отрицательные или разочаровывающие результаты [3–6]. Согласно метаанализу международных исследований нейропротекции, проведенному в США, выявлено два нейропротектора — церебролизин и цитиколин, которые соответствуют критериям доказательной медицины [7, 8].

Недостаточно эффективное лечение тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ), мозгового инсульта и глобальной ишемии мозга требует пересмотра стратегии нейропротекторной терапии [10]: «первичная» нейропротекция должна быть направлена в первую очередь на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции, функционального состояния нейроглии и ГЭБ, то есть на участки белого, а не серого вещества. А после этого осуществляется «вторичная» нейропротекция, влияющая в основном на нейроналит [10].

В связи с накопленными данными о роли воспаления в процессе вторичного повреждения мозговой ткани при ишемии мозга, травме и кровоизлиянии актуальным является вопрос о возможных путях фармакологической коррекции этой реакции. Начиная с первых дней заболевания, после формирования морфологических инфарктных изменений в веществе мозга, все большее значение приобретает репаративная терапия, направленная на улучшение пластич-

ности здоровой ткани, окружающей инфаркт мозга, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов [11].

Одной из универсальных составляющих патогенеза повреждения нервной ткани является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дифференциации нейронов с иницированием каскада патобиохимических процессов [4, 5]. Традиционно в ангионеврологии применяется ряд препаратов, влияющих на нейропластические, нейромедиаторные, нейропротективные, нейротрофические и интегративные процессы в мозге. Что же имеется в виду под этими терминами? Под нейропластичностью понимается процесс постоянной регенерации пораженного мозга, адаптирующий нервную систему к новым функциональным условиям. Под нейропротекцией — активизация метаболических процессов в головном мозге, противодействующих повреждающим факторам. Под нейротрофикой понимается процесс пролиферации, миграции, дифференциации нервных клеток [13].

«Вторичные» нейропротекторы, обладающие трофическими и модуляторными свойствами (нейропептиды), оказывают и регенераторно-репаративное действие, способствуя восстановлению нарушенных функций.

Н.Е. Иванова, В.С. Панунцев [11] указывают, что уровень трофического обеспечения вещества мозга влияет на механизмы некротических и репаративных процессов. Даже при сформировавшемся очаге ишемии высокий уровень трофического обеспечения способствует регрессированию неврологического дефицита [11].

Поэтому ключевым моментом в интенсивной терапии ишемии мозга, обусловленной как тяжелой ЧМТ, так и мозговым инсультом, является активация процессов репарации нервной ткани. Препараты, влияющие на процессы нейропластичности, занимают одно из ведущих мест в терапии ишемии головного мозга [12].

Ключевое значение в интенсивной терапии нейротрофических расстройств при острой церебральной недостаточности имеют нейропептиды [13]. Новым направлением в исследовании нейропептидов стало определение их роли в регуляции нейроаптоза, а также их влияния на экспрессию генов раннего реагирования. Существуют факты, демонстрирующие значимость нейропептидов и ростовых факторов в нормальной и патологической деятельности мозга, которые отражают организацию поливариантной системы химической регуляции, обеспечивающей как жизнеспособность и защиту нейронов от неблагоприятных влияний, так и программируемую гибель определенной части клеточной популяции в случае повреждения мозга. Открытие нейротрофических пептидных факторов побудило к формированию новой стратегии фармакотерапии — пептидергической, или нейротрофной, терапии нейродегенеративных патологий [13]. В настоящее время разработан ряд препаратов, успешно применяемых в терапии большого спектра неврологических расстройств. Наи-

большой успех здесь выпал на долю Цереброкурина[®], актовегина, кортексина, семакса, церебролизина, которые уже в течение последнего десятилетия успешно используются в интенсивной терапии неврологических заболеваний [14–17].

Одним из наиболее перспективных препаратов нейротрофического ряда является Цереброкурин[®], который содержит свободные аминокислоты, нейропептиды и низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов эмбрионов крупного рогатого скота. Механизм действия и точки приложения Цереброкурина[®] принципиально отличаются от других препаратов нейропептидной природы, в частности от церебролизина. Цереброкурин[®] содержит пептиды, несущие в себе программу анализа состояния и строительства ЦНС. Таким образом, конечный эффект различается из-за качественно отличного механизма действия [18].

Защитные эффекты Цереброкурина[®] на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами. В исследованиях, проведенных в последние годы, установлена способность Цереброкурина[®] повышать экспрессию гена — транспортера глюкозы (GLUT-1) через гематоэнцефалический барьер и, таким образом, увеличивать ее транспорт к головному мозгу в условиях экспериментальной ишемии [19].

