МЕДИЦИНА НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ®

УДК 616.831-005-036.11-08-039.35-059:615.27

ЧЕРНИЙ Т.В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ЭЭГ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НЕЙРОГЛИАЛЬНОМ УРОВНЕ

Резюме. *Представлены данные клинического, неврологического и ЭЭГ-исследования у 39 пациентов: 20 больных с тяжелой черепно-мозговой травмой и 19 больных с мозговым инсультом. С первых суток больные получали препарат сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина в дополнение к стандартному протоколу лечения.*

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, мозговой кровоток — методом допплерографии. Был проведен нейросетевой анализ электрической активности мозга человека при тяжелой черепно-мозговой травме и в острейшем периоде мозгового инсульта.

Установлено, что фармакологический ответ на введение препарата сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на ЭЭГ проявляется как неспецифическая реакция корково-подкоркового и коркового уровня. Были определены объективные критерии эффективности применения препарата сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина у пациентов с мозговым инсультом и черепно-мозговой травмой с помощью метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттернов и изучения реактивности мозга в ответ на фармакологическое воздействие.

Для оптимальной реализации эффектов сукцината 2-этил-6-метил-3-оксипиридина рекомендуется применять его в качестве первичного нейропротектора.

Ключевые слова: *острая церебральная недостаточность, нейроглия, количественная ЭЭГ, абсолютная и относительная спектральная мощность, сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина.*

Актуальность

Современную интенсивную терапию отличает возрастающая патофизиологическая обоснованность используемых лечебно-тактических подходов, однако состояние головного мозга, являющегося объектом постоянного внимания врача отделения интенсивной терапии при острой церебральной недостаточности (ОЦН), не имеет методологии оценки [1, 2].

Основными причинами ОЦН являются тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Недостаточно эффективное лечение тяжелой ЧМТ, мозгового инсульта и глобальной ишемии мозга потребовало пересмотра стратегии нейропротекторной терапии: первичная нейропротекция должна быть направлена в первую очередь на восстановление свойств нейроглии [3–5]. Вторичная нейропротекция, влияющая преимущественно на нейроциты, осуществляется только после начала проведения первичной нейропротективной терапии.

Взаимодействия между нейронами и нейроглией, в первую очередь астроцитарного ряда, играют ключевую роль в ходе развития головного мозга [6]. Доказана роль астроцитов как в нейрогенезе, так и в процессах регенерации во взрослом состоянии, особенно при повреждениях центральной нервной системы (ЦНС) [7]. В настоящее время астроциты рассматриваются как активный партнер нейронов, выпускающие ряд глиотрансмиттеров — веществ, модулирующих синаптическую передачу в пределах нейронных сетей (концепция трехпартидного синапса). Важнейшая роль глии в управлении микроциркуляцией обусловлена ее близкими связями как с нейронами, так и с сосудами головного мозга [8]. Изучение глиотрансмис-

© Черний Т.В., 2013
© «Медицина неотложных состояний», 2013
© Заславский А.Ю., 2013

сии важно для поиска новых фармакологических мишеней в мозге при различных заболеваниях [9].

Медленные биоэлектрические процессы мозга, регистрируемые с помощью электроэнцефалографа (ЭЭГ) частотой ниже 1 Гц, рассматриваются в литературе как результат деятельности нейроглиальной популяции, коррелят процессов метаболизма [10–13]. Указывается на связь биоэлектрических процессов этого класса (в первую очередь уровня постоянного потенциала) с церебральным энергетическим обменом [14]. Описаны особенности проявления медленных колебаний потенциала разной длительности в норме и при церебральной патологии [15].

В настоящее время актуальными являются поиски возможностей использования методов количественной ЭЭГ для оценки эффективности первичного нейропротективного воздействия на состояние нейроглии различных групп препаратов.

