

ОДИНАК М.М.
ВОЗНЮК И.А.

НОВОЕ В ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

(нейрометаболическая терапия
при патологии нервной системы)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2001



УДК 611.81/.82:615(075.8)

Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы (нейрометаболическая терапия при патологии нервной системы). – СПб.: ВМЕДА, 2001. – 63 с.

Учебное пособие представляет собой расширенное и уточненное издание “Новое в терапии острой и хронической патологии мозга”. В пособии изложены результаты клинических и экспериментальных исследований эффективности глиатилина – препарата, обладающего выраженными свойствами нейромедиатора и цитопротектора, при острых и хронических патологических состояниях центральной и периферической нервной системы.

Пособие предназначено для врачей-неврологов, нейрохирургов, анестезиологов, врачей общей практики, интернов.

Рецензент: профессор **Б.С. Виленский**

Об авторах:

ОДИНАК Мирослав Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии, главный neuropатолог МО РФ.

ВОЗНЮК Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, начальник отделения реанимации и интенсивной терапии клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии.

ISBN 5-94277-002-6

ISBN 5-94277-002-6



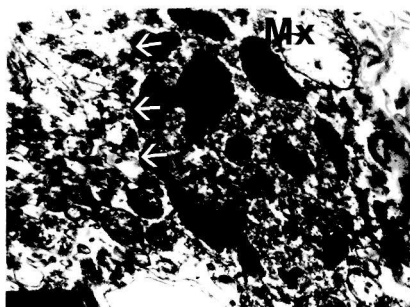
© Одинак М.М., Вознюк И.А., 2001

ВВЕДЕНИЕ

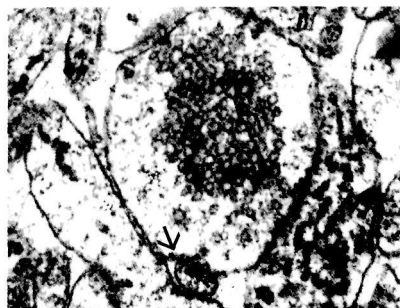
Подробное изучение процессов дегенерации нейронов при острых и хронических заболеваниях нервной системы позволило констатировать, что процесс гибели нейронов растянут во времени. В патогенезе прогрессирующего течения этих заболеваний ключевое значение имеет патологическая (некроз) и физиологическая (апоптоз) гибель значительной части популяции зрелых дифференцированных нейронов при экзо- или эндогенных влияниях. Даже при кратковременном патогенном воздействии происходит уменьшение объема тел клеток, которое приводит к потере межклеточных контактов с одновременной реструктуризацией мембранных образований клетки, ядерного хроматина и повреждением цитоплазматических органелл нейронов (*рис. 1*). Некроз завершает процесс нейродегенерации, которая сопровождается перикеллюлярным отеком, набуханием, распадом и лизисом нейронов. При повреждении плазматическая мембрана претерпевает морфологические и химические изменения, которые делают ее узнаваемой для фагоцитов, включающихся в процесс невоспалительной санации мозговой ткани в “скомпроментированной” области. Выживающие нейроны образуют аномальные связи, формируя новые кланы нейронов, которые предрасположены к патологии из-за недостаточных функциональных возможностей и слабой резистентности к воздействию новых патогенных факторов.

Клеточная гибель в зрелой нервной ткани приводит к формированию морфологического дефекта, клинически проявляющегося энцефалопатией.

Развитие нейронального повреждения реализуется посредством патобиохимических реакций, характеризующих “кальциевый” характер гибели. Существование физиологического пути клеточной гибели при развитии гипоксического каскада подразумевает возможность ингибирования механизмов реализации клеточной деградации на ранних этапах терапевтического вмешательства.



А



Б

Рис. 1. Больной В., 53 года. Диагноз: субарахноидальное кровоизлияние. Периперационная биопсия.

А. Фрагмент пирамидного нейрона коры больших полушарий. Ядро содержит конденсированный в крупные глыбки хроматин (гетерохроматин), оболочка ядра частично повреждена, места слияния карио- и цитоплазм обозначены стрелками. Однако органеллы в цитоплазме и цитолемма сохранены, внутри клетки определяются вакуолизованные митохондрии (Мх), которые имеют разрушенные и деформированные кристы. Электронограмма. Ув. х 10 000 (для негатива).

Б. Аксоно-дендритный (предположительно ацетилхолиновый) контакт нейрона из этой же области. В аксоне (стрелка) содержатся агглютинированные микровезикулы, содержащие медиатор, утратившие нормальное парамембранное расположение – морфологический признак нарушения функции синапса. Электронограмма. Ув. х 10 000 (для негатива).

1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С целью метаболической защиты головного мозга при травмах или острой сосудистой патологии применяются препараты различных фармакологических групп – блокаторы кальциевых каналов, антиоксиданты, ноотропы, средства, уменьшающие интенсивность свободнорадикального и перекисного окисления липидов (унитиол, токоферол, мексидол, фосфотидилсерин, каротиноиды), тормозные нейромедиаторы (глицин, милацемид, Д-циклосерин), ноотропы аминокислотного направления (нооглютил, тревит, детрем, провит), актопротекторы (бемитил). Определенное доверие практических врачей вызывают мембраностабилизирующие свойства глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Среди перспективных направлений в нейропротективной терапии рассматриваются синтетические аналоги регуляторных нейропептидов (соматостатин, вазопрессин, тиролиберин) с более устойчивой структурой и лишённые нежелательных эндокринных эффектов, нейропептиды с рецепторным представительством в холинергических нейронах (фактр роста нервов), а также ингибиторы нейропептидаз.

Тем не менее большинство препаратов имеют дополнительные нежелательные фармакологические свойства, затрудняющие безопасное применение в остром периоде заболевания, а их метаболическая активность не всегда достаточна или не вполне обоснована, что объясняет отсутствие единства в назначениях разовых и курсовых доз.

Клиницистами и фармакологами (Воронина Т.А., Середин С.Б., 1998; Громова О.А., 1999; Афанасьев В.В., 2000; Кондратьев А.Н., 2000; Щеголев А.В., 2000 и др.) осуществляются попытки классифицировать средства метаболической терапии мозга, и к настоящему времени ими выделены две основные группы:

– ноотропные препараты с доминирующим влиянием на мнестические и познавательные функции (рацетама, холинергические средства, ингибиторы холинэстеразы, агонисты холинергических рецепторов, средства, усиливающие синтез и секрецию ацетилхолина, нейропептиды и их аналоги, вещества со смешанным механизмом действия, средства, влияющие на систему возбуждающих аминокислот);

– ноотропные препараты смешанного типа с широким спектром эффектов (церебральные вазодилататоры, антагонисты внутриклеточного транспорта кальция, антиоксиданты, активаторы церебрального метаболизма, средства, влияющие на систему ГАМК и др.).

Дискутируются принципы, определяющие место тех или иных препаратов внутри этой классификации, не названы методы оценки их эффективности, однако всех исследователей объединяет общая позиция – *подход к выбору препаратов нейрометаболической защиты должен быть дифференцированным и своевременным.*

Среди всего многообразия фармакологических рецептур, используемых в ежедневной практике, реально востребованных в терапии больных тяжелой патологией нервной системы и получивших клиническую оценку, не так много. В последнее десятилетие в терапии больных острыми и хроническими заболеваниями головного мозга широкое применение стали получать фармакологические средства, влияющие на нейромедиаторные системы. Накоплен значительный опыт воздействия на дофаминергические (препараты L-ДОПА), глутаматергические (рацетамы, мемантин), ГАМК-ергические (бензодиазепины) рецепторные образования.

Однако любое тяжелое патологическое состояние человеческого организма сопровождается сдвигом баланса адренергической и холинергической регуляции, вызывающим избыточные и разрушительные адренергические реакции. Естественной “защитой” в такой ситуации служило бы трофогенное, преимущественно саногенетическое, влияние активизированных холинергических образований. В публикациях В.В. Афанасьева (2000) предлагаются клинические маркеры (критерии) для назначения препаратов метаболической терапии – “выход” из комы; выполнение команд; стабилизация неврологического статуса, а терапевтическими средствами “выбора” считаются вещества, действующие на трофотропные рецепторные системы. Больше всего этой задаче отвечают холинотропные препараты, что объясняется следующим:

– холинореактивные системы эволюционно приспособлены работать в противодействии с адренергическими и способны оградить нейроны от избыточного воздействия катехоламинов (Metzler, 1984);

– холинергические факторы дифференцировки нейронов осуществляют роль нейропептинов для нервных клеток головного мозга (Gilman, 1996) и способны выполнять модулирующую роль;

– постсинаптические рецепторы нейронов холинергических систем способны оказывать метаболическое воздействие;

– метаболиты ацетилхолина-медиатора входят в состав клеточных мембран и обеспечивают их матричные функции (Самойлов В.О., 1989);

– холинергические средства не изменяют системной гемодинамики, усиливают перистальтику и способны повышать кислородную емкость крови (Базаревич Г.Я. с соавт., 1981).

Снижение неврологического дефицита и клиническая эффективность центральных холиномиметиков связаны с распределением холинергических структур в центральной нервной системе. Ацетилхолин представлен в различных отделах нервной системы широко, основное его местонахождение в ЦНС - базальные ганглии, таламус, серое вещество полушарий, хвостатое ядро, ядра моста (мускариновые рецепторы), передние рога боковых желудочков, вегетативные образования нервной системы (никотиновые рецепторы). Учитывая биохимическую “карту” мозговой ткани, в которой ацетилхолин имеет широкое представительство, есть основания полагать, что этот медиатор обеспечивает сложные двигательные функции – инициацию движения, двигательные стереотипы. Холинергическая система, тесно взаимодействуя с дофаминергической, ГАМК-ергической и глутаматергической медиаторными системами, обеспечивает спонтанную активность, эмоциональное поведение, память и волевые акты.

В связи с этим воздействие на широко распространенный в центральной и периферической нервной системе холинергический аппарат всегда представлялось одной из самых важных терапевтических задач. Но отсутствие оптимальных форм, проникающих через гематоэнцефалический барьер, затрудняло применение холинотропных средств из-за низкой управляемости холиномиметических эффектов. Среди лекарственных форм, обладающих центральным холиномиметическим действием, известен рекогнан (цитидинфосфатный холин, цитиколин), некоторой предполагаемой тропностью к холинергическим структурам обладают широко известные церебролизин и актовегин.

Глиатилин (альфа-GPC, холин альфосцерат, ITF-382 холин альфосцерат, L- α glycerylphosphorylcholin) – новое соединение, содержащее 40,5% холина, которое способно проникать через гематоэнцефалический барьер и служить донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Кроме того, глиатилин, являясь предшественником фосфолипидов мембран, участвует в анаболических процессах, ответственных за мембранный фосфолипидный и глицеролипидный синтез, оказывая положительное влияние на функциональное состояние мембранных структур клеток, улучшая цитоскелет нейронов, увеличивая массу органелл (рибосом и митохондрий). Его важным преимуществом по сравнению с другими пресинаптическими холинотропными средствами (лецитином, метионином) является прямое сохранение, а возможно, увеличение и

депонирование эндогенного пула ацетилхолина, миелина и фосфолипидов, что объясняет его слабое влияние на чувствительность синапса (не снижает ее). Значительная терапевтическая широта препарата дает возможность назначать его, при необходимости, длительно и в больших дозах, что делает глиатилин приоритетным при острой церебральной патологии (черепно-мозговой травме, остром нарушении мозгового кровообращения), при патологических или ятрогенных (операции, наркоз) состояниях, связанных с глубоким нарушением сознания и необходимостью скорейшего его восстановления (оглушение – кома, медикаментозный сон).

Заместительные свойства глиатилина позволяют рассчитывать на высокую клиническую эффективность этого препарата при прогрессирующей деменции (болезни Альцгеймера), хронической недостаточности мозгового кровообращения, сопровождающейся выраженными интеллектуально-мнестическими и двигательными нарушениями (болезнь Бинсвангера, дисциркуляторная энцефалопатия), посттравматической энцефалопатии, токсической энцефалопатии (в т.ч. алкогольной энцефалопатии Вернике), врожденных дегенеративных заболеваний центральной нервной системы и малой мозговой дисфункции у детей, которые сопровождаются нейромедиаторной дефицитарностью.

2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛИАТИЛИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

2.1. Острое нарушение мозгового кровообращения

По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт является одной из ведущих причин смертности в европейских странах, в структуре же общей смертности занимает 2-3 место (в России – второе место после заболеваний сердца). Заболеваемость в последнее десятилетие увеличилась с 1,5 до 5,1 на 1000 человек населения, особенно в крупных административных центрах, например, в Санкт-Петербурге частота их в 1997-1998 гг. составила 5262 на 100 000 населения в год. Из этого числа: каждый 17-й человек умер, 86 было госпитализировано. Крайне важно, что среди выживших больных 75–80% становятся инвалидами, причем 1/3 из них полностью зависит от помощи окружающих, нуждается в длительной дорогостоящей медико-социальной реабилитации. Только 30% из числа выживших возвращаются к прежней работе без ограничений. Чрезвычайная медицинская и социальная значимость сосудистых заболеваний головного мозга объясняется тем, что тридцать из ста заболевших – это лица, полные творческих сил и возможностей.

Вопросы первичной и вторичной профилактики, своевременной диагностики и адекватного лечения являются серьезной организационной проблемой даже в условиях современного мегаполиса. Например, в Санкт-Петербурге 26% заболевших вообще не госпитализируются, а из них только у 30% лечение проводится невропатологами, а из всех госпитализированных только 7,7% доставляются в стационар специализированными неврологическими бригадами. Из числа заболевших, доставленных в стационар, 35% больных госпитализируются позднее 1-х суток от начала заболевания, и только 5% получают лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Значительным также является число инвалидов. И хотя инвалидизация через год после острого эпизода достигает 70-80%, на реабилитационное лечение из всех, перенесших инсульт, направляется 6,2 % больных (из этого числа только 8% больных трудоспособного возраста), для 21% больных реабилитационное лечение было начато через 6-12 месяцев, а у 11% через год и более (Скоромец А.А. с соавт., 1998).

Крайне низкая эффективность неотложных лечебных мероприятий при этой патологии связана с поздней госпитализацией, необеспеченностью медикаментами, отсутствием диагностической аппаратуры и недостаточной квалификацией медицинского персонала. Реабилитация больных с двигательными и речевыми нарушениями доступна незначительному числу пациентов, не носит системного характера и не сочетается с применением фармакологических средств коррекции.

Постоянное развитие и значительный прогресс в фармакологии, генной инженерии и нейробиохимии позволяют надеяться на то, что современные терапевтические усилия, направленные на сохранение морфологической и функциональной целостности центральной нервной системы, не должны исчерпываться традиционным применением вазоактивной терапии. Появление новых фармакологических форм дает возможность более продуктивной экстренной помощи инсультным больным и оптимизации всего комплекса лечебных мероприятий – снижение летальности, ранняя активизация, сокращение длительности острого периода, уменьшение инвалидизирующих последствий.