Показано также, что нейротрофические свойства Цереброкурина[®] связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие ингибирования кальцийзависимых протеаз, в том числе кальпаина, и увеличения экспрессии микротубулярного кислого протеина-2 (MAP2). Наряду с этим Цереброкурин[®] увеличивает аффинность связывания нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) с его рецепторами. Влияние препарата на trk-B-рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию естественных факторов роста [13]. В экспериментальных исследованиях выявлена способность Цереброкурина[®] предотвращать гиперактивацию микроглии и снижать продукцию ИЛ-1 α и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидантного стресса в ишемизированной зоне мозга [13]. В настоящее время показано, что применение Цереброкурина[®] при острой церебральной ишемии способствует лучшему выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов [18, 19]. В ряде клинических исследований была показана высокая эффективность Цереброкурина[®] при различных патологиях ЦНС [20].

Цель исследования. Исследование эффективности применения Цереброкурина[®] у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза

Таблица 1. Результаты клиничко-неврологического и ЭЭГ-исследований у пациентов с ОНМК и тяжелой ЧМТ при поступлении в отделение

Группы	1-я	2-я	3-я	4-я
Генез ОЦН	ЧМТ	ОНМК	ЧМТ	ОНМК
Число исследуемых	30	28	29	27
ШКГ (баллы)	3–7	7–12	3–7	6–11
Тип ЭЭГ ¹	V	IV–V	V	IV–V
Группы ЭЭГ ²	16–20	15–19	16–20	16–19
Состояние сознания	Кома I–II	Глубокое оглушение — сопор — кома I	Кома I–II	Глубокое оглушение — сопор — кома I
Вводимый препарат	Цереброкурин®	Цереброкурин®	Церебролизин	Церебролизин

Примечания: ¹ — тип ЭЭГ по классификации Жирмунской — Лосева; ² — группа ЭЭГ по классификации Жирмунской — Лосева.

с помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на применение препарата. Сравнение нейрофизиологических эффектов двух нейропептидов: Цереброкурина® и церебролизина [23, 24].

Материал и методы исследования

Обследовано 58 пациентов (28 женщин и 30 мужчин в возрасте от 17 до 60 лет), которые с первых суток поступления в нейрореанимационное отделение ДОКТМО получали препарат Цереброкурин® в дополнение к стандартному протоколу лечения [5]. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа состояла из 30 пациентов, находящихся в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы, 2-я группа — из 28 больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Больным проводились ЭЭГ-исследования за 0,5 часа до и через 0,5 часа после внутримышечного введения Цереброкурина® в дозе 2 мл в сутки.

Обследовано 56 пациентов (28 женщин и 28 мужчин в возрасте от 17 до 60 лет), находившихся в нейрореанимационном отделении ДОКТМО в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (3-я группа — 29 пациентов) и с острым нарушением мозгового кровообращения (4-я группа — 27 больных). Больные получали препарат церебролизин в дополнение к стандартному протоколу лечения [5]. ЭЭГ-исследования проводились за 0,5 часа до введения и через 0,5 часа после внутривенного медленного введения 50 мл церебролизина. Группа больных, получавших церебролизин, была нами обследована ранее, и полученные результаты опубликованы в 2008 г. [23, 24].

В качестве контроля использовали результаты ЭЭГ-исследования 12 соматически и неврологически здоровых добровольцев (контрольная группа — КГ).

Оценивали клинические формы расстройств сознания, глубину коматозного состояния пациентов определяли с помощью шкалы комы Глазго (ШКГ) [12].

Регистрация биопотенциалов мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа

фирмы Medicor, персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением для хранения и обработки электроэнцефалограмм [12, 21].

Протокол записи ЭЭГ включал регистрацию биопотенциалов головного мозга пациентов в покое с последующей ахроматической ритмической фотостимуляцией на частотах 2, 5, 10 Гц. Изучались показатели межполушарной когерентности (МПКГ, %) и абсолютной спектральной мощности (АСМ, мкВ/√Гц) для δ - (1–4 Гц), θ - (5–7 Гц), α - (8–12 Гц), $\alpha 1$ - (9–11 Гц), $\beta 1$ - (13–20 Гц), $\beta 2$ - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна [21] с вычислением интегральных коэффициентов (ИК), позволяющих определить значимость отдельных частотных спектров ЭЭГ в формировании целостного паттерна ЭЭГ.

Реактивность мозга оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов с учетом особенностей МПКГ на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [22]. Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики с применением корреляционного анализа.

Анализ полученных результатов и их обсуждение

При поступлении в отделение выраженный неврологический дефицит (у пациентов с ОНМК: 6–12 баллов по шкале комы Глазго — глубокое оглушение — сопор — кома I; у больных с ЧМТ: 3–7 баллов по ШКГ — кома I–II) предопределял резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна. При визуальной оценке во всех четырех группах преобладали ЭЭГ-кривые IV–V типа по классификации Жирмунской — Лосева с преобладанием δ - и θ -активности [21] (табл. 1).

Были изучены типы реакции ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие — введение Цереброкурина® и церебролизина, что дало возможность количественно оценить увеличение или уменьшение дезорганизации ЭЭГ-паттерна и определить уровень нейрофизиологического воздействия препаратов на мозг (кора — подкорка, кора — кора).