Препарат сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, структурного аналога витамина B_6 и янтарной кислоты (нейротропин), является антиоксидантом нового поколения. Он способен ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) при недостатке аденозинтрифосфата (АТФ), что важно для состояний со снижением перфузии ткани мозга. Так, 1 минута глобальной ишемии мозга сопровождается снижением содержания АТФ на 60 % от исходного [16]. Сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина также активирует эндогенную антиоксидантную систему супероксиддисмутазы и церулоплазмин, предупреждает снижение активности глутатионзависимых ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), в результате чего достоверно уменьшается активность процессов оксидантного стресса. Модулируя активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, GABA, ацетилхолинового) и усиливая их способность связывания с лигандами, препарат способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи [17–19]. Он обладает способностью усиливать компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий. Ряд исследователей связывает увеличение содержания АТФ с присутствием сукцината, являющегося субстратом окислительного фосфорилирования [20].

Установлено также, что нейропротекторный эффект сукцината 2-этил-6-метил-3-оксипиридина объясняется не только нейрометаболическим действием, но и циркуляторным цереброваскулярным эффектом (уменьшение вазоконстрикции интракраниальных сосудов, ликвидация асимметрии кровотока, рост скорости венозного оттока, симметричное снижение линейной и систолической скорости кровотока) [21].

Цель исследования. Исследование нейропротективного действия препарата сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза с помощью методов количественной ЭЭГ.

Материал и методы исследования

Было обследовано 39 пациентов с острой церебральной недостаточностью, обусловленной тяжелой черепно-мозговой травмой (ТЧМТ) и мозговым инсультом. Возраст больных — от 30 до 72 лет. С диагнозом «ТЧМТ» обследовали 20 больных (табл. 1). С диагнозом «мозговой инсульт» (МИ) исследовали 19 человек, из них 14 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), 5 больных — с геморрагическим инсультом (ГИ).

Регистрацию биопотенциалов мозга осуществляли с помощью нейрофизиологического комплекса, состоящего из 8-канального электроэнцефалографа фирмы Medicor, персонального компьютера IBM PC AT с аналогово-цифровым преобразователем и специальным программным обеспечением Brain mapping для хранения и обработки электроэнцефалограмм. Протокол записи ЭЭГ включал регистрацию биопотенциалов головного мозга пациентов в покое с последующей ахроматической ритмической фотостимуляцией на частотах 2, 5, 10, 20 Гц. Изучали показатели абсолютной мощности (АМ, мкВ/√Гц), относительной мощности (%) для δ- (1–4 Гц), θ- (5–7 Гц), α- (8–12 Гц), α1- (9–11 Гц), β1- (13–20 Гц), β2-частотных (20–30 Гц) диапазонов ЭЭГ. Для объективизации оценки ЭЭГ использован метод интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна (Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб інтегрального кількісного аналізу електричної активності головного мозку». Затвердженно 26 липня 2005 року. — 9648. — A61B5/0476. — Бюл. № 10) [22].

Реактивность ЦНС в ответ на фармакологическое воздействие оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие (Деклараційний патент на корисну модель «Спосіб визначення реактивності головного мозку». Затверджено 10 листопада 2005 року. — 12188. — A61B5/0476. — Бюл. № 1, 2006 р.) [23].

С первых суток поступления в нейрореанимационное отделение ДОКТМО больные получали препарат сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (нейротропин) в дополнение к стандартному протоколу лечения [2].

Больным проводились ЭЭГ-исследования за 0,5 часа до и через 0,5 часа после внутривенного капельного введения препарата сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина в дозе 50, 100 или 150 мг в

разведении на 200 мл физиологического раствора. Продолжительность лечения составляла 14 суток.

Параллельно проводили ультразвуковое допплерографическое исследование экстра- и интракраниальных сосудов, компьютерную томографию головного мозга и магнитно-резонансную томографию.

Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики [24].

Анализ полученных результатов и их обсуждение

При поступлении в отделение выраженный неврологический дефицит у пациентов с ОНМК — 8–12 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ), глубокое оглушение — сопор — кома I у больных с ЧМТ — 4–8 баллов по ШКГ, кома I–II — предопределял резкую дезорганизацию ЭЭГ-паттерна. При визуальной оценке в обеих группах преобладали ЭЭГ-кривые IV–V типа по классификации Жирмунской — Лосева с преобладанием δ- и θ-активности [13] (табл. 1).

