

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 церебролизин в суточной дозе 50 мл и препарата Цереброкурин в суточной дозе 2 мл у больных с ЧМТ или ОНМК. Выявлено, что в ответ на фармакологическое воздействие (введение Цереброкурина и церебролизина) отмечалось снижение уровня дезорганизации ЭЭГ-паттернов за счет функционального восстановления регулирующих систем мозга от стволового до коркового уровня.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма и 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.

А 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 продолжится не менее 7 суток [2].

Однако клинические испытания, проверяющие множество потенциальных нейропротекторных веществ, дали отрицательные или разочаровывающие результаты [3–5]. Метаанализ международных исследований нейропротекции, проведенный в США, выявил два нейропротектора — церебролизин и цитиколин, которые соответствуют критериям доказательной медицины [6, 7].

Недостаточно эффективное лечение тяжелой ЧМТ, мозгового инсульта и глобальной ишемии мозга требует пересмотра стратегии нейропротекторной терапии [9]: 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 вещества, а не серого. А после этого осуществляется вторичная нейропротекция, влияющая в основном на нейронит [9].

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 пластичности здоровой ткани, окружающей инфаркт мозга, активацию образования полисинаптических связей, увеличение плотности рецепторов [10].

Одной из универсальных составляющих патогенеза повреждения нервной ткани является трофическая дисрегуляция, приводящая к биохимической и функциональной дифференциации нейронов с иницированием каскада патобиохимических процессов [3, 4]. Традиционно в ангионеврологии применяется ряд препаратов, влияющих на нейропластические, нейромедиаторные, нейропротекторные, 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 [11].

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

Н.Е. Иванова, В.С. Панунцев [10] 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 [10].

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.

Ключевое значение в интенсивной терапии нейротрофических расстройств при острой церебральной недостаточности имеют нейропептиды [11]. Новым направлением в исследовании нейропептидов стало определение их роли в регуляции нейроапоптоза, 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 [11]. В настоящее время разработан ряд препаратов, успешно применяемых в терапии большого спектра неврологических расстройств. Наибольший успех здесь выпал на долю Цереброкурина, актовегина, кортексина, семакса, церебролизина, которые уже в течение последнего десятка лет успешно используются в интенсивной терапии неврологических заболеваний [12–17].

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 [16].

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 [17].

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 с его рецепторами. Влияние препарата на trk-B рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию естественных факторов роста [11]. 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 [11]. В настоящее время показано, что применение Цереброкурина при острой церебральной ишемии способствует лучшему

выживанию нейронов в зоне ишемической полутени и торможению отсроченной гибели нейронов [16, 17]. В ряде клинических исследований была показана высокая эффективность Цереброкурина при различных патологиях ЦНС [18].

Цель исследования. Исследование эффективности применения Цереброкурина у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза 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 [19, 20].

Материал и методы исследования

Обследованы 58 пациентов (28 женщин и 30 мужчины 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 [4]. Больные были разделены на 2 группы. 1-я группа состояла из 30 пациентов в острейшем восстановительном периоде после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), 2-я группа — из 28 больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу (ОНМК). Больным проводились ЭЭГ-исследования за 0,5 часа до и через 0,5 часа после внутримышечного введения Цереброкурина в дозе 2 мл в сутки.

Обследованы 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 [4]. 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. [19, 20].

В качестве контрольной группы использовали результаты ЭЭГ-исследования 12 соматически и неврологически здоровых добровольцев.

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

Регистрация биоэлектрических потенциалов мозга осуществлялась с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medico, персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением для хранения и обработки электроэнцефалограмм.

Протокол записи ЭЭГ включал регистрацию биоэлектрических потенциалов 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/ $\sqrt{\text{Гц}}$) для δ - (1–4 Гц), θ - (5–7 Гц), α - (8–12 Гц), α_1 - (9–11 Гц), β_1 - (13–20 Гц), β_2 - (20–30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна 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. 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

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*	V	IV–V	V	IV–V
Группы ЭЭГ*	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: * — классификация Жирмунской — Лосева.

