

УДК 616.831-001-072

DOI: 10.22141/2224-0713.5.83.2016.78470



ЧЕРНИЙ В.И.^{1,2}, АНДРОНОВА И.А.², ГОРОДНИК Г.А.², НАЗАРЕНКО К.В.², ЧЕРНИЙ Т.В.¹
¹Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина
²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Лиман, Украина

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЭГ-ПРЕДИКТОРОВ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ И НЕЙРОГЛИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ, ОСОБЕННОСТЕЙ ПЕРЕСТРОЙКИ МЕЖЦЕНТРАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЧМТ

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение влияния Цитофлавина на перестройку межцентральных отношений мозга, изменения нейромедиаторной и нейроглиальной активности у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ). **Материал и методы исследования.** Исследование проводилось в 2011–2014 годах в ДОКТМО на базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. Горького. Обследовано 60 пациентов с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма». Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль», которое проводится в группе пациентов с тяжелой ЧМТ. Уровень нарушения сознания при поступлении в стационар от 4 до 8 баллов по шкале комы Глазго, возраст от 20 до 70 лет. 1-я группа состояла из 30 пациентов, получавших терапию по стандартному протоколу. 2-я группа — из 30 больных, получавших, кроме терапии по протоколу, препарат Цитофлавин с первых суток после получения травмы в виде инфузионного раствора 5 мл в 100 мл физиологического раствора 1 раз в сутки (в 1-й группе — плацебо) внутривенно медленно капельно в течение 7 суток. Исследовали электрическую активность мозга у больных с тяжелой ЧМТ методами количественной электроэнцефалографии с помощью интегрального количественного анализа, внутри- и межполушарной когерентности исследуемых частотных диапазонов. **Результаты и обсуждение.** На первом этапе исследования падение уровней межполушарной когерентности, выявленное в обеих группах больных с тяжелой ЧМТ, с выраженной синхронизацией биопотенциалов неокортекса справа (усиление внутрислошарной когерентности затылочной коры с центральными и фронтальными участками (C_4-O_2 и Fp_2-T_4)) отражало крайнюю напря-

Адрес для переписки с авторами:
Черний Владимир Ильич
E-mail: vicerecordnmu@yandex.ru

© Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В.,
Черний Т.В., 2016
© «Международный неврологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

женность гомеостаза ЦНС и доминирование неспецифической аварийной адаптации с признаками срыва адаптационных возможностей. У больных с тяжелой ЧМТ установлены нейрофизиологические ЭЭГ-предикторы феномена функционального разобщения полушарий: существенное ослабление межполушарного взаимодействия в альфа-частотном диапазоне ЭЭГ во всех симметричных отделах мозга — Fr_1 - Fr_2 , T_3 - T_4 , C_3 - C_4 , O_1 - O_2 отведениях, что отражает тормозное состояние коры. Проявлением феномена разобщения связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга является выраженное снижение уровней межполушарной когерентности в симметричных лобных отведениях (Fr_1 - Fr_2), центральных (C_3 - C_4) и затылочных отделах (O_1 - O_2) в диапазонах тета-, альфа1-, альфаS-, бета1-, бета2-волн, что свидетельствует о дисфункции регуляторных систем медиобазальных отделов фронтальной коры и о падении напряженности в системах диэнцефального уровня. На первом этапе исследования в обеих группах больных с тяжелой ЧМТ установлено исходное снижение активности всех изучаемых нейромедиаторных систем практически во всех исследуемых отделах коры, что отражает глубокое истощение стресс-реализующих и стресс-лимитирующих реакций ЦНС. У больных с тяжелой ЧМТ, получавших Цитофлавин, предикторами трансформации стресс-реакции из периода аварийной адаптации в период долгосрочной адаптации является увеличение значения когерентности в альфа-диапазоне ЭЭГ-частот в центральной коре (C_3 - C_4), проекционной зоне неспецифического таламуса, восстановление активности верхнестволовых структур мозга и лимбической системы (усиление межполушарных диагональных когерентных связей (C_3 - O_2 , C_4 - O_1) фоновой ЭЭГ в альфа-диапазоне). У больных с тяжелой ЧМТ интенсивная терапия с применением Цитофлавина на протяжении недели восстанавливала нейромедиаторный баланс, поэтапно модулируя активность адренергической, серотонинергической и дофаминергической, холинергической нейромедиаторных систем, когда стресс-реализующие реакции в процессе восстановления функций ЦНС сменялись стресслимитирующими реакциями, более соответствующими необходимому уровню гомеостаза. **Выводы.** Применение Цитофлавина обеспечивало энергетическую составляющую адекватных стрессреализующих и стресслимитирующих процессов при тяжелой ЧМТ, их поэтапного включения в восстановление гомеостаза ЦНС. В группе пациентов с тяжелой ЧМТ, получавших дополнительно к стандартному протоколу лечения Цитофлавин, значимо возрастал шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по шкале комы Глазго ($OR \pm 95\% ДИ = 0,22 (0,054-0,914)$), значимо снижался риск смерти ($(RR) \pm 95\% ДИ = 3 (1,09-8,2)$) уже к 3-м суткам терапии.

Ключевые слова: травматическая болезнь головного мозга, спектрально-когерентный анализ ЭЭГ, Цитофлавин.

Степень тяжести и прогноз течения черепно-мозговой травмы (ЧМТ) определяются первичным фактором (воздействием травмирующего агента на головной мозг) и вторичными повреждающими факторами, ведущим из которых является гипоксия [1–3]. Непосредственно после травмы обнаруживается усиление обменных процессов в нервной ткани, некоординированный выброс нейромедиаторов с истощением катехоламинергических нейромедиаторных систем и активацией серотонинергической и ГАМК-ергической систем [2]. Дисрегуляция регуляторных нейромедиаторных систем приводит к нарушениям регуляторных систем мозга как органа (эпифиз, ретикулярная формация, супрахиазмальные ядра и др.), что сопровождается нарушением энергетического метаболизма нервной ткани с развитием разобщения окислительного фосфорилирования, переходом на анаэробное дыхание и снижением соотношения АТФ/АДФ, истощением ресурсов нервной ткани. Наиболее быстрым альтернативным путем коррекции тканевой гипоксии является сукцинатоксидазное окисление, которое достигается через повышение активности сукцинатдегидрогеназы и улучшение проникновения экзогенного сукцината в митохондрии клетки [4, 5].

Антигипоксанты и антиоксиданты являются энергокорректорами метаболизма, которые выпол-

няют задачи коррекции функций дыхательной цепи и других метаболических процессов, поставляющих энергетические субстраты [6, 7].

В последние годы для профилактики и лечения гипоксии мозга стал применяться комбинированный антигипоксант Цитофлавин — комплексный цитопротектор, состоящий из двух метаболитов (янтарная кислота, рибоксин) и двух коферментов витаминов (рибофлавина мононуклеотид — витамин B_2 , никотинамид — витамин РР). Препарат обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты, снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии [8].

В условиях гипоксии действие янтарной кислоты реализуется в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) и окислительном фосфорилировании, она ускоряет оборот дикарбоновой части ЦТК (сукцинат — фумарат — малат) и снижает концентрацию лактата, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, воссоздания протонного градиента на их мембранах, повышает антиоксидантную функцию системы глутатиона [9].

Существует большое количество работ по применению Цитофлавина как энергопротектора при мозговом инсульте и ЧМТ [10–14].

По мнению В.В. Афанасьева [8, 9], Цитофлавин выполняет роль неконкурентного антагониста НМДА-рецепторов, усиливает функцию тропных систем головного мозга, стимулирует гликолиз, растормаживая его на выходе, и далее обеспечивает протекание взаимосвязанных метаболических реакций в ЦТК, поставляя НАД⁺, ФАД и сукцинат, способствуя утилизации последнего в дикарбоновой части цикла Кребса.

В биофармацевтических исследованиях [15, 16] установлено, что Цитофлавин улучшает окислительный метаболизм в условиях ишемии, препятствуя резкому снижению уровня АТФ, стимулирует активность аденилатциклазы, что позволяет осуществлять анаэробный метаболизм глюкозы без образования лактата. Препарат активизирует внутриклеточный синтез нуклеиновых кислот, сохраняя аппарат рибосом, ферментативные процессы цикла Кребса, способствует утилизации глюкозы, синтезу и внутриклеточному накоплению аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов; обладает антигипоксическими свойствами, улучшает оксигенацию крови, ограничивает зону ишемического повреждения и стимулирует репаративные процессы [16].

Целью настоящего исследования было изучение влияния Цитофлавина на перестройку межцентральных отношений мозга, изменения нейромедиаторной и нейроглиальной активности у пациентов с тяжелой ЧМТ.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2011–2014 годах в ДОКТМО на базе кафедры анестезиологии и интенсивной терапии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. Горького. Всего в ис-

следовании принимали участие 60 пациентов с диагнозом «тяжелая черепно-мозговая травма» (табл. 1). Дизайн исследования: открытое проспективное исследование по типу «случай-контроль», которое проводилось в группе пациентов с тяжелой ЧМТ.

Критериями включения в исследование являлись: пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой; уровень нарушения сознания при поступлении в стационар от 4 до 8 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ); возраст от 20 до 70 лет; согласие родственников пациента на участие в исследовании.

