

Комплексная реабилитация пациентов с посттравматической энцефалопатией с применением Церебро в амбулаторных условиях

✎ Е.В. Костенко^{1, 2}, Л.В. Петрова¹, П.А. Ганжула³, А.М. Исмаилов³,
Л.Н. Лисенкер³, О.В. Отческая³, А.А. Хозова³, Д.И. Костенко⁴, А.Н. Бойко⁵

¹ Научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы

² Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Окружные неврологические отделения УЗ АО Москвы

⁴ Кафедра лучевой диагностики Московского медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

⁵ Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Проведено исследование эффективности холина альфосцерата в комплексной реабилитации пациентов с посттравматической энцефалопатией у 66 больных, перенесших легкую и среднетяжелую черепно-мозговую травму сроком от 6 мес до 3 лет от момента травмы. Выявлено достоверное улучшение суммарных показателей когнитивных функций (по шкале MMSE), субъективное уменьшение выраженности вестибулярных проявлений, цефалгического синдрома, достоверное уменьшение выраженности астенических проявлений и депрессии. Комплексная реабилитация пациентов с посттравматической энцефалопатией с включением холина альфосцерата показала одинаковую эффективность у больных с перенесенной черепно-мозговой травмой различной степени тяжести.

Ключевые слова: холин альфосцерат, посттравматическая энцефалопатия, черепно-мозговая травма, комплексная реабилитация, когнитивные функции, вестибулярные проявления, цефалгический синдром, астенические проявления, депрессия.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ), удельный вес которой в общей структуре травматизма составляет от 39 до 50%, занимает одно из ведущих мест среди приоритетных и социально значимых проблем современной медицины [4, 9]. Частота ЧМТ колеблется, в среднем составляя 200 случаев на 100 тыс. населения. По данным Всемирной

организации здравоохранения, этот показатель имеет тенденцию к росту на 2% в год, несмотря на большие вложения интеллектуальных сил и материальных средств, направленных на профилактику травматизма [9, 12, 22].

В течении **травматической болезни головного мозга (ТБГМ)** (травматической энцефалопатии) выделяют четыре периода. Начальный период наступает непосредственно после травмы, характеризуется оглуше-

Контактная информация: Костенко Елена Владимировна, ekostenro58@mail.ru

нием, сопорозным или бессознательным состоянием. Острый период длительностью 2–3 нед следует после восстановления сознания и продолжается до первых признаков улучшения. В позднем периоде (длительностью до 1 года и более) происходит восстановление соматических, неврологических и психических функций. Период отдаленных последствий (резидуальных явлений) характеризуется функциональными или органическими нарушениями, снижением переносимости физических и нервно-психических нагрузок, вестибулярных раздражений. Влияние дополнительных вредностей на этом этапе, наличие органического дефекта и неустойчивость регуляторных механизмов создают условия для развития нейропсихологических расстройств. Практическое выздоровление или стойкая компенсация наблюдается приблизительно лишь у 30% больных с последствиями ЧМТ [6, 9, 13, 22].

В остром периоде ЧМТ, в зависимости от ее тяжести и вида, развиваются различные по степени и распространенности первичные структурно-функциональные повреждения мозга на субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях и расстройства центральной регуляции функций жизненно важных систем организма. В ответ на повреждение мозга возникают нарушения микроциркуляции крови и ликвора, проницаемости гематоэнцефалического барьера. Вследствие накопления жидкости в клетках мозга и межклеточных пространствах развивается отек и набухание мозга, что вместе с другими патологическими реакциями обуславливает повышение внутричерепного давления. Наблюдаются процессы смещения и сдавления мозга, которые могут приводить к ущемлению стволовых образований в отверстии мозжечкового намета либо в затылочно-шейной дуральной воронке. Это, в свою очередь, вызывает дальнейшее ухудшение кровообращения, метаболизма и функциональной активности мозга. Неблагоприятным вторичным

фактором поражения мозга является его гипоксия вследствие нарушений дыхания или кровообращения [8, 9, 14, 17].

В основе патогенеза промежуточного и отдаленного периодов ЧМТ лежат локальные или отдаленные от места поражения деструктивно-дистрофические и репаративно-дегенеративные процессы. При благоприятном течении наступает полное или почти полное клиническое уравнивание обусловленных ЧМТ патологических сдвигов; при неблагоприятном течении наблюдается клиническое проявление запущенных травмой спаячных, рубцовых, атрофических, гемо- и ликвороциркуляторных, вегетовисцеральных, аутоиммунных и других процессов, приводящих к возникновению ТБГМ. Отсутствие корреляции между тяжестью травмы и интенсивностью, а также между тяжестью травмы и длительностью цефалгического синдрома указывает на то, что головная боль может быть напрямую не связана со структурным поражением мозга после травмы [9, 21–23, 27].