Все исследуемые пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от исходного (первая ЭЭГ-запись) уровня абсолютной спектральной мощности (АСМ) ЭЭГ в диапазоне то 0 до 1 Гц в обеих гемисферах. Статистически значимых различий (критерий χ^2) по полу, возрасту, диагнозу, уровню неврологического дефицита, уровню дезорганизации ЭЭГ-паттерна ЦНС при сравнении 1-й и 2-й групп выявлено не было (табл. 1).

У каждого исследуемого пациента выделяли преимущественно пораженное полушарие (ППП) и контралатеральное полушарие (КЛП). По данным компьютерной томографии на стороне преимущественного поражения при мозговом инсульте были выявлены зоны ишемии (ИИ), кровоизлияния, внутримозговые и субдуральные гематомы (ГИ). При тяжелой ЧМТ на стороне поражения также были выявлены внутримозговые и субдуральные гематомы, участки размозжения.

Уровни абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности в диапазоне 0–1 Гц в ППП были значительно выше ($p < 0,05$) в 1-й группе, чем во 2-й, практически во всех исследуемых зонах коры больших полушарий: в проекциях лобных, височных (темпоральных), центральных и окципитальных (затылочных) ЭЭГ-отведений. Аналогичные тенденции сохранялись и в контралатеральной гемисфере.

Вычисляли индекс или относительную спектральную мощность данного диапазона (0–1 Гц) [23]. Значимых различий при сравнении данных в ППП и КЛП выявлено не было.

В ответ на введение препарата сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (нейротропин) было выявлено 3 варианта изменений (%) абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц: значимое снижение ($p < 0,05$) уровня (более чем на 15 %), значимый рост ($p < 0,05$) данного показателя (более чем на 15 %) и отсутствие значимых изменений ($p > 0,05$) АСМ в диапазоне до 1 Гц (колебания изменений от –15 до +15 %. У пациентов, отнесенных как к 1-й, так и ко 2-й группам исследования, не было выявлено значимых различий частоты встречаемости всех этих вариантов (табл. 2). Таким образом, особенности изменений абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц в ответ на применение нейротропина у пациентов с ОЦН различного генеза не зависели от исходного уровня АСМ до 1 Гц, отражающего степень активности нейроглии.

Нами был изучен дозозависимый эффект нейротропина.

Проведено исследование особенностей изменений (%) абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц и, соответственно, функциональной активности нейроглии

Таблица 1. Характеристики обследуемых пациентов с ОЦН различного генеза

Параметры	Показатели	Группы	
		1	2
Количество исследуемых		25	14
Пол	Женщины	15	8
	Мужчины	10	6
Возраст, лет		42 (26–70)	51 (38–72)
Нозологические единицы	ТЧМТ	12	8
	ОНМК, ИИ	11	3
	ОНМК, ГИ	2	3
Уровень неврологического дефицита	ШКГ	8 (7–13)	9 (7–14)
Уровень ЭЭГ-дезорганизации	По кл. ЖЛ	16 (14–17)	16 (15–18)

Примечания: ШКГ — шкала комы Глазго; кл. ЖЛ — классификация Жирмунской — Лосева; ТЧМТ — тяжелая ЧМТ; ОНМК, ИИ — острое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт; ОНМК, ГИ — острое нарушение мозгового кровообращения, геморрагический инсульт.

в ответ на введение нейротропина в различных разовых дозировках: 50, 100 и 150 мг (табл. 3).

Было выявлено три варианта изменений (%) абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц: группа 1 — снижение АСМ (12 исследований), группа 2 — рост АСМ (17 исследований), группа 3 — отсутствие изменений АСМ (10 исследований).

Мы выяснили, что после применения препарата в минимальной дозировке (50 мг) в ППП доминировал (χ^2, $p < 0,05$) 2-й вариант изменений АСМ — значимый рост абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц (табл. 3). В контралатеральной гемисфере преобладал 3-й вариант — отсутствие значимых изменений АСМ до 1 Гц.

После применения препарата в разовой дозе 100 мг в ППП доминировал 1-й вариант изменений (%) АСМ — значимое снижение абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности и 3-й вариант — отсутствие значимых изменений АСМ в диапазоне до 1 Гц (табл. 3). После введения препарата в разовой дозе 150 мг в ППП все 3 варианта изменений (%) АСМ встречались одинаково часто, значимых различий (критерий χ^2) не выявлено (табл. 3).