К критериям исключения относились: пациенты с количеством баллов по шкале комы Глазго меньше 4 и больше 8; наличие двустороннего фиксированного мидриаза; среднее артериальное давление при поступлении менее 90 мм рт.ст.; SaO₂ при поступлении менее 93 %; известная гиперчувствительность к препарату Цитофлавин; наличие сопутствующих некомпенсированных заболеваний или острых состояний, способных существенно повлиять на результаты исследования; участие в любом другом клиническом испытании.

Обследовано 60 пациентов (26 женщин и 34 мужчины в возрасте от 20 до 70 лет), которые с первых суток поступления в нейрореанимационное отделение ДОКТМО получали препарат Цитофлавин либо плацебо в дополнение к стандартному протоколу лечения [17].

1-я группа состояла из 30 пациентов, получавших терапию по стандартному протоколу [17]. Стандартная терапия включала: гемодинамическую поддержку (Triple H Therapy), респираторную поддержку, обязательным являлось правило 4 катетеров и стабилизация шейного отдела позвоночника, использовали противосудорожную терапию, нормализовали температуру тела, поддерживали нормогликемию (инфузия инсулина). Проводили профилактику трофических расстройств, развития стрессовых язв в желудочно-

Таблица 1. Характеристики групп пациентов с тяжелой ЧМТ

Характеристика пациентов	1-я группа	2-я группа	Всего	Критерий χ^2
Данные	Кол-во; Ме% (\pm ДИ 95%)%	Кол-во; Ме% (\pm ДИ 95%)%	Кол-во; Ме% (\pm ДИ 95%)%	
Кол-во человек в группе	30; 100	30; 100	60; 100	
Мужчины	18 60 (42,2–76,5)*	16 53,3 (35,6–70,6)*	34 56,7 (44–68,9)*	P = 0,574
Женщины	12 40,0 (23,5–57,8)*	14 46,7 (29,4–64,4)*	26 43,3 (31,1–56)*	P = 0,574
Возраст, годы Ме (\pm 95% ДИ)	42 (22–56)	48 (20–57)	45 (21–58)	P = 0,425
Умерло	12 40,0 (23,5–57,8)*,2	4 13,3 (3,7–27,6)*,1	16 26,7 (16,3–38,7)*	P = 0,041

Примечания: * — определение доверительного интервала долей (ДИ 95%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуилло — Ляха — Гурьянова для множественного сравнения долей; ^{1,2} — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в группах 1, 2 по критерию Крускала — Уоллиса.

кишечном тракте, гнойно-септических осложнений, защиту глаз. Обязательными были аналгоседация, дегидратационная терапия, антиоксидантная терапия, парентеральное и энтеральное питание.

2-я группа — 30 больных, получавших, кроме терапии по протоколу, препарат Цитофлавин. Препарат применяли с первых суток после получения травмы в виде инфузионного раствора: 5 мл в 100 мл физиологического раствора внутривенно 1 раз в сутки (в 1-й группе — плацебо). Общая длительность лечения составляла 7–10 суток.

Оценивали клинические формы расстройств сознания, соматический и неврологический статус, глубину коматозного состояния пациентов с помощью шкалы комы Глазго [17]. Проводилась компьютерная томография (КТ) головного мозга.

Обследование пациентов проводили в специально оборудованном реанимационном зале (лаборатория по исследованию функции мозга). Исследовали электрическую активность мозга (ЭЭГ с топографическим картированием). Спектральный анализ биосигналов производили синхронно в ЭЭГ-отведениях с помощью математического аппарата быстрого преобразования Фурье. Наложение ЭЭГ-электродов — согласно международной системе «10–20» [18]. В качестве аппаратной составляющей диагностического комплекса применяется компьютерный цифровой энцефалограф Nihon Kohden EEG-1200. Схема коммутации 8-канальная, монополярная, с общими ушными референтными электродами. Чувствительность ЭЭГ-каналов 10 мкВ. Фоновая запись ЭЭГ длилась 300 секунд. Предобработка биосигналов включала в себя процесс программной фильтрации, разрешение метода составляло 0,1 Гц. Спектр нативного ЭЭГ-сигнала раскладывался на составляющие диапазоны: дельта — 0,5–3,9 Гц, тета — 4–7,9 Гц, альфа-S — 8–12,9 Гц, альфа-1 — 9,5–11 Гц, бета-1 — 13–20 Гц, бета-2 — 20,5–35 Гц. Оценка количественных показателей ЭЭГ выполнялась с помощью интегрального количественного анализа, внутри- и межполушарной когерентности исследуемых частотных диапазонов [19, 20]. Для исследования различных медиаторных систем ЦНС изучали т.н. узкие диапазоны, отражающие их активность [21, 23, 32]. Медленные биоэлектрические процессы мозга с частотой ниже 1 Гц отражают активность нейроглиальной популяции, церебральный энергетический обмен, процессы мозгового метаболизма. Полоса частоты ЭЭГ 6–7,5 Гц связана с холинергической системой, диапазон 5–6 Гц — с серотонинергической системой, диапазон 4–5 Гц — с адренергической системой, диапазон 11–12 Гц — с активацией дофаминергической системы, диапазон 24–25 Гц (бета-2) — с серотонинергической системой [21–23].

Реактивность мозга оценивалась по изменению абсолютной спектр-мощности и интегральных коэффициентов на основании классификации типов реакций ЦНС на фармакологическое воздействие [10, 14].

Все исследования проводили: при поступлении в отделение (1-й этап исследования), на 3-и — 5-е

сутки (2-й этап исследования), на 7–10-е сутки (3-й этап исследования).

В качестве контрольной группы (КГ) использовали результаты исследований ЭЭГ у 18 соматически и неврологически здоровых добровольцев. Все полученные данные обрабатывались с использованием методов математической статистики с применением корреляционного анализа [24].

Анализ полученных результатов и их обсуждение

При поступлении в нейрохирургическое отделение интенсивной терапии (ИТ) уровень нарушения сознания у 11 (36,7 %) пациентов в 1-й группе и 12 (40 %) больных во 2-й группе зафиксирован на уровне 4–5 баллов по ШКГ, что соответствовало коме 2. У 12 (40 %) пациентов в 1-й группе и 12 (40 %) больных во 2-й группе зафиксирован на уровне 6–7 баллов по ШКГ, что соответствовало коме 1. У 7 (26,7 %) пациентов в 1-й группе и 6 (16,7 %) больных во 2-й группе неврологический дефицит зафиксирован на уровне 8–10 баллов по ШКГ, что соответствовало сопору (табл. 2). При сравнении групп 1 и 2 (критерий χ^2 , критерий Вилкоксона — Уитни — Манна (W-W), ранговый критерий Крускала — Уоллиса (кКУ), $p > 0,05$) было выявлено, что различия уровней нарушения сознания по ШКГ не являлись статистически значимыми в первые сутки — I этап исследования ($p > 0,05$) (табл. 2). Уже на 3-и — 5-е сутки — II этап исследования — во второй группе количество пациентов с сопором, что соответствовало 8–10 баллам по ШКГ, количество пациентов с оглушением, что соответствовало 11 и более баллам по ШКГ, было значимо выше (χ^2 , кКУ $p \leq 0,05$), чем в 1-й группе. При вычислении показателя отношения шансов (OR — odds ratio) [24] выявлено, что шансы восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ к 3-м суткам терапии у пациентов в 1-й и 2-й группах исследования имеют значимые различия (OR \pm 95% ДИ = 0,22 (0,054–0,914) при стандартной ошибке отношения шансов $S = 0,72$). Этот шанс выше во 2-й группе, где применяли дополнительно к стандартному протоколу лечения Цитофлавин. Шансы восстановления сознания увеличивались к 7–10-м суткам (OR \pm 95% ДИ = 0,24 (0,081–0,72) при стандартной ошибке отношения шансов $S = 0,24$). Также уже на 3-и сутки исследования значимо снижался риск смерти (относительный риск (RR) \pm 95% ДИ = 3 (1,09–8,2) при стандартной ошибке отношения шансов $S = 0,52$) во 2-й группе пациентов.

При поступлении в отделение выраженный неврологический дефицит 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 (группы 15–20) по классификации Жирмунской — Лосева с преобладанием δ - и θ -активности [25].