Все больше экспериментальных работ и патоморфологических наблюдений свидетельствуют в пользу существования неоднородного характера ишемических повреждений мозгового вещества. Естественным стало предполагать наличие значительной перифокальной области – “penumbra”, окружающей зону инфаркта и имеющей массив нейронов с отсроченной гибелью. Борьба за жизнеспособность именно этой области является предметом целенаправленного лечения.

Исследования биохимических изменений, происходящих в спинномозговой жидкости у больных с нарушенным кровоснабжением головного мозга, уточнили существование определенной последовательности, которая отражает этапность церебрального повреждения. В.А Зинченко (1991) доказал, что при истощении механизмов компенсации клеточного метаболизма в первую очередь страдают ферментативный, углеводно-энергетический баланс и электролитный обмен, т.е. первые структурные внутриклеточные изменения приводят к появлению мембранных и митохондриальных ферментов (АсТ, ЛДГ, ГДГ, ГГТП) в ликворе. Затем обнаруживаются цитоплазматические ферменты (АлАТ, КФК), а при дальнейшем ухудшении, генерированном ишемией, в цереброспинальной жидкости появляются продукты распада – креатинин, азот мочевины, холестерин и продукты ПОЛ (ДК и МДА). Установлено также, что динамика и интенсивность секреции ферментов коррелируют со степенью интенсивности терапии и тяжестью течения заболевания (Барсуков С.Ф., 1992).

Существование различных механизмов, обеспечивающих поддержание структурного и функционального постоянства тканей и органов на основе динамического баланса массы клеток растущего организма, позволяет предполагать существование избирательного регулирования процессов клеточной гибели и регенерации в зрелых тканях головного мозга при недостаточности кровоснабжения.

Рассматривая ишемический процесс (острый или хронический) в качестве универсального механизма, включающего гипоксический каскад “кальциевой” гибели клеток, можно предположить, что процесс апоптоза играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани. Эта гипотеза подтверждается общностью основных биохимических и биофизических явлений, сопровождающих апоптоз и ишемию, окислительный стресс, сдвиги ионного баланса внутриклеточного кальция, активацию протеаз, энергетический дефицит и др. Обнаружение программированной клеточной гибели в клетках мозга взрослого организма дает патогенетическое обоснование инволюции мозгового вещества при быстрой или медленной функциональной и морфологической дегенерации цереброваскулярного русла.

Для понимания направленности лечебных мероприятий Е.И. Гусевым и соавторами (1998, 1999) предложено учитывать выделенный ряд последовательных этапов в развитии инсульта.

1. Дисгемический этап. Характеризуется критическим падением церебральной гемоперфузии.

2. Этап эксайтотоксичности возбуждающих аминокислот, в частности, глутамата, влияние которого приводит к массивному внедрению внеклеточного Ca^{2+} через кальциевые каналы в цитоплазму клеток, а также стимулирует внутриклеточную митохондриальную секрецию Ca^{2+} в цитоплазму.

3. Этап накопления токсических радикалов, Ca^{2+} -зависимых ферментов и активации внутриклеточных ферментов (супероксиддисмутазы, эндонуклеазы, фосфолипазы, протеазы, NO-синтетазы), которые приводят к фокальной и генерализованной деструкции клеточных структур вследствие развития окислительного стресса.

4. Этап экспрессии генов, участвующих в клеточной гибели.

5. Этап фокальной воспалительной реакции и некроза.

Ингибирование одного или нескольких этапов патологического процесса могло бы прервать механизмы реализации клеточной дегенерации, в связи с чем авторы постулировали, что каждый из указанных этапов служит ориентиром для терапевтического воздействия.

В настоящее время детально изучены возможности медикаментозной терапии, обеспечивающей возобновление гемоперфузии в зоне ишемии.

Наиболее разработанным направлением в лечении ишемического повреждения мозговой ткани является реопозитивная терапия. Основным ожидаемым механизмом воздействия на процесс клеточной гибели является способность этой терапии предотвращать дисгемический этап или снизить глубину микроциркуляторных расстройств.

Жизнеспособность клеток, попавших в ишемическую зону, определяется множеством факторов, главным из которых является баланс целого ряда высокоэнергетических процессов - обеспечение функциональной активности клеток, сохранение (восстановление) мембранных структур и ядерного состава клеток. В связи с этим следует ожидать, что терапевтические усилия, позволяющие снизить энергозатраты нейронов, помогут им пережить неблагоприятный период и сохранить свою структуру. Очевидно, что основное место в лечении острой ишемии в период реперфузии должна занимать метаболическая и нейропротективная терапия.

Способность холинотропных препаратов (citicoline) уменьшать зону инфаркта при церебральной ишемии была обнаружена и доказана Jг. Sandage с соавт. (US Patent: 5,872,108; 1999) в эксперименте (временная церебральная ишемия на фоне 30-75-минутной перевязки средней мозговой артерии у крыс) и в клинике (пациенты с полушарным ишемическим инсультом). Методы оценки были разносторонними: клинические, морфологические, инструментальные (нейроимидж). Исследователи предложили использовать прием цитиколина в течение 4-6 недель в качестве препарата, уменьшающего зону инфаркта мозговой ткани. Среди основных принципиальных положений заявлено, что для осуществления церебропротективного действия препарат должен быть назначен непосредственно после развития ишемии или, по возможности, в 24-часовое "окно", доза введения зависит от тяжести ишемического эпизода и колеблется от 100 мг/сут до 2,0 г/сут. Авторы рекомендуют разовую дозу 500-1000 мг.

В клинике нервных болезней Военно-медицинской академии проведена целенаправленная работа по изучению эффективности глиатилина в метаболической терапии острых нарушений мозгового кровообращения.

Методы обследования и контроля

Для осуществления комплексного контроля за состоянием больных и более достоверной оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий нами были использованы следующие методы:

– ВП (акустические ствольные вызванные потенциалы), которые позволяли оценивать биоэлектрическую активность ствола головного мозга на разных уровнях;

– ЦО (церебральная оксиметрия), которая давала возможность оценить степень потребления O_2 в лобных долях больших полушарий мозга;

– КТ, МРТ и ЦДГ использовались для уточнения локализации и характера патологического процесса;

– шкалы MAST, Glasgow, которые использовались для объективизации клинической картины (уровня расстройств сознания и степени восстановления неврологического дефицита).

Клиническая характеристика больных

Обследовано 89 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Из них 84% (n=75) – с ишемическим инсультом, 5,6%.(n=5) - с геморрагическим, 10,4% (n=9) – со смешанным.

Больные были разделены на 2 группы. Основная группа – больные, получавшие глиатилин. Контрольная группа, плацебо-контроль. Эти группы состояли из пациентов (n=14), доставленных в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые часы заболевания (4-12 часов), и пациентов (n=44), поступивших позднее 24 часов, но до 5-х суток от начала заболевания.

Средний возраст пациентов составил 67,5 лет. Степень выраженности неврологической симптоматики у больных в момент поступления по шкале MAST отражена в таблице 1.

Выраженность нарушения сознания по шкале Glasgow для всех больных была не выше 12 баллов, для 14 пациентов – не выше 9 баллов.

Таблица 1

Показатели суммарных клинических баллов по шкале MAST – среди лечившихся больных

Период регистрации	Группы	
	глиатилин (M ± m)	плацебо (M ± m)
До лечения	69,3±5,8*#	70,2±6,2*
5-е сутки от начала лечения	82,8±6,8**#	72,6±6,1**
В конце третьей недели от начала лечения	99,8±5,3**#	83,6±7,4**#

*–отличия в группах глиатилин-плацебо недостоверны; **–отличия достоверны; #–отличия значений в группах по срокам лечения достоверны.

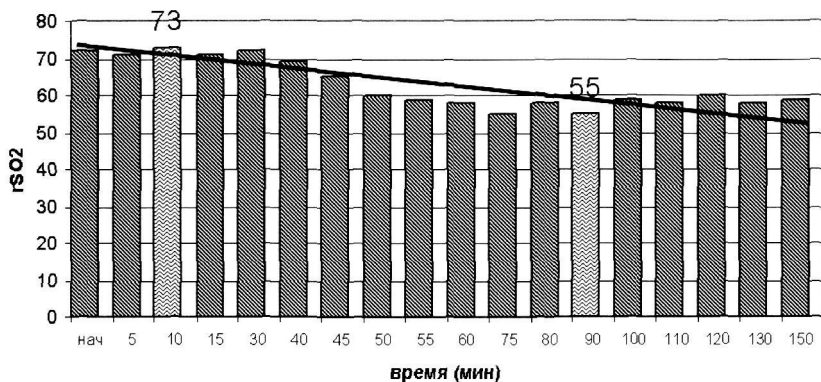


Диаграмма 1. Мониторинг показателей сатурации в венозном русле головного мозга на фоне внутривенного введения глиатилина у больных ишемическим инсультом (первое назначение препарата).

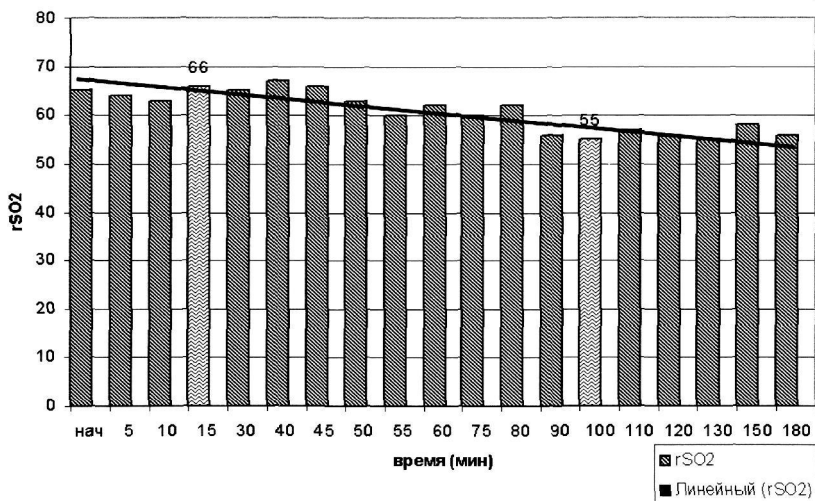


Диаграмма 2. Результаты оксиметрии после 5-дневного курса лечения препаратом.

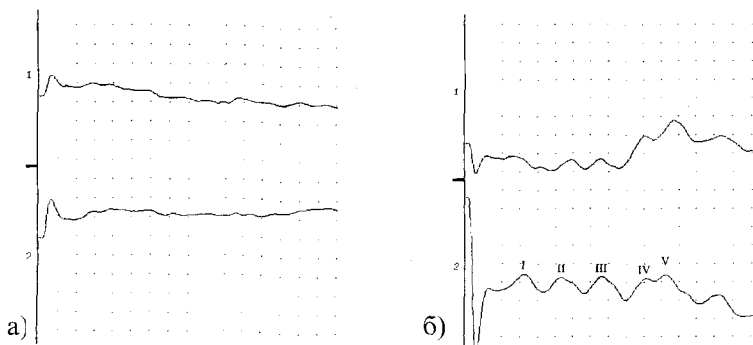


Рис. 2. Регистрационные кривые акустических стволовых вызванных потенциалов до назначения препарата (а) и после (б) пяти дней лечения у больного Р.

2.2. Сравнительный анализ эффективности глиатилина в остром периоде инсульта

Эффективность глиатилина при лечении инсульта в остром периоде изучена нами в сравнительном исследовании. Было обследовано 115 выживших пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом. Возраст больных колебался от 46 до 75 лет, мужчины составляли 42 %, женщины – 58 %. В группу зачислялись пациенты при условии, что от момента развития инсульта проходило не более 12 часов. Все пациенты были разделены на однородные группы по возрасту, полу и тяжести инсульта. Вместе с мероприятиями неотложной помощи, симптоматической и недифференцированной терапии больным в *I группе* ($n = 71$) назначался глиатилин в дозе 2,0 г (4,0 мл) внутривенно ежедневно, во *II* ($n = 44$) – церебролизин – 20 мл внутривенно ежедневно. Контрольная группа ($n = 45$) состояла из пациентов, получавших традиционную терапию другими препаратами. Лекарственная терапия проводилась 21 день, с 10-кратной оценкой состояния по шкалам MAST*, Glasgow, Bartell, Оригинальной шкалы (Гусев Е.И., Скворцова В.И.). Проведение активной дифференцированной гимнастики начиналось, по возможности, на 1-2 сутки. Если уровень сознания не позволял врачу ЛФК продуктивно общаться с больным, то занятия проводились в пассивном режиме. Все больные получали массаж пораженных конечностей.

При применении глиатилина, по сравнению с церебролизинем, раньше наступало положительное количественное изменение сознания, оно отмечалось через 25-30 минут после начала внутривенного введения препарата, при введении же церебролизина – через 60-80 минут. На начальном этапе лечения (в первые 3-4 дня) эффект в обоих случаях зависел от вводимой дозы и сохранялся 3-4 часа после инфузии.

На основании клинической оценки после применения глиатилина было отмечено лучшее восстановление в сфере сложных функций высшей нервной деятельности (контакт с больными становился более продуктивным, им удавалось увереннее ориентироваться в собственной личности, времени, называть свой адрес, телефон и т.п.) При использовании церебролизина выявлялось общее нарастание психической активности. В среднем, к концу пятых суток лечения дневная динамика клинического улучшения на фоне инфузии препарата была значимо большей и сохранялась обычно до 17-18 ч/сут, что использовалось нами для поддержания дневной активности (применяли инфузию в 9.00 - 9.30).

Анализ данных, полученных с применением оценочных шкал, позволил обнаружить, что за 21 день средний прирост в баллах по каждой шкале был больше всего у больных, получавших терапию глиатилином (табл. 2).

Выводы

Таким образом, клиническая и инструментальная оценка глиатилина позволила охарактеризовать его как безопасный и высокоэффективный препарат для лечения больных острым нарушением мозгового кровообращения, обладающий свойствами метаболической защиты. Глиатилин способен:

- изменять степень тяжести, длительность течения инсульта;
- сокращать период и снижать степень выраженности тяжелого расстройства сознания за счет активизации корковых и стволовых структур головного мозга;
- влиять на выживаемость пациентов, обладая более выраженным, чем другие препараты, пробуждающим эффектом.