При использовании классификации типов реакций ЦНС у пациентов 1, 2, 3 и 4-й групп были зафиксированы значимые изменения количественных и интегральных показателей ЭЭГ в ответ на фармакологическое воздействие Цереброкурина® и церебролизина (табл. 2).

Статистически значимых различий (критерий χ^2) по типу реакций ЦНС при сравнении 1-й и 3-й (ЧМТ), 2-й и 4-й (ОНМК) групп выявлено не было (табл. 2).

У пациентов четырех групп было зафиксировано небольшое количество реакций I типа — отсутствие достоверных изменений показателей абсолютной спектральной мощности и интегральных коэффициентов: от 3,3 % (1-я группа) до 7,4 % (4-я группа) (табл. 2). Подобные реакции были зарегистрированы чаще асимметрично, в правом полушарии.

Снижение уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна (табл. 2) чаще наблюдалось в 1-й (70 % всех изменений ЭЭГ) и 3-й (62,1 % всех изменений ЭЭГ) группах у пациентов с ЧМТ. Среди них преобладали реакции «перераспределения мощности» III 2б подгруппы (1-я группа — 30 %, 3-я группа — 25,9 %), для которых типичны «частотные перестройки» на электроэнцефалограмме — увеличение α -мощности за счет синхронной редукции высокочастотного бета-2- и «патологического» дельта-ритмов, с умеренным снижением значений 1-го ($(\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2)$) интегрального коэффициента (1-й ИК).

У пациентов с ОНМК снижение дезорганизации ЭЭГ-паттернов отмечалось только при реакциях II типа (51,8 % всех изменений ЭЭГ во 2-й группе и 59,2 % — в 4-й группе). Они характеризовались уменьшением ($p < 0,05$) суммарной мощности (СМ) за счет угнетения медленноволновых δ - и θ -ритмов, с умеренной редукцией α -активности, с тенденцией к снижению уровней 1-го ИК (II 2а подгруппа реакций

ЦНС). Или СМ уменьшалась за счет снижения АСМ всех частотных ЭЭГ-диапазонов с максимальным угнетением β_2 -активности, с отсутствием значимых изменений значений 1-го ИК (II 2б ПГ). Такие реакции ЦНС отражали превалирование восходящих активирующих подкорковых влияний [22].

Среди реакций, отражающих рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна, одинаково часто (7,1–13,8 %) встречались у исследуемых всех групп изменения II 1а подгруппы (табл. 2) с ростом суммарной мощности преимущественно за счет увеличения АСМ медленноволновых «патологических» дельта- и тета-диапазонов, с умеренной активацией α -ритма, с обязательным увеличением уровней 1-го ИК, что свидетельствует об ослаблении синхронизирующих регуляторных подкорковых влияний на кору [22]. Только у 5 пациентов с ОНМК в ответ на введение Цереброкурина® (3-я группа, 12,5 % всех ЭЭГ-изменений) в правой гемисфере или билатерально была зафиксирована «неблагоприятная» реакция ЦНС с ростом дезорганизации ЭЭГ-паттерна II 1б ПГ: с увеличением СМ за счет повышения АСМ дельта-, тета- и β_2 -активности при стабильности уровней 1-го ИК (табл. 2).

Реакции ЦНС с умеренной активацией медленных ритмов ЭЭГ за счет «перераспределения» мощности в пользу δ - и θ -диапазонов при угнетении α 1- (9–11 Гц) активности, с увеличением уровней 1-го ИК (III 1а ПГ) определялись только у пациентов 2-й (10,4 % всех ЭЭГ изменений) и 4-й групп (7,4 % всех ЭЭГ-изменений) — достаточно редко (табл. 2). Только у 3 пациентов с ОНМК в ответ на введение Цереброкурина® (3-я группа, 5,3 % всех ЭЭГ-изменений) только в правой гемисфере была выявлена «неблагоприятная» реакция ЦНС с ростом дезорганизации ЭЭГ-паттерна III 1б ПГ: реакция перераспределения мощности с синхронной активацией дельта- и бета-ритмов за счет угнетения всех частотных диапазонов

Таблица 2. Типы реакций ЦНС у пациентов с ОНМК и ЧМТ в ответ на введение Цереброкурина® и церебролизина