В настоящее время в структуре черепно-мозговых повреждений доминирует легкая ЧМТ, удельный вес которой составляет 73,9% [16, 20]. Восстановление мозговых функций у пациентов, перенесших легкую ЧМТ, происходит медленнее, чем полагали ранее, — в течение нескольких месяцев. Примерно у 30–40% пострадавших отмечаются последствия перенесенной легкой ЧМТ в виде головной боли, головокружения, вестибулоатактических, эмоционально-вегетативных, когнитивных и поведенческих нарушений при наличии или отсутствии микроорганической неврологической симптоматики. При этом именно когнитивные нарушения не позволяют многим пациентам вернуться к прежнему образу жизни и являются одним из главных факторов дезадаптации. Согласно статистическим данным, у 30% лиц легкая ЧМТ сопровождается длительным снижением трудоспособности, особенно в квалифицированных видах деятельности. Так, с соци-

ально-экономической точки зрения проблема усугубляется тем, что среди больных доминируют лица молодого трудоспособного возраста [6, 9, 17, 20].

У 50–70% пострадавших при среднетяжелой и у 90% при тяжелой ЧМТ в отдаленном периоде наблюдается прогрессирующее нарастание патологических изменений. Они описываются следующими синдромами [7, 9, 13]:

1) церебрально-очаговые синдромы, определяющиеся локализацией и характером травмы;

2) синдром вегетативной дистонии. Наблюдается значительно чаще в первые месяцы и годы после травмы. Вегетативные нарушения могут усугубляться или изменяться под влиянием дополнительных факторов (физические и эмоциональные перегрузки, соматические заболевания, отравления и т.д.);

3) психопатологические нарушения (в большинстве случаев сочетаются с вегетативными) многообразны: астенический (у перенесших среднетяжелую травму является основным в 40% случаев), астеноневротический, ипохондрический, психопатоподобный синдромы, патологическое развитие личности. Эти изменения часто сочетаются с когнитивными нарушениями, в том числе в рамках астеноорганического синдрома. Астенический, астеноипохондрический синдромы проявляются снижением активности, неспособностью к длительному интеллектуальному и физическому напряжению, преобладанием депрессивного фона настроения, а психопатоподобный — значительной эмоциональной неустойчивостью, склонностью к аффективным вспышкам, торпидностью в достижении поставленной цели. Для астеноорганического синдрома типичен когнитивный дефект: снижается память, внимание, затрудняется усвоение нового, уменьшается объем восприятия. Это приводит к ухудшению качества жизни, может явиться причиной стойкого снижения трудоспособности, не-

обходимости ограничений в трудовой деятельности, а при выраженных изменениях психики — к определению группы инвалидности. Деменция травматического генеза в связи со стойким и выраженным снижением памяти, интеллекта, нарушением ориентировки в месте, времени приводит к невозможности самообслуживания;

4) вестибулоатактический синдром проявляется головокружением, нарушением равновесия, тошнотой, рвотой. Часто возникает в связи с резкими движениями головы, туловища, поездкой на транспорте, метеорологическими и другими факторами. Может быть обусловлен как первичной травмой ствола мозга, так и вторичными нарушениями крово- и ликвороциркуляции, приводящими к дисфункции кохлеовестибулярных структур. Кохлеовестибулярные нарушения отличаются стойкостью и нередко прогрессирующим течением, могут сопровождаться вестибулярными кризами, что обуславливает снижение выносливости к воздействию ряда факторов в быту и на производстве: резкой перемене положения головы, туловища, подъему на высоту, езде на транспорте, фиксации взгляда на непрерывно движущихся предметах. Ограничивается способность передвижения;

5) ликвородинамические нарушения чаще проявляются внутричерепной гипертензией. Гипертензивный синдром представляет собой сложный симптомокомплекс: симптомы повышения ликворного давления, вегетативные, вестибулярные, нередко психопатологические. На фоне постоянной головной боли различной выраженности периодически (с различной частотой) возникают гипертензивные кризы;

6) посттравматическая эпилепсия чаще развивается у перенесших среднетяжелую травму.

На темп восстановления влияют тяжесть травмы (в первую очередь — длительность потери сознания), возраст, повторность травмы. В зависимости от возраста и ис-

ходной тяжести травмы полного восстановления мозговых функций можно ожидать в широком временном диапазоне — от 1–2 нед до 6–9 мес [6, 9, 12, 13, 17].

На фоне большого количества публикаций, посвященных острому периоду ЧМТ, проблема регресса клинических проявлений, подходов к диагностике и лечению отдаленных последствий ТБГМ до конца не решена и остается предметом дискуссий. С одной стороны, подчеркивается важность своевременной эффективной коррекции основных симптомов травматической энцефалопатии (когнитивных, аффективных, вегетативных), с другой — необходимость избегать назначения средств, обладающих чрезмерным седативным действием и замедляющих процессы восстановления, в частности когнитивных функций. Оптимизация комплексной и индивидуализированной реабилитации пациентов с последствиями ЧМТ, проводимой в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений, позволяет не только улучшить состояние здоровья этой категории пациентов, но и снизить нагрузку на неврологические отделения стационаров. Одно из ведущих мест в комплексной реабилитации занимает медикаментозная терапия, направленная на предотвращение гипоксии мозга, улучшение обменных процессов, восстановление активной умственной деятельности с использованием современных нейропротекторов [3, 8, 10, 11, 15, 18]. Этим требованиям отвечают препараты с центральным холиномиметическим действием — холина альфосцерат (Церебро). Участвуя в синтезе ацетилхолина, холина альфосцерат положительно воздействует на нейротрансмиссию. Глицерофосфат, содержащийся в нем, является предшественником мембранных фосфолипидов и миеллина, поэтому препарат улучшает мембранную пластичность, функцию рецепторов и синаптическую передачу. Препарат оказывает нейропротективное действие, активирующее влияние на структуры го-