2.3. Использование глиатилина при кардиохирургических вмешательствах и операциях на магистральных артериях

ГОЛОВЫ

Оперативные вмешательства на сердце и магистральных сосудах головы сопровождаются транзиторными церебральными нарушениями различной степени выраженности и колеблются, по данным разных авторов, от 0,5 до 30% случаев, а иногда заканчиваются инсультами. Высокий риск артериальной эмболизации сопровождают, в первую очередь, интракардиальные (протезирование клапанов), торакальные (эмболии из легочных вен) вмешательства, операции на сосудах головы и шеи (артерио-артериальная эмболия). Клиническая манифестация периоперационного церебрального повреждения может быть обусловлена как диффузной ишемией, из-за общей гипотензии, так и фокальным поврежде-

Таблица 2

**Средние баллы и средний суточный прирост баллов по оценочным шкалам
у больных в I и II группах сравнения**

	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	10 день	14 день	21 день	средний прирост
MAST*											
Глиатлин	15,89	20,44	23,33	27,78	29,89	31,33	32	32,67	33,22	34,22	0,92
Церебролизин	16	18,2	21	24,6	26,8	28,8	30,6	32	32,6	33	0,85
GLASGOW											
Глиатлин	10,75	14	14,25	14,38	14,5	14,5	15	15	15	15	0,21
Церебролизин	11	14	14	14	14	14,5	15	15	15	15	0,2
BARTELL											
Глиатлин	30	40	52,5	63,75	67,5	72,5	78,13	88,13	91,88	92,5	3,25
Церебролизин	30	38,75	46,25	52,5	56,25	66,25	75	81,25	86,25	91,25	3,06
ОРИГИНАЛЬНАЯ											
Глиатлин	20,73	31,91	35,45	38,73	39,91	42,09	43,27	44,45	44,91	45,36	1,23
Церебролизин	16,57	20,57	27,86	29,71	32,14	33,57	34,86	37	39,86	43,14	1,17

Примечание: * — шкала модифицирована, принцип присвоения баллов обратный — максимальному клиническому улучшению соответствуют максимальные значения в баллах.

нием вследствие эмболии. Наиболее уязвимыми являются области “водораздела”. Геморрагические церебральные осложнения (кровоизлияния в вещество мозга или в оболочки) встречаются значительно реже и обычно являются следствием постперфузионных изменений факторов свертывания. В связи с этим создание системы неврологического обеспечения кардиохирургических вмешательств требует включения в себя диагностических, лечебных и профилактических мероприятий, реализуемых на протяжении до-, интра- и послеоперационного периодов.

Всестороннее наблюдение за более чем 300 пациентами, подвергшимися операциям на сердце, позволило нам определить основные направления неврологического обеспечения кардиохирургических вмешательств.

В дооперационном периоде основной проблемой является определение показаний и противопоказаний к оперативному вмешательству, а также оценка его риска, в том числе с неврологической точки зрения. Для этого целесообразно выполнение всем пациентам церебральной доплерографии, которая позволяет заподозрить наличие стенозирующего процесса в артериях головного мозга, детектировать церебральную микроэмболию, а также оценить цереброваскулярную реактивность в условиях гипер- и гипокпапнической нагрузок, антиортостаза. При выявлении признаков стенозирующего процесса необходимо дополнительное выполнение визуализирующих исследований (дуплексное сканирование, ангиоКТ, ангиоМРТ), а при обнаружении церебральной микроэмболии – уточнение ее источника (трансторакальная и трансэзофагеальная эхокардиография, дуплексное сканирование церебральных артерий).

Пациенты с перенесенным ранее инсультом, безусловно, могут быть прооперированы на сердце по жизненным показаниям, однако риск операции является чрезвычайно высоким в случае геморрагического характера инсульта или его развития на фоне инфекционного эндокардита. При свежем инсульте операцию целесообразно отложить на шесть недель.

На интраоперационном этапе к мероприятиям неврологического обеспечения можно отнести выполнение ТКД-, ЭЭГ- и ВП-мониторинга, церебральной оксиметрии, которое желательно для всех оперируемых и абсолютно необходимо для пациентов с выявленными в ходе дооперационного обследования предикторами повреждения мозга. Проведение мониторинга позволяет быстро выявлять и устранять развитие церебральной гипоперфузии и эмболии, являющимися основными причинами церебральных нарушений. На этом этапе могут происходить фатальные колебания системного артериального давления, а также макроэмболизация головного мозга, представляющая опасность

развития тяжелых неврологических осложнений (тяжелая энцефалопатия, инсульт), в то время как постоянно регистрируемая во время искусственного кровообращения микроэмболия может вызывать лишь преходящую нейropsychологическую дисфункцию. ЭЭГ, ВП, церебральная оксиметрия чутко улавливают угрозу повреждения мозга. Пациенты риска, помимо мониторинга, должны оперироваться в условиях нейропротекции, в том числе медикаментозной.

В **послеоперационном** периоде необходимо неврологическое обследование пациентов для выявления клинических признаков повреждения мозга, выполнение церебральной доплерографии для оценки церебральной гемодинамики, проведение ЭЭГ- или ВП-исследования с целью выявления нарушений функции мозга, а при необходимости – и других дополнительных исследований, а также выполнение лечебных мероприятий.

Сведения об успешном использовании глиатилина в условиях острой ишемии при инсульте позволили предложить препарат для профилактики обратимых повреждений, возникающих при нарушении церебральной гемоперфузии в период оперативного вмешательства.

На основании клинических наблюдений за группой больных, получавших нейропротективную поддержку глиатилином, сложилось впечатление, что имело место более интенсивное функционирование нейронов, попавших в зону ишемии, на фоне прежнего уровня энергообмена (заместительный эффект). Количество необратимо поврежденных нейронов у больных основной группы, по-видимому, также было меньше, что, несомненно, было связано с сокращением сроков клинической манифестации церебральной ишемии (нейропротективный эффект).

2.3.1. Опыт клинического применения глиатилина в пред- и периоперационной защите головного мозга при реконструктивных операциях по поводу генерализованного атеросклероза

Клиническое применение глиатилина при обеспечении оперативных вмешательств было использовано в клинике сердечно-сосудистой хирургии Военно-медицинской академии.

Реконструктивные вмешательства при генерализованном атеросклерозе продолжают сопровождаться значительным числом осложнений. Связано это, безусловно, с тяжелой сопутствующей патологией у пациентов, возрастом, одновременным нарушением артериального кровотока в нескольких бассейнах. В начале прошлого десятилетия усилия исследователей были направлены в первую очередь на защиту миокарда у данных больных, что позволило добиться значительного сниже-

ния частоты развития интраоперационной ишемии и инфарктов миокарда. Сегодня, когда требования к реконструктивным операциям на сосудах повышаются, ставится задача не только сохранения, но и повышения качества жизни больных. В подобных условиях все большую тревогу вызывает достаточно высокое число неврологических осложнений после операций по поводу генерализованного атеросклероза.

Оперативные вмешательства проводились у 49 пациентов в возрасте от 42 до 82 лет. По доплерографической оценке состояния артерий головного мозга, проведенной до оперативного вмешательства, окклюзионно-стенотические поражения носили компенсированный характер у всех пациентов. Виды вмешательств были следующими: аортокоронарное шунтирование ($n=12$); операции на ветвях грудного отдела аорты ($n=6$); оперативное лечение аневризм брюшного отдела аорты и аорто-бедренное шунтирование ($n=31$).

На протяжении последних двух лет с целью защиты головного мозга при операциях по поводу генерализованного атеросклероза в клинике используется глиатилин.

Схема использования глиатилина (6,0 г) в ходе оперативного лечения включала три этапа:

- *накануне операции дважды в 18.00 и в 24.00 в дозе 1,0 г в/м;*
- *перед индукцией в анестезию - 2,0 г в/в;*
- *а также дважды спустя 6 часов после окончания оперативного вмешательства по 1,0 г в/м.*

Оценка эффективности применения препарата осуществлялась в сравнении с течением периоперационного периода у больных с такими же видами операций в группе контроля (ретроспективный анализ по историям болезни) и на основании биохимических изменений в крови.

Все больные подвергались детальному предоперационному обследованию и контролю в период проведения операций, включавшим лабораторную оценку степени оксигенации крови во внутренней яремной вене, содержания в ней пирувата и лактата, рассчитывался лактат-кислородный индекс (ЛКИ), а также определение уровня ВВ фракции КФК, отражавшей степень повреждения мозгового вещества. Как в группе контроля, так и в основной группе больных в период операции отмечалось развитие эпизодов гипоксии мозга и прирост ВВ фракции КФК через 18 часов после операции. Так в группе контроля, среднее значение насыщения крови внутренней яремной вены кислородом (SjO_2) составляло $59,6 \pm 5,1\%$ – $54,1 \pm 3,1\%$ (при разной патологии сосудов), а ЛКИ колебался в пределах $0,015 \pm 0,0073$ – $0,025 \pm 0,0091$ соответственно.

Частота развития гипоксии в основной группе, показатели SjO_2 и лактат-кислородного индекса статистически не отличались от конт-

рольной группы, в то же время степень прироста ВВ фракции КФК в группе больных, получавших глиатилин, была достоверно ниже (20% против 46% в контрольной группе).

Анализ периоперационных осложнений продемонстрировал высокую эффективность глиатилина (табл. 3.)

Таблица 3

Частота возникновения периоперационных осложнений в основной и контрольной группах

Вид послеоперационного осложнения	Количество осложнений, %	
	контроль	больные, получавшие глиатилин
Ишемический инсульт	2,3	—
Послеоперационная энцефалопатия	9,4	4,5

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что глиатилин, не предупреждая развитие интраоперационной гипоксии, значительно снижает вызываемое ею повреждение мозговой ткани.

Нейропротективные возможности глиатилина были оценены в экспериментальном исследовании, проведенном в клинике нервных болезней, на модели транзиторной ишемии и последующей реперфузии у животных.

2.3.2. Экспериментальная церебральная ишемия

Постановка и проведение эксперимента

С целью изучения характера и динамики повреждения структур головного мозга при острой ишемии было проведено исследование на крысах в двух сериях опытов – глобальной ишемии мозга и кратковременной реперфузионной ишемии мозга.

На модели глобальной ишемии проведен предварительный анализ гистопатологических изменений в материале, полученном от 40 белых крыс.

Глобальная ишемия. Наркотизированные эфиром животные были подвергнуты оперативному вмешательству, в результате которого на передней поверхности шеи выделялись обе сонные артерии. Для достижения глубокого расстройства церебрального кровообращения на сонные артерии накладывались постоянные лигатуры с одномоментным удалением 8,0-10,0 мл крови. Длительность постишемического периода составляла 40-60 минут, после чего производили декапитацию, а

головной мозг животных фиксировали и исследовали с использованием комплекса нейрогистологических методик. Полученные данные позволили уточнить особенности морфологических изменений в различных отделах нервной системы.

Отмеченные изменения по степени выраженности повреждений находились в широком диапазоне. Ряд нейронов (преимущественно стволовых) не имел признаков ишемического повреждения – как светооптических, так и электронно-микроскопических. Значительное число (43,8%) клеток находилось в состоянии функционального напряжения – увеличение или уменьшение объема ядрышек, смещение их к периферии ядер, появление в ядрах парануклеарных телец, утолщение и складчатость ядерных мембран, деформация митохондрий, мелкофокусный аутолиз кардио- или цитоплазмы.

Часть клеток (34,5%) переживала большую степень дистрофических изменений – извитость отростков, округление тел нейронов и сокращение межнейронных контактов, более выраженный хроматолиз ядер и вакуолизация митохондрий и цитоплазмы, появление липосомальных включений. При электронной микроскопии подтверждалось нарушение равномерности толщины кариолеммы, расширение цистерн комплекса Гольджи, разрушение крист и утолщение мембран митохондрий, появление вторичных лизосом.

При значительном повреждении нервных клеток (21,7%) обнаруживались сморщивание и гиперхроматоз ядер, частичный или полный лизис тел нервных клеток, иногда пикнотическое сморщивание всей клетки и нейронофагия. На ультраструктурном уровне тяжелое ишемическое повреждение сопровождалось фрагментированием ядер, деструкцией митохондриального аппарата и цитоплазматического ретикулула.

Некротические изменения, связанные с литической активностью лизосом, в некоторых случаях приводили к появлению клеток-теней. Вместе с тем, кроме истинно ишемических изменений, были отмечены микрофокусы диапедеза. Вокруг этих очагов патоморфологические изменения носили наиболее выраженный характер.

Проанализирована наибольшая уязвимость структур головного мозга к ишемическому воздействию. Для этого рассчитывали отношение числа ишемизированных нейронов к общему количеству видимых в поле зрения нейронов. Расчетные данные приведены в таблице 4 и выражены в процентах.

Сравнительный анализ частоты встречаемости ишемических изменений продемонстрировал, что по сравнению с интактными животными достоверно большее количество поврежденных нейронов распола-

**Распределение частоты* встречаемости нейронов
с ишемическими изменениями** в различных областях
головного мозга у экспериментальных животных
при глобальной ишемии**

Область головного мозга (локализация)	Степень повреждения мозгового вещества, % (min-max)
Кора полушарий:	
- II-III слои	11,5 - 47,4
- IV-V слои	14,3 - 25,2
Мозжечок:	
- кора	43,6 - 69,5
- червь	23,5 - 31,4
Гиппокамп:	
- СА I поле	12,5 - 53,3
Ствол:	
- продолговатый мозг	9,2-15,6
- мост	11,2 - 17,8

Примечание: * – подсчет поврежденных клеток проводили на полутонких срезах в каждой из областей головного мозга произвольно, в выборках не менее 300 клеток; ** – под ишемическими изменениями подразумевали весь спектр патоморфологических признаков повреждения нейронов – от легких до крайне тяжелых.

галось в коре больших полушарий, коре мозжечка ($p < 0,03$) и в области гиппокампальной извилины ($p < 0,05$).

По характеру и глубине морфологических изменений нейронов, в зависимости от их принадлежности к разным структурам головного мозга, достоверных различий не отмечено.

В целом были сделаны выводы о том, что прицельному морфологическому анализу для поиска обратимых (в том числе апоптоидных) изменений следует подвергать кору больших полушарий, кору мозжечка и гиппокампальную извилину. Учитывая наличие широкого диапазона нейроморфологических изменений, среди которых превалировали тяжелые ишемические повреждения, в эксперименте целесообразно создать условия для непродолжительной ишемии в одном из регионов головного мозга с последующим восстановлением кровообращения в нем.

Для решения этой задачи была отработана модель кратковременной реперфузионной ишемии.

Кратковременная реперфузионная ишемия. Временное нарушение мозгового кровообращения создавали в правой гемисфере путем клипирования ствола безымянной артерии, прекращая таким образом кровоток в правом каротидном бассейне и по правой позвоночной артерии. Оперативное вмешательство проводили с применением масочного наркоза (эфир). Артерии обнажали срединным доступом, рассекая кожу и подлежащие фасции от нижней челюсти до грудины, тупо выделяя сосуды шеи до дуги аорты. Справа от срединной линии над яремной вырезкой на устье безымянной артерии накладывали лигатуру. Добивались прекращения тока крови по сосуду, но сохраняли его целостность. Острая ишемия длилась 40 минут. Затем лигатуру удаляли и ушивали операционную рану.

Методы оценки эффективности терапевтического воздействия. Эффективность лечебного воздействия оценивали как клинически, используя шкалу оценки внешних изменений в поведении крыс, так и морфологически. Предварительный светооптический просмотр материала проводили на полутонких препаратах (1000А), окрашенных метиленовым синим. Для более точного изучения характера нейроморфологических изменений использовали окрашивание препаратов (5-6 мкм) по известным нейростологическим методикам с использованием тионина и кислого фуксина для световой микроскопии, а также окрашивание срезов цитратом свинца по Рейнольдсу для трансмиссионной электронной микроскопии.