Варианты реакции ЦНС	ЧМТ, 1-я группа	ОНМК, 2-я группа	ЧМТ, 3-я группа	ОНМК, 4-я группа	Тактика применения
Препарат в суточной дозе	Цереброкурин® 2 мл/сут		Церебролизин 50 мл/сут		
Количество исследований	30	28	29	27	
N (число реакций ЦНС)	60 реакций	56 реакций	58 реакций	54 реакции	
Отсутствие изменений	I тип 2/60 (3,3 %)	I тип 3/56 (5,3 %)	I тип 4/58 (6,9 %)	I тип 4/54 (7,4 %)	Необходимость повышения дозы
Рост дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 1а 7/60 (11,7 %)	II 1а 4/56 (7,1 %) II 1б 7/56 (12,5 %)	II 1а 8/58 (13,8 %)	II 1а 5/54 (9,3 %)	Необходимость уменьшения дозы, отмена препарата
Умеренная активация медленных ритмов ЭЭГ		III 1а 6/56 (10,7 %) III 1б 3/56 (5,3 %)		III 1а 4/54 (7,4 %)	Необходимость подбора дозы
Снижение дезорганизации ЭЭГ-паттерна	II 2а 7/60 (11,7 %) II 2б 12/60 (20 %) III 2б 18/60 (30 %) III 3а 5/60 (8,3 %)	II 2а 13/56 (23,2 %) II 2б 16/56 (28,6 %)	II 2а 8/58 (13,8 %) II 2б 8/58 (13,8 %) III 2б 15/58 (25,9 %) III 3а 5/58 (8,6 %)	II 2а 18/54 (33,3 %) II 2б 14/54 (25,9 %)	Адекватная доза препарата
«Гипореактивные» изменения	III 3б 9/60 (15 %)	III 3б 4,56 (7,1 %)	III 3б 10/58 (17,2 %)	III 3б 9/54 (16,7 %)	Необходимость повышения дозы

Примечание: статистически значимые различия типов реакций в 1-й и 3-й, 2-й и 4-й группах (критерий χ^2).

α -активности при стабильности уровней 1-го ИК (табл. 2).

Так называемая «гипореактивная» реакция ЦНС III 36 ПГ [21, 22] с умеренным увеличением β_2 -мощности за счет редукции δ -ритма, с тенденцией к снижению 1-го ИК, свидетельствующая о необходимости увеличения дозы препарата, была зафиксирована во всех группах: в 1-й (15%), во 2-й (7,1%), в 3-й (17,2%) и в 4-й (16,7%) (табл. 2).

Параметры 1-го $((\delta + \theta + \beta_1)/(\alpha + \beta_2))$ ИК отражают соотношение нижележащих подкорковых — лимбико-гиппокампальных, диэнцефальных и стволовых неспецифических регуляторных систем и вышележащих — таламо-кортикальной системы, базальных отделов фронтальной коры и непосредственно корковых генераторов ЭЭГ-активности в формировании целостного ЭЭГ-паттерна. Увеличение уровней 1-го ИК свидетельствует о функциональном росте активности на ретикулостволовом и/или лимбико-гиппокампальном реципрокных уровнях неспецифических регуляторных систем головного мозга с формированием относительной недостаточности на уровне таламо-кортикальной системы взаимодействия с чрезмерным «растормживанием» коры.

Снижение значений данного коэффициента свидетельствует о повышении тонуса коры и относи-

тельном уменьшении восходящих стволовых, диэнцефальных и лимбических подкорковых влияний. Об универсальности 1-го интегрального коэффициента в оценке сбалансированности корково-подкорковых взаимодействий свидетельствует выраженность прямых корреляционных взаимосвязей между значениями данного ИК в проекциях базальных отделов фронтальной коры (Fp_1, Fp_2), одного из основных неспецифических регуляторов коркового тонуса, с уровнями в проекциях стволовых (O_1, O_2), среднелобных (C_3, C_4), лимбико-гиппокампальных (T_3, T_4) неспецифических регуляторных систем мозга у здоровых добровольцев, чьи электроэнцефалограммы укладываются в понятие «идеальная норма» ЭЭГ [21].

Реакции ЦНС, относящиеся к I и III 36 типам, свидетельствовали об отсутствии такого фармакологического эффекта Цереброкурина®, который возможно зарегистрировать с помощью методов количественной ЭЭГ. Большое количество высоких и средних прямых ранговых корреляционных связей (ПРКС) между показателями изменений (увеличения или уменьшения) уровней 1-го ИК были зарегистрированы при реакции ЦНС I типа. Обращают на себя внимание ПРКС между показателями изменений 1-го ИК в лобной и центральной областях в правой и левой гемисферах, что характеризует триггерную