Проведенный когерентный анализ ЭЭГ позволил выявить особенности нарушений интегральных меж-

Таблица 2. Уровень нарушения сознания в баллах по шкале комы Глазго в динамике обследования

ШКГ, баллы	1-я группа			2-я группа		
	1-е сут.	3-и — 5-е сут.	7–10-е сут.	1-е сут.	3-и — 5-е сут.	7–10-е сут.
	Кол-во больных; Me% (± ДИ 95%)%	Кол-во больных; Me% (± ДИ 95%)%	Кол-во больных; Me% (± ДИ 95%)%	Кол-во больных; Me% (± ДИ 95%)%	Кол-во больных; Me% (± ДИ 95%)%	Кол-во больных; Me% (± ДИ 95%)%
4–5	11; 36,7 (20,6–54,4)*, II, III	6; 20 (7,9–35,9)*	1; 3,3 (0–12,8)*, I	12; 40,0 (23,5–57,8)*, II, III	0; 0 (0–6,2)*, I	0; 0 (0–6,2)*, I
6–7	12; 40 (23,5–57,8)*, II, III	7; 23,3 (10,2–39,8)*, I	2; 6,7 (0,7–18,1)*, I	12; 40 (23,5–57,8)*, III	1; 3,3 (0–12,8)*, III	0; 0 (0–6,2)*, I, II
8–10	7; 23,3 (10,2–39,8)*	3; 10 (2–23)%*, #	7; 23,3 (10,2–39,8)%*	6; 20 (7,9–35,9)%*, II	15; 50 (32,5–67,5)%*, I, II, III, #	8; 26,7 (12,7–43,6)%*, II
11 и более	0; 0 (0–6,2)*, III	3; 10 (2–23)*, #	8; 26,7 (12,7–43,6)*, I, #	0; 0 (0–6,2)*, II, III	10; 33,3 (17,9–50,9)*, I, #	18; 60 (42,2–76,5)*, I, #
Ex. let.	0; 0 (0–6,2)*, II, III	11; 36,7 (20,6–54,4)*, I, #	12; 40,0 (23,5–57,8)*, I, #	0; 0 (0–6,2)*	4; 13,3 (3,7–27,6)*, #	4; 13,3 (3,7–27,6)*, #
Всего	30; 100%	30; 100%	30; 100%	30; 100%	30; 100%	30; 100%

Примечания: * — определение доверительного интервала долей (ДИ 95%), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило — Ляха — Гурьянова для множественного сравнения долей; * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в группах 1 и 2 по критерию χ^2 ; I, II, III — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) на 3 этапах исследования по критерию χ^2 .

полушарных (МПКГ) и внутрислошарных (ВПКГ) взаимодействий в мозге у больных с тяжелой ЧМТ.

Большинство МП когерентных связей в основных частотных диапазонах ЭЭГ, кроме дельта, у больных обеих групп при поступлении на фоне угнетения сознания были снижены ($p \leq 0,05$, W-W, кКУ) или имели тенденцию к снижению по сравнению с нормой. Так, в симметричных лобных отделах (F₁-F₂) МПКГ в тета-, альфа1-, альфаS-диапазоне снижалась, в бета1- и бета2-диапазоне имела тенденцию к снижению, а в дельта-диапазоне не изменялась. В симметричных височных отделах (T₃-T₄) МПКГ имела тенденцию к росту во всех исследуемых диапазонах, с достоверным повышением среднего уровня МПКГ в темпоральных отделах. В симметричных центральных отделах (C₃-C₄) МПКГ в альфа1-, альфаS-, бета1-, бета2-диапазоне снижалась или имела тенденцию к снижению, а в дельта- и тета-диапазоне не изменялась. В симметричных затылочных отделах (O₁-O₂) МПКГ в тета-, альфа1-, альфаS-, бета1-, бета2-диапазоне снижалась или имела тенденцию к снижению, а в дельта-диапазоне не изменялась (табл. 3).

Установлено существенное ослабление ($p \leq 0,05$, W-W, кКУ) МП-взаимодействия в альфа-частотном диапазоне ЭЭГ по сравнению с нормой: на 39 % в симметричных лобных отделах (F₁-F₂), на 11,5 % — в симметричных височных областях (T₃-T₄), на 13,2 % — в центральных (C₃-C₄) и на 28,1 % — в окципитальных (O₁-O₂) отведениях, что отражает тормозное состояние коры с развитием феномена

функционального разобщения полушарий [18, 26, 27]. Зафиксирован факт резкого ослабления МП-взаимодействия в симметричных лобных (F₁-F₂) и центральных (C₃-C₄) корковых областях, максимально в диапазонах низкочастотного бета-1 (соответственно на 33,3 и 44,1 %) и высокочастотного бета-2 (соответственно на 13,9 и 51,9 %) ритма, что свидетельствует о недостаточности активирующих влияний регуляторных структур разного уровня [28–31].

Межполушарные диагональные когерентные связи, исследованные в отведениях F₁-T₄, F₂-T₃, C₃-O₂, C₄-O₁, снижались (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) или имели тенденцию к снижению во всех исследуемых частотных диапазонах ЭЭГ (табл. 4).

Исследования МПКГ, проведенные на 3-и — 5-е сутки и на 7–10-е сутки, показали, что во второй группе больных, получавшей Цитофлавин, в отличие от первой уровень МПКГ в C₃-C₄ отведениях вырос (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) в альфа-диапазоне (соответственно на 10,4 и 12,9 %), в бета1-диапазоне (соответственно на 72,5 и 69,1 %), в бета2-диапазоне (соответственно на 78,2 и 41 %) (табл. 3), что являлось признаком повышения активности структур среднего мозга и диэнцефальных структур [27], когда при регрессирующем течении ЧМТ происходит постепенное усиление межполушарных когерентных связей фоновой ЭЭГ и восстановление характерного для нормы пространственного градиента [28].

В динамике терапии с применением Цитофлавина во второй группе исследования, в отличие от первой,

Таблиця 3. Динаміка міжполушарних прямих когерентних зв'язей в ответ на терапію с применением Цитофлавина

Диапазон	Этап	δ	θ	α_1	α	β_1	β_2	Среднее
Fp ₁ -Fp ₂ Me (± ДИ 95%)	До введения	0,22 (0,06–0,55)	0,27 (0,14–0,88)	0,46 (0,24–0,96)	0,5 (0,2–0,91)	0,4 (0,22–0,91)	0,31 (0,12–0,82)	0,35 (0,21–0,85)
	3-и — 5-е сутки	0,31 (0,07–0,55)	0,23 (0,09–0,43)	0,35 (0,12–0,52)	0,23 (0,15–0,4)	0,26 (0,08–0,53)	0,12 (0,07–0,35)	0,19 (0,08–0,46)
	7–10-е сутки	0,24 (0,13–0,48)	0,33 (0,11–0,49)	0,32 (0,27–0,53)	0,28 (0,21–0,52)	0,22 (0,14–0,53)	0,15 (0,04–0,43)	0,26 (0,15–0,4)
T ₃ -T ₄ Me (± ДИ 95%)	До введения	0,09 (0,05–0,21)	0,1 (0,03–0,25)	0,18 (0,08–0,64)	0,12 (0,03–0,6)	0,18 (0,08–0,38)	0,15 (0,06–0,42)	0,15 (0,05–0,35)
	3-и — 5-е сутки	0,14 (0,04–0,25)	0,095 (0,04–0,32)	0,09 (0,06–0,25)	0,11 (0,05–0,29)	0,11 (0,06–0,31)	0,1 (0,07–0,16)	0,115 (0,05–0,24)
C ₃ -C ₄ Me (± ДИ 95%)	7–10-е сутки	0,19 (0,07–0,37)	0,11 (0,02–0,44)	0,04 (0,03–0,42)	0,07 (0,03–0,31)	0,1 (0,05–0,33)	0,18 (0,06–0,5)	0,14 (0,04–0,21)
	До введения	0,98 (0,88–1)*	0,95 (0,13–0,99)	0,85 (0,14–0,98)	0,85 (0,12–0,92) ^{2,3}	0,48 (0,13–0,94)	0,39 (0,12–0,9)	0,85 (0,21–0,98)
	3-и — 5-е сутки	0,98 (0,97–0,99)*	0,98 (0,9–0,99)*	0,93 (0,89–0,97)*	0,93 (0,91–0,98)* ¹	0,85 (0,74–0,94)	0,69 (0,5–0,87)	0,93 (0,9–0,97)
O ₁ -O ₂ Me (± ДИ 95%)	7–10-е сутки	0,99 (0,97–1,0)*	0,98 (0,9–0,99)*	0,95 (0,93–0,96)*	0,96 (0,93–0,97)* ¹	0,82 (0,64–0,94)	0,55 (0,3–0,84)	0,95 (0,91–0,97)
	До введения	0,44 (0,07–0,64)	0,3 (0,12–0,55)	0,36 (0,13–0,57)	0,39 (0,14–0,65)	0,34 (0,09–0,48)	0,32 (0,24–0,52)	0,32 (0,12–0,51)
	3-и — 5-е сутки	0,25 (0,1–0,5)	0,40 (0,07–0,64)	0,32 (0,15–0,48)	0,29 (0,25–0,62)	0,24 (0,16–0,34)	0,25 (0,16–0,47)	0,26 (0,14–0,51)
7–10-е сутки	0,1 (0,07–0,37)	0,23 (0,09–0,43)	0,15 (0,03–0,25)	0,14 (0,06–0,42)	0,12 (0,07–0,31)	0,12 (0,07–0,35)	0,16 (0,08–0,64)	

Примечание: ^{1,2,3} — значимые различия показателей ($p < 0,05$ по T-критерию Вилкоксона; по критерию хи-квадрат Пирсона) относительно данных 1-го (до введения), 2-го (3-и — 5-е сутки), 3-го (7–10-е сутки) этапов исследования; * — отсутствие статистически значимых различий показателей ($p < 0,05$ по W-критерию Вилкоксона; критерию хи-квадрат Пирсона) с данными контрольной группы.