Были выявлены различия корреляционных связей между изменениями показателей АСМ в диапазоне до 1 Гц, связанные с дозировкой вводимого нейротропина. Так, если пациентам разово вводили 50 мг препарата, высокие прямые корреляционные связи ((ВПКС) — ранговая корреляция Спирмена (Ro)) были зафиксированы единичными только в контралатеральном полушарии.

В ППП процессы роста и снижения уровня данной АСМ, отражающие соответственно активацию или снижение активности астроцитов, преобладали в различных областях коры, между ними выявлены только низкие или средние прямые корреляционные связи.

При увеличении дозы препарата до 100 мг ВПКС также преобладали в контралатеральном полушарии, но были выявлены также ВПКС между снижением уровня АСМ в диапазоне до 1 Гц в зоне преимущественного поражения и в КЛП (в лобно-височной или окципитальной областях).

При введении максимальной дозы препарата (150 мг) ВПКС изменений АСМ в диапазоне до 1 Гц преобладали в преимущественно пораженном полушарии и высоко коррелировали с аналогичными изменениями в соответствующих

Таблица 2. Варианты изменений (%) абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц в преимущественно пораженном полушарии головного мозга после ведения нейротропина

Группы	1			2			Сравнение вариантов в группах (критерий χ^2)
Изменения	Кол-во	D (угловое преобразование Фишера)	Me (± 95%)	Кол-во	D (угловое преобразование Фишера)	Me (± 95%)	
Рост	13	$32,8 \le D \le 70,9$	83,4 (49,1–186,2)*	6	$19,1 \le D \le 68,6$	65,4 (12,2–253,1)*	p = 0,832
Снижение	8	$15,5 \le D \le 51,2$	–19,9 (–51,6–(–17))*	4	$8,8 \le D \le 54,0$	–18,4 (–28,4–(–7,6))*	p = 0,891
Отсутствие изменений	4	$4,6 \le D \le 32,6$	–7,1 (–11–(–3,2))*	4	$8,8 \le D \le 54,0$	12,1 (2,2–(–4,6))*	p = 0,604
Всего	25	100	40,9 (–17–65,8)	14	100	38,8 (–18,4–253,1)	p = 0,898

Примечания: D — доверительный интервал на уровне значимости p = 0,05; * — достоверность различий вариантов изменений ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц (W-критерий Вилкоксона, W-W, p < 0,01; критерий Крускала — Уоллиса, p < 0,01) в одной группе исследуемых.

Таблица 3. Частота встречаемости вариантов изменений (%) АСМ ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц в ППП головного мозга в ответ на введение различных доз сукцината 2-этил-6-метил-3-оксипиридина

Группы изменений/ разовая доза препарата	Число исследований	Группа 1 — снижение АСМ		Группа 2 — рост АСМ		Группа 3 — отсутствие изменений АСМ	
		Число	D	Число	D	Число	D
50 мг	12	4*	$10,7 \le D \le 61,2$	8*	$24,5 \le D \le 70,2$	0*	$0,0 \le D \le 17,4$
100 мг	15	6*	$23,2 \le D \le 76,8$	3*	$3,8 \le D \le 38,7$	6*	$29,7 \le D \le 86,6$
150 мг	12	2	$1,9 \le D \le 41,8$	6	$15,1 \le D \le 58,8$	4	$7,1 \le D \le 60,3$
Всего	39	12	100	17	100	10	100

Примечания: АСМ — абсолютная спектральная мощность ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц; D — доверительный интервал на уровне значимости p = 0,05; * — сравнение 3 групп вариантов изменений, критерий хи-квадрат (χ^2), достоверность различия на уровне значимости p < 0,05.

областях КЛП. Следует отметить возрастающую плотность корреляционных связей процессов активации/деактивации АСМ в диапазоне до 1 Гц в лобно-височных отделах ППП с изменениями практически во всех исследуемых областях коры больших полушарий.