После прекращения действия наркоза у прооперированных крыс основной группы наблюдались левосторонний гемипарез и атаксия, сохранявшиеся от 40 минут до 1 часа 15 минут. Длительность реперфузии для оперированных крыс составила 48 часов, в течение которых за ними велось наблюдение. Поведение животных в этот период отличалось гиподинамией, пониженным аппетитом и повышенной агрессивностью.

У крыс с пересеченной безымянной артерией к концу первых суток отмечалось развитие левосторонней гемиплегии, сопровождавшейся значительной гиподинамией и заторможенностью животных, отказом от пищи и воды. Такое поведение сохранялось у этих крыс до конца эксперимента.

После окончания эксперимента крыс умерщвляли воздушной эмболией. В областях мозга, соответствовавших коре больших полушарий, коре мозжечка и гиппокампу, гистологические исследования проводились особенно тщательно с выполнением морфометрического анализа.

Сведения, отражающие число выборок и количественные показатели степени ишемического повреждения в основной и контрольных группах, приведены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты морфометрического анализа, отражающего повреждение нейронов головного мозга крыс при кратковременной реперфузионной ишемии

Число выборок (по 100 клеток)	Область головного мозга (локализация)	Количество гиперхромных нейронов, %	Группа животных
6	Кора полушарий	4,6±2,4 #	Контрольные неоперированные (n=4)
6	Мозжечок	6,0±2,0 #	
4	Гиппокамп	8,1±1,9 #	
Основная группа			
7	Кора полушарий	32,8±3,5*#	Оперированные (n=12)
7	Мозжечок	62,3±11,2*#	
4	Гиппокамп	16,2 ±4,5*	
5	Кора полушарий	36,7±4,3*#	Оперированные клипирование плацебо (n=6)
5	Мозжечок	57,3±8,5*#	
4	Гиппокамп	17,4 ±4,8*	
5	Кора полушарий	30,3±6,5*#	Оперированные клипирование сулодексид (n=6)
6	Мозжечок	54,5±9,2*#	
4	Гиппокамп	14,9 ±5,4*	
7	Кора полушарий	24,1±2,3*	Оперированные клипирование глиатилин (n=6)
5	Мозжечок	36,8±3,1*	
6	Гиппокамп	13,2±2,4*	

Примечание: * – отличие от группы контроля ($p < 0,01$), # – отличие от группы животных, получавших глиатилин ($p < 0,05$).

Медикаментозное влияние на программированный характер гибели нейронов при экспериментальной ишемии

Изучение возможности влияния на программированный характер гибели нейронов при ишемическом повреждении проведено на 12 взрослых самцах крыс массой 180-200 граммов с помощью препаратов глиатилин (n=6) и сулодексид (n=6). *Препарат глиатилин вводили один раз в сутки в следующей дозе: глиатилин 45 мг/кг. Доза препарата соответствовала клиническому опыту применения глиатилина у больных острым нарушением мозгового кровообращения (2 г/сут внутривенно).*

Контрольные животные получали плацебо - 0,9% раствор NaCl, сулодексид – в мышцу бедра в дозе 17 ЕД/кг однократно после ушивания операционной раны. Качественные и количественные изменения мозгового вещества оценивали микроскопически на светооптическом и электронном уровнях.

У животных, получавших нейропротективную терапию, клинические проявления ишемического повреждения были минимальными, а у двух признаки пареза левых конечностей и атаксии отсутствовали. Поведение этих животных сопровождалось двигательной активностью и повышенным аппетитом. Крысы, получавшие реопозитивную терапию и плацебо по степени выраженности паретических и атактических расстройств были неотличимы от животных основной экспериментальной группы.

Результаты микроскопии

Расстройства микроциркуляции, отмечаемые в гистологических препаратах основной и контрольных (оперированные, глиатилин, плацебо) групп, по степени выраженности были сопоставимы. Вокруг капилляров отмечались появление “муфтообразного” отека, сужение сосудов, капилляростаз. Набухание астроцитарных отростков вызвало расширение периваскулярного пространства и спонгиоз вещества мозга. Электронномикроскопически регистрировались ограниченные участки расплавления базальной мембраны, изменения ультраструктуры эндотелиоцитов и перицитов.

Отличие микроскопической картины при анализе нарушений капиллярного кровообращения было отмечено в препаратах животных, получавших сулодексид. В мозговом веществе этих животных области периваскулярного отека были значительно меньше, что обеспечивало оптическую свободу просвета капилляров. Ультраструктура сосудистой стенки выглядела более сохранной, а повреждения базальной мембраны не были глубокими. В эндотелиоцитах и перицитах существенных патологических изменений не обнаруживалось.

Как светооптически, так и электронномикроскопически удалось подтвердить ишемические повреждения нейронов в препаратах оперированных животных. Тела клеток, часто окруженные зоной отека, имели извитые и набухшие аксоны, их цитоплазма содержала множество вакуолей, кариоплазма нейронов была гиперхромной, а ядра деформированными (рис. 3).

Прицельному обзору были подвергнуты гиппокамп, кора полушарий и кора мозжечка. Во всех группах оперированных животных в ишемизированных областях обнаруживали достоверное ($p < 0,01$) возрастание количества гиперхромных клеток по сравнению с группой интактных животных (табл. 5).

Световая и электронная микроскопия препаратов позволила отметить развитие ишемических повреждений мозгового вещества в области правого полушария, в гиппокампе и мозжечке. По степени выраженности ишемических признаков и по результатам морфометрии схожими между собой были препараты, принадлежавшие животным из основной группы и групп, получавших сулодексид и плацебо.

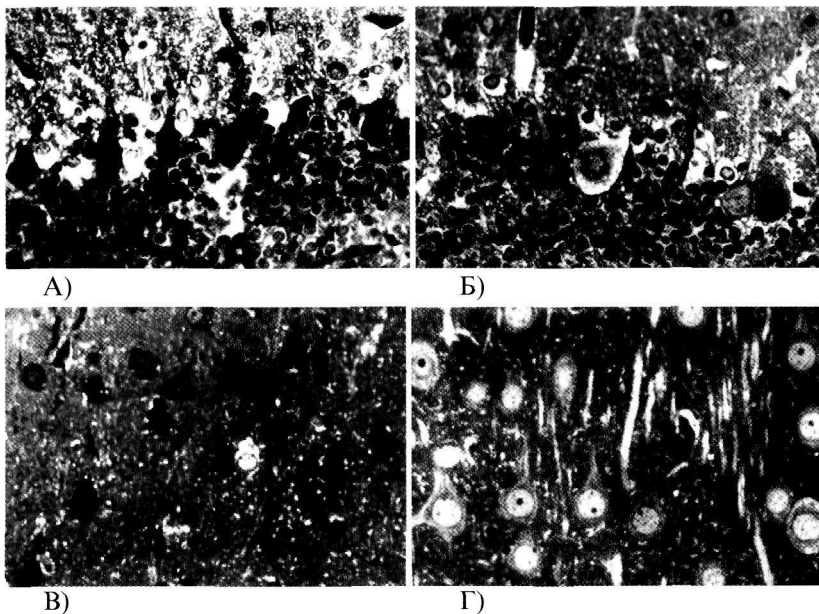


Рис. 3. Световая микроскопия, ув. х 400. Крыса. Окраска метиленовым синим.

А. Нейроны полушария мозжечка (клетки Пуркинье) выглядят темными, с неразличимыми ядрами, отростки клеток извиты, имеется выраженный перичеллюлярный отек.

В. Пирамидные нейроны коры правого полушария с признаками ишемического повреждения – тела нейронов гиперхромны, цитоплазма их конденсирована, клетки окружены зоной отека. Состояние нейронов полушарий мозжечка (Б) и коры большого полушария мозга (Г) крыс после ишемии на фоне приема глиатилина – тела нейронов значительно сохраннее, цитоплазма светлая, ядра хорошо различимы, явления перичеллюлярного отека выражены меньше.

При исследовании гистологического материала животных из этих групп в коре мозжечка на долю гиперхромных нейронов (клетки Пуркинье) приходилось 54-63%. Вокруг поврежденных нейронов наблюдалось скопление глиальных клеток, создающих картину нейронофагии. Среди нейронов гиппокампа регистрировался широкий спектр патологических изменений. Самые начальные формы повреждения соседствовали с пикнотическими. Иногда наблюдались небольшие очаги деструкции. Количество клеток с тяжелыми повреждениями было невелико и вместе с гиперхромными нейронами составляло всего около 16%.

Более однородный характер поражения отмечался в коре больших полушарий. Количество гиперхромных нейронов неокортекса составляло 30,3-36,7%.

В гистологических срезах у животных, получавших глиатилин, было отмечено меньшее ишемическое повреждение мозгового вещества по сравнению с другими экспериментальными группами (рис. 3). Морфометрический анализ препаратов позволил установить достоверное ($p < 0,05$) снижение количества гиперхромных нейронов в коре больших полушарий и в мозжечке по сравнению с оперированными животными из других групп. В гиппокампе снижение показателя гиперхромности произошло в меньшей степени, однако существенно снизилось количество нейронов с признаками тяжелого повреждения (рис. 4).

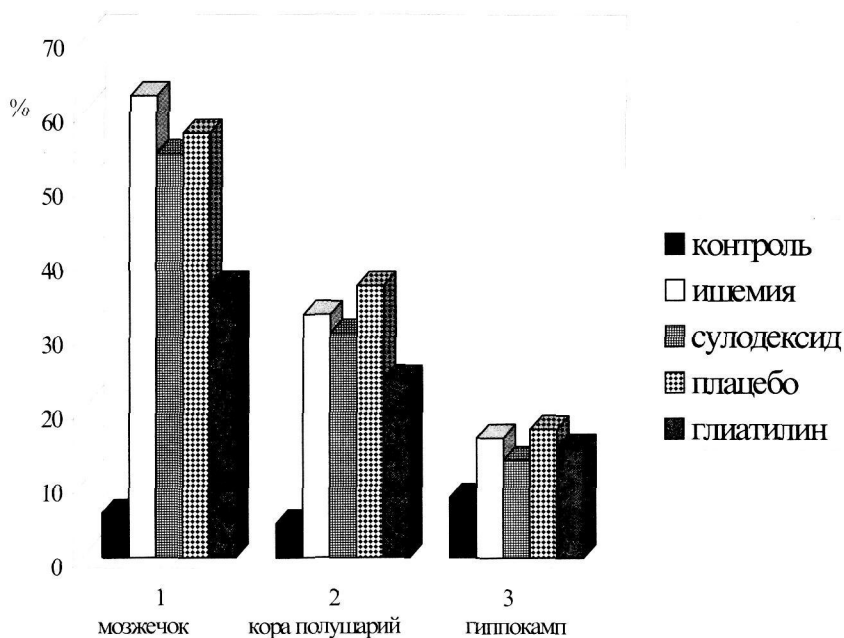


Рис. 4. Распределение степени выраженности ишемического повреждения нейронов в различных структурах головного мозга крыс при экспериментальной ишемии.

Электронная микроскопия подтвердила большую сохранность ядерных структур нейронов и нейроглии в этих препаратах. Отмечена лучшая сохранность мембранных структур в цитоплазме клеток (эндоплазматического ретикулума, митохондрий), значительно реже в этих клетках встречались вторичные лизосомы (рис. 5). В неокортексе процент гиперхромных клеток снизился с 32,8% до 24,1%, хотя уровня группы животных, не подвергшихся ишемии, так и не достиг. В мозжечке при самом высоком значении количественного показателя гиперхромных нейронов в контрольной группе отмечалось наиболее выраженное снижение числа темных клеток (с 62,3% до 36,8%). Большая стабильность ультраструктуры ядер нейронов, цитоплазматического матрикса и оргanelл наблюдалась в нейронах гиппокампа.

Кроме указанных изменений, нами отмечено, что при лечении глиатилином обнаруживаются ярко выраженные явления ремиелинизации за счет обрастания осевого цилиндра как изнутри, так и снаружи отростками олигодендроглии. Также повсеместно отмечались нормально функционирующие множественные аксодендритические синапсы (синаптические бутоны), которые без лечения или при терапии обычными средствами выглядят уменьшенными в объеме, содержат малое количество медиаторных гранул, их синаптическая щель уплотнена, во многих местах практически не видна, а синаптические окончания содержат множество лизосом.

В результате проведенного исследования стало ясно, что использование препарата глиатилин, обладающего влиянием на биосинтетические процессы мембранных фосфолипидов, имеющего медиаторную активность, увеличивает толерантность нейронов к ишемическому воздействию. Препарат позволил сохранить структуру многочисленных мембранных комплексов нейронов (ядра, цитоплазмы, митохондрий), а также предотвратил формирование хроматиновых глыбок в карิโอплазме. Полученные данные дают возможность констатировать, что введение глиатилина создало условия, в которых ишемическое повреждение было замедлено, и выполнение программы гибели части нейронов было замедленно.

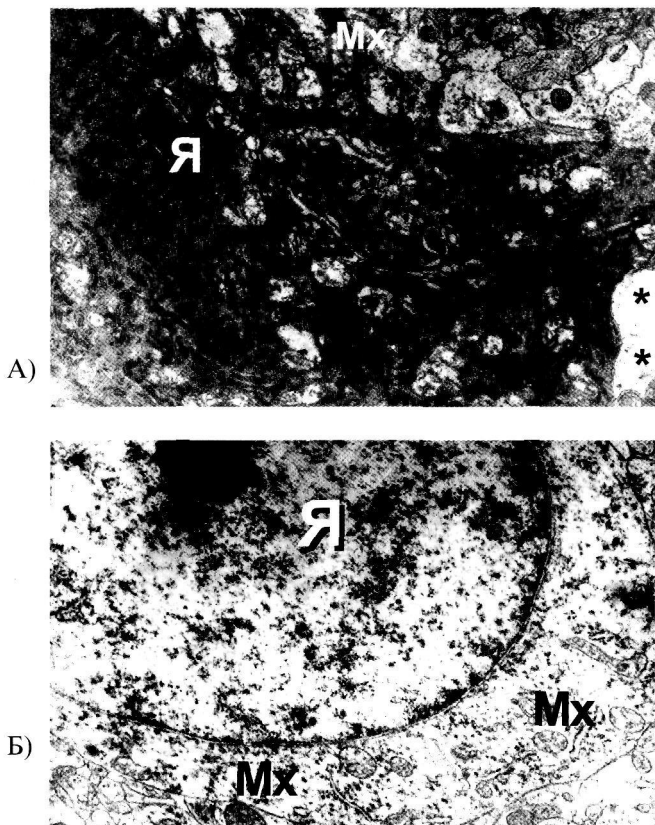


Рис. 5. Электроннограммы. Увел. негатива - 6.6 тыс. Крыса.
 А. Фрагмент нейрона коры большого полушария крысы, перенесшей транзиторную ишемию, ядро гиперхромно за счет выраженной конденсации хроматина, ядерная оболочка деформирована, в цитоплазме наблюдаются участки аутолиза (*), отечные митохондрии (Mx) с разрушенными кристами.
 Б. Структура фрагмента нейрона коры большого полушария крысы, получавшей лечение глиатилином, близка к нормальной – ядро светлое, сохранены мембранные образования ядра, митохондрий и плазматической сети.