группах превалировали ЭЭГ-кривые IV–V типа по классификации Жирмунской — Лосева с преобладанием Δ- и θ-активности (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).

С помощью классификации типов реакций ЦНС у пациентов 1–4-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, 2-й и 4-й 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 26 подгруппы (ПГ) (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-ритма 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 β2-активности, с отсутствием значимых изменений значений 1-го ИК (II 26 ПГ). Такие реакции ЦНС отражали превалирование восходящих активирующих подкорковых влияний.

Из 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 дель-

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	56	58	54	
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

та- 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. Только у пяти 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 16 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 1a 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 троих 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 16 ПГ: реакция перераспределения мощности с синхронной активацией дельта- и бета-ритмов за счет угнетения всех частотных диапазонов α -активности при стабильности уровней 1-го ИК (табл. 2).

Так называемая гипореактивная реакция ЦНС III 36 подгруппы 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 — таламокортикальной 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 ретикуло-стволовом и/или лимбико-гиппокампальном реципрокных уровнях неспецифических регуляторных систем головного мозга с формированием относительной недостаточности на уровне таламокортикальной системы взаимодействия с чрезмерным «растормаживанием» коры.

Снижение значений данного коэффициента свидетельствует о повышении тонуса коры и относительном 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

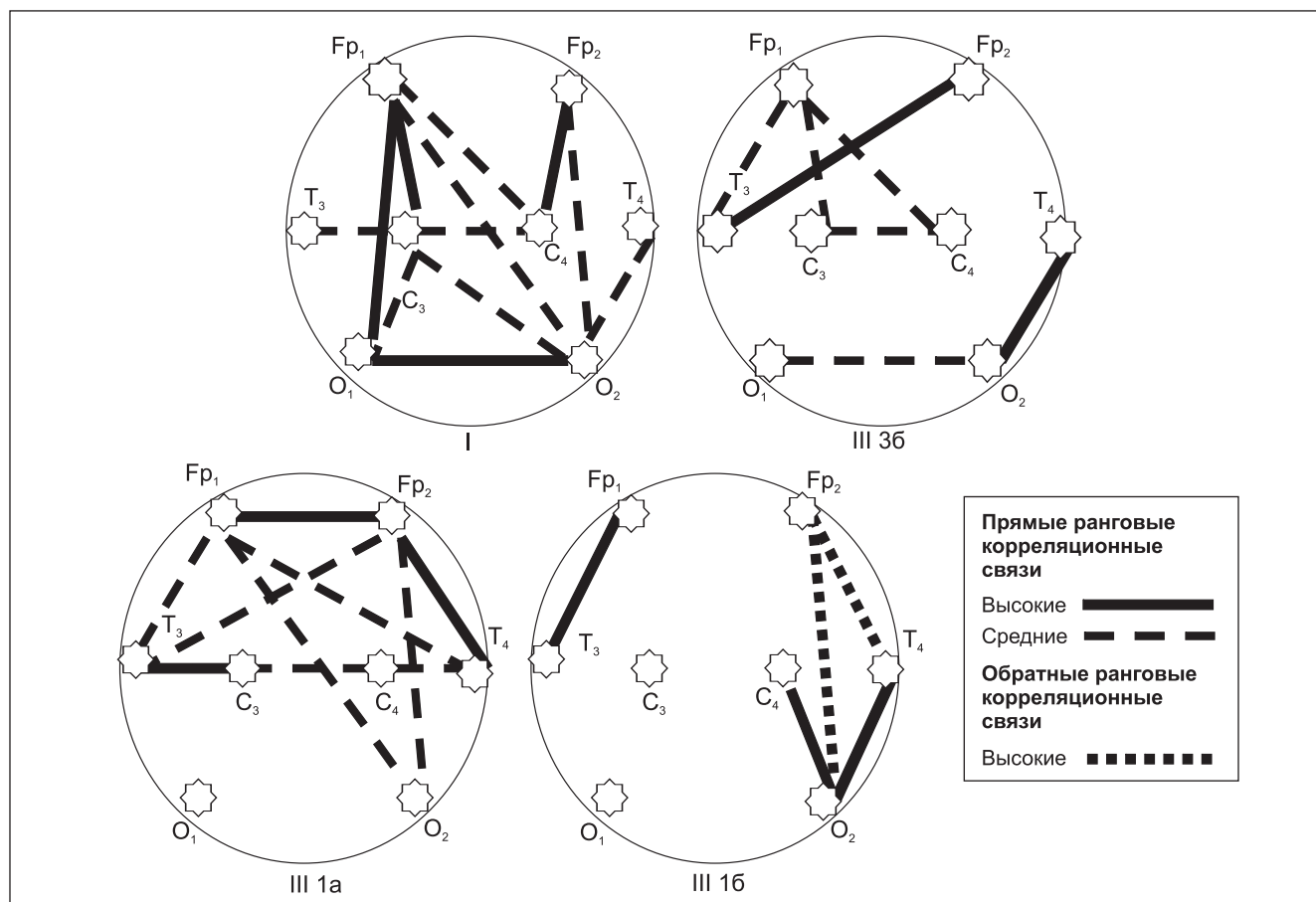


Рисунок 1. Прямые и обратные высокие и средние ранговые корреляционные связи между изменениями показателей 1-го коэффициента при реакциях ЦНС типа: I, III 36 (гипореактивная), III 1a, III 16

основных неспецифических регуляторов коркового тонуса, с уровнями в проекциях стволовых (O_1, O_2), среднемозговых (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.

Реакции ЦНС, относящиеся к I и III 3б 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 роль восстановления сочетанности активности височных и центральных отделов как доминирующего полушария, т.е. моторно-речевой зоны коры, так и контралатеральных областей не доминирующей 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 (подгруппа 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 [11]. Ирритация коры, вызванная состоянием гипофронтальности, была типичной для реакций подгруппы 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 C_4, T_4 и O_2 между показателями снижения уровней 1-го ИК и высокие обратные ранговые корреляции в проекциях Fp_2 и O_2, Fp_2 и T_4 между показателями разнонаправленных изменений уровней 1-го ИК (рис. 1).

Для неблагоприятных реакций ЦНС II 1а подгруппы 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 ($O_1; O_2$) и лимбико-