Таблиця 4. Изменения межполушарных диагональных когерентных связей в динамике терапии с применением Цитофлавина

Диапазон	Этап	δ	θ	α_1	α	β_1	β_2	Среднее
Fp ₁ -T ₄ Me (± ДИ 95%)	До введения	0,11 (0,02–0,25)	0,09 (0,04–0,32)	0,15 (0,04–0,31)	0,14 (0,04–0,29)	0,16 (0,09–0,25)	0,15 (0,06–0,33)	0,11 (0,02–0,25)
	3-и — 5-е сутки	0,1 (0,05–0,21)	0,07 (0,05–0,13)	0,09 (0,07–0,16)	0,14 (0,06–0,28)	0,12 (0,05–0,24)	0,05 (0,04–0,11)	0,1 (0,05–0,21)
	7–10-е сутки	0,13 (0,1–0,27)	0,06 (0,04–0,16)	0,11 (0,08–0,15)	0,11 (0,04–0,19)	0,07 (0,04–0,2)	0,06 (0,02–0,22)	0,13 (0,1–0,27)
Fp ₂ -T ₃ Me (± ДИ 95%)	До введения	0,12 (0,05–0,55)	0,09 (0,02–0,41)	0,13 (0,06–0,34)	0,10 (0,03–0,24)	0,13 (0,04–0,34)	0,11 (0,08–0,5)	0,12 (0,05–0,55)
	3-и — 5-е сутки	0,12 (0,06–0,3)	0,08 (0,06–0,13)	0,07 (0,04–0,2)	0,05 (0,05–0,16)	0,07 (0,04–0,14)	0,06 (0,05–0,1)	0,12 (0,06–0,3)
	7–10-е сутки	0,06 (0,04–0,16)	0,02 (0,01–0,05)	0,08 (0,02–0,1)	0,04 (0,02–0,08)	0,07 (0,03–0,13)	0,04 (0,02–0,1)	0,06 (0,04–0,16)
C ₃ -O ₂ Me (± ДИ 95%)	До введения	0,08 (0,1–0,49)	0,06 (0,02–0,2)	0,13 (0,01–0,24)	0,06 (0,01–0,45)	0,08 (0,03–0,2)	0,13 (0,02–0,31)	0,08 (0,01–0,19)
	3-и — 5-е сутки	0,14 (0,08–0,2)	0,17 (0,04–0,34)	0,25 (0,13–0,36)	0,16 (0,08–0,31)	0,09 (0,04–0,41)	0,10 (0,05–0,32)	0,14 (0,08–0,2)
	7–10-е сутки	0,13 (0,06–0,28)	0,09 (0,04–0,13)	0,18 (0,05–0,28)	0,12 (0,05–0,15)	0,06 (0,05–0,34)	0,11 (0,05–0,32)	0,13 (0,06–0,28)
C ₄ -O ₁ Me (± ДИ 95%)	До введения	0,2 (0,03–0,55)	0,1 (0,04–0,25)	0,12 (0,04–0,23)	0,08 (0,02–0,21)	0,1 (0,04–0,28)	0,08 (0,02–0,35)	0,2 (0,03–0,55)
	3-и — 5-е сутки	0,11 (0,07–0,21)	0,12 (0,04–0,36)	0,07 (0,04–0,14)	0,15 (0,04–0,23)	0,08 (0,06–0,35)	0,09 (0,04–0,19)	0,11 (0,07–0,21)
	7–10-е сутки	0,07 (0,03–0,12)	0,22 (0,1–0,39)	0,18 (0,1–0,31)	0,12 (0,07–0,42)	0,1 (0,07–0,18)	0,08 (0,04–0,17)	0,07 (0,03–0,12)

Таблица 5. Изменения внутриполушарной когерентности слева в динамике терапии с применением Цитофлавина во второй группе исследования

Диапазон	Этап	δ	θ	α_1	α	β_1	β_2	Среднее
$F_{p_1-T_3}$ Me (\pm ДИ 95%)	До введения	0,24 (0,09–0,46)	0,35 (0,06–0,67)	0,32 (0,11–0,56)	0,25 (0,05–0,73)	0,31 (0,08–0,63)	0,26 (0,1–0,5)	0,3 (0,1–0,44)
	3-и — 5-е сутки	0,3 (0,17–0,5)	0,40 (0,14–0,59)	0,41 (0,12–0,53)	0,37 (0,09–0,57)	0,26 (0,09–0,41)	0,14 (0,06–0,35)	0,29 (0,11–0,47)
	7–10-е сутки	0,13 (0,07–0,3)	0,12 (0,06–0,46)	0,26 (0,08–0,46)	0,18 (0,07–0,71)	0,19 (0,08–0,27)	0,09 (0,06–0,17)	0,15 (0,07–0,37)
$F_{p_1-C_3}$ Me (\pm ДИ 95%)	До введения	0,08 (0,03–0,26)	0,12 (0,05–0,42)	0,1 (0,05–0,36)	0,08 (0,05–0,42)	0,04 (0,01–0,21)	0,10 (0,02–0,43)	0,08 (0,04–0,3)
	3-и — 5-е сутки	0,11 (0,1–0,26)	0,23 (0,09–0,34)	0,2 (0,08–0,3)	0,21 (0,07–0,44)	0,11 (0,06–0,17)	0,14 (0,08–0,16)	0,16 (0,08–0,22)
	7–10-е сутки	0,12 (0,08–0,21)	0,1 (0,02–0,22)	0,09 (0,07–0,16)	0,09 (0,05–0,16)	0,09 (0,04–0,14)	0,04 (0,02–0,15)	0,08 (0,06–0,16)
T_3-O_1 Me (\pm ДИ 95%)	До введения	0,28 (0,19–0,74)	0,06 (0,02–0,11)	0,03 (0,03–0,19) [§]	0,05 (0,02–0,18) [§]	0,04 (0,02–0,20) [§]	0,03 (0,02–0,15) [§]	0,075 (0,03–0,19)
	3-и — 5-е сутки	0,16 (0,06–0,34)	0,23 (0,17–0,29)	0,16 (0,1–0,35)	0,14 (0,1–0,47)	0,19 (0,06–0,35)	0,14 (0,07–0,26)	0,19 (0,08–0,34)
	7–10-е сутки	0,17 (0,03–0,45)	0,44 (0,1–0,56)	0,29 (0,17–0,45) [§]	0,31 (0,16–0,47) [§]	0,18 (0,15–0,41) [§]	0,24 (0,17–0,45) [§]	0,3 (0,08–0,45)
T_3-C_3 Me (\pm ДИ 95%)	До введения	0,11 (0,03–0,58)	0,23 (0,06–0,52)	0,18 (0,04–0,57)	0,24 (0,01–0,49)	0,13 (0,03–0,52)	0,17 (0,05–0,5)	0,13 (0,06–0,5)
	3-и — 5-е сутки	0,31 (0,13–0,45)	0,27 (0,18–0,68)	0,27 (0,13–0,78)	0,42 (0,12–0,59)	0,24 (0,17–0,61)	0,3 (0,17–0,51)	0,28 (0,21–0,58)
	7–10-е сутки	0,13 (0,05–0,45)	0,3 (0,08–0,64)	0,41 (0,11–0,56)	0,35 (0,12–0,66)	0,32 (0,16–0,62)	0,23 (0,1–0,62)	0,26 (0,11–0,63)

Таблица 6. Изменения внутриполушарной когерентности слева и справа в динамике терапии с применением Цитофлавина во второй группе исследования

Диапазон	Этап	δ	θ	α_1	α	β_1	β_2	Среднее
C_3-O_1 Me (\pm ДИ 95%)	До введения	0,15 (0,04–0,56)	0,11 (0,03–0,25)	0,1 (0,03–0,19) [§]	0,16 (0,04–0,25)	0,06 (0,04–0,23)	0,12 (0,05–0,27)	0,11 (0,08–0,19)
	3-и — 5-е сутки	0,12 (0,07–0,21)	0,10 (0,04–0,42)	0,09 (0,03–0,15)	0,16 (0,08–0,33)	0,08 (0,06–0,31)	0,15 (0,09–0,24)	0,11 (0,07–0,19)
	7–10-е сутки	0,06 (0,03–0,13)	0,14 (0,09–0,4)	0,21 (0,15–0,32) [§]	0,15 (0,08–0,43)	0,13 (0,09–0,29)	0,13 (0,06–0,2)	0,17 (0,07–0,29)
F_1-O_1 Me (\pm ДИ 95%)	До введения	0,06 (0,02–0,11)	0,035 (0,03–0,19)	0,05 (0,02–0,18)	0,04 (0,02–0,23)	0,035 (0,02–0,15)	0,07 (0,03–0,19)	0,04 (0,03–0,19)
	3-и — 5-е сутки	0,07 (0,02–0,19)	0,08 (0,05–0,21)	0,1 (0,06–0,16)	0,06 (0,04–0,11)	0,08 (0,04–0,12)	0,07 (0,04–0,11)	0,08 (0,05–0,11)
	7–10-е сутки	0,09 (0,03–0,13)	0,05 (0,03–0,1)	0,06 (0,05–0,1)	0,07 (0,04–0,15)	0,08 (0,04–0,15)	0,06 (0,02–0,22)	0,06 (0,04–0,13)
F_2-T_4 Me (\pm ДИ 95%)	До введения	0,18 (0,09–0,41)	0,45 (0,12–0,57) [§]	0,42 (0,15–0,76)	0,47 (0,19–0,8)	0,46 (0,21–0,69) [§]	0,4 (0,25–0,6) [§]	0,40 (0,23–0,64) [§]
	3-и — 5-е сутки	0,34 (0,2–0,57)	0,35 (0,23–0,47)	0,47 (0,25–0,68)	0,42 (0,3–0,67)	0,52 (0,26–0,63) [§]	0,31 (0,23–0,38)	0,41 (0,24–0,5)
	7–10-е сутки	0,13 (0,06–0,2)	0,09 (0,03–0,21)	0,16 (0,04–0,33)	0,17 (0,03–0,39)	0,06 (0,04–0,28) [§]	0,12 (0,03–0,28) [§]	0,14 (0,04–0,3) [§]
C_4-O_2 Me (\pm ДИ 95%)	До введения	0,07 (0,01–0,5)	0,08 (0,02–0,65)	0,12 (0,02–0,49)	0,13 (0,03–0,59)	0,19 (0,03–0,44)	0,31 (0,03–0,48)	0,12 (0,03–0,39)
	3-и — 5-е сутки	0,155 (0,06–0,28)	0,23 (0,06–0,33)	0,24 (0,11–0,37)	0,13 (0,07–0,32)	0,105 (0,04–0,42)	0,18 (0,08–0,3)	0,19 (0,05–0,31)
	7–10-е сутки	0,14 (0,06–0,37)	0,14 (0,04–0,23)	0,13 (0,07–0,52)	0,13 (0,08–0,4)	0,1 (0,07–0,48)	0,17 (0,07–0,52)	0,18 (0,07–0,43)