Доказано, что реактивный астроцит защищает зону пенумбры, в которой уже в первые часы после инцидента (ОНМК или ЧМТ) наблюдается умеренный ацидоз и увеличение уровня калия, что нарушает функцию нейронов и приводит их к гибели. Активные астроциты благодаря мембранному каналу аквапорина-4, который локализуется на ножках астроцитов [25], удаляют избыток ионов калия из внеклеточной среды, ограничивая, таким образом, деполяризацию нейронов [26]. Кроме того, глиоциты делятся своим избыточным АТФ с нейронами [27] и, при необходимости, способны к миграции — их число то увеличивается, то уменьшается вокруг нейрона [28]. Именно эти процессы активации астроцитарной системы в зоне обратимого поражения тканей головного мозга (пенумбры) были зафиксированы нами в ППП в ответ на введение минимальной разовой дозы препарата сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (нейротропина) и проявились в виде «мозаичного» роста уровня АСМ в диапазоне до 1 Гц. В контралатеральном полушарии данные процессы при введении препарата в дозе 50 мг зафиксированы не были. В условиях выраженной гипоксии, а значит, и энергодефицита в острейшем периоде ОНМК или ТЧМТ способность нейротропина снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата и активировать энергосинтезирующие функции митохондрий [16] используется в нейроглии наиболее пострадавшей области — в зоне преимущественного поражения ЦНС.

Доказана высокая корреляция уровня метаболизма в ЦНС с мембранными потенциалами именно глиальных клеток [10–13]. Глия ведет себя подобно калиевому электроду: меняет свой потенциал в зависимости от концентрации калия во внешней среде. Энергоемкий (АТФ-зависимый) процесс удаления избытка ионов калия из внеклеточной среды, который обеспечивается астроцитами, также возможен благодаря действию нейротропина. Существует еще один путь активации обратимо измененных нейронов в зоне пенумбры: астроглия образует функциональный синцитий, который позволяет передавать возбуждение экстранейронально между несвязанными синапсами посредством волнообразного повышения концентрации иона кальция [29].

Синтез АТФ и активный гликолиз в нейроглии [30, 31] в этом случае также обеспечивает нейротропин [3, 9], применяемый в более высокой разовой дозе — 100 мг. Необходимо подчеркнуть, что препарат сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина вводят внутривенно, медленно, капельно, в разведении на 200 мл физиологического раствора. Высокая потребность в энергии в зоне пенумбры удовлетворяется уже после введения половины этой дозы (50 мг). Затем при введении последующих 50 мг сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина используется для энергообеспечения других, менее пострадавших зон головного мозга, в том числе для восстановления функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и микроциркуляции. Одной из важнейших функций астроглиоцитов является способность контролировать проницаемость гематоэнцефалического барьера, что связано с их влиянием на динамику плотных контактов [32].

Не менее важной целью в этот период является активация нейронов в зоне поражения. Именно увеличение энергетических затрат нейронов в области их повышенной активности приводит к увеличению скорости локального кровотока в этой зоне (нейроваскулярное сцепление, neurovascular coupling) [33]. Нормализация локального кровотока не только в зоне преимущественного поражения, но и в более отдаленных областях ЦНС, обеспеченная последовательным воздействием нейротропина сначала на нейроглиальном, затем на нейрональном и васкулярном уровнях, была зафиксирована нами после введения препарата в разовой дозе 100 мг. Она проявлялась преимущественным снижением АСМ в диапазоне до 1 Гц, что свидетельствовало об уменьшении напряженности метаболических процессов в нейроглии.

Увеличение разовой дозы нейротропина до 150 мг вызывало, по данным настоящего исследования, разнонаправленные изменения метаболической активности нейроглии: от резкого снижения до значительного роста АСМ в диапазоне до 1 Гц. Но большое число и значительная напряженность ВПКС между уровнями изменения АСМ в диапазоне до 1 Гц в обоих — преимущественно пораженном и контралатеральном — полушариях свидетельствовали о генерализации и синхронизации изменений активности нейроглии. Это вызвано, вероятно, астроцитарным синтезом трофических факторов, глиотрансмиттеров [34], экспрессией рецепторов для многих медиаторов, пептидов, гормонов и цитокинов, поставкой резидентных иммунокомпетентных клеток мозга и модулированием синаптической передачи, так как астроциты являются составной частью синапса. Кроме обеспечения энергетической составляющей данных процессов в глии, нейроне и ГЭБ, нейротропин способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи [3, 17].