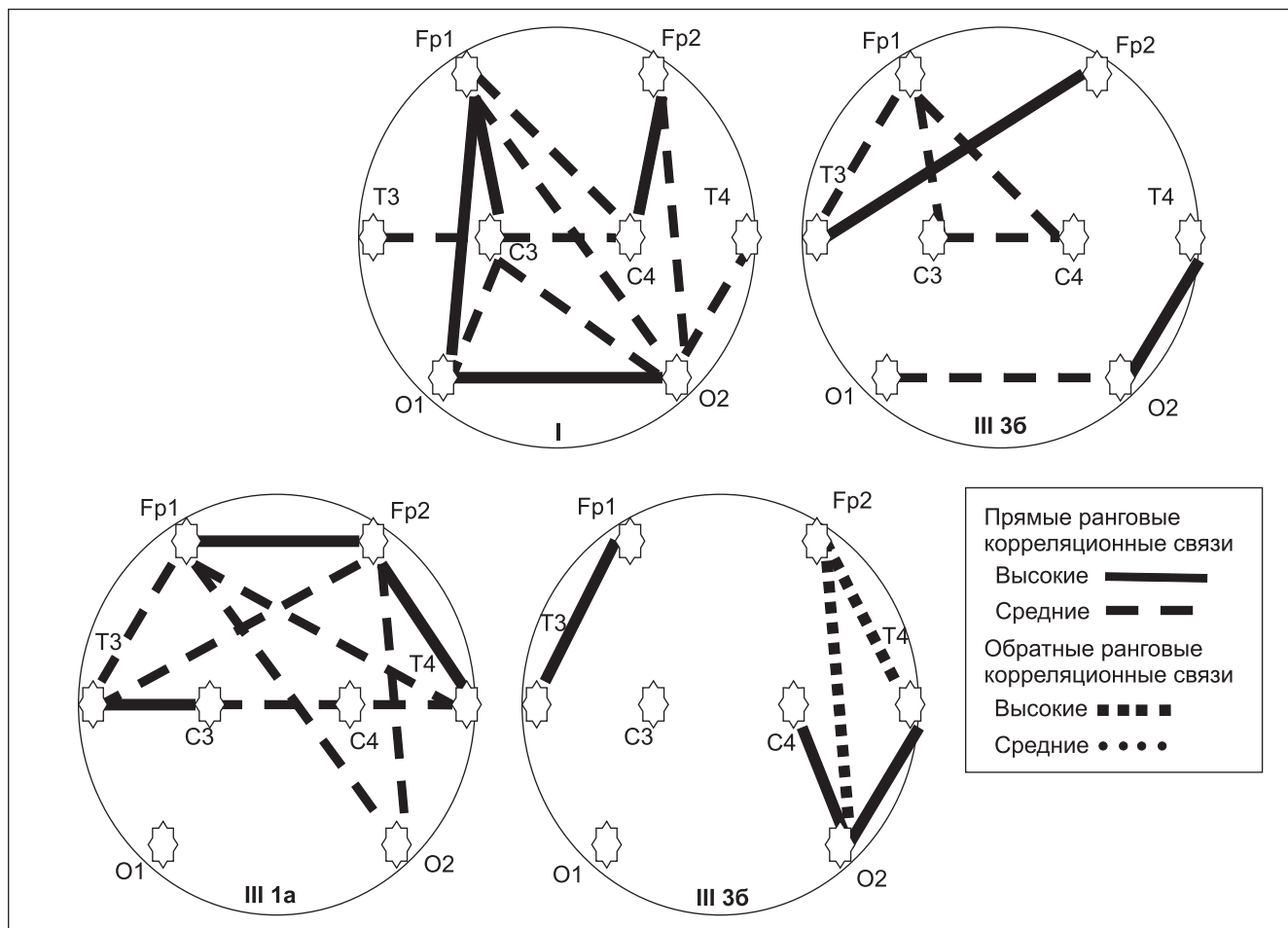


Рисунок 1. Прямые и обратные высокие и средние ранговые корреляционные связи между изменениями показателей 1-го коэффициента при реакциях ЦНС типа: I, III 36 («гипореактивная»), III 1a, III 1б