также было зафиксировано усиление (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) межполушарных диагональных когерентных связей (C_3-O_2 , C_4-O_1) фоновой ЭЭГ преимущественно в альфа-диапазоне на 3-и — 5-е сутки и на 7–10-е сутки (табл. 4), что являлось признаком активации верхнестволовых структур мозга и таламической системы, восстановления функции ствола мозга [28].

При исследовании внутриволнового когерентности в левом и правом полушариях при поступлении был установлен большой размах значений ВПКГ — от 0,03 до 0,47. Большинство ВП когерентных связей в основных частотных диапазонах ЭЭГ у больных обеих групп при поступлении на фоне угнетения сознания были снижены ($p \leq 0,05$, W-W, кКУ) по сравнению с нормой или имели тенденцию к снижению (табл. 5, 6).

Однако значения ВПКГ в отведении Fp_2-T_4 были повышены практически во всех исследуемых диапазонах. Применение Цитофлавина оказывало модулирующее действие и приводило к нормализации показателей ВПКГ в тета-, альфа-, бета1- и бета2-диапазоне (табл. 6).

Исследования ВПКГ, проведенные на 3-и — 5-е и на 7–10-е сутки, показали, что во второй группе больных, получавшей Цитофлавин, в отличие от первой, уровень ВПКГ в T_3-O_1 отведении вырос (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) в альфа-диапазоне (соответственно на 10,4 и 12,9 %), в бета1-диапазоне (соответственно на 72,5 и 69,1 %), в бета2-диапазоне (соответственно на 78,2 и 41 %) (табл. 5). У больных с тяжелой ЧМТ применение Цитофлавина приводило к восстановлению уровня внутриволновых когерентных связей отведения T_3-O_1 в альфа-, бета1- и бета2-диапазоне, что является нейрофизиологическим предиктором восстановления функции коры головного мозга в левых зонах темпоральной и окципитальной коры.

Как известно, асимметричность функций возникает при смене оптимальных условий существования организма на экстремальные [33]. Это полностью согласуется с полученными нами данными количественной ЭЭГ, поскольку стресс является реакцией на экстремальные воздействия чрезвычайной силы (Selye, 1950), в данном исследовании — тяжелой ЧМТ. Нормализация межполушарных отношений в условиях стресса по данным перестройки спектров мощности ЭЭГ соответствует повышению уровня пространственной синхронизации биопотенциалов мозга, что является необходимым компонентом и условием формирования условных рефлексов, восстановления когнитивных процессов ЦНС [34].

На первом этапе исследования низкие уровни МПКГ, выявленные в обеих группах (табл. 3–6), подчеркивают, таким образом, крайнюю экстремальность гомеостаза ЦНС в условиях тяжелой ЧМТ, с более выраженной синхронизацией биопотенциалов мозга, преимущественно в правом полушарии. С учетом распространенного мнения о преимущественных связях правого полушария с неспецифическими структурами промежуточного мозга [28], о непосредственном

участии неспецифических таламических ядер в формировании антистрессорных адаптационных реакций [35] выявленное нами на первом этапе исследования резкое падение межполушарной когерентности максимально между симметричными лобными и темпоральными отделами и усиление внутриволнового когерентности затылочной коры с центральными и фронтальными участками неокортекса справа (C_4-O_2 и Fp_2-T_4) отражает доминирование неспецифической аварийной адаптации с признаками срыва адаптационных возможностей.

Предиктором дальнейшего адекватного развития с переходом стресс-реакции из периода аварийной адаптации в период долгосрочной адаптации является, по данным литературы, достоверное увеличение значения когерентности в альфа-диапазоне ЭЭГ-частот в центральной коре (C_3-C_4), которая является проекционной зоной неспецифического таламуса. Именно такие изменения были зафиксированы на втором этапе исследования у пациентов 2-й группы, которые получали Цитофлавин дополнительно к стандартному протоколу ИТ (табл. 3) [36, 37].

Как известно, парной работе больших полушарий придается чрезвычайно важный биологический смысл, который заключается в обеспечении целостной деятельности организма, определяющей успешный исход процессов саморегуляции [38].

В I периоде исследования была установлена дисрегуляция регуляторных нейромедиаторных систем с разнонаправленными изменениями различных зон мозга (табл. 7). Только уровни АСМ в диапазоне 0,5–1 Гц, которые связывают с функционированием нейроглии [21, 22, 32], не отличались от значений в КГ (χ^2 , T-W, кКУ $p > 0,05$) (табл. 7). Было зафиксировано максимальное угнетение (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) относительно показателей в КГ дофаминергической (11–12 Гц) и серотонинергической систем (13–20 Гц) практически во всех изучаемых отведениях. Было выявлено умеренное снижение (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) по сравнению с данными КГ АСМ узких диапазонов, характеризующих активность адренергической (4–5 Гц), холинергической (6–7,5 Гц) и серотонинергической (5–6 Гц) нейромедиаторных систем, преимущественно в проекции ствола и среднего мозга (в центральных и окципитальных отведениях) (табл. 7).

В ответ на введение Цитофлавина на втором и особенно на третьем этапе исследования был установлен максимальный рост (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) АСМ в диапазоне 0,5–1 Гц (активность нейроглии) в передних лобно-височных отделах коры (табл. 7), что является признаком активации фронтальной коры, ускорения метаболизма в корковых структурах — предикторы восстановления когнитивных процессов [21, 26, 30]. Анализ изменений АСМ узких диапазонов ЭЭГ, активность которых связывают с функционированием адренергической медиаторной системы ЦНС (4–5 Гц), отразил процесс нормализации, то есть восстановления данной активности до уровня показателей КГ за счет увеличения (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) в лобных

(Fr₁-Fr₂) и темпоральных (T₃-T₄) и снижения (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) в центральных (C₃-C₄) отведениях.

Активация холинергической системы (диапазон 6–7,5 Гц) с восстановлением уровней АСМ до значений КГ была отмечена в проекциях центральных (C₃-C₄), лобных (Fr₁-Fr₂) отведений, снижение напряженности холинергических систем ЦНС до уровня, типичного для КГ, было зафиксировано в темпоральных проекциях. Применение Цитофлавина не привело к восстановлению нормального уровня (данные в КГ) дофаминергической активности в ЦНС, однако отмечалось снижение выраженного дофаминергического дефицита за счет умеренного роста (χ^2 , T-W, кКУ $p \leq 0,05$) АСМ в диапазоне 11–12 Гц в окципитальных и лобных отведениях. Таким образом, с точки зрения

стресс-ответа при тяжелой ЧМТ исходное снижение активности всех исследуемых нейромедиаторных систем (табл. 7) практически во всех исследуемых отделах коры отражает глубокое истощение стресс-реализующих и стресслимитирующих реакций ЦНС [39]. На первом этапе исследования общей нейромедиаторной недостаточности соответствует невысокий, не отличающийся от нормального уровень глиальной активности. Это свидетельствует о неадекватности энергообеспечения всех стресс-реакций, ведь основными аспектами реализации адаптационного синдрома в организме прежде всего являются повышение энергопродукции и расщепление запаса энергоресурсов для поддержания гомеостаза на соответствующем для выживания в стрессовых ситуациях уровне [39].