Выводы

1. При ОЦН различного генеза (мозговой инсульт и тяжелая ЧМТ) показатель абсолютной спектральной мощности ЭЭГ в диапазоне

то 0 до 1 Гц характеризует уровень метаболической активности нейроглии. С помощью методов количественной ЭЭГ возможно определение эффективности влияния различных разовых доз препарата сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (нейротропина) на уровень функционирования (активации) нейроглии у данной категории пациентов.

2. Варианты изменений абсолютной спектральной мощности ЭЭГ-активности в диапазоне до 1 Гц в ответ на применение сукцината 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (нейротропин) у пациентов с ОЦН различного генеза не зависели от исходного уровня активности нейроглии и были обусловлены количеством вводимого препарата — дозозависимый нейроглиальный эффект.

3. Применение сукцината 2-этил-6-метил-3-оксипиридина у пациентов с ОЦН различного генеза даже в минимальных дозировках (разовая доза 50 мг) активирует нейроглиальные структуры в зоне максимального поражения ЦНС, в более высоких дозах (разовая доза 100 мг и более) обеспечивает восстановление локального кровотока, активацию ГЭБ, глиальный синтез трофических факторов, глиотрансмиттеров и модулирование синаптической передачи.

Список литературы

1. Белкин А.А., Зислин Б.Д., Аврамченко А.А., Алашеев А.М., Бельский Д.В., Громов В.С., Доманский Д.С., Инюшкин С.Н., Почепко Д.В., Рудник Е.Н., Солдатов Е.Н. Синдром острой церебральной недостаточности как концепция нейрореаниматологии // Анестезиология и реаниматология. — 2008. — № 2. — С. 2-8.

2. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н. Острая церебральная недостаточность. — Донецк: ООО «ИПП «Промінь», 2007. — 514 с.

3. Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Кузьмина Ю.В., Силина Е.В. Рациональная фармакокоррекция поражений мозга при острой и хронической ишемии // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12, № 9. — С. 21-29.

4. Черний Т.В. Концепция патогенетической нейропротекции пораженного мозга // Питання експериментальної та клінічної медицини. Зб. статей. — Донецьк, 2011. — Т. 1, вип. 15. — С. 137-143.

5. Румянцева С.А., Федин А.И., Афанасьев В.В., Елисеев Е.В., Мартынов М.Ю., Силина Е.В., Голузова Ю.Н. Алгоритмы терапии острого инсульта // Неврология. — М.: РГМУ им. Н.И. Пирогова, 2010. — 328 (тематический номер).

6. Семченко В.В., Хижняк А.С. Ультраструктурные изменения органелл астроцитов коры большого мозга собаки в постишемическом периоде (морфометрический анализ) // Морфология. — 2001. — Т. 119, № 2. — С. 15-9.

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

8. Nedergaard M., Ransom B., Goldman S.A. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain // Trends Neurosci. — 2003 Oct. — 26(10). — 523-30.

9. Halassa M.M., Fellin T., Haydon P.G. The tripartite synapse: roles for gliotransmission in health and disease // Trends Mol. Med. — 2007. — 13(2). — 4-63.

10. Ройтбак А.И. К вопросу о природе коркового торможения // ЖВНД им. И.П. Павлова. — 1963. — Т. 13, вып. 5. — С. 859-869.

11. Аладжалова Н.А. Психофизиологические аспекты сверхмедленной ритмической активности головного мозга. — М.: Наука, 1979. — 214 с.

12. Koehler R.C., Gebremedhin D., Harder D.R. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation // J. Appl. Physiol. — 2006. — 100. — 307-317.

13. Haydon P.G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // Physiol. Rev. — 2006. — 86. — 1009-1031.

14. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. — М., 2003. — 287 с.

15. Шарова Е.В. Современные возможности ЭЭГ в анализе функциональных нарушений при тяжелых повреждениях головного мозга // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. — 2009. — Т. 5, № 1–2. — С. 49-58.

16. Targeting ischemic penumbra: part I — from pathophysiology to therapeutic strategy / Shimin L., Levine S.R., Winn H.R. // J. Exp. Stroke Transl. Med. — 2010. — № 3(1). — P. 47-55.

17. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Ю.М. Колесник, Т.В. Островая и др. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — 262 с.

18. Островая Т.В., Черний В.И., Городник Г.А., Андронова И.А. Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных с ишемическим инсультом // Міжнародний неврологічний журнал. — 2005. — № 4. — С. 51-56.

19. Воронина Т.А. Мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. — К., 2004. — 16 с.

20. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2000. — 328 с.

21. Черний В.И., Андронова И.А., Черний Т.В., Городник Г.А. Стратегия двухэтапной нейропротекции при черепно-мозговой травме и церебральном ишемическом инсульте // Медицина неотложных состояний. — 2012. — № 7. — С. 26-29.

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

23. Острова Т.В., Черній В.І., Шевченко А.І. Алгоритм діагностики реактивності ЦНС методами штучного інтелекту. — Д.: ІПШІ МОНУ і НАНУ «Наука і освіта», 2004. — 180 с.

24. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst. — Д.: Папакица Е.К., 2006. — 214 с.

25. Simard M., Arcuino G., Takano T., Liu Q.S., Nedergaard M. Signaling at the gliovascular interface // J. Neurosci. — 2003. — 23. — 9254-9262.

26. Giaume C., Kirchhoff F., Matute C., Reichenbach A., Verkhratsky A. Glia: the fulcrum of brain diseases // Cell Death Differ. — 2007 Jul. — 14(7). — 1324-35.

27. Чайлахян Л.М., Свиридова-Чайлахян Т.А. Клеточная инженерия // Наука в России. — 2001. — № 2. — 10-15.

28. Kogan A.B., Feldman G.L., Gusatinsky V.B., Fedorenko G.M., Buricov A.A., Verbitsky E.V., Kondrateva L., Chigrinov I.A. Levels of cytochemical, neuronal and sistematic reseach in the neurobiology of sleep / 1 Intern. Symposiym «Neurobiology of sleep». — Tbilisi, 1988. — P. 373-390.

29. Schipke C.G., Kettenmann H. Astrocyte responses to neuronal activity // Glia. — 2004 Aug 15. — 47(3). — 226-32.

30. Ye Z.C., Wyeth M.S., Baltan-Tekkok S., Ransom B.R. Functional hemichannels in astrocytes: a novel mechanism of glutamate release // J. Neurosci. — 2003. — 23. — 3588-3596.

31. Pellerin L., Magistretti P.J. Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons // Neuroscientist. — 2004. — 10. — 53-62.

32. Colgan O.C., Ferguson G., Collins N.T., Murphy R.P., Meade G., Cahill P.A., Cummins P.M. Regulation of bovine brain microvascular endothelial tight junction assembly and barrier function by laminar shear stress // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2007 Jun. — 292(6). — H3190-7.

33. Sándor P. Nervous control of the cerebrovascular system: doubts and facts // Neurochem. Int. — 1999 Sep. — 35(3). — 237-59.

34. Xie Y.F. The updated advancements in synaptic plasticity mediated by glial cells / Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. — 2007 Apr. — 38(2). — 111-5.

Получено 23.04.13 ▯

Черній Т.В.
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького
Донецьке обласне клінічне територіальне медичне об´єднання

ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДІВ КІЛЬКІСНОЇ ЕЕГ ДЛЯ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОГО ВПЛИВУ НА НЕЙРОГЛІАЛЬНОМУ РІВНІ

Резюме. Наведені дані клінічного, неврологічного й ЕЕГ-дослідження у 39 пацієнтів: 20 хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою та 19 хворих із мозковим інсультом. З перших діб хворі одержували препарат сукцинат 2-етил-6-метил-3-оксипіридину на додаток до стандартного протоколу лікування.

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, мозковий кровотік — методом допплерографії. Був проведений нейросітковий аналіз електричної активності мозку людини при тяжкій черепно-мозковій травмі і в найгострішому періоді мозкового інсульту.