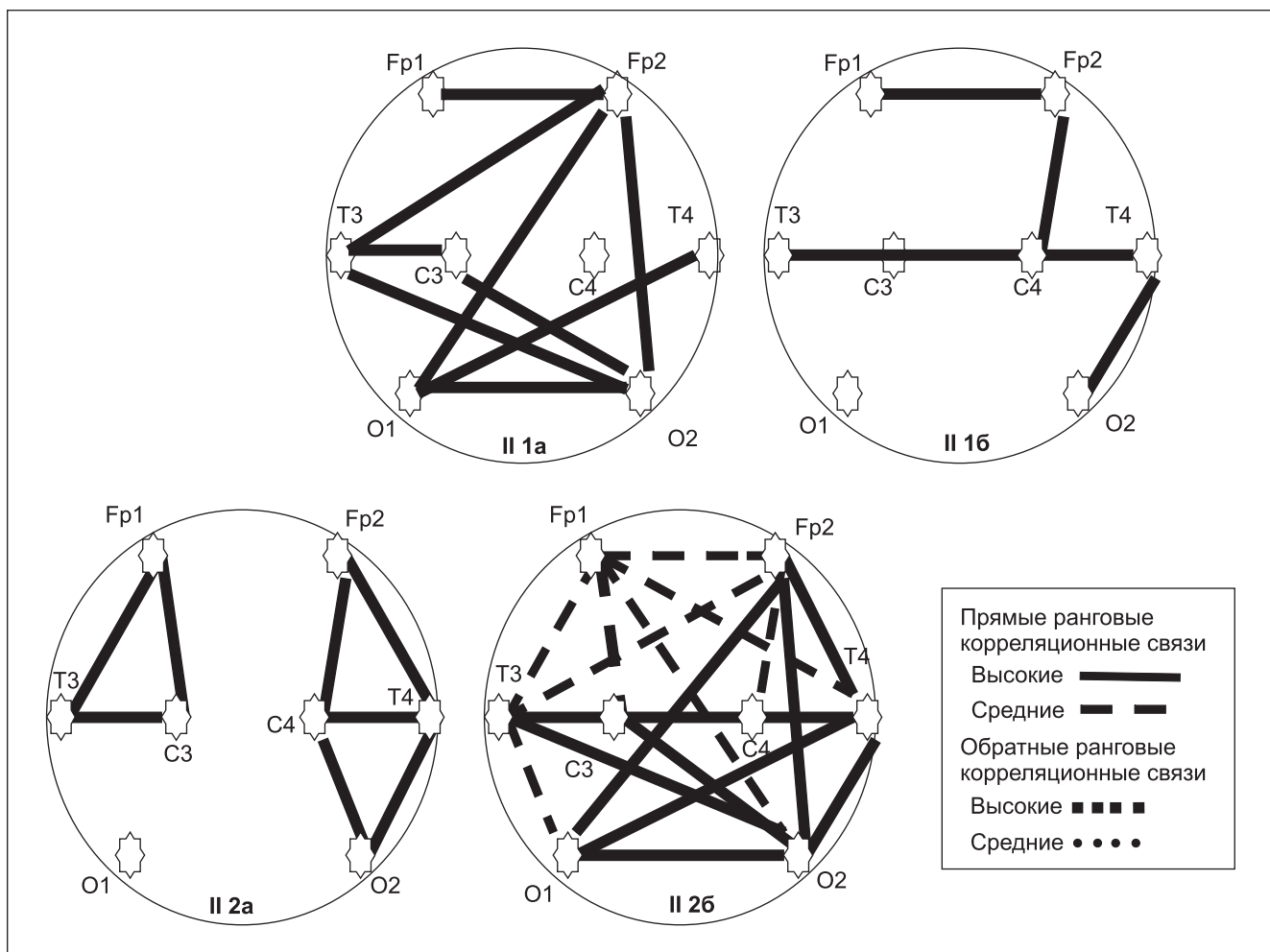


Рисунок 2. Прямые и обратные высокие и средние ранговые корреляционные связи между изменениями показателей 1-го коэффициента при реакциях ЦНС II 1а, II 1б, II 2а, II 2б типов

роль восстановления сочетанности активности височных и центральных отделов как доминирующего полушария, то есть как моторно-речевой зоны коры, так и контралатеральных областей недоминирующей гемисферы.

О реализации фармакологического эффекта Цереброкурина® на корковом уровне свидетельствовали так называемые реакции «перераспределения» ЭЭГ-мощности III типа (рис. 1). Реже высокие, чаще средние прямые ранговые корреляционные связи между показателями роста 1-го ИК (группа III 1а) в «передних» отделах коры были обусловлены умеренным ростом дезорганизации ЭЭГ-кривой за счет активации корковых генераторов, не типичных для нормального функционирования головного мозга, из-за гипофункции медиобазальных фронтальных регулирующих систем [13]. Ирритация коры, вызванная состоянием «гипофронтальности», была типичной для реакций группы III 1б. Возможно, формирование данной реакции было связано с чрезмерной активностью серотонинергической нейромедиаторной системы, морфологически доминирующей справа, проецирующейся в височно-центральных областях коры. Об этом свидетельствуют высокие ПРКС в проекциях C₄, T₄ и O₂ между показателями снижения уровней 1-го ИК и высокие

обратные ранговые корреляции (ОРКС) в проекциях Fp₂ и O₂, Fp₂ и T₄ между показателями разнонаправленных изменений уровней 1-го ИК (рис. 1).

Для «неблагоприятных» реакций ЦНС II 1а ПГ в ответ на введение Цереброкурина®, характеризующихся ростом дезорганизации ЭЭГ-паттерна и увеличением уровней 1-го ИК, были типичными высокие прямые ранговые корреляционные связи (высокие ПРКС) между показателями изменения (роста или тенденций к росту) 1-го ИК (рис. 2) в проекциях стволовых (O₁; O₂) и лимбико-гиппокампальных (T₃; T₄) регулирующих систем, стволовых (O₁; O₂) отделов и правополушарной фронтальной (Fp₂) областью, то есть «этажей» регуляторной системы головного мозга, в норме имеющих реципрокные отношения. Одновременная активность ретикулостволовых и лимбико-гиппокампальных систем приводит к дезинтеграции восходящих активирующих подкорковых влияний, «растормаживанию» коры, повышению возбудимости корковых генераторов ЭЭГ. Поэтому такая реакция ЦНС, зафиксированная на уровне хотя бы одного полушария после фармаковоздействия, является показанием к снижению дозы Цереброкурина®.