Выводы

1. Применение препарата нейропротективной терапии в условиях состоявшейся острой кратковременной ишемии оправдано, так как снижает степень ишемического повреждения нейронов не менее, чем на 30%.

2. Глиатилин увеличивает толерантность нейронов, подвергшихся ишемическому воздействию, улучшая пластичность и плотность тел нейронов за счет участия в биосинтетических процессах мембранных фосфолипидов. Нейропротективная эффективность в большей степени наблюдается в коре больших полушарий и в мозжечке, что может объясняться тропностью препарата к холинергическим структурам в первой системе как носителя холина. Возможно, что заместительные свойства глиатилина позволяют снизить энергоемкость нейромедиаторной функции нейронов в период ишемического и реперфузионного повреждения.

3. При острой патологии глиатилин предпочтителен в качестве средства для лечения и профилактики витальных нарушений. Являясь одним из самых активных, препарат может быть рекомендован в предоперационном, периоперационном периодах с целью нейропротективного обеспечения тяжелых полостных операций, сопровождающихся высоким риском кровопотери или нарушения центральной гемодинамики.

3. ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИАТИЛИНА ПРИ ОСТРОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Проблема лечения пострадавших с ЧМТ представляется сложной и далеко еще не в полной мере решенной, несмотря на большой накопленный опыт. Бесспорными являются, пожалуй, только положения о том, что лечение должно быть комплексным и ранним.

Патогенез ЧМТ сложен и включает звенья, непосредственно связанные с первичными дистрофиями и некрозами мозгового вещества, а также вызванные нарушением интегративной функции мозга. Наиболее значимыми из них являются нарушения жизненно важных функций, мозгового кровообращения, ликвородинамики, нейротрансмиссии, нейрогуморальные сдвиги, изменения метаболизма нервной ткани на фоне развития гипоксии, ацидоза и отека головного мозга. Специфическим патогенетическим механизмом является диффузное аксональное повреждение головного мозга (ДАП). В основе этого вида крайне тяжелой ЧМТ лежат натяжение и разрывы аксонов в белом веществе полушарий и стволе мозга. Для ДАП характерно изначальное и длительное коматозное состояние. Клиническая картина тяжелой ЧМТ часто сопровождается симметричной либо асимметричной дещеребрацией или декортикацией, отмечаются грубые стволовые симптомы, двигательные тетрапарезы пирамидно-экстрапирамидного характера, нередко с асимметрией парезов конечностей. Ярко выступают вегетативные расстройства – гипертермия, гипергидроз, гиперсаливация. Часты нарушения дыхания, требующие проведения длительной ИВЛ. Характерной особенностью клинического течения ДАП является частый переход от комы в транзиторное или стойкое вегетативное состояние, которое длится от нескольких суток до нескольких месяцев (а иногда и лет) и отличается разворачиванием нового класса неврологических признаков – симптомов функционального и/или анатомического разобщения больших полушарий и подкорково-стволовых образований мозга.

Еще большую угрозу церебрального повреждения представляет сочетанная травма. Кроме изменений системной гемодинамики и нарушений церебрального кровотока при политравме, существует опасность эмболической агрессии (жировая эмболия) при переломах длинных трубчатых костей.

В основе патогенеза последствий ЧМТ лежат посттравматические и постгипоксические состояния, приводящие к развитию нарушений метаболических процессов в тканях головного мозга и, прежде всего, в коре больших полушарий, лимбико-ретикулярном комплексе, патология которых, наряду с очаговыми нарушениями, определяет ядро клинической картины травматической энцефалопатии. Проведенные в последние годы исследования позволяют считать, что при остром и хроническом церебральном повреждении реализуется программа клеточной гибели, “запущенная” гипоксическим каскадом, следовательно, можно рассчитывать на то, что терапия, учитывающая специфику этой программы, будет по-настоящему патогенетической.

Объем терапевтического воздействия определяется остротой процесса и патогенетическими закономерностями травматического повреждения мозга. В острейший период травмы первоочередные мероприятия касаются восстановления и эффективного поддержания жизненно-важных функций, включающих выполнение комплекса реанимационного пособия и интенсивной терапии. Лечение при ЧМТ должно учитывать главные звенья патогенеза:

- прямое повреждение мозгового вещества, приводящее к изменениям некротического характера и сопровождающееся осложнениями, индуцированными некротическим распадом мозговой ткани;
- дефицит церебральной микроциркуляции, приводящий к нарушению мозговой перфузии и ликвородинамическим изменениям;
- изменения метаболизма нервной ткани, отек головного мозга, вызванные гипоксией и ацидозом;
- нарушение интегративной функции мозга, происходящее на фоне потери межклеточных контактов, реструктуризации мембранных образований клетки, ядерного хроматина и повреждения цитоплазматических органелл нейронов;
- диффузное аксональное повреждение головного мозга, вызванное натяжением и разрывами аксонов белого вещества и приводящее к появлению симптомов функционального и/или анатомического разобщения больших полушарий и подкорковых образований мозга.

При проведении лечебных мероприятий следует помнить, что при политравме существует опасность эмболической агрессии (жировая эмболия) и алкогольная интоксикация, а среди дополнительных ятрогенных механизмов, способных привести к церебральному повреждению, актуальными являются: дефект гемостатической терапии, гипоксическое повреждение коры головного мозга при длительной общей анестезии.

Построение терапевтических схем на патогенетических принципах имеет огромное значение в лечении сочетанных травм головного мозга. Вместе с тем комплексность этой терапии остается ключевым принципом лечебной тактики, включающим различные способы фармакологической защиты и коррекции гомеостаза, хирургические приемы (различные варианты декомпрессии), средства нехирургического инструментального воздействия (санация верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева, ИВЛ и др.), а также организационные мероприятия.

При травматических повреждениях на фоне глиатилина у пострадавших быстрее регрессируют амнестические расстройства, чаще наблюдается выздоровление или умеренная инвалидизация.

Применение глиатилина в остром периоде снижает смертность и переход в вегетативное состояние, а также уменьшает процент больных, имеющих в подостром и резидуальном периодах признаки инвалидности тяжелой степени. При легкой закрытой черепно-мозговой травме использование препарата уже в минимальных терапевтических дозах (400-800 мг/сут) сокращает сроки восстановления, предотвращает развитие затяжных астенических состояний.

Рекомендуемая схема лечения:

– ушиб головного мозга с глубоким расстройством сознания, требующим поддержания витальных функций – 1г х 4 раза в день с интервалом в 6 часов внутривенно (5-7 суток);

– ушиб головного мозга средней и легкой степеней тяжести, тяжелая политравма – 1г х 1 раз в день внутривенно (с 1 по 7 сутки), затем по 400 мг х 2 раза в день внутрь (со 2-й недели в течение 2 месяцев);

– сотрясение головного мозга – затем по 400 мг х 2 раза в день внутрь (с 1-х суток в течение 1 месяца)

Опыт применения глиатилина в комплексном лечении травм головного мозга в Институте нейрохирургии АМН России (29 больных), Омской Государственной медицинской академии (50 пациентов) отражен в отчетах о клинических испытаниях и методических рекомендациях. Тяжесть больных острой черепно-мозговой травмой была различной – от сотрясения до ушибов мозга тяжелой степени.

Комплексная оценка состояния пострадавших включала клинические, инструментальные и параклинические методы обследования (КТ(МРТ), ЭЭГ, ТКУЗДГ, оценка уровня сознания по шкалам).

В целом отмечено хорошее пробуждающее действие глиатилина при наличии глубоких расстройств сознания. Если в контрольной группе больных, не получавших лечение центральными холиномиметиками,

выход из коматозного состояния продолжался 7-8 суток, то при назначении глиатилина сознание восстанавливалось раньше (в среднем на 3 суток). Глиатилин, вводимый парентерально в дозе 2000 мг/сут, был эффективнее рекогнана (цитиколина).

Мониторирование показателей биоэлектрической активности демонстрировало снижение амплитуды дельта-волновой активности и усиление альфа-ритма. Указанные положительные сдвиги отмечались уже через 30 минут после введения глиатилина, которые достигали максимума к 120-й минуте.

У больных на фоне приема глиатилина отмечался быстрый регресс амнестических расстройств, значительное уменьшение или полный регресс актуальной неврологической симптоматики, а среди исходов травматической болезни мозга наблюдались выздоровление или умеренная инвалидизация.

Не менее актуальным является восстановление нормального функционирования нервной системы при легкой закрытой черепно-мозговой травме (сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени). Применение глиатилина в терапевтических дозах в значительной степени сокращает сроки восстановления адекватного функционирования ЦНС, предотвращает развитие затяжных астенических состояний. Глиатилин целесообразно применять в первую половину дня (утром и в обед), в сочетании с седативными препаратами бензодиазепинового ряда – на ночь.

В некоторых наблюдениях отмечено изменение параметров мозгового кровообращения после назначения глиатилина – при сохранении показателей цереброваскулярной реактивности снижалась асимметрия кровотока и возрастала линейная скорость кровообращения в мозговых артериях.

Сравнительный анализ планиметрических и денситометрических показателей, по данным КТ, у больных, получавших глиатилин, позволил отметить ряд особенностей:

- области посттравматической трансформации были в большей степени ограничены;
- плотность внутреннего содержимого очагов была близкой к ликвору, а средние размеры зон поражения достоверно меньшими, чем у больных из контрольной группы.

Таким образом, комплексная оценка эффективности глиатилина при лечении травм головного мозга обнаружила позитивное влияние препарата на динамику восстановления сознания, спонтанного дыхания, уменьшение степени выраженности общемозговой и очаговой невро-

логической симптоматики. Применение глиатилина в остром периоде снизило летальность и переход в вегетативное состояние, а также снизило процент больных, имеющих в подостром и резидуальном периодах признаки инвалидности тяжелой степени. Сравнение с результатами лечения другими центральными холиномиметиками позволяет говорить о более длительном и стойком эффекте глиатилина.

4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИАТИЛИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДЕМЕНЦИЕЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

4.1. Лечение болезни Альцгеймера

В последние годы прижизненная (КТ, МРТ) диагностика болезни Альцгеймера (прогрессирующая деменция) стала доступной. Увеличение числа таких больных создает определенные трудности для неврологов, психиатров, геронтологов. Сложный симптомокомплекс, характерный этому заболеванию, включающий когнитивные, эмоциональные, поведенческие нарушения, приводит к социальной и бытовой дезадаптации пациентов, трудно поддается лечению.

Одной из основных гипотез патогенеза болезни Альцгеймера признана теория холинергической недостаточности. Считают, что запас ацетилхолина в ЦНС (особенно в лимбической системе и в гиппокампе) значительно утрачивается из-за выраженной дегенерации в холинергических невральных структурах базального ядра Мейнерта. С позиции заместительной терапии среди препаратов, потенциально способных повлиять на когнитивные функции и улучшить связанные с ними социально-бытовые навыки, рассматриваются средства с холиномиметической нейромедиаторной активностью.

В экспериментах на животных с помощью глиаптилина было продемонстрировано предупреждение холинергического дефицита, вызванного скополамином. Отмечено уменьшение мнестических расстройств, облегчение процессов обучения и запоминания. Эти же результаты были повторены и в экспериментальных исследованиях у людей при назначении 1200 мг глиаптилина в сутки в течение 10 дней.

В Научно-методическом центре по изучению болезни Альцгеймера Научного центра психического здоровья РАМН проведено клиническое исследование эффективности и безопасности препарата глиаптилин при лечении деменций альцгеймеровского типа.

Глиаптилин в дозе 1200 мг в сутки (внутри) назначался 30 больным болезнью Альцгеймера. Длительность курса составляла 6 месяцев. Кратность обследования больных по психометрическим шкалам VVSE, ADAS, SCAG, PCMS, LADL, CGI – трижды за весь период (в начале периода, в середине и в конце).

В результате изучения было показано, что глиатилин достоверно улучшает когнитивные, эмоциональные и поведенческие функции. Повседневная деятельность и гигиенические навыки улучшались в меньшей степени, лучший эффект наблюдался при мягкой и умеренной деменции. Препарат стабилизировал, а иногда и замедлял прогрессирование болезни. Длительный прием препарата безопасен, что подтверждено отсутствием побочных неблагоприятных эффектов при полугодовом приеме.

Опыт применения препарата в терапии *при дегенеративных, токсических и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга* обобщался в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко (Яковлев В.А., Шматов В.И., Белинский А.В. и др., 2000). Для оценки эффективности глиатилина в терапии инволютивной органической патологии центральной нервной системы авторами проанализированы результаты лечения 44 пациентов в трех группах: *дисциркуляторная энцефалопатия (n=14), деменция Альцгеймеровского типа (n=16) и токсическая (алкогольная) энцефалопатия (n=14)*. Суточная доза препарата для пациентов составляла 1,0 – 1,2 г (внутривенно, внутримышечно или внутрь). Длительность курса лечения в 1-й группе составляла 3-4 месяца, для больных 2-й группы – 4 месяца, для пациентов, страдающих алкогольной зависимостью – 6-7 недель.

Критериями оценки эффективности препарата являлись изменения психического статуса, динамика неврологического дефицита, параметры ЭЭГ и данные оценочных шкал CGL, MMSE (минитест оценки психического состояния), ADAS (шкала оценки болезни Альцгеймера), HDRS (шкала Гамильтона оценки депрессии)

По результатам работы выраженное улучшение состояния отмечено в 72,7% (n=32) случаев, улучшение минимальной степени в 27,3% (n=12) наблюдений. Лучший эффект отмечен у пациентов с сосудисто-мозговой недостаточностью и алкогольной энцефалопатией. Среди больных болезнью Альцгеймера эффект препарата проявлялся, прежде всего, в стабилизации психопатологических симптомов, улучшении повседневной деятельности и замедлении прогрессивного течения заболевания. Наиболее выраженное действие препарат оказывал на познавательные функции, внимание и память, что позволяло повысить способность к самообслуживанию и независимость больных.

4.2. Лечение больных дисциркуляторной энцефалопатией

Дисциркуляторная энцефалопатия – группа патологических состояний, включающая различные по тяжести и характеру неврологические синдромы с разной степенью их выраженности (резкая, нерезкая) и характеризующие доминирующие признаки, например, нарушения па-

мяти, гнозиса и праксиса, деменция с апатико-абулическими проявлениями, речевые нарушения, мозжечковые симптомы, дизэнцефальные, мезэнцефальные, бульбарные расстройства.

Распространенные и очаговые органические поражения развиваются на фоне хронически прогрессирующего течения атеросклероза сосудов головного мозга, артериальной гипертензии или их сочетания, а иногда вследствие инфекционно-аллергических поражений церебральных артерий.

Различают три стадии хронической дисциркуляторной энцефалопатии: I – компенсированная, II – субкомпенсированная, III – декомпенсированная.