Таблица 7. Изменения абсолютной спектральной мощности (%) ЭЭГ в диапазонах, отражающих нейромедиаторную активность, во второй группе исследования у больных с тяжелой ЧМТ по сравнению с КГ

Отведения	Периоды исследования	0,5–1 Гц	4–5 Гц	5–6 Гц	6–7,5 Гц	11–12 Гц	24–25 Гц
Fr ₁	1	↔	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓
	2	↑↑↑	↔	↔	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	3	↑↑↑↑	↔	↓	↔	↓↓↓	↓↓
Fr ₂	1	↔	↔	↔	↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓
	2	↑↑↑	↔	↓	↓	↓↓↓	↓↓↓
	3	↑↑↑↑	↔	↔	↔	↓↓↓	↓↓
C ₃	1	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
	2	↑↑↑↑	↑↑	↔	↓	↓↓↓	↓↓↓
	3	↑↑↑↑	↑↑	↔	↔	↓↓↓	↓↓↓
C ₄	1	↔	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
	2	↑↑↑↑	↑↑	↔	↔	↓↓↓	↓↓↓
	3	↑↑↑↑	↔	↔	↔	↓↓↓	↓↓↓
O ₁	1	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓
	2	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓
	3	↑↑↑	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
O ₂	1	↓	↔	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓
	2	↑↑↑	↔	↔	↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓
	3	↑↑↑↑	↓	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
T ₃	1	↑↑↑↑	↔	↔	↑↑	↓↓↓	↓↓↓
	2	↑↑↑↑	↑	↔	↔	↓↓↓	↓↓↓
	3	↑↑↑↑	↔	↔	↑↑	↓↓↓	↓↓↓
T ₄	1	↔	↔	↓	↔	↓↓↓	↓↓↓
	2	↑↑↑↑	↑↑↑	↔	↔	↓↓↓	↓↓↓
	3	↑↑↑	↔	↓	↓	↓↓↓	↓↓↓

Примечания: ↓ – снижение ($p > 0,05$) по сравнению с данными КГ в диапазоне от –30 до –21 %; ↓↓ – снижение ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными КГ в диапазоне от –60 до –31 %; ↓↓↓ – снижение ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными КГ в диапазоне от –99 до –61 %; ↓↓↓↓ – снижение ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными КГ более чем на 100 %; ↔ – отличия ($p > 0,05$) от значений КГ в диапазоне от –20 до 20 %; ↑ – рост ($p > 0,05$) по сравнению с данными КГ в диапазоне от 21 до 30 %; ↑↑ – рост ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными КГ в диапазоне от 31 до 60 %; ↑↑↑ – рост ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными КГ в диапазоне от 61 до 99 %; ↑↑↑↑ – рост ($p \leq 0,05$) по сравнению с данными КГ более чем на 100 %.

Гипоксия, как один из главных стрессоров при ЧМТ, требует участия только гипоталамуса и ствола мозга [40, 41], именно поэтому предикторы максимального дефицита нейромедиаторной активности — снижение АСМ в вышеперечисленных узких диапазонах — были выявлены в центральных (C_3 - C_4) и окципитальных (O_1 - O_2) отведениях (табл. 7), в проекции стволовых и среднемозговых структур головного мозга [27–30].

Следует учитывать, что ключевым звеном в дальнейшей цепи реакций является выброс кортикотропин-релизинг-гормона (corticotrophin-releasing hormone — CRH). Доказано, что CRH-активность гипоталамуса повышается в течение первых 2 минут стресс-фактора [42]; это стимулирует электрическую активность нейронов в различных мозговых областях, включая голубоватое место (пятно) (Locus caeruleus), гиппокамп, кору мозга и гипоталамус, а также двигательные нейроны спинного мозга, и оказывает ингибирующее действие на боковую перегородку, таламус и крупноклеточное паравентрикулярное ядро гипоталамуса (hypothalamic paraventricular nucleus, magnocellular subnucleus — PVN) [42]. Именно система «голубоватое пятно — норадреналин» управляет индуцированным стрессом возбуждением симпатoadrenalовой системы [43, 44]. Мозговой норадреналин служит глобальной, чрезвычайной сигнальной системой, которая ведет к уменьшению нейровегетативных функций, что делает гомеостаз более энергоэкономичным. Серотонин, в свою очередь, ограничивает возбуждение адренергических центров и тем самым может лимитировать стресс-реакцию.

Именно поэтому на втором этапе исследования нами были зафиксированы предикторы гиперактивации адренергической нейромедиаторной системы в проекции среднемозговых структур, то есть гипоталамуса и гипофиза (значимое увеличение АСМ в диапазоне 4–5 Гц в отведениях C_3 - C_4 — табл. 7) и признаки восстановления адренергической активности до нормальных уровней КГ во всех остальных отведениях. Все это отражало восстановление адекватных стрессреализующих реакций, соответствующих новому уровню посттравматического гомеостаза.

Одновременно на втором этапе исследования нами были выявлены признаки восстановления до уровня КГ и серотонинергической активности (значимое увеличение АСМ в диапазоне 5–6 Гц — табл. 7) во всех исследуемых отведениях, за исключением проекции стволовых структур — отведений O_1 - O_2 , что необходимо для эффективного лимитирования чрезмерного возбуждения адренергических центров.

Восстановление холинергической активности — достижение нормальных параметров КГ АСМ в диапазоне 6–7,5 Гц во всех исследуемых отведениях, за исключением окципитальных проекций ствола (табл. 7) — было типичным только на третьем этапе исследования и сочеталось с выраженной нейроглиальной активацией. При этом несколько повышался уровень дофаминергической активности, хотя показатели АСМ в диапазоне 11–12 Гц не достигали уровня

КГ (табл. 7). Сопряженные адренергические и серотонинергические «спасательные», филогенетически более старые реакции к этому времени сменялись дофаминергическими стресслимитирующими реакциями и реципрокной активацией холинергических систем ЦНС [41, 45], что соответствовало новому уровню гомеостаза ЦНС, в том числе и за счет процессов восстановления сознания.

Включение в интенсивную терапию Цитофлавина обеспечивало энергетическую составляющую адекватных стрессреализующих и стресслимитирующих процессов при тяжелой ЧМТ, их поэтапное включение в восстановление гомеостаза ЦНС. Именно поэтому во второй группе исследуемых, получавших дополнительно к стандартному протоколу лечения Цитофлавин, значимо возрастал шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ, существенно снижался риск смерти уже к 3-м суткам терапии.

Выводы

1. У больных с тяжелой ЧМТ установлены нейрофизиологические ЭЭГ-предикторы феномена функционального разобщения полушарий: существенное ослабление межполушарного взаимодействия в альфа-частотном диапазоне ЭЭГ во всех симметричных отделах мозга — Fr_1 - Fr_2 , T_3 - T_4 , C_3 - C_4 , O_1 - O_2 отведениях, что отражает тормозное состояние коры.

2. Проявлением феномена разобщения связей между подкорковыми ганглиями и корой головного мозга является выраженное снижение уровней межполушарной когерентности в симметричных лобных отведениях (Fr_1 - Fr_2), центральных (C_3 - C_4) и затылочных отделах (O_1 - O_2) в диапазонах тета-, альфа1-, альфаS-, бета1-, бета2-волн, что свидетельствует о дисфункции регуляторных систем медиобазальных отделов фронтальной коры и о падении напряженности в системах диэнцефального уровня.

3. На первом этапе исследования падение уровней межполушарной когерентности, выявленное в обеих группах больных с тяжелой ЧМТ, с выраженной синхронизацией биопотенциалов неокортекса справа (усиление внутриволновой когерентности затылочной коры с центральными и фронтальными участками) отражало крайнюю напряженность гомеостаза ЦНС и доминирование неспецифической аварийной адаптации с признаками срыва адаптационных возможностей.

4. На первом этапе исследования в обеих группах больных с тяжелой ЧМТ установлено исходное снижение активности всех изучаемых нейромедиаторных систем практически во всех исследуемых отделах коры, что отражает глубокое истощение стрессреализующих и стресслимитирующих реакций ЦНС. Общей нейромедиаторной недостаточности соответствует невысокий, не отличающийся от нормального уровень глиальной активности, что свидетельствует о неадекватности энергообеспечения всех стресс-реакций, необходимости повышения энергопродукции и расщепления запаса энергоресурсов для поддержания

гомеостаза на необходимом для выживания в стрессовых ситуациях уровне.

5. У больных с тяжелой ЧМТ, получавших Цитофлавин, предикторами трансформации стресс-реакции из периода аварийной адаптации в период долгосрочной адаптации является увеличение значения когерентности в альфа-диапазоне ЭЭГ-частот в центральной коре (C_3 - C_4), проекционной зоне неспецифического таламуса.

6. Применение Цитофлавина приводило к восстановлению активности верхнестволовых структур мозга и лимбической системы (усиление межполушарных диагональных когерентных связей (C_3 - O_2 , C_4 - O_1) фоновой ЭЭГ в альфа-диапазоне).

7. У больных с тяжелой ЧМТ интенсивная терапия с применением Цитофлавина на протяжении недели восстанавливала нейромедиаторный баланс, поэтапно модулируя активность адренергической, серотонинергической и дофаминергической, холинергической нейромедиаторных систем, когда стрессреализующие реакции в процессе восстановления функций ЦНС сменялись стресслимитирующими реакциями, более соответствующими необходимому уровню гомеостаза.

8. Применение Цитофлавина обеспечивало энергетическую составляющую адекватных стрессреализующих и стресслимитирующих процессов при тяжелой ЧМТ, их поэтапное включение в восстановление гомеостаза ЦНС. На втором и третьем этапах исследования выявлена выраженная активация нейроглии во всех отделах коры — признаки активации фронтальной коры, ускорения метаболизма в корковых структурах, предикторы восстановления когнитивных процессов.

9. В группе пациентов с тяжелой ЧМТ, получавших дополнительно к стандартному протоколу лечения Цитофлавин, значимо возрастал шанс восстановления сознания до 11 и более баллов по ШКГ ($OR \pm 95\% ДИ = 0,22 (0,054-0,914)$), значимо снижался риск смерти ($RR \pm 95\% ДИ = 3 (1,09-8,2)$) уже к 3-м суткам терапии.