Выявленные только в ответ на введение Цереброкурина® у 5 пациентов с ОНМК реакции II 1б ПГ (рис. 2)

отражали особенности функционирования правой гемисферы и связанных с нею диэнцефальных подкорковых образований. Синхронность в росте или тенденциях к росту значений 1-го ИК в правой гемисфере в ответ на введение Цереброкурина® (высокие ПРКС в проекциях Fr₂ и C₄, C₄ и T₄, T₄ и O₂) свидетельствовала о снятии активирующих и регулирующих влияний диэнцефальных структур как на кору, так и на гиппокампадно-лимбическую и ретикулостволовую, преимущественно орального отдела ствола (среднего мозга) (высокие ПРКС в проекциях T₃ и T₄, Fr₁ и Fr₂) структуры мозга, с общей дезинтеграцией подкорковых влияний, «растормаживанием» коры.

Для реакций II 2а подгруппы, характеризующихся снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттерна, типичными были высокие ПРКС между показателями изменения 1-го ИК (рис. 2) в пределах одного полушария: справа — во всех исследуемых зонах, слева — в лобных, височных и центральных отделах. Такая синхронность в снижении или тенденциях к снижению значений 1-го ИМ в правой гемисфере в ответ на введение Цереброкурина® была обусловлена возрастанием уровня активности диэнцефально-правополушарных подкорково-корковых взаимодействий [13]. Данную «благоприятную» реакцию ЦНС, свидетельствующую об адекватности и эффективности вводимой дозы препарата, обеспечивала активация Цереброкурином® энергопродуцирующей и белоксинтезирующей функции нервных клеток с повышением активности синаптического аппарата нейронов диэнцефального уровня, таламо-гипоталамической области мозга.

Выводы

1. Установлено, что не существует значимых различий между реакциями ЦНС в ответ на введение препарата Цереброкурин® в суточной дозе 2 мл и препарата церебролизин в суточной дозе 50 мл у больных с ЧМТ или ОНМК.

2. Различные пути введения препаратов — внутримышечное для Цереброкурина® и внутривенное для церебролизина — не влияли на характер фармако-реакций ЦНС у больных с ЧМТ или ОНМК.

3. При введении нейропептидов — Цереброкурина® в суточной дозе 2 мл или церебролизина в суточной дозе 50 мл у пациентов с ОЦН различного генеза в первые трое суток после ЧМТ или ОНМК — преобладали благоприятные реакции ЦНС — более 50 % всех изменений ЭЭГ со снижением уровня дезорганизации ЭЭГ-паттернов за счет функционального восстановления регулирующих систем мозга от стволового до коркового уровня.

4. Максимальный ЭЭГ-эффект после применения Цереброкурина® и церебролизина был зафиксирован на том уровне регуляторных мозговых систем, который изначально отличался наиболее выраженной степенью дисфункции.

Список литературы

1. Bramlett H.M., Dietrich W.D. Патологическая физиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и раз-

личия // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4(5), 5(6). — С. 36-43.

2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.

3. Применение церебролизина при церебральном ишемическом инсульте: Метод. рекомендации / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В.И. Скворцовой. — М., 2006. — 25 с.

4. Вережанин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор литературы) // Журнал интенсивной терапии. — 2006. — № 3. — С. 4-28.

5. Черный В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н., Островая Т.В. Острая церебральная недостаточность. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2008. — 440 с.

6. Recommendations for Stroke Management: Update 2003. European Stroke Initiative (EUSI) // Cerebrovascular Diseases. — 2004. — 17 (Suppl. 2). — P. 1-46.

7. Зозуля В.П. та співавт. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу: Методичні рекомендації. — К., 2005. — 63 с.

8. Ladurner G. et al. The MCA Stroke Trial: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cerebrolysin in patients with ischaemic stroke Neuroprotection in ischaemic stroke: 26th International Stroke Conference AHA, 2001 // Stroke. — 2001. — № 32. — P. 323-347.

9. RI Choline Precursors in acute and subacute human Stroke: a meta-analysis / Abstracts of 27th International Stroke Conference, 2002.

10. Черный В.И., Островая Т.В., Андропова И.А., Городник Г.А. Современная стратегия церебропротекции: коррекция эндотелиальной дисфункции ГЭБ. Материалы V Национального конгрессу анестезиологів України, 8–12 вересня, м. Київ // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. — 2008. — № 20. — С. 358-360.

11. Дьяконов М.М., Скоромец А.А. Фармакология — практическому здравоохранению // Психофармакол., биол., наркол. — 2007. — Т. 7, спец. вып. — Ч. 1.

12. Черный В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А., Островая Т.В., Чернявский Р.И. Ишемия головного мозга в медицине критических состояний. Нейропротекция (патофизиология, терминология, характеристика препаратов): Методические рекомендации. — К., 2007. — 72 с.

13. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесников Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — 262 с.

14. Румянцева С.А., Беневоляская Н.Г. Некоторые вопросы антигипоксантами терапии посткритических неврологических расстройств // Актуальные вопросы неврологии. — 2006. — № 1. — С. 2-6.