I стадия – начальная, компенсированная, стадия дисциркуляторной энцефалопатии характеризуется астенизацией с преимущественно гиперстеническими проявлениями – раздражительностью, ухудшением сна, рассеянностью, ослаблением внимания, головной болью, ощущением шума в голове. Обнаруживаются нерезко выраженные симптомы орального автоматизма, асимметрия брюшных и сухожильных рефлексов, нерезкие нарушения координации.

II стадия – выраженная субкомпенсированная стадия проявляется астеническими жалобами гипостенического характера – повышенной слезливостью, ослаблением памяти, быстрой утомляемостью и психической истощаемостью, снижением интереса к окружающему. Выявляются признаки недостаточности кровообращения в вертебробазиллярном или каротидном бассейне в форме дискоординации движений, четкой асимметрии рефлексов, выраженных симптомов орального автоматизма, нерезко выраженных кистевых и стопных патологических рефлексов, некоторого повышения тонуса по экстрапирамидному типу. На этом фоне нередко эпизоды преходящих нарушений мозгового кровообращения.

III стадия – резко выраженная декомпенсированная стадия дисциркуляторной энцефалопатии характеризуется формированием стойких синдромов – псевдобульбарного, паркинсонизма, интеллектуально-мнестических расстройств.

Болезнь Бинсвангера – прогрессирующая сосудистая деменция, связанная с лейкоэнцефалопатией, атрофией ткани мозга, гидроцефалией, сопровождающаяся псевдобульбарным синдромом, спастическим парезом, нарушением мочеиспускания по типу перемежающегося недержания мочи. Болезнь Бинсвангера часто приходится дифференцировать с интеллектуально-мнестическими нарушениями при дисциркуляторной энцефалопатии, при которой определяются мультифокальные лакунарные изменения в мозге.

Глиатилин нашел широкое применение в неврологической практике при лечении неврологических синдромов, сопровождающих хроническую сосудисто-мозговую недостаточность. Эффективность его при этой патологии изучалась в НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии МЗ Беларуси (глиатилин с успехом использовался в восстановительном периоде у пациентов с инсультом по 1000 мг глиатилина в/м ежедневно на протяжении 10 дней с последующим приемом 1,2 г/сут препарата внутрь – 3 месяца).

Наибольший опыт использования глиатилина в лечении больных хронической сосудистой патологией, отягощенной стойкой резидуальной психопатологической и интеллектуально-мнестической симптоматикой, обобщен рядом исследователей (Балунови О.А. и соавт., 2000) Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева.

Клиническим материалом исследования послужили 63 пациента, страдавшие хронической ишемией мозга (40 мужчин и 23 женщины).

Глиатилин назначался по схеме на протяжении 135 дней: по 1000 мг внутримышечно в течение 45 дней, затем по 1200 мг внутрь до завершения курса. Исследование проводилось путем тщательного неврологического и психометрического обследования пациентов в динамике, включавшего учёт многочисленных клинических и параклинических факторов, в том числе данных модифицированной шкалы ишемической деменции Хачинского, миниопросника Фольштейна, шкалы депрессии Гамильтона, DSM-III-R, шкалы глобального ухудшения Рейсберга, гериатрической шкалы Sandoz и др.

Исключались из наблюдения больные, использовавшие в течение месяца, предшествовавшего исследованию, нейролептики, антидепрессанты, метилдофу, ноотропы, резерпин.

У 44% пациентов при КТ обнаружены мелкие очаги пониженной плотности в коре и подкорковых структурах. Были характерны также атрофические изменения коры и расширение мозговых желудочков.

При оценке полученных результатов был выявлен регресс интеллектуально-мнестических нарушений (44,4% пациентов), у 30% больных эффективность лечения препаратом выражалась в улучшении когнитивных функций, повышении мотивационной активности и уровня самооценки. В 30% случаев установлено улучшение настроения и у 15% – нормализация его. Даже вторичная депрессия в форме личностной реакции клинико-психопатологически и по шкале депрессии Гамильтона после применения глиатилина уменьшилась с 14 до 8 баллов. Клиническая оценка интеллектуально-мнестических показателей по шкале Sandoz выявила заметное улучшение способностей больных к ориента-

ции в окружающей обстановке, познавательных способностей и мнестических функций, уменьшение раздражительности, тревоги и астенической симптоматики. Под влиянием курсового лечения имело место также регрессирование отдельных фокальных неврологических симптомов: двигательных нарушений, выраженности тонических экстрапирамидных нарушений и координаторных расстройств. Улучшение состояния пациентов наблюдалось не позднее 45-го дня лечения глиатилином, но наиболее выраженным становилось к концу курса лечения. Все больные были выписаны в собственную семью под наблюдение и на поддерживающее лечение невролога по месту жительства.

В оценке динамики реабилитационных показателей использованы тесты «Активность повседневной жизни» и «Физическое самообслуживание», включавшие оценку способности передвижения, ухода за собой, способности вести домашнее хозяйство, пользоваться предметами домашнего обихода и т.д. Полученные результаты свидетельствовали об улучшении навыков самообслуживания у 60% пациентов, двигательной активности – в 25% случаев. Результаты реабилитационных тестов в значительной степени коррелировали с динамикой клинической оценки, свидетельствуя об улучшении качества жизни испытуемых.

Анализ динамики показателей биоэлектрической активности головного мозга исследованных больных до и после проведенного курса лечения выявил уменьшение медленноволновой тета- и дельта-активности, увеличение индекса альфа-активности у 65% пациентов, уменьшалась также степень выраженности межполушарной асимметрии. При сравнении ЭЭГ до и после проведенного курса лечения обращает внимание усиление реактивности мозговых структур на функциональные нагрузки.

Побочных эффектов при лечении глиатилином в группе исследованных не наблюдалось.

Совокупность полученных данных позволила авторам обосновать сроки назначения и курсовую дозу глиатилина в системе реабилитационных мероприятий у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной грубой стойкой резидуальной симптоматикой.

На основании исследований, проведенных в Санкт-Петербургском психоневрологическом институте им. В.М.Бехтерева, Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. ак. И.П. Павлова, а также собственных данных отмечена важность назначения глиатилина в любые сроки cerebrovasкулярного заболевания. Применение препарата эффективно как при начальных явлениях недостаточности мозгового кровообращения, так и при выраженном неврологическом дефиците сосудистого генеза, в том числе у пациентов, перенесших инсульт.

Клинически положительное влияние глиатилина отмечалось в виде следующих изменений:

- возрастала спонтанная двигательная активность больных, ранее перенесших инсульт;
- уменьшались афатические расстройства;
- улучшалась психоэмоциональная сфера (выравнивался эмоциональный фон, увеличивалась переносимость эмоционального напряжения, исчезала раздражительность);
- улучшалась умственная деятельность (оперативность и организованность мышления);
- улучшалась память;
- облегчалось общение с больными с выраженной сосудистой деменцией и девиациями поведения (эксплозивностью, акайричностью), возрастала критичность больных к собственному состоянию и поведению.

Отмечено, что у больных, имеющих в неврологической картине признаки пирамидно-экстрапирамидного синдрома и вынужденных принимать антипаркинсонические препараты, быстрее восстанавливается нормальный двигательный стереотип, снижается дрожательный компонент при сочетании препаратов L-DOPA с глиатилином. Кроме того, такое сочетание позволяет снизить дозу антипаркинсонических средств.

Назначают разовые и курсовые дозы в зависимости от глубины неврологических расстройств.

Грубая резидуальная симптоматика, особенно сочетающаяся со стойкими двигательными, эмоционально-волевыми и интеллектуально-мнестическими нарушениями, трудна для коррекции и требует комбинирования инфузионной терапии с приемом препарата внутрь: *начало терапии с в/в или в/м ежедневного введения 1-2 г препарата 3-5 дней с переходом в последующем на прием препарата внутрь по 400 мг 2 раза в сутки (первый прием утром 1-2 капсулы, дневной прием 1 капсула), общий курс лечения 6-8 недель при тяжелой инвалидизации до полугода.*

Негрубый двигательный и интеллектуально-мнестический дефект может быть скорректирован приемом пероральной формы препарата: *внутри по 400 мг 2 раза в сутки (по 1 капсуле утром и днем), общий курс лечения 4-8 недель.*

Кратность повторений 2-3 курса в год желательна, а для пациентов, перенесших ОНМК, обязательна.

5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИАТИЛИНА В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ

Клинический опыт применения глиатилина в детской практике невелик. В клинике неотложной хирургии НИИ педиатрии РАМН и в ДГКБ №20 города Москвы обобщены результаты использования глиатилина *при тяжелой черепно-мозговой травме* у детей (9 наблюдений).

Глиатилин назначался внутривенно в дозе 1000 мг/сут с 6-7-го дня после травмы в течение 10 дней. У 4 пациентов прием глиатилина был продолжен в отдаленном периоде (через 3 месяца и через 2 года) в течение одного месяца по 400 мг (внутри) дважды в сутки.

Несмотря на то, что глиатилин применялся в комплексе традиционных используемых средств и реабилитационных мероприятий, отмечался более отчетливый регресс психоневрологических симптомов, включая восстановление сознания, нормализацию психических функций, памяти, поведенческих и эмоциональных реакций, чем у детей, не получавших глиатилин.

Осложнений, связанных с применением глиатилина у детей, отмечено не было.

Малая мозговая дисфункция (ММД) является одной из наиболее важных проблем детской неврологии, актуальность которой определяется широкой распространенностью среди детской части населения. По данным разных авторов, частота ММД колеблется от 5-10% до 20-30% (Бадалян Л.О., 1987, Junsing et. al., 1992).

В основе патогенеза ММД лежат постгипоксические состояния перинатального периода, приводящие к развитию нарушений метаболических процессов в тканях головного мозга и, прежде всего, в коре больших полушарий, лимбико-ретикулярном комплексе, патология которых определяет ядро клинической картины при ММД – синдромы пирамидно-экстрапирамидной недостаточности, дефицита внимания, дисграфии, дизлексии, дисмнезии, и др.

Известно, что при лечении синдрома ММД в России наибольшее предпочтение отдается препаратам с метаболической и нейротрансмиттерной (нейромедиаторной) активностью. Наибольшее распространение получили ноотропил и церебролизин. Однако их воздействие на различные церебральные структуры не является дифференцированным и не обладает должной эффективностью в общепринятых терапевтических дозах.

Особый интерес в лечении больных этой патологией представляет глиатилин как препарат, обладающий холиномиметическим эффектом. Оптимизация функционирования холинергических образований центральной нервной системы (базальные ганглии, таламус, серое вещество полушарий, хвостатое ядро, ядра моста) может позволить упрочить корково-подкорковые взаимоотношения и добиться восстановления физиологических двигательных стереотипов, улучшить память, скорректировать эмоциональное поведение и волевые акты.

Целесообразность применения глиатилина для лечения детей с синдромом ММД связана с его высокой избирательностью воздействия и проницаемостью через гемато-энцефалический барьер.

Отсутствие побочных эффектов, хорошая переносимость, наличие инфузионной и пероральной форм делают препарат удобным для применения у детей в любом возрасте.

6. ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИАТИЛИНА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Значительная распространенность травм нервных стволов конечностей, длительные сроки лечения и частая инвалидизация больных данной патологией определяют высокую медицинскую и социальную значимость проблемы.

Для травм с полным или частичным нарушением анатомической целостности нерва или сплетения (невротмезис) характерна Валлеровская дегенерация дистального отрезка нервного ствола с разрастанием эндоневрального коллагена в проксимальных участках прерванных нервных пучков и нарушением гистогематического барьера “кровь – нерв”. Особенности Валлеровской дегенерации дистального отдела пересеченного нерва к настоящему времени достаточно изучены, в частности, показано, что пусковым механизмом может быть большое поступление ионов кальция в поврежденный участок нерва. Причем изменения мякотной оболочки носят более выраженный и продолжительный характер, чем аксона, и в распаде миелиновых волокон различают несколько стадий. Первые признаки изменений миелина обнаруживаются к концу первого – началу второго дня после перерыва нервного волокна и выражаются в ретракции его возле перехватов Ранвье, реже в области шванновских клеток и шмидт-лантермановских насечек. Эти изменения миелина наблюдаются уже через 18 – 24 часа в толстых мякотных волокнах, а в течение вторых суток захватывают почти все волокна. Вместе с тем изменения в проксимальном отрезке нерва носят неравномерный и непостоянный характер. Известно, что эти изменения зависят от объема аксональной травмы, уровня повреждения, возраста организма, кровоснабжения сегмента и т.д.

Первичные изменения нервных волокон непосредственно в области травмы появляются очень рано и выражаются в наличии шаровидных или веретенообразных вздутий на проксимальных концах прерванных аксонов, а также в разрыхлении нейрофибрилл с быстрым распадом аксонов и мякотной оболочки. Позже наблюдаются медленно развивающиеся и хронически текущие деструктивные периаксональные процессы в мякотной оболочке. В более поздние сроки после травмы изменения в нервах зависят от ретроградных изменений в соответствующих нейро-

нах в случае их апоптоза или некроза, а в начинающихся от них волокнах развивается Валлеровская дегенерация.

После дегенерации нервных волокон синтез фасцикулярного коллагена увеличивается не только на уровне повреждения нерва, но и на протяжении всего его дистального и, в меньшей степени, проксимального отрезков. Кроме того, дегенеративно-регенеративные процессы в нервных образованиях после повреждения аксона тесно взаимосвязаны с денервационными изменениями соответствующих мышц.

Вслед за повреждением нерва или сплетения ретроградные изменения одновременно обнаруживаются в проксимальном отрезке поврежденной нервной структуры, в “родительском” нейроне и в других нейронах, находящихся с ним в синаптической связи. Ретроградные реакции поврежденных нервных волокон рассмотрены подробно в предыдущем разделе. Аксонотомия, как правило, приводит к изменению структуры и функции родительской клетки (возникают изменение размера тела клетки, ядра и ядрышка, распыление нислевских глыбок). Ассоциативные изменения включают отек клетки, фрагментацию аппарата Гольджи, вакуолизацию протоплазмы и смещение ядра к периферии клетки. Отек клетки наблюдается в течение первой недели после травмы и частично объясняется увеличением количества органических веществ в клетке. Впоследствии атрофические процессы в клетке уменьшают ее объем до 40% через десять дней после аксонотомии. Конечным результатом внутриклеточных дегенеративных изменений может быть некроз нейрона, полное восстановление или резидуальный дефект, ограничивающий регенераторную эффективность данной структурной единицы. Гистологический паттерн реактивных изменений родительского нейрона отражает нейрональные биохимические сдвиги, главной особенностью которых является хроматолизис как наиболее чувствительный морфологический индикатор регрессивных изменений, наступающих в течение 24 часов после аксонотомии и достигающих максимума к 18-му дню после травмы. Выравнивание уровня нуклеопротеинов наблюдается между 18-ми и 30-ми сутками после повреждения, при этом восстановительный процесс продолжается от трех до шести месяцев в зависимости от степени выраженности ретроградных изменений. Наряду с хроматолизисом, обнаружено прогрессивное увеличение числа митохондрий, активности кислой фосфатазы, увеличение обмена креатинфосфата, уменьшение активности щелочной фосфатазы, атефазы в течение первых нескольких дней после аксонотомии.