Список литературы

1. Siesjo B.K. *Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review)* // *Ann. Emerg. Med.* — 2007. — Vol. 22, № 6. — P. 959-969.
2. Greve M.W. *Pathophysiology of traumatic brain injury* / Greve M.W., Zink B.J. // *Mt.Sinai J. Med.* — 2009. — Vol. 76, № 2. — P. 97-104.
3. Park E. *An analysis of regional microvascular loss and recovery following two grades of fluid percussion trauma: a role for hypoxia inducible factors in traumatic brain injury* / Park E., Bell J.D., Siddiq I.P., Baker A.J. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2009. — Vol. 29, № 3. — P. 575-584.
4. Лукьянова Л.Д. *Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии* / Лукьянова Л.Д. // *Нур. Мед.Ж.* — 2002. — Т. 10, № 3-4. — С. 30-43.
5. Лукьянова Л.Д. *Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии* / Лукьянова Л.Д. // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2004. — № 2. — С. 2-11.

6. *Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee* / Rosamond W. et al. // *Circulation.* — 2008. — Vol. 117, № 25. — P. 146-154.

7. Young A.R. *Neuroprotection and stroke: time for a compromise* / Young A.R., Ali C., Duretete A., Vivien D. // *J. Neurochem.* — 2007. — Vol. 103. — P. 1302-1309.

8. Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Лукьянова И.Ю., Климанцев С.А., Силина Е.В. *Нейроцитопротекция на догоспитальном этапе при ишемическом инсульте: Материалы конф. «Скорая медицинская помощь — 2009».* — СПб., 2009. — 122 с.

9. Афанасьев В.В. *Цитофлавин в интенсивной терапии* // *Сборник статей по применению препарата Цитофлавин (2002–2006).* — СПб., 2006. — 104 с.

10. Черний Т.В. *Энергопротекция в лечении гипоксии, обусловленной острой церебральной недостаточностью* / Т.В. Черний, Л.В. Натрус, В.И. Черний, И.А. Андропова // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* — 2012. — Т. 8, № 1. — С. 60-65.

11. Никонов В.В. *Коррекция энергетического гомеостаза в остром периоде сочетанной черепно-мозговой травмы в условиях реанимации* / Никонов В.В., Павленко А.Ю., Белецкий А.В. // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2013. — № 7. — С. 27-31.

12. Скоромец А.А. *Исследование эффективности комплексного препарата Цитофлавин для коррекции последствий легкой черепно-мозговой травмы* / Скоромец А.А., Пугачева Е.Л. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2010. — № 3. — С. 25-34.

13. *Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование)* / Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. [и др.] // *Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.* — 2005. — № 1. — С. 13-19.

14. Черний В.И., Андропова И.А., Городник Г.А., Назаренко К.В., Черний Т.В. *Роль и место препарата Цитофлавин в комплексном лечении тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде* // *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського.* — 2015. — Т. 3, № 3. — С. 15-27.

15. Силин Е.В. *Коррекция оксидантного стресса при внутримозговых кровоизлияниях энергокорректором Цитофлавином* // *Сборник статей по применению препарата Цитофлавин (2002–2006).* — СПб., 2006. — 104 с.

16. *Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции* / Бульон В.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. [и др.] // *Успехи современного естествознания.* — 2006. — № 12. — С. 29-31.

17. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А. *Острая церебральная недостаточность.* — 4-е изд., исправ. и доп. — Донецк, 2010. — 434 с.

18. Кропотов Ю.Д. *Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия* / Ю.Д. Кропотов. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. — 512 с.

19. Островая Т.В., Черний Е.В., Зинкович И.И., Черний В.И., Андропова И.А. *Применение метода интегрального количественного анализа ЭЭГ-паттерна*

для оценки особенностей биоэлектрической активности мозга у здоровых лиц среднего и пожилого возраста // *Международный неврологический журнал*. — 2008. — № 4 (20). — С. 54-59.

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

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

22. Андропова И.А., Черний Т.В., Назаренко К.В., Черний В.И., Андропова М.А. Возможности количественной ЭЭГ в исследовании нейромедиаторных систем ЦНС при острой и хронической церебральной недостаточности // *Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга, 24–26 июня 2014 г.* — СПб.; Колтуши. — С. 17.

23. Электроэнцефалографический анализ взаимодействия глутамат- и холинергической систем мозга: тема диссертации по ВАК 03.00.13, канд. биол. наук Ахметова Е.Р. — Пущино, 2000. — 99 с.

24. Лях Ю.Е. Анализ результатов медико-биологических исследований и клинических испытаний в специализированном статистическом пакете MEDSTAT / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. — 2004. — Т. 8, № 1. — С. 155-167.

25. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. — М.: Наука, 1984. — 79 с.

26. ФМРТ-ЭЭГ-исследование реакций мозга здорового человека на функциональные нагрузки / Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В. [и др.] // *Физиология человека*. — 2009. — Т. 35, № 3. — С. 20-30.

27. Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы / Гриндель О.М., Романова Н.В., Зайцев О.С. [и др.] // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2006. — № 12. — С. 47-51.

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

29. Межцентральные отношения ЭЭГ как отражение системной организации мозга человека в норме и патологии / Г.Н. Болдырева, Л.А. Жаворонкова, Е.В. Шарова [и др.] // *Журн. высшей нервной деятельности*. — 2003. — Т. 53, № 6. — С. 1093-1099.

30. ЭЭГ и ВП в прогнозировании развития посттравматических бессознательных состояний после тяжелой травмы мозга / Шарова Е.В., Зайцев О.С., Шекутьев Г.А. [и др.] // *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты*. — 2008. — Т. 4, № 2. — С. 82-89.

31. Laureys S. *Neurophysiology of minimal conscious and vegetative state/ unresponsive wakefulness syndrome* / Laureys S. // *Clinical Neurophysiology*. — 2011. — V. 122, Suppl. 1. — S5.

32. Черний Т.В. Использование методов количественной ЭЭГ для оценки эффективности нейропротективного воздействия на нейроглиальном уровне / Черний Т.В. // *Медицина неотложных состояний*. — 2013. — № 5 (52). — С. 117-124.

33. Геодакян В.А. Эволюционные теории асимметризации организмов, мозга и тела / Геодакян В.А. // *Успехи физиологических наук*. — 2005. — Т. 36, № 1. — С. 24-53.

34. Менджерский А.М. Роль латерализации полушарий головного мозга в адапционных реакциях организма / Менджерский А.М., Карантыш Г.В., Кайгородов С.П. // *Наука и образование*. — 2005. — № 3. — С. 237-241.

35. Мещерякова А.А., Мещеряков А.Ф. Нейроны гипоталамуса в механизмах индивидуальной устойчивости к стрессорным воздействиям / Тезисы докладов XX съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. — М.: Русский врач, 2007. — С. 332.

36. Пономарева Н.В., Митрофанов А.А., Андросова Л.В., Павлова О.А. Влияние стресса на межполушарное взаимодействие при нормальном старении и болезни Альцгеймера // *Асимметрия*. — 2007. — Т. 1. — С. 20-26.

37. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кротенкова М.В. и др. Влияние вегетативной нервной системы на динамические свойства функциональной межполушарной асимметрии // *Материалы конференции «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга»*. — М.: Научный мир, 2010. — С. 263-269.

38. Куценко Д.О. Динамика структурно-функциональной организации мозга по данным анализа ЭЭГ и вегетативного статуса при различных вариантах проявления депрессивного синдрома / Д.О. Куценко, А.А. Ивонин // XVIII Клинические Павловские чтения «Боль душевная и боль физическая». Сборник научных статей. — СПб., 2014. — С. 40-43.

39. Виноградов В.В. Стресс и патология / В.В. Виноградов; под ред. А.А. Баранова. — Минск: Белорусская наука, 2007. — 352 с. [Электронный ресурс]. — URL: [http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=142422\(01.02.2015\)](http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=142422(01.02.2015)).

40. Леутин В.П., Николаева Е.И. Функциональная асимметрия мозга: мифы и действительность. — СПб.: Речь, 2005. — 368 с.

41. Меерсон Ф.З., Пшенинкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.

42. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патифизиология. — Т. 1. Общая патифизиология (с основами иммунопатологии). — 3-е изд. — СПб.: Элби, 2005. — С. 520-575.

43. Нормальная физиология / Под ред. В.М. Смирнова. — М.: Академия, 2010. — С. 452-453.

44. Георгиевская Н.А. Биоэлектрическая активность головного мозга при различных аффективных расстройствах у больных с церебральным инсультом / Н.А. Георгиевская, Е.А. Петрова, И.В. Кичук // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2010. — Т. 110, № 6. — С. 77-85.

45. Гордеев С.А., Посохов С.И., Васюков В.И., Федорова А.В. Особенности психовегетативного синдрома и межполушарной асимметрии ЭЭГ у больных с паническими атаками и ГТР. — М.: Научный центр неврологии РАМН, 2012. — С. 21-38.