15. Волошин П.В., Мищенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісник психоневрол. — 2002. — Т. 10. — Вип. 2(31). — С. 12-17.

16. Дамулин И.В. Применение церебролизина при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Русский неврологический журнал. — 2002. — Т. 10, № 25. — С. 1-7.

17. Черный В.И., Островая Т.В. Ишемия мозга и церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. — 2006. — № 10. — С. 16-21.

18. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Кузнецов В.Н. и др. Материалы экспериментальных и клинических испытаний препарата «Цереброкурин». — К., 1997. — 115 с.

19. Сергиенко А.Н. Применение препарата «Цереброкурин» при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки // Новости медицины и фармации. — 2001. — № 12(97). — С. 8.

20. Черный В.И., Черный Т.В., Андропова И.А., Городник Г.А., Беленичев И.Ф. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой

травми и мозгового инсульта // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2008. — № 6(22). — С. 76-85.

21. Острова Т.В., Черний В.И., Шевченко А.И. Алгоритм диагностики реактивности ЦНС методами штучного интеллекта. — Донецьк: ІПШІ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. — 180 с.

22. Островая Т.В., Черний В.И., Андропова И.А. Исследование реактивности ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие (тиоцетам) // *Международный неврологический журнал*. — 2007. — № 2(12). — С. 2-11.

Черний Т.В., Андропова І.А.

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ТА ТИПИ РЕАКЦІЙ ЦНС У ВІДПОВІДЬ НА ФАРМАКОЛОГІЧНУ ДІЮ: НЕЙРОПЕПТИДИ

Резюме. Наведені дані клінічного, неврологічного й електроенцефалографічного дослідження у 58 пацієнтів віком від 17 до 60 років протягом 7 діб після черепно-мозкової травми (ЧМТ) або гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), які отримували Цереброкурин®, і у 56 аналогічних пацієнтів, які отримували церебралізін. Дослідження проводили до введення Цереброкуруну® або церебралізіну і на фоні максимальної концентрації препаратів у плазмі — через 30 хвилин після введення. За допомогою методу інтегрального кількісного аналізу цілісного ЕЕГ-патерну визначалися коефіцієнти, що відображають співвідношення спектральних потужностей всіх ЕЕГ-діапазонів. Реактивність мозку оцінювалася за зміною абсолютної спектральної потужності та інтегральних коефіцієнтів у відповідь на введення нейротропного препарату. Встановлено, що не існує значущих відмінностей між реакціями ЦНС у відповідь на введення препарату Цереброкурун® у добовій дозі 2 мл та препарату церебралізін у добовій дозі 50 мл у хворих із ЧМТ або ГПМК. Виявлено, що у відповідь на фармакологічну дію введення Цереброкуруну® і церебралізіну відзначалося зниженням рівня дезорганізації ЕЕГ-патернів за рахунок функціонального відновлення регулюючих систем мозку від стовбурового до кіркового рівня.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, мозковий інсульт, кількісна ЕЕГ, реактивність ЦНС, нейропротекція, Цереброкурун®.

23. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А., Городник Г.А. Оценка эффективности применения церебрализина при острой церебральной недостаточности различного генеза // *Практична ангиологія*. — 2008. — № 2(13). — С. 54-61.

24. Островая Т.В., Черний В.И., Стафинова Е.А., Андропова И.А., Городник Г.А. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины: церебрализин // *Международный неврологический журнал*. — 2008. — № 3(19). — С. 58-65.

Отримано 15.02.10 □

Cherniy T.V., Andronova I.A.

Donetsk National Medical University named by M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

NEUROPHYSIOLOGICAL EFFECTS AND TYPES OF THE CNS REACTIONS IN REPLY TO PHARMACOLOGICAL INFLUENCE: NEUROPEPTIDES

Summary. There are presented the data of clinical, neurological and electroencephalographic research of 58 patients aged 17–60 years within 7 days after craniocerebral injury or acute cerebrovascular accident (Cerebrocurin® application), which were administered with Cerebrocurin®, and of 56 similar patients (Cerebrolysin application). Examinations were carried out before Cerebrocurin® or Cerebrolysin application and secondary to maximal plasma concentration — in 30 minutes after intake. Using the quantitative analysis of amplitude-integrated EEG patterns there were defined the coefficients reflected power spectrum ration of all EEG diapasons. Brain responsiveness was estimated by change of absolute spectral power and integral coefficients as answer in response to neurotropic drug. It was determined that there is no significant difference between the CNS reactions in reply to Cerebrocurin® intake in daily dose of 2 ml and Cerebrolysin in daily dose of 50 ml in patients with craniocerebral injury and acute cerebrovascular accident. It was revealed that in response to pharmacological intervention introduction of Cerebrocurin® and Cerebrolysin was marked by reduction of EEG patterns disorganization level due to functional recovery of the regulative brain systems from trunk one to the cortical level.

Key words: craniocerebral injury, cerebral stroke, quantitative EEG, responsiveness of CNS, neuroprotection, Cerebrocurin®.