Одной из наиболее часто встречаемых форм реакции нерва на травмирующее воздействие малой интенсивности (компрессионно-ишемические невропатии) является “функциональный блок невралной проводимости” при сохранности непрерывности аксона. Установлено, что

главной (хотя и не единственной) причиной развития паралича при невроапраксии является локальная демиелинизация, причем для развития блока невралного проведения достаточно нарушение целостности миелина в пара- и интернодальной областях, при этом мембрана аксона может оставаться интактной. Это позволило, в частности, объяснить тот факт, что при ранениях мягких тканей конечностей с повреждением нервных стволов очень часто утрачивается функция мышц и мало нарушается чувствительность из-за того, что двигательные волокна наиболее богаты миелином, поэтому страдают в первую очередь.

При повреждениях ПНС по типу частичного аксонального перерыва развиваются аксональная атрофия части интактных осевых цилиндров в дистальном и проксимальном отделах нервного ствола и Валлеровская дегенерация прерванных нервных волокон на фоне отека осевых цилиндров, уменьшения содержания ацетилхолина и холинэстеразы, повышения активности кислой фосфатазы и других ферментов.

Вышеуказанные структурные изменения поврежденных нервных стволов проявляются преимущественно полным или частичным блоком невралной проводимости возбуждения преимущественно по двигательным волокнам (отсутствие М-ответа) с сохранением, как правило, замедленной сенсорной проводимости. По данным электрофизиологических исследований, блокада невралной проводимости проявляется только в зоне повреждения, нервные волокна выше и ниже этой зоны реагируют на электрическую и магнитную стимуляцию. Аксональная атрофия проявляется в снижении скорости проведения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам поврежденных нервных стволов в дистальных отделах в среднем на 40-50% и в уменьшении амплитуды М-ответа денервированных мышц на электростимуляцию соответствующего нерва.

Число лекарственных средств, предлагаемых для лечения травматических невропатий, постоянно увеличивается, однако результаты лечения по-прежнему оставляют желать лучшего. В связи с этим особенно актуальной является проблема стандартизации клинической апробации методов и способов лечения для уточнения направленности их воздействия на организм в условиях патологии.

Для лечения заболеваний ЦНС в последние 2-3 года с успехом используется глиатилин – препарат с выраженным нейропротективным действием, однако возможности его использования для лечения при травмах ПНС не определяли.

С целью определения механизма действия и места приложения глиатилина в лечении при травмах периферической нервной системы нами была проведена серия клинических и морфологических исследований.

6.1 Использование соматосенсорных вызванных потенциалов в определении диапазона терапевтического действия глиатилина

С этой целью были отобраны пациенты одного пола и возраста: 10 здоровых и 10 больных с травматическими невропатиями (7 – с поражением срединного нерва, 3 – большеберцового). План исследования был следующим: вначале снимались фоновые показатели соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП), а затем *внутривенно вводился глиатилин в дозе 1,0 г* с последующей многократной регистрацией ССВП по стандартной методике. При стимуляции верхних конечностей первый электрод размещался в точке Эрба (для регистрации периферического ответа от плечевого сплетения), следующий электрод размещался на шейном уровне С7 (или С6), для регистрации корковых ответов использовали электроды, находящиеся на 2 см позади от электродов С3 или С4 международной системы отведений (проводилась оценка компонентов N10, N13, N18, N20). При стимуляции нижних конечностей первый электрод размещался над третьим поясничным позвонком, размещение последующих электродов было аналогичным стимуляции, выполняемой на верхних конечностях (проводилась оценка компонентов N22, N30, P38, N46).

Параметры исследуемых компонентов до введения препарата у здоровых лиц были в пределах нормы, тогда как у больных они достоверно отличались. Степень выраженности отличий зависела от тяжести повреждения нерва.

При первой степени повреждения отмечалась умеренная дисфункция проведения по проводящим путям на уровне «плечевое сплетение – шейное утолщение спинного мозга» ($n=5$) и на уровне «пояснично-крестцовое сплетение – поясничное утолщение спинного мозга» ($n=2$). Дисфункция выражалась в увеличении латентности межпиковых интервалов (параметры N9, N9-13, N22, N22-30).

Вторая степень характеризовалась выраженной дисфункцией проведения по проводящим путям на тех же участках (соответственно $n=2$ и $n=1$), которая заключалась в увеличении латентности межпиковых интервалов при одновременном снижении амплитуды.

После введения глиатилина в обеих группах отмечалось статистически достоверное изменение всех исследуемых параметров – наблюдалось уменьшение латентности межпиковых интервалов и увеличивалась амплитуда «ответа» на предъявляемый стимул. Эти изменения достигали максимума к 40-й минуте после введения препарата и сохранялись в течение 2 – 3 часов (рис. 6).

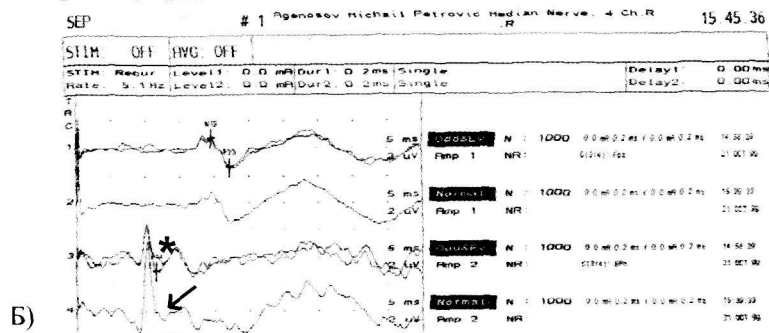
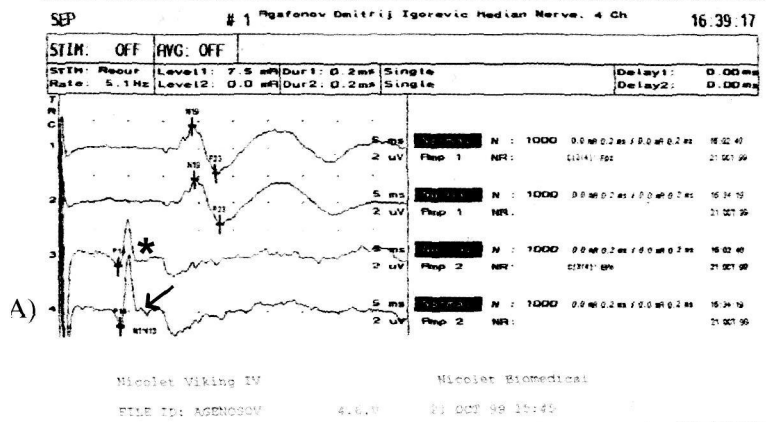


Рис. 6. Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) у здоровых испытуемых и у пациентов с компрессионно-ишемической невропатией (стимуляция на уровне шейного утолщения спинного мозга).
 А. Изменение амплитуды ответа ССВП до (*) и через (→) 40 мин после введения 1,0 г глиатилина у здорового испытуемого.
 Б. Изменение амплитуды ответа ССВП до (*) и через (→) 40 мин после введения 1,0 г глиатилина у больного А. 20 лет с компрессионно-ишемической невропроксией срединного нерва.

Курсовое внутривенное назначение глиатилина в дозе 1,0 г/сут большим с невропатией (невропраксией) приводило к более раннему появлению клинических признаков регенерации (по тесту Тинеля-Гоффмана), а скорость распространения возбуждения по моторным волокнам увеличивалась на $2,8 \pm 0,04$ м/с к 7-9-м суткам.

Таким образом, клинико-экспериментальное исследование подтверждает положительное влияние глиатилина на проводящие пути комплекса «сплетение-головной мозг», которое проявляется как в сохранных структурах периферической нервной системы, так и при их повреждении. Положительный эффект при лечении травматической невропатии может быть объяснен восстановлением проведения по поврежденным волокнам и активизацией механизмов передачи импульса по сохранным волокнам, а также вовлечением резервных синаптических образований.

Курсовое применение глиатилина показано в комплексном лечении травм периферической нервной системы.

6.2. Использование глиатилина при лечении экспериментальной травматической невропатии (морфологическое исследование)

Для изучения морфологических изменений, происходящих под действием глиатилина при лечении больных травматической невропатией, нами была использована модель хронического эксперимента на 70 половозрелых крысах мужского пола беспородных весом 250-350 г, содержащихся в стационарных клетках в виварии на обычном пищевом рационе при смешанном типе кормления. Изучались закономерности течения дегенеративно-регенераторных процессов в условиях компрессионной невропатии с использованием глиатилина (40 животных). У 20 животных исследовались закономерности течения компрессионной невропатии без медикаментозного лечения, а 10 крыс использовались нами для контроля.

Процедура эксперимента заключалась в следующем: на седалищный нерв наносилось кратковременное компрессионное воздействие на уровне средней трети бедра браншами анатомического пинцета. После чего они помещались в клетки для последующих исследований через 1, 7, 14, 30 суток.

В первой серии 40 животным после компрессионного повреждения с первых суток ежедневно вводился глиатилин из расчета по 45 мг/кг внутримышечно (20 крыс) и внутривентрально (20 крыс) ежедневно в течение одного месяца.

Для определения патоморфологических паттернов различных невропатий, а также выяснения природы реактивных и компенсаторно-вос-

стандартных процессов, возникающих при аксонотомии или аксонопатии, в комплексе с клиническими и электрофизиологическими были проведены нейрогистологические исследования при помощи электронной и световой микроскопии.

У экспериментальных животных взятие материала производилось по методу Б.С. Дойникова в модификации Г.А. Акимова, В.С. Семенов-Тян-Шанской. Исследование предусматривало изучение различных отделов периферической и центральной нервной системы.

Для гистологического исследования брались: участок седалищного нерва и окружающие мягкие ткани на уровне выше и ниже места сдавливания, межпозвоноквые ганглии и корешки спинного мозга, из которых формируется седалищный нерв, соответствующие сегменты спинного мозга, а также мышцы голени, иннервируемые седалищным нервом.

Материал для электронно-микроскопических исследований фиксировали 2,5% глутаральдегидом с дофиксацией 2% осмиевой кислотой на 0,1 М какодилатном буфере, заливали в эпон-аралдит и контрастировали азотнокислым свинцом по Рейнольдсу и уранилацетатом. Предварительную оценку материала проводили на полутонких срезах толщиной 1 мкм, окрашенных по Ниссля. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе JEM-100 CX.

Материал, взятый для изучения с помощью световой микроскопии, фиксировали в 96% спирте и 10% формалине, обезжизивали в спиртах восходящей концентрации и заливали в целлоидин или парафин с последующей окраской гематоксилином и эозином методами Ниссля, Ван-Гизон, Кахаля-Фаворского и Вейгерта. Фиксация и резка производились в соответствии с условиями применявшихся методов гистологической обработки и окраски материала.

Для полноты исследования и более точного изучения топографии морфологических изменений в нерве на различных уровнях иссеченного нерва (в центре, дистальном и проксимальном отделах) делали продольные и поперечные срезы. Это давало возможность проследить не только характер гистопатологических изменений в одном каком-либо месте, но и сопоставить картину микроскопических изменений одного отрезка иссеченного нерва с другими. Исследованы ткани, взятые у всех использованных в эксперименте крыс. Изготовлено и просмотрено около 2500 препаратов.

Результаты морфологических исследований через месяц после травмы

У животных, не получавших лечения, в месте приложения силы: часть нервных волокон сохранена, но много разрушенных, между ними большое количество жиросодержащих макрофагов, небольшое количество лейкоцитов (рис. 7). Эндотелий капилляров был набухшим. Перинев-

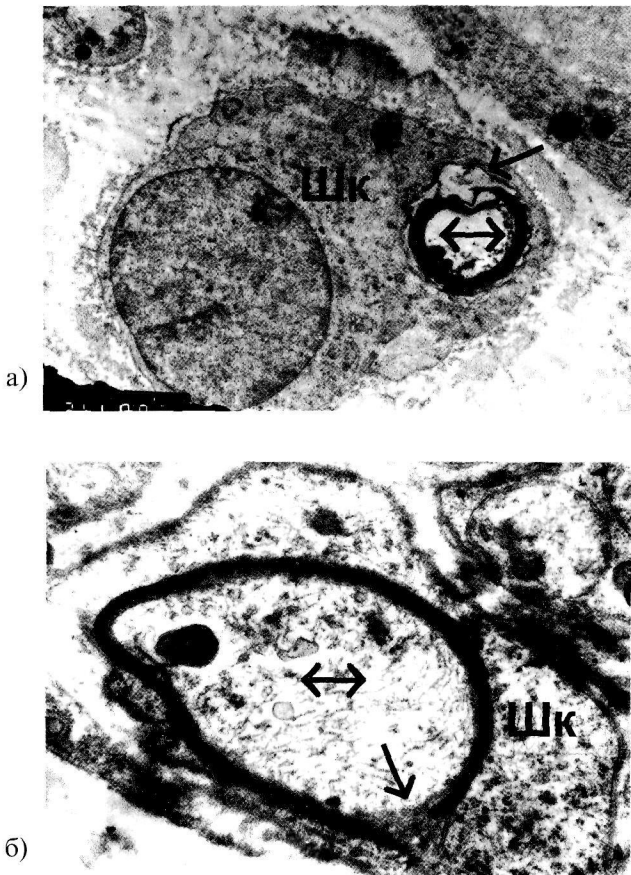


Рис. 7. Электронная микроскопия (ув. негатива - 3000).

А. Крыса (компрессионно-ишемическое повреждение седалищного нерва). Выраженная аксонопатия, Шванновская клетка (Шк) содержит гомогенизированную цитоплазму, миелиновое волокно с областью деструкции (→) и разрушенными осевыми цилиндрами (↔).

Б. Крыса (компрессионно-ишемическое повреждение, лечение глутамином). Шванновская клетка в состоянии морфофункционального напряжения, миелиновое волокно содержит сохраненные осевые цилиндры (↔), имеет область ремиелинизации (→).

рий утолщен с умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией. На отдалении от места травмы волокна извиты, расположены компактно, между волокнами умеренное количество липофагов. Эндотелий периневрально расположенных сосудов выглядит набухшим.

Структуры спинного мозга не леченых животных имели выраженную патологию, которая проявлялась клеточным глиозом, разрыхлением нейропиля. Единичные нейроны выглядели темными с плохо контурированными (гиперхромными) ядрами (рис. 8).

Результаты лечения глиатилином

Местное введение глиатилина в область травмы вызывало развитие склероза эндоневрия, адвентиции сосудов и периневрия.

У животных, получавших глиатилин внутрибрюшинно, при макроскопическом осмотре *перв* выглядел неизменным, что объясняется значительно меньшими проявлениями воспалительной инфильтрации (в двухнедельный срок) и, соответственно, незначительному склерозу эндо- и периневрия (к концу месяца). Ко второй неделе волокна нервов в основном имели сохранную структуру с большим количеством крупных макрофагов между ними, что через месяц сопровождалось сохранением незначительной диффузной лейкомакрофагальной инфильтрацией и содержанием большого количества эозинофилов.

