

Постишемические когнитивные нарушения. Концепция нейропластичности

В.И. Черний, И.А. Андропова*, Т.В. Черний

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

*Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины

Резюме. Новые данные нейронаук, быстро накапливающиеся в конце второго тысячелетия, требуют радикального пересмотра многих устоявшихся и общепринятых постулатов. В данной статье рассматривается вопрос об адаптивных возможностях мозга, доказательства существования нейропластичности — совокупности различных процессов ремоделирования нейроглияльного комплекса, направленных на реорганизацию функционирования нейрональных сетей и производства новых нейронов в любом возрасте. Рассматривается вопрос об индукторах нейрогенеза, которые инициируют превращение исходных прогениторных структур в специализированные нейроны, астроциты, олигодендроциты. Анализируются фармакологические стимуляторы нейропластичности. Подробно рассматриваются принципы фармакологического действия Нейромидина, отличительные особенности, выделяющие его из ряда прочих антихолинэстеразных средств. Рассматривается фармакологическая коррекция нейромедиаторных изменений при репараторно-регенеративных процессах в головном мозге с помощью Энтропа, его влияние на «репаративный нейрогенез». Предлагаются схемы терапии Нейромидином и Энтропом при заболеваниях и травмах нервной системы.

Ключевые слова: мозг, адаптивные возможности, нейропластичность, Ноофен, Нейромидин (Когнифен), Энтроп.

В XX столетии произошла эволюция концепции механизмов повреждения ишемизированной ткани мозга и взглядов на лечение острого ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и постгипоксической (постаноксической) энцефалопатии [1-3].

Рассматривается вопрос об адаптивных возможностях мозга. Установлено, что мозг содержит самовосстанавливающиеся стволовые клетки, из которых могут формироваться предшественники нейронов, астроцитов и олигодендроцитов, способные мигрировать, дифференцироваться и интегрироваться в мозг [4-6].

Нивелировалось положение о том, что нервные клетки не восстанавливаются. Этот постулат был выдвинут на основании цитологических исследований выдающимся испанским ученым Сантьяго Рамоном-и-Кахалем в монографии «Дегенерация и регенерация нервной

системы» («Degeneration and Regeneration of the Nervous System», 1913). Сантьяго Рамон-и-Кахаль писал: «...в мозге взрослого нервные пути статичны и не подвержены изменениям: каждый из них может погибнуть, ни один из них не может быть восстановлен».

В настоящее время в опытах на мышах получены доказательства того, что новые нейроны в гиппокампе появляются на протяжении всей жизни организма [7]. Нейрогенез происходит в субвентрикулярной и субгранулярной зоне (части зубчатой извилины гиппокампа) обонятельной луковицы и даже в неокортексе. Посмертный радионуклидный анализ гиппокампа людей показал, что треть клеток гиппокампа регулярно обновляется [8]. Нейрогенез — многоступенчатый регулируемый процесс, управляется большим числом сигнальных молекул, начинается с трансформации нейральных стволовых клеток — предшественников нервных клеток, проходит стадии

© В.И. Черний, И.А. Андропова, Т.В. Черний

пролиферации, селекции, миграции, дифференцировки и заканчивается их включением в нейрональную сеть «зрелого» нейрона [5]. Стимулятором нейрогенеза во взрослом мозге является повышенная физическая активность, гипоксия, стресс, ишемия мозга, травма, начальные стадии нейродегенеративной патологии, эндогенные психические расстройства. На нейрогенез возможно влиять фармакологическими средствами или трансплантационными методами [9].

Полученные данные являются доказательством существования нейропластичности — совокупности различных процессов ремоделирования нейроглиального комплекса, направленных на реорганизацию функционирования нейрональных сетей и производства новых нейронов в любом возрасте. Организм человека располагает миллионами неиспользуемых стволовых клеток в мозге. Это механизм адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды [10].

Существует адаптивная первичная или естественная нейропластичность, направленная на поддержание функционирования существующих связей или восстановление утраченных функций после повреждения (ишемия и травма мозга) [11]. Маладаптивная нейропластичность связана с развитием некоторых патологических состояний (спастичность, хронический болевой синдром и др.).

Живолупов С.А. и соавт. отмечают [7], что нейропластичность играет решающую роль при установлении новых синаптических связей, возникающих при обучении, для поддержания функционирования уже сформированных нейрональных сетей, после повреждения структур нервной системы, в ходе восстановления утраченных функций (посттравматическая или постинсультная нейропластичность). Выделяют два уровня нейропластичности: а) макроуровень, связанный с изменением сетевой структуры мозга, обеспечивающей сообщение между полушариями и различными областями в пределах каждого полушария; б) микроуровень, на котором происходят молекулярные изменения в самих нейронах и синапсах. На том и другом уровнях пластичность мозга может проявляться как быстро, так и медленно [9]. Успешная реализация нейропластичности возможна лишь при сохранности субкортикальных связей. Исследования

инсультов головного мозга показало, что при поражениях белого вещества развивается стойкий функциональный дефицит [7].

Нейропластичность индуцируется в трех случаях:

- 1) когда поврежден один участок мозга и его функция распределяется между его другими участками;
- 2) когда повреждена конечность или орган и соответствующие отделы мозга, связанные с ними, перестают функционировать, так как не получают сигналов от них;
- 3) когда изменяется функционирование мозга в связи с нервно-психическими расстройствами, вызванными различными факторами [12].

Концепция нейропластичности лежит в основе пространственно-временного функционирования головного мозга, модуляции функционально-динамических глио-нейросинаптических сетей под воздействием внешних и внутренних стимулов [6]. Дефицит возбуждающих импульсов после повреждения проводников переводит структурно сохраненные нервные клетки на иной уровень реактивности, что клинически проявляется различными расстройствами функций. Для описания процессов, лежащих в основе функциональных нарушений нейронально-глиальных структур, расположенных на отдалении от места локального повреждения (некроза) головного или спинного мозга, Живолупов С.А. и соавт. [6] применяют термин «диашиз». Термин «диашиз» (diaschisis — расщепление) предложил С. Monakow в 1914 г. Расстройство функций в неразрушенных структурах, но соединенных с патологическим очагом в том же полушарии большого мозга он называл ассоциативным диашизом, а с патологическим очагом в другом полушарии — комиссуральным. Продолжительность диашиза зависит от величины, характера, локализации очага поражения и компенсаторных возможностей ЦНС. Диашиз вызывает: изменение нейрональной возбудимости, сбой работы нейротрансмиттеров, гипометаболизм и гипоперфузию в неповрежденных зонах. Трансгемисферное снижение церебрального кровотока и обменных процессов при ишемии мозга вызывают гомотипное снижение церебрального кровотока и угнетение уровня метаболизма в зеркальных зонах контралатерального полушария — «зеркальный диашиз» [10].

При тяжелой ЧМТ дишиз может формироваться даже в контралатеральном полушарии головного мозга. В зависимости от интенсивности патофизиологических изменений (функциональная деафферентация нейронов, отек головного мозга, распространяющаяся волна периинфарктной депполяризации) зона дишиза может прогрессивно увеличиваться, захватывая «здоровые территории» мозговой ткани, что сопровождается нарастанием неврологического дефицита, или уменьшаться в размерах. Разрешение этого состояния может быть этапом спонтанного восстановления [10].

Дишиз нарушает функциональное восстановление ЦНС после ишемии и травмы, препятствует оптимальной реорганизации нейронов, затрагивает отдаленные от поврежденной зоны области ЦНС, но в то же самое время аксональный спраутинг (отрастание новых ветвей от аксонов нервных волокон) и образование новых кортикальных связей после ишемии и травмы головного мозга происходят именно в зонах, охваченных дишизом [7, 10]. Живолупов С.А. с соавт. [7], изучая эволюцию дишиза, установили, что при моделировании инсульта у крыс на восьмой день ишемии зона дишиза была больше зоны некроза в 13 раз.

Развитие ишемии мозга включает следующие механизмы:

- 1) ослабление нейропластичности, нейрогенеза, ангиогенеза, аксонального спраутинга и синаптогенеза;
- 2) недостаточную стимуляцию нейротрофических факторов, в частности BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), отвечающего за пролиферацию, дифференциацию и миграцию нейронов;
- 3) потерю межнейронных синаптических связей между долями и полушариями головного мозга;
- 4) дишиз.

Группы интегрированных, т.е. связанных между собой, нервных клеток называются нейронными сетями. Нейронная сеть состоит из 86 миллиардов нейронов. Синаптический прунинг (удаление избыточных связей за счет сокращения числа синапсов или нейронов для повышения эффективности нейросети) происходит в процессе раннего развития мозга ребенка. Причиной уменьшения умственных способностей человека с возрастом является не отмирание нервных клеток, а истощение

дендритов. Дендриты теряют способность к проводимости, если их постоянно не стимулируют [12].

Нейротрофические ростовые факторы играют особую роль в модуляции нейропластических процессов. Особое место занимает нейротрофический фактор мозга (BDNF), основная функция которого заключается в поддержке выживания нейронов, их росте и формировании новых синапсов. В головном мозге он активен в гиппокампе, коре и переднем мозге — областях, отвечающих за обучение и память [13]. Кора головного мозга считается наиболее пластичной частью, что обусловлено многообразием составляющих ее клеточных элементов и их связей. BDNF действует на определенные нейроны центральной и периферической нервных систем, помогая выживать появляющимся нейронам, увеличивает численность и дифференциацию новых нейронов и синапсов. BDNF является маркером нейропластичности [14, 15]. Снижение экспрессии BDNF служит маркером нейрональной дисфункции, его увеличение является косвенным признаком активации компенсаторно-восстановительных процессов (адаптивная нейропластичность), вызванных адекватной комплексной терапией [16].

С открытием физиологического феномена долговременной потенциации (Long-Term Potentiation — длительное повышение синаптической активности после краткой интенсивной стимуляции) утвердилось положение, что синаптическая стабильность как форма нейропластичности является ключевой для поддержания когнитивных процессов. Последующие работы определили значение синаптогенеза, новых синаптических связей, реконструкции синапсов для этой функции. Исследование нейрогенеза как процесса возникновения новых структур, интегрирующихся в нейрональную сеть, утверждает новые возможности формирования и хранения памятных следов в зрелом мозге [17]. Скорость нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа и субвентрикулярной зоне модулируется различными стимулами окружающей среды. В условиях патологии, при инсульте, травме мозга потенцируется образование новых клеток, и они замещают группы поврежденных нейронов. Анализ «следов миграции» таких клеток указывает на их происхождение из субвентрикулярной зоны [18].

Существенным оказывается вопрос об индукторах нейрогенеза, которые инициируют превращение исходных прогениторных структур в специализированные нейроны, астроциты, олигодендроциты. В продуцировании новых клеток мозга установлена регулирующая роль стероидных гормонов надпочечников, комплекса внешних факторов (обучения, стресса, гипоксии, физической стимуляции организма) [17].

При включении механизмов нейропластичности при повреждении мозга развивается патологическая нейропластичность — возникают новые ошибочные межнейрональные связи, которых не было в норме. Различная чувствительность нейронов к аноксии объясняется на основе принципа перемежающейся активности функционирующих структур, определяющей неодинаковую реактивность и разную резистентность нейронов одной и той же популяции к одному и тому же патогенному воздействию [19]. Функциональные изменения ЦНС при аноксии связаны с более ранним и выраженным повреждением тормозных механизмов, чем возбуждающих. Поэтому происходит растормаживание структур ЦНС, находившихся под тормозным контролем. По мнению Крыжановского Г.Н. [19], именно формирование генераторов патологически усиленного возбуждения является ключевым звеном в процессе образования устойчивых патологических систем мозга, патологической нейропластичности. Постепенно под влиянием патологической пластичности повышается активность деятельности патологических функциональных систем и они становятся резистентными к различным воздействиям. Патологическая система представляет собой новую патологическую интеграцию, составленную из первично и вторично измененных образований, деятельность которой имеет дезадаптивное или прямое патогенное значение для организма [19]. В формировании патологических систем мозга участвуют все уровни его организации и молекулярные механизмы, способные осуществлять фиксацию любой патологической информации достаточно продолжительное время с последующей ее реализацией в виде того или иного синдрома постаноксической энцефалопатии [20]. Наиболее продолжительно сохраняется память, в основе формирования которой лежит перестройка межнейронных взаимоотношений

и организации нейронных сетей мозга в результате реализации его пластических потенциалов [10, 21]. В формировании неврологической памяти в норме и при образовании патологических детерминантных систем мозга задействованы различные нейронные сети, связанные с нейронами глиальные клетки и все быстро- и медленнодействующие гуморальные регуляторы мозга от простых нейромедиаторных систем до систем иммунитета [21].

Без функциональной нагрузки нейронов, вызываемой возбуждающей синаптической стимуляцией, невозможно восстановление и нормализация нарушенных функций нейрона при выздоровлении. Усиление внешней сенсорной стимуляции приводит к увеличению количества синапсов.

В настоящее время разработаны и применяются методы стимуляции адаптивной нейропластичности:

- 1) фармакологические стимуляторы нейропластичности;
- 2) реабилитационные мероприятия («терапия принудительных двигательных ограничений», touch-терапия, лечебный нагрузочный костюм, зеркальная терапия, арт-терапия и т.д.);
- 3) сопряжение мозг — компьютер;
- 4) транскраниальная магнитная стимуляция;
- 5) электрическая стимуляция;
- 6) трансплантация стволовых клеток.

Актуальна проблема регуляции нейрогенеза и разработки терапевтической стратегии экспрессии нейрогенеза, образования новых структур и выживания нейронов в условиях патологии. Сложные адаптивные функции мозга требуют столь же сложного регуляторного обеспечения. Существует понятие «репаративного нейрогенеза» как способа адаптивной компенсации патологических процессов [17]. Подход заключается в выборе молекулярных и клеточных «мишеней» и средств фармакологического воздействия на нейрогенез. Репаративный нейрогенез можно стимулировать с помощью отдельных лекарственных препаратов, цитокинов или факторов роста, физических реабилитационных мероприятий или экзогенной трансплантации прогениторных клеток. С позиции активации репаративного нейрогенеза доказано терапевтическое действие уже известных препаратов: антиоксидантов, ноотропов, антидепрессантов, нейротрофина BDNF, эритропоэтина,

статинов, виагры, семакса, церебролизина, кортексина, которые могут способствовать экспрессии нейтральных прогениторов за счет влияния на системы сигнальных молекул [17].

Одним из стратегических направлений интенсивной терапии ишемии мозга и травматической болезни головного мозга является купирование диашиза и стимуляция адаптивной нейропластичности [7, 21].

Перспективное направление метаболической защиты мозга от ишемии — непосредственное воздействие на системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, нормализация соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии [22].

Доказано, что в основе когнитивных нарушений при церебральной недостаточности лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетилхолина, потерей холинергических нейронов. Оценка значимости холинергических механизмов для когнитивной способности человека связана с анализом архитектоники проекционных путей, рецепторов и синапсов, в которых медиатором является ацетилхолин. Область церебральных холинергических влияний весьма широка, но на первое место среди них следует поставить кору больших полушарий и восходящие к ней «проекции холинергических путей». Причем холинергические нейроны вырабатывают холинацетилтрансферазу, которая транспортируется в проекционные зоны, где она служит катализатором синтеза ацетилхолина [23]. Вся холинергическая иннервация коры головного мозга и таламуса человека исходит из этих холинергических нейронов. Холинергические волокна направляются во все слои коры головного мозга, но самая высокая плотность холинергических волокон обнаружена в первом и втором слоях коры, а также в верхней части третьего слоя. При этом мускариновые рецепторы обеспечивают растормаживание пирамидного слоя коры и усиливают обмен информации между ее слоями [24].

Несмотря на сбалансированность и интегративность всех компонентов холинергической конфигурации, ключевую роль в обеспечении памяти и познания играет гиппокамп, в котором выявлены содержащиеся ацетилхолинэстеразу афферентные терминалы и разного типа специфические рецепторы (М- и Н-холинорецепторы)

при низкой плотности собственно холинергических нейронов [23].

Холинергические нейроны участвуют также во внутривнутриатриальных интеграционных процессах и реализации психомоторных функций ядра. Эфферентные холинергические нейроны полосатого тела осуществляют фильтрацию сенсорной афферентации к коре, играя исключительную роль в процессах внимания [23, 24].

Известны два класса медикаментозных препаратов, направленных на преодоление холинергической недостаточности:

- 1) препараты — предшественники холина: холина альфосцерат (α -GPC) и цитидин-5-дифосфохолин натрия;
- 2) ингибиторы ацетилхолинэстеразы: нейромидин (ипидакрин), прозерин, галантамин и др.

В условиях патологии (мозговой инсульта и травмы нервной системы) функциональные связи между нейрональными сетями нарушаются, особенно в зоне пенумбры или очаге ушиба. При этом наиболее страдают холинергические сети, которые являются, во-первых, связующим звеном между остальными нейрональными ассоциациями, во-вторых, главным резервуаром для развития адаптивной нейропластичности. В связи с этим применение холинергических препаратов, особенно ингибиторов ацетилхолинэстеразы (в зоне пенумбры ее активность значительно повышается), является одним из важных стратегических направлений в комбинированной терапии пострадавших [25].

Нейромидин (ипидакрин) — полиметилновое производное 4-аминопиридина — представитель антихолинэстеразных препаратов, который обладает как периферическим, так и центральным эффектами. В основе сочетанного действия Нейромидина лежит комбинация двух молекулярных механизмов:

- 1) блокада калиевых каналов мембраны нейронов и мышечных клеток;
- 2) обратимое ингибирование холинэстеразы (ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы) в синапсах.

Установлено, что блокада калиевых каналов приводит к продлению реполяризационной фазы потенциала действия. Благодаря этому свойству удлиняется возбуждение в пресинаптическом волокне и, соответственно, увеличивается время выброса ацетилхолина

в синаптическую щель во время проведения нервного импульса. Параллельно обратимо и кратковременно ингибируется холинэстераза (20-30 минут), что приводит к еще большему накоплению ацетилхолина в холинергических синапсах. В результате Нейромидин обладает комплексным синаптическим холинергическим действием, а именно:

- 1) активизирует пресинаптическое звено;
- 2) увеличивает выброс медиатора в синаптическую щель;
- 3) уменьшает разрушение медиатора под действием АХЭ;
- 4) снижает активность БХЭ;
- 5) повышает активность постсинаптических рецепторных структур, т.е. действует на все звенья проведения возбуждения [25, 50].

Вышеуказанные свойства позволяют Нейромидину модулировать проведение возбуждения в центральной, периферической нервной и мышечной системах, что способствует адаптивной нейропластичности и интенсификации компенсаторно-восстановительных процессов при многих патологических состояниях. Доказана способность Нейромидина стимулировать адаптивную нейропластичность:

- 1) оказывает модулирующее воздействие на диализ;
- 2) уникальную многоуровневую нейропротекцию по отношению к холинергическим нейронам, что связано с его способностью блокировать калиевую проницаемость мембраны и временно ингибировать холинэстеразу; это предупреждает нейродегенеративный процесс, вызванный «глутаматергической эксайтотоксичностью» во время оксидантного стресса любого генеза (травматический, сосудистый и др.);
- 3) стимулирует невральную проводимость, повышая интенсивность сенсорной импульсации в ЦНС, что позволяет дополнительно активизировать афферентные системы, участвующие в формировании нейропластического профиля;
- 4) увеличивает содержание BDNF в сыворотке крови [26-29], в частности, обнаружено, что Нейромидин в комплексной терапии больных с закрытыми черепно-мозговыми травмами позволяет не только улучшить клинические и электрофизиологические показатели, но и достоверно повысить уровень BDNF в сыворотке крови, который яв-

ляется маркером нейропластичности [26].

Исследование эффективности Нейромидина при травматических нейропатиях выявило его способность ускорять компенсаторно-восстановительные процессы в периферической нервной системе не только за счет стимуляции нервно-мышечной передачи, но и вследствие влияния на активность некоторых нейротрансмиттерных систем. В группе больных, которой дополнительно назначался Нейромидин, уже на 15-е сутки от начала лечения выявлено значительное повышение плазменной концентрации серотонина, прогрессирующее снижение содержания норадреналина [27].

Отличительные особенности действия Нейромидина: дозозависимый периферический и центральный эффекты, быстрое поступление в головной мозг, накопление преимущественно в коре больших полушарий головного мозга и гиппокампе, большая широта терапевтического действия, низкая способность вызывать толерантность к лечению при повторных назначениях, хорошая переносимость [28].

Показаниями к применению Нейромидина являются:

- 1) поражения ЦНС различного генеза (травматического, сосудистого, воспалительного, опухолевого и иного генеза), сопровождающиеся когнитивными и двигательными нарушениями: когнитивные расстройства различной степени тяжести, деменции (альцгеймеровского типа, сосудистая, смешанная и сенильная), нарушение мозгового кровообращения, энцефалопатии (травматического, сосудистого и иного генеза), затяжные коматозные и бессознательные состояния, аспонтанность, отсутствие контроля за физиологическими отправлениями;
- 2) бульбарные параличи и парезы.

Нейромидин можно применять в любой период травматической болезни головного мозга, начиная с острого периода [25].

С помощью метода интегрального количественного анализа целостного ЭЭГ-паттерна и оценки типов реакции ЦНС на фармакологическое воздействие изучены особенности изменений электрической активности головного мозга у пациентов в острейшем периоде черепно-мозговой травмы и острого нарушения мозгового кровообращения до и после применения препарата Нейромидин [30].

На основании проведенного исследования установлено, что применение препарата Нейромидин показано для больных с ЧМТ в острейшем периоде, требует адекватного дозирования и способствует скорейшему выходу из коматозного состояния.

Рекомендована оптимальная дозировка Нейромидина при тяжелой черепно-мозговой травме в зависимости от степени дезорганизации ЭЭГ и степени нарушения сознания (табл.).

Установлены изменения на ЭЭГ, свидетельствующие о восстановлении как внутрислоушарного, так и межполушарного взаимодействия в процессе применения Нейромидина. На основании проведенного исследования было установлено, что применение препарата Нейромидин показано для больных с ОНМК и ЧМТ в острейшем периоде, требует адекватного дозирования и способствует скорейшему выходу из коматозного состояния [31].

По данным Живолупова С.А. [28], дозировка Нейромидина у пациентов с черепно-мозговой травмой составляет: начальная доза — внутримышечно 5 мг (раствор) или 20 мг (таблетки) в сутки, затем она постепенно повышается с учетом переносимости препарата до появления признаков улучшения состояния (внутримышечно — 30-60 мг/сут; перорально — 40-

60 мг/сут, максимально — 120 мг/сут), далее лечение продолжается в этой дозе в течение 20-40 дней при среднетяжелой и легкой и 30-80 дней — при тяжелой ЧМТ. Повторный курс лечения Нейромидином проводится через 3-6 месяцев после первого, если остаются нарушения психической деятельности и был достигнут положительный эффект от первого курса.

Назначение Нейромидина больным с острой или хронической ишемией мозга считается главным направлением патогенетической терапии. Применение Нейромидина показано при цереброваскулярной патологии, мозговом инсульте. Так, в исследовании М.Ю. Максимовой [32] было показано, что степень улучшения двигательных функций у пациентов с ОНМК была статистически значимой при назначении Нейромидина в остром периоде инсульта.

Маркин С.П. подтвердил [33], что в дальнейшем включение в комплекс реабилитационных мероприятий препарата Нейромидин способствует более быстрому восстановлению движения в пораженных конечностях и улучшению качества жизни пациентов. Необходимо помнить, что в острый период инсульта Нейромидин включается в базовую терапию только после стабилизации состояния пациента. Нейромидин эффективен в терапии последствий ОНМК на всех этапах реабилитации. При этом чем раньше Нейромидин включается в базовую схему терапии, тем быстрее и выраженнее динамика утраченных функций.

Опыт длительного применения Нейромидина при различных подтипах ишемического инсульта в сочетании с базисной терапией обеспечивает регресс неврологических нарушений, предупреждая их прогрессирование. Рационально использовать так называемую ступенчатую терапию Нейромидином. Схема лечения: первые 3 дня инсульта — 1 мл 0,5% раствора внутримышечно 2 раза в день, с 4-го по 20-й день — 1 мл 1,5% раствора внутримышечно 2 раза в день, далее в течение 2 месяцев внутрь по 20 мг 2 раза в день [32, 33].

В настоящее время в Украине появился принципиально новый, инновационный комбинированный препарат (Когнифен), содержащий в своем

Таблица Рекомендуемая коррекция дозы Нейромидина при тяжелой ЧМТ

Оптимальная доза препарата	Степень дезорганизации ЭЭГ	Уровень сознания	Исходная доза препарата	Степень дезорганизации ЭЭГ	Оптимальная доза препарата
5 мг	возрастает	Умеренное оглушение	10 мг	Снижается или стабильна	15 мг
5-10 мг	возрастает	Глубокое оглушение	15 мг	Снижается или стабильна	20 мг
5-15 мг	возрастает	Сопор	20 мг	Снижается или стабильна	30 мг
5-15 мг	возрастает	Кома I	30 мг	Снижается или стабильна	45 мг
отмена	возрастает	Кома II	30 мг	Снижается или стабильна	45 мг
-	-	Кома III	-	-	-

Выбор правильной дозы препарата является решающим при применении Нейромидина для выхода больного из коматозного состояния. Определена оптимальная дозировка Нейромидина при тяжелой черепно-мозговой травме в зависимости от степени нарушения сознания: умеренное оглушение — 10 мг, глубокое оглушение — 15 мг, сопор — 20 мг, кома I — 30 мг, кома II — 30 мг [30].

составе два компонента, оптимально дополняющих друг друга с точки зрения клинико-фармакологических эффектов, — фенибут (300 мг) и ипидакрин (5 мг). Сочетание Ноофена и Нейромидина (Когнифен) имеет ряд преимуществ:

- 1) точечное воздействие на процессы патогенеза когнитивных расстройств различной природы (направленное влияние на все звенья возникающего нейромедиаторного дисбаланса);
- 2) сочетание системных (нейромедиаторных) и клеточных (нейрометаболических) эффектов, несвойственных ни одному из применяемых сегодня средств для коррекции когнитивной сферы;
- 3) возможность сопутствующей коррекции психоэмоциональных (тревожных) расстройств;
- 4) высокая степень безопасности. Появление Когнифена можно рассматривать как новый этап в развитии клинической нейрофармакологии и фармакотерапии когнитивных расстройств на ранних стадиях, когда адекватное лекарственное воздействие может быть особенно эффективным.

Современная нейрофизиология выделяет несколько типов нейромедиаторов, значимых для реализации адаптивных процессов в мозге. Такие нейромедиаторы, как дофамин и серотонин, реализуют свое действие на нейрогенез через проекции в субвентрикулярной зоне. Установлено участие этих структур в трансформации нейральных прогениторов эмбриональных и взрослых организмов. С помощью фармакологических воздействий (использование селективных агонистов или антагонистов рецепторов дофамина) удалось усилить или, наоборот, ослабить уровень нейрогенеза в субвентрикулярной зоне.

Что касается участия серотонина в нейрогенезе взрослого мозга, установлено его потенцирующее влияние на образование и трансформацию нейробластов в субвентрикулярной зоне гиппокампа. Гетерогенная регуляция нейрогенеза связана с различными типами рецепторов серотонина [34]. Установлена фазность экспрессии рецепторов серотонина в отношении нейрогенеза: агонисты серотонина позитивно влияли на выживание трансформируемых клеток в субвентрикулярной зоне, но тормозили их миграцию в ольфакторную область [35].

При изучении экзогенной индукции нейрогенеза были отмечены изменения активности синаптических структур, обусловленных медиаторным дисбалансом. Поэтому особую актуальность приобретает фармакологическая коррекция нейромедиаторных изменений при репаративно-регенеративных процессах в головном мозге. Для решения этой задачи эффективно используется уникальный ноотропный препарат — N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон, выпускаемый под торговым названием Энтроп. С химической точки зрения Энтроп является аналогом пирацетама с включением в молекулу пирацетама ГАМК-производного препарата Ноофен (гидрохлорид β-фенил-γ-аминоасляной кислоты). Именно это включение обуславливает существенные расхождения в спектрах фармакологических действий этих препаратов [36]. По спектру действия и широте терапевтических доз он не имеет аналогов в отечественной и зарубежной фармакологии, при этом эффекты препарата зависят от дозы и исходного состояния обследуемого, исходного функционального состояния ЦНС — уровня биоэлектрической активности нейронных ансамблей — ЭЭГ [37]. Энтроп, активируя когнитивные функции и интегративную работу мозга, повышает устойчивость организма к экстремальным воздействиям, физическую работоспособность, обладает антигипоксическим, анксиолитическим, психостимулирующим, противосудорожным, анальгетическим действием [38].

Механизмы реализации эффектов Энтропа определяются прежде всего стимуляцией метаболических, биоэнергетических и пластических процессов в головном мозге, в т. ч. усилением синтеза белка и фосфолипидов, повышением скорости оборота информационных молекул, полимодальным влиянием на широкий диапазон синаптических систем — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, глутаматергическую и главным образом ГАМКергическую [39]. Наиболее изученные клеточные эффекты Энтропа — это повышение уровня АТФ, активация аденилатциклазы, уменьшение активности Na^+/K^+ -АТФазы, угнетение кортикального выброса пролина, усиление синтеза ядерной РНК в мозге, усиление утилизации глюкозы и др. [40].

В дозах 100–300 мг/кг он увеличивает содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА) и серотонина (5-ОТ), практически не влияет

на содержание ГАМК [42, 43]. Установлено, что в более нижележащих мозговых структурах (парасимпатический отдел ствола головного мозга и лимбической зоны коры, бульбарный отдел ретикулярной формации) клетки серотонинергической системы оказывают активирующее (возбуждающее) действие. Но в более филогенетически молодых структурах (зрительный бугор, мозолистое тело и синапсы коры больших полушарий головного мозга) они участвуют в процессах торможения. Кроме того, имеются свидетельства влияния серотонинергической системы мозга на возбудимость вазомоторных и терморегулирующих центров [43]. Именно поэтому активация серотонинергической системы в условиях ОЦН с обязательными гипоксией и энергодефицитом нейронов как в зоне пенумбры, так и в более отдаленных зонах мозговых тканей являются компенсаторными реакциями «скорой помощи» организма. Но чрезмерная активация серотонинергической системы может привести к гиперактивации стволовых структур с нарушениями функции вазомоторных центров и спазмом интракраниальных сосудов. Поэтому при ОЦН, вызванной поражениями ЦНС на стволовом уровне, уровне среднего мозга, что электроэнцефалографически проявляется более высоким уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна, применение Энтропа следует начинать с минимальной суточной дозы (100 мг) и повышать дозировку только под обязательным нейрофизиологическим контролем [41].

Изучено влияния Энтропа на изменение нейрофизиологических ЭЭГ-предикторов глутаматной эксайтотоксичности, нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза. Обследовано 123 пациента (76 мужчин и 47 женщин в возрасте от 28 до 72 лет), с тяжелой черепно-мозговой травмой — 67 больных, с мозговым инсультом (МИ) — 56 пациентов [41]. Проведенные исследования показали, что высокий уровень ЭЭГ-дезорганизации у пациентов с ОЦН после введения Энтропа предопределяет значительную активацию преимущественно серотонинергической системы мозга с гиперпродукцией серотонина, с ускорением процессов метаболизма в нейроглиальной популяции и с умеренными асимметричными ангиоспастическими эффектами при непосредственном воздействии серотонина на

морфологически измененные сосуды мозга. Поэтому применение Энтропа при умеренной или глубокой коме (6-8 баллов по ШКГ) необходимо начинать с суточной дозы в 100 мг с последующей «пошаговой» коррекцией дозировки («шаг» — 100 мг) под обязательным нейрофизиологическим контролем с проведением интегрального количественного анализа или определением типов реакций ЦНС [41].

Менее выраженная ЭЭГ-дезорганизация у пациентов с ОЦН после применения Энтропа предопределяет значительную активацию преимущественно норадренергической системы мозга с активацией гипоталамо-гипофизарной системы, диэнцефального уровня неспецифической регуляторной системы головного мозга и структур правого полушария с симметричной оптимизацией скорости артериального кровотока в каротидных и вертебробазиллярном бассейнах [41]. Благодаря тому, что норадренергические нейроны входят в состав гипоталамо-гипофизарной системы, активация ее с помощью Энтропа приводит к менее резкой и более симметричной активации интракраниального кровотока. Поэтому при ОЦН с менее выраженными морфоструктурными стволовыми и диэнцефальными поражениями, что электроэнцефалографически проявляется более низким уровнем дезорганизации ЭЭГ-паттерна, применение Энтропа следует начинать с более высокой суточной дозы — 300 мг.

Применение Энтропа в состоянии сопора (9-10 баллов по ШКГ) необходимо начинать с дозы 100 мг в первые сутки с последующей «пошаговой» коррекцией дозировки («шаг» — 100 мг), 200 мг — во вторые сутки, 300 мг — на третьи сутки под контролем клинических форм расстройств сознания (ШКГ) [41].

Применение Энтропа в состоянии глубокого (11-12 баллов по ШКГ) и умеренного оглушения (13-14 баллов по ШКГ) следует начинать с суточной дозы в 300 мг под контролем клинических форм расстройств сознания (ШКГ) и продолжать в течение двух недель [41].

ЭЭГ-предикторы снижения глутаматергической нейромедиаторной активности в ЦНС (высоко обратно коррелируемые процессы падения ЭЭГ-активности дельта- и активации ритмов альфа- и бета-диапазонов) были зафиксированы у более 50% пациентов в ответ на применение Энтропа в дозе более 200 мг. При увеличении дозы Энтропа до 200 и 300 мг в сутки более чем у 50% обследуемых отме-

чается снижение уровня глутаматергической нейромедиаторной активности (глутаматной эксайтотоксичности), что, наряду с ирритацией холинергической системы, обеспечивает выход из коматозного состояния.

Описанные нейрофизиологические эффекты препарата Энтроп определяют его эффективность не только в остром периоде, после перенесенной острой церебральной недостаточности (ЧМТ, МИ), но и на этапе восстановления в дозе 100 мг 2 раза в день в течение одного месяца. Использование препарата Энтроп увеличивало шанс восстановления сознания до 14 баллов по ШКГ («умеренное оглушение») уже к 7-м суткам терапии (OR — odds ratio: $\pm 95\%$; ДИ=5,5 (2,8-13,2)), повышало шанс восстановления сознания до 15 баллов по ШКГ («ясное сознание») к 14-м суткам лечения (OR: $\pm 95\%$; ДИ=133 (32,74-547,61)) по сравнению с терапией по стандартному протоколу, снижало летальность [41].

Сочетание ноотропного и антидепрессивного действия позволяет комплексно подходить к проблеме лечения пациентов с ЧМТ, а также является своего рода мерой профилактики затяжных хронических депрессий (без классических антидепрессантов) [46, 47]. Характерная особенность Энтропа, отличающая его от других ноотропов, — наличие противосудорожного действия, что позволяет широко применять его у пациентов с ЧМТ, начиная с острого периода, не опасаясь развития посттравматической эпилепсии [47].

К настоящему времени накоплен положительный опыт использования Энтропа у больных с различными заболеваниями ЦНС: ишемический инсульт в остром периоде, раннем восстановительном периоде, позднем восстановительном периоде, при дисциркуляторной энцефалопатии и при наличии начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения, в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и при последствиях перенесенной ЧМТ, при астениях различного генеза [44-49].

Актуальной остается проблема исследования фармакологических стимуляторов нейропластичности, регуляции нейрогенеза. Установленные ЭЭГ-предикторы, свидетельствующие о восстановлении как внутрислоушарного, так и межполушарного взаимодействия в процессе применения Нейромидина, и ЭЭГ-предикторы снижения глутаматергической нейромедиаторной активности в ЦНС,

наряду с ирритацией холинергической системы в ответ на применение Энтропа, обеспечивают выход из коматозного состояния и являются одной из терапевтических стратегий экспрессии нейрогенеза.

Список использованной литературы

1. Беленичев И.Ф., Черний В.И. и др. Нейропротекция и нейропластичность. — К.: Логос, 2015. — 512 с.
2. Виничук С.М., Черенко Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — К., 2003. — 120 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
4. Kempermann G. Experience — induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus / G. Kempermann, H.G. Kuhn, F.H. Gage // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18. — N. 9. — P. 3206-3212.
5. Гомазков О.А. Трансформация нейральных стволовых клеток и репаративные процессы в мозге // Журнал неврологии и психиатрии. — 2014. — № 8. — С. 3-12.
6. Живолупов С.А. и др. Нейропластичность — патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журнал неврологии и психиатрии. — 2009. — № 4. — С. 78-85.
7. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Бардаков С.Н. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного и спинного мозга. — СПб, 2014. — 128 с.
8. Spalding K.L. et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // Cell. — 2013. — Vol. 153, № 6. — P. 1219-1227.
9. Восстановление сознания как проявление нейропластичности / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, В.В. Паномарев, Н.А. Рашидов, И.Н. Самарцев // Вопросы нейрохирургии. — 2014. — № 1. — С. 33-41.
10. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость) // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — Т. 113, № 10. — С. 102-108.
11. Nieto-Sampedro M., Nieto-Dias M. Neural plasticity: changes with age // Journal of Neural Transmission. — 2005. — Vol. 112, Issue 1. — P. 3-27.
12. Харченко Е.П., Клименко М.Н. Пластичность мозга // Химия и жизнь. — 2004. — № 6. — С. 26-33.
13. Kristin L.S., Bugatti M., Otto M.W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor // Journal of Psychiatric Research. — 2014. — Vol. 60. — P. 56-64.
14. Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling // Frontiers in Cellular Neuroscience. — 2014. — Vol. 8. — P. 170.
15. Heinonen I., Kalliokoski K.K., Hannukainen J.C., Duncker D.J., Nuutila P. Organ-Specific Physiological Responses to Acute Physical Exercise and Long-Term Training in Humans (англ.) // Physiology. — 2014. — Vol. 29, iss. 6. — P. 421-436.
16. Живолупов С.А. с соавт. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адиптола // Журн. Неврол. и психиат. — 2012. — № 4. — С. 37-41.
17. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. — М.: Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 2014. — 85 с.

18. Arvidsson A., Collin T., Kirik D., et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke // *Nat. Med.* — 2002. — № 8. — Р. 963-70.
19. Кръжановский Г.Н. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2004. — № 3. — С. 3-7.
20. Шанина Т.В. Влияние дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиттерных систем на течение и исход ишемического инсульта // Автореф. дис. к.мед.н. — М., 2005. — 14.00.13. — 136 с.
21. Восстановление сознания как проявление нейропластичности / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, В.В. Паномарев, Н.А. Рашидов, И.Н. Самарцев // *Вопросы нейрохирургии.* — 2014. — № 1. — С. 33-41.
22. Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор литературы) // *Ж. интенсивной терапии.* — 2006. — № 3. — С. 4-28.
23. Wallace T.L., Bertrand D. Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex // *Biochem. Pharmacol.* — 2013. — № 12. — Р. 1713-1720.
24. Wallace T.L., Bertrand D. Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex // *Biochem. Pharmacol.* — 2013. — № 12. — Р. 1713-1720.
25. Нейромидин в клинической практике / И.В. Дамулин, С.А. Живолупов, О.С. Зайцев, М.Ю. Максимова, С.П. Маркин, И.Н. Самарцев, А.Г. Санадзе, И.А. Строков. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. — 64 с.
26. Живолупов С.А. с соавт. Нейрофизиологический мониторинг эффективности комплексной терапии сосудистой и травматической энцефалопатии // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2013. — № 4. — С. 25-29.
27. Живолупов С.А. с соавт. Центральные механизмы терапевтической эффективности Нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов // *Журн. неврол. и психиат.* — 2010. — № 3. — С. 25-30.
28. Живолупов С.А. с соавт. Влияние Нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга // *Журн. неврол. и психиат.* — 2011. — № 4. — С. 31-37.
29. Живолупов С.А., Дамулин И.В., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А. Клиническое применение Нейромидина в вопросах и ответах. — СПб: ВМедА, 2014. — 38 с.
30. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. Черепно-мозговая травма и церебропротекция: нейромидин в аспекте доказательной медицины // *Медицина неотложных состояний.* — 2008. — № 2. — С. 23-29.
31. Черний В.И., Островая Т.В., Андропова И.А. Особенности количественной ЭЭГ у пациентов с острой церебральной недостаточностью различного генеза при мониторинговании фармакологического воздействия // *Международный неврологический журнал.* — 2007. — № 5 (15). — С. 28-36.
32. Максимова М.Ю. и соавт. Нейромидин в восстановлении двигательных функций после ишемического инсульта // *Журн. Неврол. и психиат.* — 2013. — № 2. — С. 25-27.
33. Маркин С.П. Современный подход к двигательной реабилитации после инсульта // *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского.* — 2013. — № 1. — С. 21-28.
34. Banasr M., Hery M., Printemps R., Daszuta A. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone // *Neuropsychopharmacology.* — 2004 — № 29. — Р. 450-460.
35. Soumier A., Banasr M., Goff L.K., Daszuta A. Region- and phase-dependent effects of 5-HT(1A) and 5-HT(2C) receptor activation on adult neurogenesis // *Eur. Neuropsychopharm.* — 2010. — № 20. — Р. 336-345.
36. Дьяконов М.М., Скоромец А.А. Фармакология — практическому здравоохранению // *Психофармакол. биол. наркол.* — 2007. — Т. 7. — Спец. вып. — Ч. 1. — С. 1-167.
37. Ахапкина В.И. Выявление и оценка нейролептической активности фенотропила / В.И. Ахапкина, Р.В. Ахапкин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2013. — № 7. — С. 42-46.
38. Воронина Т.А., Ахапкина В.И. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // *Фарматека.* — 2005. — № 13. — С. 19-25.
39. Опыт применения энтропа в комплексной терапии больных, перенесших мозговой инсульт / А.А. Козёлкин, С.А. Козелкина, А.А. Кузнецов, О.В. Ромалийская // *Диагностика та терапія неврологічних захворювань // Український вісник психоневрології.* — 2007. — Т. 15, вип. 4 (53). — С. 12-21.
40. Ахапкина В.И. Спектр фармакологических эффектов фенотропила / В.И. Ахапкина, Т.А. Воронина // *Международный неврологический журнал.* — 2006. — № 5. — С. 90-96.
41. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с острой церебральной недостаточностью различного генеза / В.И. Черний, И.А. Андропова, Г.А. Городник, Т.В. Черний, К.В. Назаренко, М.А. Андропова // *Медицина неотложных состояний.* — 2016. — № 4. — С. 45-56.
42. Siesjo V.K. Basis mechanisms of traumatic brain damage (Review) // *Ann. Emerg. Med.* — 2007. — Vol. 22. — N6. — Р. 959-969.
43. Шанина Т.В. Влияние дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиттерных систем на течение и исход ишемического инсульта // Автореф. дис. к.мед.н. — М., 2005. — 14.00.13. — 136 с.
44. Сергиенко А.В., Симонян В.А., Евтушенко С.К. Астенический синдром у больных с последствиями различной неврологической патологии и возможности его коррекции // *Международный неврологический журнал.* — 2010. — Т. 4. — № 34. — С. 34-41.
45. Влияние ноотропного препарата энтроп на когнитивные функции мозга пациентов, перенесших нейроинфекцию или черепно-мозговую травму / Н.Н. Грицай, Н.А. Кобзистая, Г.Я. Силенко, А.Н. Мартыненко // *Український вісник психоневрології.* — 2008. — Т. 16, вип. 2 (55). — С. 10-14.
46. Одинак М.М. Применение фенотропила при лечении последствий черепно-мозговых травм / М.М. Одинак, А.Ю. Емельянов, В.И. Ахапкина // *XI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (19-23 апреля, 2004). Тезисы докладов.* — М., 2004. — С. 278.
47. Филиппова С.Ю. Фенотропил в лечении астенодепрессивных синдромов при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм / С.Ю. Филиппова, Н.В. Алёшина, В.П. Степанов // *Медицинская кафедра.* — 2005. — Т. 3. — № 15. — С. 158-160.
48. Савченко А.Ю. Лечение последствий заболеваний и травм головного мозга с использованием фенотропила / А.Ю. Савченко, Н.С. Захарова, И.Н. Степанов // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2005. — Т. 105. — № 12. — С. 22-26.
49. Черний В.И., Андропова И.А., Черний Т.В., Городник Г.А. Особенности применения ноотропов в комплексной терапии острой церебральной недостаточности различного генеза // *Основные направления фармакотерапии в неврологии. Материалы XV Международной конференции 24-26 апреля 2013 г., Судак.* — С. 133-140.
50. Бурчинский С.Г. Препарат Нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // *Ліки.* — 2002. — № 5-6. — С. 37-42.

Надійшла до редакції 13.10.2017 року