Получено 28.03.16 ■

Черній В.І.^{1, 2}, Андронova І.А.², Городник Г.А.², Назаренко К.В.², Черній Т.В.¹

¹Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

²Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Лиман, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕЕГ-ПРЕДИКТОРІВ НЕЙРОМЕДІАТОРНОЇ І НЕЙРОГЛІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ, ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБУДОВИ МІЖЦЕНТРАЛЬНИХ ВІДНОСИН МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ ЧМТ

Резюме. *Метою* цього дослідження було вивчення впливу Цитофлавіну на перебудову міжцентральних відносин мозку, зміни нейромедіаторної і нейрогліальної активності в пацієнтів із тяжкою черепно-мозковою травмою (ЧМТ). *Матеріал і методи дослідження.* Дослідження проводилося в 2011–2014 роках у ДОКТМО на базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПО Донецького національного медичного університету ім. Горького. Обстежено 60 пацієнтів із діагнозом «тяжка черепно-мозкова травма». Дизайн дослідження: відкрите проспективне дослідження за типом «випадок-контроль», що проводиться в групі пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Рівень порушення свідомості при надходженні до стаціонару від 4 до 8 балів за шкалою коми Глазго, вік від 20 до 70 років. 1-ша група складалася з 30 пацієнтів, які отримували терапію за стандартним протоколом. 2-га група — з 30 хворих, які отримували, крім терапії по протоколу, препарат Цитофлавін із першої доби після отримання травми у вигляді інфузійного розчину 5 мл в 100 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу (в 1-й групі — плацебо) внутрішньовенно повільно крапельно протягом 7 діб. Досліджували електричну активність мозку у хворих із тяжкою ЧМТ методами кількісної електроенцефалографії за допомогою інтегрального кількісного аналізу, внутрішньо- і міжпівкульної когерентності досліджуваних частотних діапазонів. *Результати та обговорення.* На першому етапі дослідження падіння рівнів міжпівкульної когерентності, виявлене в обох групах хворих із тяжкою ЧМТ, з вираженою синхронізацією біопотенціалів неокортексу справа (посилення внутрішньопівкульної когерентності потиличної кори з центральними і фронтальними ділянками (C₄-O₂ і Fp₂-T₄)) відображало крайню напруженість гомеостазу ЦНС і домінування неспецифічної аварійної адаптації з ознаками зриву адаптаційних можливостей. У хворих із тяжкою ЧМТ встановлено нейрофізіологічні ЕЕГ-предиктори феномена функціонального роз'єднання півкуль: істотне ослаблення міжпівкульної взаємодії в альфа-частотному діапазоні ЕЕГ у всіх симетричних відділах мозку — Fp₁-Fp₂, T₃-T₄, C₃-C₄, O₁-O₂ відведеннях, що відображає гальмівний стан кори. Проявом феномена роз'єднання зв'язків між підкірковими

гангліями і корою головного мозку є виражене зниження рівнів міжпівкульної когерентності в симетричних лобових відведеннях (Fp₁-Fp₂), центральних (C₃-C₄) і потиличних відділах (O₁-O₂) в діапазонах тета-, альфа1-, альфаS-, бета1-, бета2-хвиль, що свідчить про дисфункцію регуляторних систем медіобазальних відділів фронтальної кори і про падіння напруженості в системах диенцефального рівня. На першому етапі дослідження в обох групах хворих із тяжкою ЧМТ встановлено вихідне зниження активності всіх досліджуваних нейромедіаторних систем практично у всіх досліджуваних відділах кори, що відображає глибоке виснаження стресреалізуючих і стреслімітуючих реакцій ЦНС. У хворих із тяжкою ЧМТ, які отримували Цитофлавін, предикторами трансформації стрес-реакції з періоду аварійної адаптації в період довгострокової адаптації є збільшення значення когерентності в альфа-діапазоні ЕЕГ-частот в центральній корі (C₃-C₄), проєкційній зоні неспецифічного таламуса, відновлення активності верхньостовбурових структур мозку і лімбічної системи (посилення міжпівкульних діагональних когерентних зв'язків (C₃-O₂, C₄-O₁) фонові ЕЕГ в альфа-діапазоні). У хворих із тяжкою ЧМТ інтенсивна терапія з застосуванням Цитофлавіну протягом тижня відновлювала нейромедіаторний баланс, поетапно модулюючи активність адренергічної, серотонінергічної і дофамінергічної, холінергічної нейромедіаторних систем, коли стресреалізуючі реакції в процесі відновлення функцій ЦНС змінювалися стреслімітуючими реакціями, більш відповідними необхідному рівню гомеостазу. **Висновки.** Застосування Цитофлавіну забезпечувало енергетичну складову адекватних стресреалізуючих і стреслімітуючих процесів при тяжкій ЧМТ, їх поетапне включення у відновлення гомеостазу ЦНС. У групі пацієнтів із тяжкою ЧМТ, які отримували додатково до стандартного протоколу лікування Цитофлавін, значуще зростає шанс відновлення свідомості до 11 і більше балів за шкалою коми Глазго (OR ± 95% ДІ = 0,22 (0,054–0,914)), значуще знижувався ризик смерті ((RR) ± 95% ДІ = 3 (1,09–8,2)) вже на 3-тю добу терапії.

Ключові слова: травматична хвороба головного мозку, спектрально-когерентний аналіз ЕЕГ, Цитофлавін.

Cherniy V.I.^{1, 2}, Andronova I.A.², Gorodnik G.A.², Nazarenko K.V.², Cherniy T.V.¹

¹State Scientific Institution «Scientific and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» of State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

²Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Lyman, Ukraine

THE RESEARCH OF EEG PREDICTORS OF NEUROTRANSMITTER AND NEUROGLIAL ACTIVITY, THE FEATURES OF RESTRUCTURING THE BRAIN INTRACENTRAL RELATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE TBI

Summary. *Purpose* of this study was to examine the influence of Cytoflavin on restructuring the brain intracentral relations, changes of the neurotransmitter and neuroglial activity in patients with severe traumatic brain injury (TBI). *Material and methods.* The study was conducted in 2011–2014 in Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association at the premises of the department of anesthesi-

ology and intensive care of the faculty of postgraduate education of Donetsk National Medical University named after M. Horkyi. The study involved 60 patients with the diagnosis of severe traumatic brain injury. *The design of the study:* open prospective case-control study, which was performed in a group of patients with severe TBI. The level of altered consciousness at the admission to the hospital was 4 to 8

points by the Glasgow Coma Scale, age — 20 to 70 years. Group 1 consisted of 30 patients, who were treated according to standard protocol. Group 2 — of 30 patients, who, in addition to protocol therapy, from the first day of the therapy received Cytoflavin in the form of infusion solution 5 ml per 100 ml of the saline solution 1 time a day (in group 1 — placebo) as slow intravenous injections, for 7 days. The electrical activity of the brain has been studied in patients with severe TBI using the methods of quantitative electroencephalography (EEG) and integrated quantitative analysis, intra- and interhemispheric coherence of frequency bands. **Results and discussion.** At the first stage of the study, the reduction in the levels of interhemispheric coherence, detected in both groups of patients with severe TBI, with a significant synchronization of biopotentials of neocortex to the right (increase of intrahemispheric coherence of the occipital cortex with the central and frontal sections (C_4-O_2 and Fp_2-T_4)), reflected the extreme tension of the central nervous system (CNS) homeostasis and the dominance of non-specific emergency adaptation with the signs of failure of adaptive capacity. Patients with severe TBI had neuropsychological EEG predictors of the phenomenon of functional separation of the hemispheres: a significant weakening in the hemispheric interaction in the alpha frequency range of the EEG in all symmetric parts of the brain — Fp_1-Fp_2 , T_3-T_4 , C_3-C_4 , O_1-O_2 leads, reflecting the inhibitory state of the cortex. The manifestation of the phenomenon of disintegration of connections between the subcortical ganglia and the cerebral cortex is a significant reduction in the levels of interhemispheric coherence in symmetrical frontal leads (Fp_1-Fp_2), central (C_3-C_4) and occipital (O_1-O_2) parts in the range of theta-, alpha-1-, alpha-S-, beta-1-, beta-2-waves, indicating a dysfunction of regulatory systems of mediobasal sections of the frontal cortex and the reduction of tension

in diencephalic level systems. In the first phase of the study in both groups of patients with severe TBI, we have revealed the initial decrease in the activity of all neurotransmitter systems in almost all the studied regions of the cortex, which reflected a profound depletion of stress-realizing and stress-limiting CNS reactions. In patients with severe TBI, who were treated with Cytoflavin, the predictor of transformation of the stress reactions from the period of emergency adaptation to the period of long-term adaptation is the increasing importance of coherence in the alpha-EEG frequency ranges in the central cortex (C_3-C_4), projection zone of nonspecific thalamus, the recovery of the activity of upper brainstem and the limbic system (increased interhemispheric diagonal coherent linkages (C_3-O_2 , C_4-O_1) of background EEG in alpha band). In patients with severe TBI, the intensive care using Cytoflavin for a week restored neurotransmitter balance, gradually modulating the activity of adrenergic, serotonergic and dopaminergic, cholinergic neurotransmitter systems, when the stress-realizing reactions in the process of restoration of the CNS functions were replaced by stress-limiting reactions, more corresponded to the required level of homeostasis. **Conclusions.** The application of Cytoflavin provided energy component of the adequate stress-realizing and stress-limiting processes in severe TBI, their gradual inclusion in the recovery of the CNS homeostasis. In the group of patients with severe TBI, who received Cytoflavin in addition to standard protocol of treatment, the chance of consciousness recovery increased up to 11 points or more on the Glasgow Coma Scale (odds ratio \pm 95% confidence interval (CI) = 0.22 (0.054–0.914)), the risk of death reduced significantly (risk ratio \pm 95% CI = 3 (1.09–8.2)) by day 3 of therapy.

Key words: traumatic brain injury, spectral and coherent EEG analysis, Cytoflavin.