Детальный осмотр структур нерва в конце курса лечения позволил констатировать следующее.

Оболочка нерва образована удлинненными тонкими отростками фибробластов, характер расположения которых близок к таковому у интактных животных. Рядом с участком сдавления фибробласты несколько гиперхромны, встречаются единичные тучные клетки с плотными гранулами различных размеров. *Периневрий* рыхлый, обеднен коллагеновыми волокнами. Эндоневрий в большинстве случаев достаточно хорошо выражен. *Миелиновые волокна* имеют в большинстве случаев типичный рисунок миелина, но толщина его может быть различна. Отдельные “толстые” миелиновые волокна выглядят удвоенными со светлыми промежутками, образованными внутренним мезаксоном шванновской клетки и располагающимися между поперечными профилями миелина. Большинство волокон имеет умеренную толщину и, кроме того, встречаются “тонкие” миелиновые волокна, нетипичные для периферических нервов. Вероятно, это те миелиновые волокна, образование миелина в которых еще не завершено. Осевые цилиндры мякотных волокон в большинстве своем по ультраструктуре близки к интактным и содержат умеренное количество нейрофиламентов и других органоидов. Некоторые шванновские клетки, окружающие миелино-

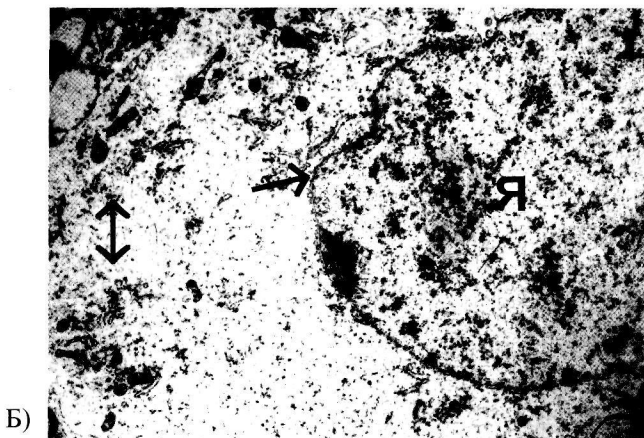
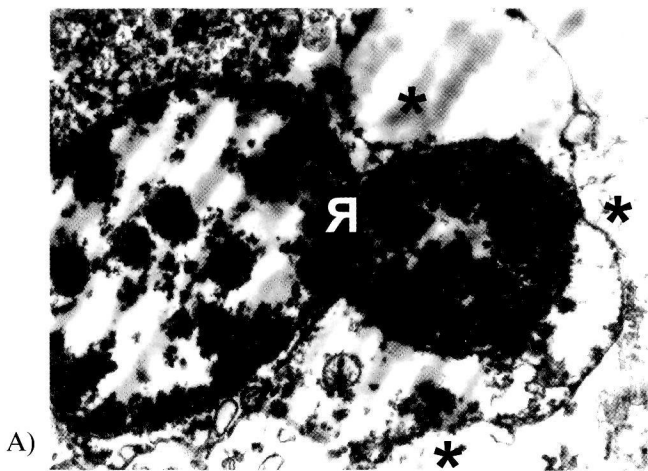


Рис 8. Электронная микроскопия (ув. негатива - 10 000).

А. Крыса (компрессионно-ишемическое повреждение, нейроны передних рогов поясничного утолщения). Фрагмент нейрона, содержащий гиперхромное деформированное ядро (Я) с участками аутолиза, вакуолизированную цитоплазму (*).

Б. Крыса (компрессионно-ишемическое повреждение, нейроны передних рогов поясничного утолщения, лечение глиатилином). Фрагмент нейрона, ядро (Я) содержит хроматин с признаками незначительной конденсации, кариолема имеет обычную структуру (→), содержимое цитоплазмы сохранено, каналцы плазматической сети незначительно расширены (↔).

вые волокна, обнаруживают признаки морфофункционального напряжения, выражающегося в неравномерной гиперхромности цитоплазмы. Кроме этого, отмечаются признаки ремиелинизации, происходящей путем наслаивания фрагментов будущего миелина на осевой цилиндр изнутри (рис. 7). В отдельных случаях шванновские клетки тесно контактируют с фибробластами.

При гистологической оценке *мышц* через месяц отмечалось почти полное отсутствие поперечной исчерченности, обнаруживались массивные участки фрагментации миоцитов, количество клеток стромы было увеличенным.

Спинальный мозг обращал на себя внимание значительными изменениями, наступавшими уже через сутки, что проявлялось разрежением нейропиля в белом веществе и набуханием нейронов. У животных, получавших глиатилин, через месяц после травмы изменений в ткани *спинного мозга* на светооптическом уровне почти не определялось, хотя иногда встречались яркие картины, свидетельствующие о морфофункциональном напряжении отдельных нейронов. Такие нейроны выглядели гиперхромными, имели ядра с нечеткими границами и нетипичным рисунком хроматина. Светлые нейроны содержали умеренное количество рибосом, не образующих каких-либо скоплений, и незначительное количество полисом, как правило, локализовавшихся возле ядра (рис. 8). Комплекс Гольджи был развит умеренно. Миелиновые волокна имели неплохо сохранные осевые цилиндры, содержащие митохондрии и нейротрубочки обычного вида. Однако миелин мог обнаруживать картины истончения или уплотнения с потерей ламеллярного рисунка.

Таким образом, гистологическое и электронно-микроскопическое изучение влияния глиатилина на течение и исход компрессионно-ишемической травмы нервов позволяет утверждать, что препарат способен оказывать положительное воздействие на все звенья периферической нервной системы (нерв, спинно-мозговые ганглии, нейроны), способствуя сохранению структуры оболочек, осевых цилиндров, стимулируя ремиелинизацию. Наиболее ярко терапевтический эффект проявляется в структурах спинного мозга.

Выводы

1. Глиатилин, являясь донором ацетилхолина, а также предшественником фосфолипидов мембран нейронов, играет значительную роль в анаболических процессах мозга. Его высокая фармакологическая эффективность при острых патологических состояниях нервной системы, сопровождающихся нарушением сознания и угрозой повреждения мозгового вещества, проявляется выраженным пробуждающим и церебропротективным действиями.

2. Яркая клиническая эффективность глиатилина отмечена при лечении хронической церебральной патологии - прогрессирующей деменции, дисциркуляторной энцефалопатии, посттравматической энцефалопатии, токсической энцефалопатии, малой мозговой дисфункции у детей, а также состояний, сопровождающихся снижением мнестической и когнитивной функций мозга.

3. Диапазон применения данного препарата может быть в значительной мере расширен. Не исключена его положительная эффективность при дисметаболических, токсических энцефалопатиях, инфекционных поражениях нервной системы, наследственных дегенеративных заболеваниях, что, несомненно, требует дальнейшего углубленного экспериментального и клинического исследования.

Основные схемы применения глиатилина

Заболевание	Разовая доза и кратность приема	Путь введения	Длительность применения
Ишемический инсульт (острейший период)	1 г х 2 р/д	В/в, В/м	3-5 суток
Геморрагический инсульт (острейший период)	1 г х 2 р/д	В/в, В/м	5-14 суток
Инсульт с глубоким расстройством сознания, требующим поддержания витальных функций	1 г х 4 р/д с интервалом в 6 часов	В/в	5-7 суток
Ранний восстановительный период после инсульта и период реабилитации	400 мг х 2 р/д	Внутри	Со 2-й недели в течение двух месяцев
Формирование глубокого двигательного, афатического, мнестического дефекта после перенесенного инсульта	400 мг х 2 р/д	Внутри	Со 2-й недели в течение 6 месяцев
Дисциркуляторная энцефалопатия III ст. с выраженными двигательными интеллектуально-мнестическими расстройствами. Деменция. Болезнь Альцгеймера	Начало с 1 г х 2 р/д 400 мг х 2 р/д	В/в, В/м Внутри	5-14 суток со 2-й недели в течение 6 месяцев
Дисциркуляторная энцефалопатия I-II ст.	400 мг х 2 р/д	Внутри	В течение 1-2 месяцев
Ушиб головного мозга с глубоким расстройством сознания, требующим поддержания витальных функций	1 г х 4 р/д с интервалом в 6 часов	В/в	5-7 суток
Ушиб головного мозга средней и легкой степеней тяжести. Тяжелая политравма	1 г х 1 р/д 400 мг х 2 р/д	В/в, В/м Внутри	С 1-х по 7-е сутки со 2-й недели в течение двух месяцев
Сотрясение головного мозга	400 мг х 2 р/д	Внутри	С 1-х суток в течение 1 месяца
Травма у детей	1 г х 1 р/д 400 мг х 2 р/д	В/в, В/м Внутри	С 1-х по 7-е сутки со 2-й недели в течение двух месяцев
Кардиальная патология и кардиохирургические вмешательства, операции на грудной клетке и брюшной полости, связанные с риском ишемического повреждения головного мозга	1 г х 1 р/д	В/в, В/м	*)
	*) При наличии феномена кардиальной эмболии, системной артериальной гипотензии, в плане предоперационной подготовки, в период операции и ближайшем послеоперационном периоде		

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьев В.В. Ноотропы в остром периоде черепно-мозговой травмы да или нет? (взгляд с позиций клинического фармаколога) // Матер. VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов.– СПб., 2000.– 15 с.
- Ашмарин И.П., Антипенко А.Е., Ашлакин В.В. и др. Нейрохимия / Под ред. Ашмарина И.П. и Стукалова П.В.– М.: Инст. Биомедицинской Химии РАМН, 1996.– 469 с.
- Боголепов Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии.– М., 1979. – 168 с.
- Верецагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение.– М.: Интер-Весы, 1993.– 208 с.
- Виленский Б.С. Инсульт.– СПб: Мед. информ. агенство, 1995.– 287 с.
- Гусев Е.И., Виленский Б.С., Скоромец А.А. и др. Основные факторы, влияющие на исход инсультов // Журн. неврологии и психиатрии.– 1995.– Т. 95, вып. 1.– С. 4-7.
- Глиатилин в комплексном лечении травм и заболеваний головного мозга: Методические рекомендации.– Омск, 1999, 17 с.
- Гаврилова С.И., Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Жариков Г.А. Глиатилин в лечении болезни Альцгеймера// Мат. Второй Российской конференции с международным участием “Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии”.– М., сентябрь 1999 г.
- Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней.– Москва, 1991.– 640 с.
- Мадорский С.В., Амчславский В.Г. Отчет о клинических испытаниях препарата глиатилин.– М.: Институт нейрохирургии РАМН.
- Нейрометаболическая фармакотерапия/ Ред. Е.М.Бурцева.– М.– 1999.– 53 с.
- Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга.– СПб., Гиппократ, 1997.– 157 с.
- Одинак М.М., Вознюк И.А. Современные средства лечения ишемического инсульта// Терра Медика, 1999.– №2.– С 50-51.
- Программированная клеточная гибель/ Ред. В.С.Новиков.– СПб.: Наука, 1996.– 276 с.
- Проблемы инсульта: перспективные идеи и новые решения// Материалы научно-практической конференции неврологов медицинских учреждений МО РФ Московского региона.– М., 2000.– 117 с.

- Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний/ Материалы юбилейной конференции, посвященной 140-летию кафедры нервных и душевных болезней.– СПб., 2000.– 610 с.
- Сосудистая патология нервной системы: Сб. статей под ред. М.М.Одинака и А.К.Кузнецова.– СПб., 1998.– 230 с.
- Щеголев А.В. Глиатилин и другие ноотропы в комплексной интенсивной терапии пострадавших с изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмой в остром периоде // Матер. VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов.– СПб., 2000.– 17 с.
- G. Schettini, et.al. Effetto del trattamento in vivo con aGFC (colina alfoscerato) sull'attivi- dei sistemi di trasduzione a livello cerebrale // J. Le basi razionali della Terapia, Marzo.– 1990.– Vol. XX, №3 Suppl №1.– P. 23-30.
- Hatanaka H., Enokido Y. Neuronal apoptosis. - Tanpakushitsu Kakusan Koso.– 1995.– Vol.40, №3.– P.263-272.
- Vega J.A., Dell Valle M., Amenta F. Immunocytochemical aspects of the central nervous sistem in aging: sensitivity to choline alfoscerate treatment.
- Yan G.M., Lin S.Z., Irwin R.P., Paul S.M. Activation of muscarinic cholinergic receptors blocks apoptosis of cultured cerebellar granule neurons// Section on Molecular Pharmacol, National Institute of Mental Health, Bethesda, Mol.Pharmac.– 1995.– P.47-49.
- Sandage Jr. et al. Reduction of infarct volume using citicoline// United States Patient Number 5,872,108.– Feb. 16, 1999.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
1. Основные направления в нейрометаболической терапии при заболеваниях головного мозга	5
2. Использование глиатилина в лечении больных острой цереброваскулярной патологией	9
2.1. Острое нарушение мозгового кровообращения (совместно с Яшиевским С.Н.)	9
2.2. Сравнительный анализ эффективности глиатилина в остром периоде инсульта (совместно с Яшиевским С.Н.)	17
2.3. Использование глиатилина при кардиохирургических вмешательствах и операциях на магистральных артериях головы (совместно с Кузнецовым А.Н.)	18
2.3.1. Опыт клинического применения глиатилина в пред- и периоперационной защите головного мозга при реконструктивных операциях по поводу генерализованного атеросклероза (совместно с Хлебовым В.Ф., Баутиным А.Е.)	21
2.3.2. Экспериментальная церебральная ишемия	23
3. Применение глиатилина при острой черепно-мозговой травме	34
4. Эффективность глиатилина при лечении больных деменцией, хронической недостаточностью мозгового кровообращения	39
4.1. Лечение болезни Альцгеймера	39
4.2. Лечение больных дисциркуляторной энцефалопатией	40
5. Эффективность глиатилина в лечении детей	45
6. Применение глиатилина при патологии периферической нервной системы (совместно с Живолуповым С.А., Рашидовым Н.А.)	47
6.1. Использование соматосенсорных вызванных потенциалов в определении терапевтического действия глиатилина	50
6.2. Использование глиатилина при лечении экспериментальной травматической невропатии (морфологическое исследование)	52
Выводы	58
Основные схемы применения глиатилина	59
Литература	60

Мирослав Михайлович
ОДИНАК
Игорь Алексеевич
ВОЗНЮК

**НОВОЕ В ТЕРАПИИ
ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
(НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ПАТОЛОГИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ)**

Учебное пособие

Редактор С.И.Аракелова

*Издание Военно-медицинской академии
ИД № 02909 от 29.09.2000 г.*

Подписано в печать 20.01.2001

Объем 4,0 п.л.

Тираж 7000

Формат 60x84¹/₁₆

Заказ 1445

Отпечатано в АОТ "Типография "Правда"
Санкт-Петербург, Социалистическая ул., 14