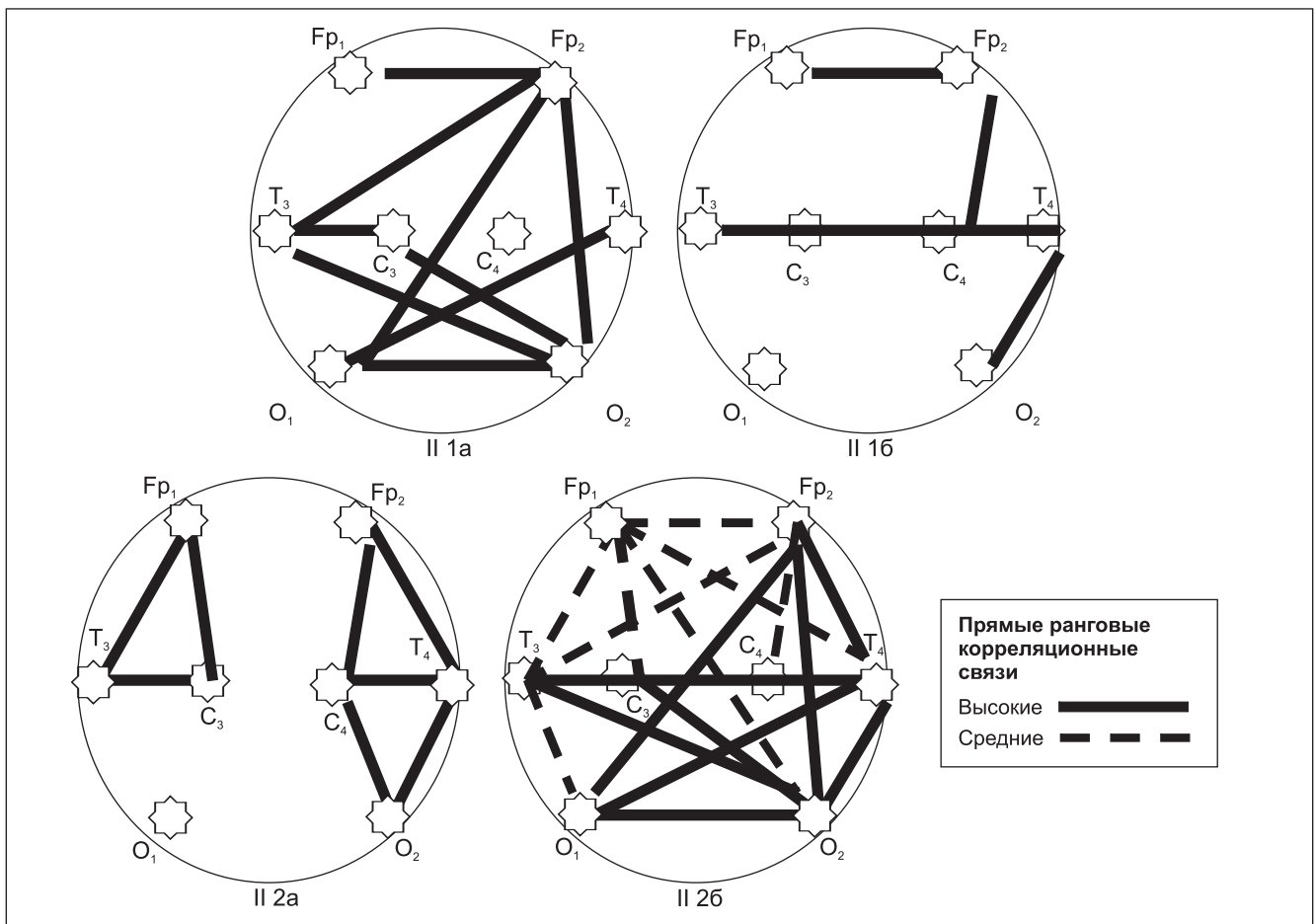


Рисунок 2. Прямые и обратные высокие и средние ранговые корреляционные связи между изменениями показателей 1-го коэффициента при реакциях ЦНС типа: II 1а, II 1б, II 2а, II 2б

гиппокампальных (T_3 ; T_4) регулирующих систем, стволовых (O_1 ; O_2) отделов и правополушарной фронтальной (Fr_2) областью, то есть «этажей» регуляторной системы головного мозга, в норме имеющих реципрокные отношения. Одновременная активность ретикуло-стволовых и лимбико-гиппокампальных систем приводит к дезинтеграции восходящих активирующих подкорковых влияний, «растормаживанию» коры, повышению возбудимости корковых генераторов ЭЭГ. Поэтому такая реакция ЦНС, зафиксированная хотя бы на уровне одного полушария после фармакодействия, является показанием к снижению дозы Цереброкурина.

Выявленные только в ответ на введение Цереброкурина у пяти пациентов с ОНМК реакции II 16 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 Fr_2 и C_4 , C_4 и T_4 , T_4 и O_2) свидетельствовала о снятии активирующих и регулирующих влияний диэнцефальных структур как на кору, так и на гиппокампально-лимбическую и ретикуло-стволовую системы, преимущественно орального отдела ствола (среднего мозга) (высокие ПРКС в проекциях T_3 и T_4 , Fr_1 и Fr_2), 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 [11]. 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, таламогипоталамической области мозга.