Встановлено, що фармакологічна відповідь на введення препарату сукцинат 2-етил-6-метил-3-оксипіридину на ЕЕГ виявляється як неспецифічна реакція корково-підкіркового і кіркового рівня. Були визначені об'єктивні критерії ефективності застосування препарату сукцинат 2-етил-6-метил-3-оксипіридину в пацієнтів із мозковим інсультом і черепно-мозковою травмою за допомогою методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-патернів і вивчення реактивності мозку у відповідь на фармакологічну дію.

Для оптимальної реалізації ефектів сукцината 2-етил-6-метил-3-оксипіридину рекомендується застосовувати його в якості первинного нейропротектора.

Ключові слова: гостра церебральна недостатність, нейроглія, кількісна ЕЕГ, абсолютна та відносна спектральна потужність, сукцинат 2-етил-6-метил-3-оксипіридину.

Cherniy T.V.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky
Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, Ukraine

USE OF QUANTITATIVE EEG METHODS FOR ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF NEUROPROTECTIVE IMPACT ON NEUROGLIAL LEVEL

Summary. Introduction. Modern intensive care pathophysiological features increasing the validity of used medical and tactical approaches, but the state of the brain, is the subject of constant attention of medical intensive care in acute cerebral insufficiency does not have a methodology for assessing. Studying glial transmission is important to research new pharmacological targets in the brain in various diseases. Slow-bioelectric processes in the brain frequency below 1 Hz are considered in the literature as a result of neuroglial populations correlate metabolic processes. Urgent is the search for possibilities of using methods of quantitative EEG to assess the effectiveness of the primary neuroprotective effects on the state of glial different groups of drugs. 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, a structural analogue of vitamin B_6 and succinic acid (neurotrophin) is a new generation of antioxidant.

The Objective of the Study. To study the effects of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in patients with acute cerebral insufficiency of various origins using methods of quantitative EEG.

Material and Methods. We examined 39 patients aged 30 to 72 years with acute cerebral insufficiency caused by severe traumatic brain injury (20 patients), and cerebral stroke (19 patients). Among them — 14 patients with ischemic stroke, 5 patients — with hemorrhagic stroke. EEG investigations were conducted 0.5 hours before and 0.5 hours after intravenous drip injection of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, 50, 100 or 150 mg per 200 ml of diluted saline. The treatment duration was 14 days. We studied the performance of absolute power (AM, mV/√ Hz) frequency bands of the standard EEG. Additional parameters examined absolute spectral power in the range from 0 to 1 Hz. In response to 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (neurotrophin) showed 3 types of change (%), the absolute spectral power of the EEG activity in the range of 1 Hz. Type 1 — a significant reduction ($p < 0.05$) (more than 15 %), type 2 — a significant increase ($p < 0.05$) (more than 15 %) and type 3 — no significant changes ($p > 0.05$), the absolute spectral power in the range 1 Hz to (changes from variations (–15 % to +15 %)). After treatment at the minimum doses (50 mg) type 2 changes dominated (χ^2, $p < 0.05$), after treatment at a dose of 100 mg type 1 changes dominated (χ^2, $p < 0.05$). After administration of the drug at a dose of 150 mg 3 types of the same changes occurred frequently (criterion χ^2 — significant differences were found).

Conclusions. 1. When acute cerebral insufficiency various origins (cerebral stroke and brain injury) index of absolute EEG spectral power in the range of 0 to a 1 Hz characterizes the level of metabolic activity of glia. With the use of quantitative EEG is possible to determine the effectiveness of the effect of different single doses of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (neurotrophin) to the level of functioning (activation) glia. 2. Dining changes the absolute spectral power of the EEG activity in the range of 1 Hz in response to the application of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (neurotrophin) patients with acute cerebral insufficiency various origins not depend on the initial level of activity of the neuroglia and were caused many administered drug — neuroglial dose-dependent effect. 3. Application of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in patients with acute cerebral insufficiency various origins (cerebral stroke and brain injury) even in minimal doses (50 mg single dose) activates neuroglial structure in the zone of maximum CNS, at higher doses (single dose of 100 mg or more) provides restoration of local blood flow, activation of the blood-brain barrier, glial synthesis of trophic factors gliotransmitters and modulating synaptic transmission.

Key words: cerebral stroke, traumatic brain injury, integral quantitative EEG analysis, ultrasound dopplerography, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate.