

УДК [616.831+617.51]-001-085.21

*И. А. Григорова, О. А. Тесленко***КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОМИДИНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕССЫ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ***I. A. Grygorova, O. O. Teslenko***Клінічна ефективність Нейромідину та його вплив на процеси нейропластичності при черепно-мозковій травмі***Iryna Grygorova, Olga Teslenko***The clinical effectiveness of Neuromidin and its influence on the processes of neuroplasticity in cranial-cerebral injury**

Эпидемиологическое изучение черепно-мозговой травмы (ЧМТ) свидетельствует о ее значительной распространенности. Именно поэтому ученые всего мира продолжают изучать патогенез и усовершенствовать диагностические и лечебно-реабилитационные мероприятия при ЧМТ. Одно из таких направлений терапии состоит в воздействии на пластическую перестройку нейронов, т. е. нейропластичность. По мнению многих исследователей, наиболее эффективным методом такой компенсаторной терапии признается применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (в частности, Нейромидина), предотвращающих разрушение ацетилхолина в синаптической щели. В нашем исследовании принимали участие 40 пациентов с ЧМТ легкой и средней степени тяжести в острый и ранний восстановительный период, которым в курс традиционной терапии был включен препарат Нейромидин. Результаты исследования показали, что включение препарата Нейромидин в схему терапии ЧМТ дает более выраженный терапевтический эффект в сравнении с традиционной терапией. Уже в остром периоде ЧМТ это способствовало более полному регрессу неврологических расстройств. Это подтверждалось достоверным улучшением процессов нейропластичности, о чем свидетельствовало повышение концентрации в сыворотке крови мозгового глиального нейротрофического фактора бета-NGF. Эффективность Нейромидина, наряду с безопасностью, позволяет рекомендовать его включение в схемы лечения пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ЧМТ.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, терапия, Нейромидин, нейропластичность

Епідеміологічне вивчення черепно-мозкової травми (ЧМТ) свідчить про її значну поширеність. Саме тому вчені всього світу і далі вивчають патогенез і вдосконалюють діагностичні та лікувально-реабілітаційні заходи при ЧМТ. Один з таких напрямків терапії полягає у впливі на пластичну перестройку нейронів, тобто нейропластичність. На думку багатьох дослідників, найбільш ефективним методом такої компенсаторної терапії визнається застосування інгібіторів ацетилхолінестерази (зокрема, Нейромідину), що запобігають руйнуванню ацетилхоліну в синаптичній щілині. У нашому дослідженні брали участь 40 пацієнтів з ЧМТ легкого та середнього ступеня тяжкості в гострий і ранній відновний період, яким в курс традиційної терапії був включений препарат Нейромідин. Результати дослідження показали, що включення препарату Нейромідин в схему терапії ЧМТ дає вираженіший терапевтичний ефект порівняно з традиційною терапією. Уже в гострому періоді ЧМТ це сприяло більш повному регресу неврологічних розладів. Це підтверджувалося вірогідним поліпшенням процесів нейропластичності, про що свідчило підвищення концентрації в сироватці крові мозкового гліального нейротрофічного фактора бета-NGF. Ефективність Нейромідину, поряд з безпекою, дозволяє рекомендувати його включення в схеми лікування пацієнтів в гострому і ранньому відновному періоді ЧМТ.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, терапія, Нейромідин, нейропластичність

The epidemiological study of the craniocerebral trauma (CCT) indicates its significant prevalence. That is why scientists from all over the world continue to study pathogenesis and improve diagnostic and therapeutic and rehabilitation measures for CCT. One of the directions of therapy is the impact on the processes of neuroplasticity. According to many researchers, the most effective method of such compensatory therapy is the use of inhibitors of acetylcholinesterase (in particular Neuromidin), which prevents the destruction of acetylcholine in the synaptic cleft.

In our study, 40 patients with mild-to-moderate CCT were involved in the acute and early recovery period. For these patients the drug Neuromidin was included in the course of traditional therapy. The results of the study showed that the inclusion of the drug Neuromidin in the scheme of the CCT therapy gives a more pronounced therapeutic effect. The prescription of this drug favoured the more complete regression of neurological disorders in the acute period of CCT. This was confirmed by a significant improvement in the processes of neuroplasticity in the form of an increase in the concentration of beta-NGF in the serum. The obtained data allow us to recommend Neuromidin for inclusion in therapy schemes for patients with CCT.

**Key words:** craniocerebral trauma, therapy, Neuromidin, neuroplasticity

Эпидемиологическое изучение черепно-мозговой травмы (ЧМТ) свидетельствует о ее значительной распространенности. Так, показатель уровня травматизма в 2015 г. в Харьковской области среди взрослого населения составил 274,1 на 10 тыс. В структуре смертности населения Харьковской области в 2015 году травмы занимали третье место — 5,6 %, уступая лишь показателям смертности от заболеваний системы кровообращения (70,6 %) и новообразований (14,4 %) [1]. Более чем у 60 % пациентов, перенесших ЧМТ, возникают различные варианты патологии нервной системы, что приводит к социально-трудовой дезадаптации большого контингента

больных. Подавляющее большинство (до 80—85 %) пострадавших получают легкие и среднетяжелые травмы. Несмотря на это, в силу своих морфофункциональных особенностей, репаративные возможности головного мозга крайне ограничены, что приводит к высокой частоте инвалидизации при ЧМТ в составе общего травматизма. Именно поэтому ученые всего мира продолжают изучать патогенез и усовершенствовать диагностические и лечебно-реабилитационные мероприятия при ЧМТ.

Современная теория патогенеза ЧМТ основана на действии первичных и вторичных повреждающих факторов [2, 3]. Наряду с каскадом патологических реакций (воспаление, оксидантный стресс, образование свободных радикалов кислорода, инфлюкс кальция



восстановительный период. Общий курс терапии составил 60 дней.

Методы исследования включали стандартное клинико-неврологическое, нейрофизиологическое (электроэнцефалографическое — ЭЭГ и метод когнитивных вызванных потенциалов КВП Р300) исследования. Оценку репаративных возможностей головного мозга после травматического повреждения проводили с помощью определения нейротрофического фактора роста нервов сыворотки крови (бета-NGF) иммуноферментным. Все полученные данные обрабатывали с использованием методов математической статистики.

Стандартное клинико-неврологическое обследование больных с ЧМТ позволило выявить полиморфную и полисиндромную неврологическую симптоматику (рис. 1, 2).

В остром периоде ЧМТ на фоне стрессового фактора наблюдали сглаживание неврологической симптоматики, что во многом затрудняло диагностику мозговой дисфункции. Все жалобы больных в основном были выявлены при активном опросе: общая слабость (96 %); головная боль (94 %); головокружение и шаткость при ходьбе (92 %); подавленность настроения (74 %); апатия и сонливость (76 %); потеря памяти (24 %); ухудшение памяти, внимания (80 %); чувство тревоги за состояние собственного здоровья (63 %); раздражительность (54 %), снижение зрения, слуха (34 %); тошнота (20 %). Реже беспокоили слабость в конечностях (34 %), чувствительные нарушения (23 %), речевые нарушения (15 %).

В раннем восстановительном периоде ЧМТ количество жалоб у больных значительно меньше даже при активном опросе: головная боль с метеозависимостью (65 %), головная боль с общей слабостью (35 %), нарушение памяти и внимания (54 %), сонливость (23 %).



Рис. 1. Жалобы больных с ЧМТ в разные периоды

В неврологическом статусе полиморфность симптоматики также была более выражена в остром периоде ЧМТ: эмоционально-личностные расстройства с преобладанием тревожного компонента (98 %), горизонтальный нистагм (80 %), глазодвигательные нарушения (83 %), вегетативная дисфункция (80 %), цефалгический синдром (80 %), координаторные нарушения (77 %), симптомы пирамидной недостаточности (32 %), менингеальные знаки (9 %), диссомнические нарушения. Представленность и выраженность неврологической симптоматики была также значительно меньше: эмоционально-личностные расстройства с преобладанием тревожного компонента

(84 %); вегетативной дисфункции (80 %), астенического синдрома (79 %), цефалгического синдрома (65 %), координаторных нарушений (47 %).

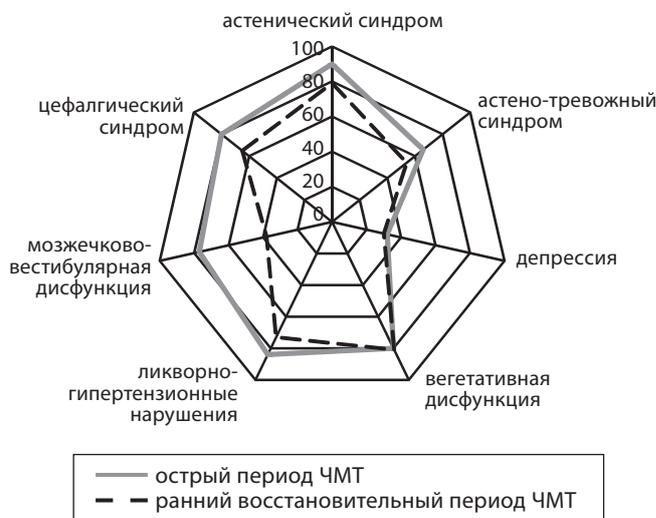


Рис. 2. Основные неврологические синдромы у больных с ЧМТ в разные периоды

Выявленные нами неспецифические нарушения формируют симптомокомплекс дезадаптации: общая слабость, повышенная утомляемость, нарушения сна, неустойчивость настроения в сочетании с раздражительностью и истощаемостью в различных соотношениях, снижение кратковременной памяти, ухудшение переключаемости внимания. Он и составляет основу социальной дезадаптации и снижения качества жизни. Особенно часто и быстро его симптомы обостряются при отягощении вредными привычками (курение, употребление алкоголя и др.), воздействии незначительных стрессорных факторов, изменяющихся метеоусловий, что приводит к длительной потере трудоспособности.

При исследовании функции вегетативной нервной системы были выявлены клинические проявления вегетативной дисфункции у всех пациентов в виде головной боли, несистемного головокружения, лабильности пульса и артериального давления, нарушения дермографизма, гипергидроза, превалирования тонуса симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Нарушенная вегетативная регуляция проявлялась недостаточной вегетативной реактивностью и неадекватной вегетативной обеспеченностью деятельности; вегетативные реакции характеризовались лабильностью, их выраженность быстро уменьшалась. Проявление вегетативной недостаточности характеризовалось непостоянством и изменчивостью в разные периоды ЧМТ. В остром периоде ЧМТ более чем у 75 % пациентов вегетативные расстройства носили преимущественно перманентный характер. В ранний восстановительный период ЧМТ у 70 % пациентов отмечено преобладание парасимпатических влияний вегетативной нервной системы, а пароксизмы проявлялись только при повышенной физической и эмоциональной нагрузке.

Такие изменения вегетативной регуляции являются клиническим проявлением дисфункции надсегментарных центров вегетативной нервной системы. В связи с частым поражением гипоталамуса, ретикулярной формации мозгового ствола, неспецифических структур лобно- и височно-медиобазальных отделов мозга,

то есть различных звеньев лимбической системы, включая и надсегментарные вегетативные структуры, вегетативные нарушения являются неотъемлемой частью астенического синдрома во всех периодах ЧМТ. Наши исследования подтверждают представление о том, что при ЧМТ особенно ранимыми являются срединно-стволовые структуры головного мозга, играющие ведущую роль в обеспечении адаптационных процессов человеческого организма. Клинически дисфункция специфических систем мозга проявляется дезинтеграционным психовегетосоматическим синдромом, в основе которого лежат нейродинамические нарушения.

Об особенностях нейродинамических нарушений свидетельствовало наличие отклонений спонтанной биоэлектрической активности головного мозга от нормальных показателей по данным ЭЭГ-исследования (рис. 3). Изменения биоэлектрической активности головного мозга наиболее выражены были в остром периоде ЧМТ (90 % пациентов), в раннем восстановительном периоде такие пациенты составляли 60 %. Наиболее частыми ЭЭГ-признаками были диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга и снижение общего уровня биопотенциалов. Превалировала низкоамплитудная медленноволновая активность в лобно-височных и центральных отведениях. Признаки сниженной реактивности и умеренная лабильность корковых процессов, признаки дисфункции срединно-стволовых и подкорковых структур мезодизэнцефального уровня в виде пароксизмальной активности или ирритативных изменений зарегистрированы у 53 % пациентов. Больше 60 % пациентов имели в подтверждение этому признаки вегетативно-сосудистой дистонии.

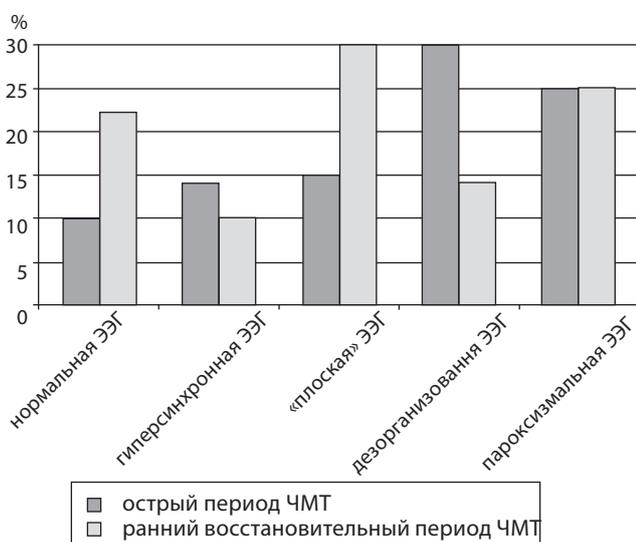


Рис. 3. Результаты ЭЭГ-исследования у больных ЧМТ в разные периоды

Согласно современным представлениям, при ЧМТ в патогенез вовлекаются все отделы головного мозга, что приводит к нарушению интегративной деятельности. Считается, что при легкой ЧМТ в 100 % случаев вовлекаются надсегментарные вегетативные образования [13]. Для оценки состояния когнитивных функций больных применяют электрофизиологический метод тестирования когнитивных функций. Методика Р300 основывается на подаче в случайной последовательности серии двух стимулов, среди которых есть незначимые и значимые

(на которые испытуемый должен реагировать), и регистрации вызванных потенциалов с выделением составляющей для каждого стимула. Разница двух ответов для значимого стимула, при обычной серии и в серии с условием распознавания даёт волну, связанную с эндогенными событиями, происходящими в мозге при опознании значимых стимулов, их удержании (запоминании), счёте, принятии решений, то есть с атрибутами, связанными с мыслительными (когнитивными) функциями мозга. В связи с этим метод Р300 называют ещё когнитивными вызванными потенциалами. Наиболее характеризующим показателем состояния когнитивных функций является латентность компонента Р300. При интерпретации результатов использовали данные возрастных нормативных параметров Р300, предложенные Sadovsky (1993).

Данные исследования латентности компонента Р300 показали удлинение значения латентности пика Р300 ( $383,3 \pm 22,4$ ) в ответ на распознавание слухового стимула у 79 % больных в остром периоде ЧМТ и удлинение значения латентности пика Р300 ( $388,7 \pm 27,3$ ) у 60 % больных в раннем восстановительном периоде ЧМТ в сравнении с контрольными показателями ( $302,3 \pm 6,4$ ).

Исследование уровня бета-NGF (биологически активная часть молекулы NGF) в сыворотке крови у больных с ЧМТ до лечения выявило его достоверное снижение без существенной разницы во всех группах больных. Это указывает на активное участие бета-NGF в процессах нейропластичности. Исходно группы пациентов с острой ЧМТ и в раннем восстановительном периоде не имели статистически значимых различий по концентрации NGF ( $p > 0,05$ ).

Положительные результаты терапии отразились в субъективной оценке пациентов своего состояния, что прежде всего отразилось на динамике жалоб. Наиболее выраженными эти изменения были у больных, принимающих Нейромидин®, как в острый так и ранний восстановительный периоды ЧМТ, тогда как жалобы уменьшились в группе стандартной терапии не столь значительно (рис. 4). Особенно это отмечено в показателях, отражающих двигательную и координаторную функцию; у больных появились интерес и инициатива, моторная активность. Уменьшение головных болей и эмоционально-волевых нарушений позволило больным значительно улучшить взаимоотношения с окружающими. Социализация пациентов как в остром так и раннем восстановительном периоде у больных, принимавших Нейромидин®, была выражена значительно лучше.

К окончанию курса терапии 52 % пациентов отмечали уверенность в том, что «взяли свою жизнь под контроль» и значительно улучшили внутрисемейные и даже сексуальные отношения. Подобных выраженных и эмоционально окрашенных утверждений больные на стандартной терапии не высказывали, несмотря на также положительную динамику жалоб. У них жалобы астенического характера регрессировали не полностью даже к концу терапии: оставалось чувство усталости, небольшой слабости, двигательной неуверенности, плаксивости, тревожности, иногда мешающие обычной жизнедеятельности.

В неврологическом статусе у пациентов обеих групп во все периоды ЧМТ регистрировали положительную динамику, что отразилось в снижении выраженности астенического синдрома, нормализации диссоматических нарушений и, как следствие, улучшении настроения и показателей повседневной активности (рис. 5).



Рис. 4. Динамика жалоб после терапии больных с острой ЧМТ (А) и в раннем восстановительном периоде ЧМТ (Б)

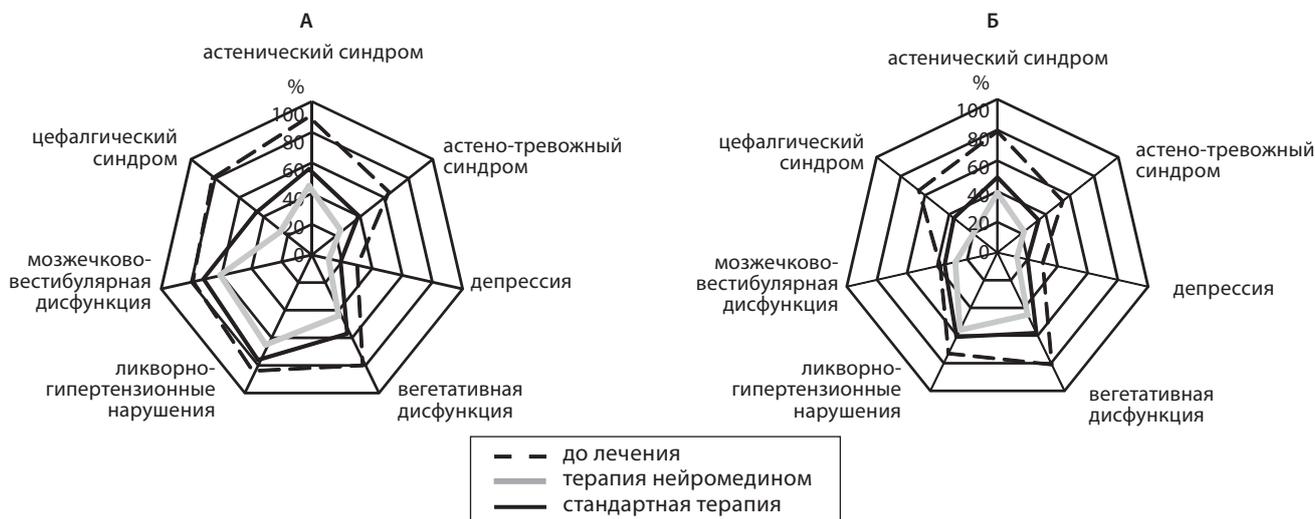


Рис. 5. Динамика клинических синдромов после терапии больных с острой ЧМТ (А) и в раннем восстановительном периоде ЧМТ (Б)

В то же время в основной группе больных динамика клинических синдромов была более выражена. Большинство больных (73 %) этой группы уже ко второй недели терапии отмечали улучшение настроения, ощущение восстановления сил, повышение внутренней энергии и работоспособности, а также уменьшение тревожности и чувства страха, нормализовался сон. Только 47 % больных II группы указывали на подобные изменения даже в конце курса терапии. Менее значительные изменения претерпевали церебрально-очаговые проявления и выраженность синдрома внутричерепной гипертензии в конце курса терапии у пациентов обеих групп, хотя положительная динамика наиболее выражена была у больных, принимающих Нейромидин®.

Несмотря на стойкость вегетативных нарушений, на фоне приема препарата отмечена положительная динамика в стабилизации деятельности вегетативной нервной системы у 50 % больных I группы в конце курса, тогда как во второй группе — эти изменения отметили лишь у 32 % больных.

В процессе терапии у больных всех групп наблюдали положительную динамику спектра ЭЭГ и реактивности на функциональные пробы. Изменения в сторону нормализации биоэлектрической активности мозга свидетельствуют о появлении связей как внутри полушарий, так и межполушарного взаимодействия. У пациентов I группы удалось обнаружить более выраженное улучшение частотно-амплитудной характеристики и реактивности ЭЭГ.

По окончании курса терапии у пациентов, получавших Нейромидин®, индивидуальные значения латентного периода (ЛП) компонента P300 стали меньше, чем до лечения, и вошли в диапазон возрастной нормы (таблица).

Статистически значимое уменьшение ЛП компонента P300 отмечено у пациентов, получающих Нейромидин®. У пациентов, получавших стандартную терапию, динамика индивидуальных значений ЛП компонента P300 в обоих отведениях по окончании курса терапии оказалась слабовыраженной, неоднозначной и до нормативных возрастных параметров они не восстановились, хотя также имели положительную направленность.