Выводы

1. Было 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 — внутримышечный для Цереброкурина и внутривенный для церебролизина — не влияли на характер фармакореакций 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 благопри-

ятные 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. Патолофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4(5). — С. 32–36; № 5(6). — С. 36–43.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. 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.
4. Черный В.И., Ельский В.Н., Горюнич Г.А., Колесников А.Н., Островая Т.В. Острая церебральная недостаточность. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2008. — 440 с.
5. Recommendations for Stroke Management: Update 2003. European Stroke Initiative (EUSI) // Cerebrovascular Diseases. — 2004. — 17 (Suppl. 2). — P. 1–46.
6. Зогуля В.П. та співавт. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу: Методичні рекомендації. — Київ, 2005. — 63 с.
7. 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: 26-th International Stroke Conference, АНА, 2001 // Stroke. — 2001. — № 32. — P. 323–347.
8. RI Choline Precursors in acute and subacute human Stroke: a meta-analysis. Abstracts of 27th International Stroke Conference, 2002.
9. Черный В.И., Островая Т.В., Андропова И.А., Горюнич Г.А. Современная стратегия церебропротекции: коррекция эндотелиальной дисфункции ГЭБ // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2008. — № 2-д. Матеріали V Національного конгресу анестезіологів України 8–12 вересня, м. Київ. — С. 358–360.
10. Дьяконов М.М., Скоромец А.А. // Психофармакол. и биол. наркология. — 2007. — Т. 7, Спецвып. Ч. 1: Мат-лы III съезда фармакологов России «Фармакология — практическому здравоохранению».
11. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесников и др. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — 262 с.
12. Румянцева С.А., Беневоляская Н.Г. Некоторые вопросы антигипоксантной терапии посткритических неврологических расстройств // Актуальные вопросы неврологии. — 2006. — № 1. — С. 2–6.
13. Волошин П.В., Міщенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісник психоневрол. — 2002. — Т. 10, вип. 2(31). — С. 12–17.
14. Дамулин И.В. Применение церебролизина при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Русский неврологический журнал. — 2002. — Т. 10, № 25. — С. 1–7.
15. Применение церебролизина при церебральном ишемическом инсульте: Методические рекомендации / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В.И. Скворцовой. — Москва, 2006. — 25с.
16. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Кузнецов В.Н. и др. Материалы экспериментальных и клинических испытаний препарата «Цереброкурин». — К., 1997. — 115 с.

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

18. Черний В.И., Черний Т.В., Андропова И.А., Городник Г.А., Беленчев И.Ф. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2008. — № 6(22). — С. 76-85.

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

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

Получено 14.03.10 □

Черний Т.В., Андропова І.А.
Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького, Україна

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

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

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

Cherniy T.V., Andronova I.A.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Ukraine

NEUROPHYSIOLOGIC EFFECTS AND CNS RESPONSIVENESS TO PHARMACOLOGICAL INFLUENCE: NEUROPEPTIDS

Summary. There are provided the results of clinical, neurological and electroencephalographic researches of 58 patients aged from 17 to 60 years during 7 days after a craniocerebral trauma (CCT) or acute stroke (AS) treated with Cerebrocurin and 56 similar patients treated with Cerebrolysin. Researches were performed baseline and at the plasma maximal concentration of preparations — in 30 minutes after introduction. By the method of integral quantitative analysis of integral EEG-pattern the coefficients reflecting the correlations of spectral powers of all EEG ranges were determined. The brain reactivity was estimated according to the change of absolute spectral power and integral coefficients after neurotropic agent application. There was found no difference in CNS responsiveness to introduction both Cerebrolysin 50 ml daily and Cerebrocurin 2 ml daily in patients with CCT and AS. It was determined that pharmacological effect (Cerebrocurin and Cerebrolysin use) was associated with decreased level of EEG patterns disorganization due to functional restoration of brain regulative systems from a brain stem to the cortical level.

Keywords: craniocerebral trauma and acute stroke, quantitative EEG, CNS responsiveness, neuroprotection, Cerebrocurin.