Динамика латентности пика P300 у больных с ЧМТ,  $M \pm m$ 

Показатель	До лечения		После лечения			
	острая ЧМТ	ранний восстановительный период	Терапия Нейромидином®		Стандартная терапия	
			острая ЧМТ	ранний восстановительный период	острая ЧМТ	ранний восстановительный период
P300	383,2 ± 22,4	388,7 ± 27,3	304,4 ± 27,0*	340,4 ± 26,2*	357,3 ± 15,7	346,2 ± 16,9

О положительном влиянии Нейромидина® на адаптивную пластичность, которая создает предпосылки для роста отростков нейрона, свидетельствует изменение уровня бета-NGF в сыворотке крови у больных, перенесших ЧМТ, после проведенного курса терапии. На фоне достоверного снижения уровня бета-NGF до терапии во все периоды ЧМТ после проведенного лечения отмечено значительное повышение среднего значения этого маркера (в 2,3 раза) у больных, принимающих Нейромидин®, в сравнении с группой больных, находящихся на стандартной терапии (в 1,2 раза). Причем наиболее выраженная положительная динамика в сторону повышения была отмечена у больных в острый период ЧМТ. Это говорит об активации Нейромидином® процессов адаптивной нейропластичности, которая в дальнейшем приведет к более быстрому и выраженному регрессу неврологической симптоматики. Более подробные данные будут опубликованы в следующих статьях.

По результатам проведенного исследования установлено, что Нейромидин® при назначении больным с ЧМТ имеет более выраженный терапевтический эффект в сравнении с традиционной терапией. Включение в схему терапии Нейромидина® уже в остром периоде ЧМТ способствовало более полному регрессу неврологических расстройств. Применение Нейромидина® в остром и раннем восстановительном периодах ЧМТ способствовало достоверному улучшению процессов нейропластичности, о чем свидетельствовало повышение концентрации в сыворотке крови мозгового глиального нейротрофического фактора бета-NGF. Клиническая эффективность Нейромидина®, наряду с безопасностью, позволяет рекомендовать его включение в схемы лечения пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ЧМТ.

## Список литературы

1. Григорова И. А., Тесленко О. А. Астено-вегетативный синдром при черепно-мозговой травме и методы его коррекции // Тези доповідей Національного конгресу неврологів, психіатрів та наркологів України. Харків, 2017 // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 76.
2. Вторичные факторы поврежденной головного мозга при черепно-мозговой травме / Крылов В. В., Талыпов А. Э., Пурас Ю. В. [и др.] // Российский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 23—28.

3. Reed A. R., Welsh D. G. Secondary injury in traumatic brain injury patients — a prospective study // S Afr Med J. 2012; 92: 221—224.

4. Taupin P. Adult neurogenesis, neuroinflammation and therapeutic potential of adult neural stem cells // Int J Med Sci. 2008; (53): 127—132.

5. Holder S. Cognitive impairment in traumatic brain injury cases // Head and brain injuries. 2008; (2): 34—36.

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

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

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

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

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

11. Алгоритмы терапии острого инсульта / Румянцева С. А., Федина А. И., Афанасьев В. В. [и др.] // «Новости медицины и фармации» Неврология. 2010. 328 (тематический номер).

12. Нейромидин в клинической практике / Дамулин И. В., Живолупов С. А., Зайцев О. С. [и др.]. 2-е изд., перераб. и доп. М.: «Медицинское информационное агентство», 2016. 60 с.

13. Лихтерман Л. Б. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы. М.: ИП «Т. М. Андреева», 2008. 158 с.

Надійшла до редакції 14.03.2018 р.

**ГРИГОРОВА Ирина Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии № 1 Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ), г. Харьков, Украина; e-mail: grygorova\_i@ukr.net

**ТЕСЛЕНКО Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии № 1 ХНМУ, г. Харьков, Украина; e-mail: oteslen@gmail.com

**GRYGOROVA Iryna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neurology № 1 of Kharkiv National Medical University (KhNMU), Kharkiv, Ukraine; e-mail: grygorova\_i@ukr.net

**TESLENKO Olga**, MD, PhD, Associate Professor, Lecturer of Department of Neurology № 1 of KhNMU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oteslen@gmail.com