ловного мозга, улучшает познавательные функции, внимание, запоминание и воспроизведение информации, а также повышает устойчивость центральной нервной системы. Многоцентровыми исследованиями доказана высокая эффективность препаратов холина альфосцерата при астенических и эмоционально-волевых расстройствах (снижение уровня тревоги и депрессии), когнитивных нарушениях различного генеза [1, 3, 5, 14, 16, 19, 26]. В этой связи актуальным является использование холина альфосцерата при терапии последствий ЧМТ.

Целью данного исследования было изучение эффективности препарата холина альфосцерата (Церебро) в комплексной реабилитации больных с травматической энцефалопатией.

Материал и методы

В исследование было включено 66 больных в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст $62,3 \pm 5,7$ года), перенесших легкую (сотрясение головного мозга, ушиб головного мозга легкой степени) и среднетяжелую (ушиб головного мозга средней степени тяжести) ЧМТ сроком от 6 мес до 3 лет от момента травмы до включения в исследование. Пациенты находились на реабилитации в пяти окружных неврологических отделениях г. Москвы.

Критериями исключения больных из исследования служили:

- наличие тяжелого двигательного, речевого, когнитивного дефицита;
- судорожные приступы в анамнезе, посттравматическая эпилепсия;
- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, угрожающие жизни больного или ухудшающие прогноз);
- опухоли различной локализации;
- эндогенные психические расстройства;
- хронический алкоголизм и наркомания;

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n = 34)	2-я группа (n = 32)
Возраст, годы	69,3 ± 7,1	58,6 ± 3,8
Пол		
мужчины	19 (55,9%)	20 (62,5%)
женщины	15 (44,1%)	12 (37,5%)
Церебрально-очаговый синдром	5 (14,7%)	8 (25%)
Цефалгический синдром	21 (61,8%)	27 (84,4%)
Вегетативная дистония	29 (85,3%)	26 (81,3%)
Вестибулярный синдром	20 (58,8%)	22 (68,8%)
Ликвородинамические нарушения	15 (44,1%)	20 (62,5%)
Астеноневротический синдром	30 (88,2%)	31 (96,9%)
Когнитивные нарушения	18 (52,9%)	26 (81,3%)

- участие в каких-либо исследованиях как минимум за 4 нед до включения в настоящее исследование;
- беременность.

Соответственно жалобам больных, данным неврологического статуса и дополнительных методов обследования выделены основные клинические синдромы и состояния:

- церебрально-очаговый;
- цефалгический;
- вегетативная дистония;
- вестибулярный;
- ликвородинамические нарушения;
- астеноневротический;
- когнитивные нарушения.

Все больные были разделены на две группы, сопоставимые по возрастно-половому составу и ряду клинических характеристик (табл. 1). Первая (основная) группа состояла из 34 больных (19 мужчин и 15 женщин) в отдаленном периоде легкой ЧМТ. Во вторую группу (группу сравнения) включили 32 пациента (20 мужчин и 12 женщин) с последствиями среднетяжелой ЧМТ. Группы были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам. У пациентов обе-

их групп лишь в 15,15% случаев не было соматических заболеваний, остальные имели сопутствующие заболевания до ЧМТ: гипертоническая болезнь (36,4%), вегетососудистая дистония (19,7%), мигрень (10,6%), дорсопатия (34,8%), гастрит (31,8%) или сочетание 2–3 других нозологических форм (12,2%).

Для оценки эффективности проводимой терапии использовались [2]:

1) балльная оценка субъективной выраженности неврологических симптомов: головной боли, головокружения, шума в ушах, нарушений сна, утомляемости и степени снижения памяти. Для этого использовали 5-шаговые балльные рейтинговые шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого субъективного симптома: от 0 (нет нарушений) до 4 (грубые нарушения);

2) краткая шкала оценки высших психических функций (Mini-Mental State Examination (MMSE));

3) методика оперативной оценки **самочувствия, активности и настроения (САН)**. Методика САН в модифицированном варианте В.А. Доскина использовалась с целью оперативной оценки самочувствия, активности и настроения. Испытуемых просили соотнести свое состояние в момент обследования с рядом признаков по 37-балльным биполярным шкалам, построенным по принципу шкалы Ликерта. Математическая обработка осуществлялась с целью нахождения среднеарифметических показателей самочувствия, активности, настроения для каждого пациента по I, II и III предъявлениям, что определяло значимость произошедших изменений. Суммированные показатели располагались в промежутке между 1 и 10 баллами, при этом значения показателей более 6 баллов рассматривались как высокие, от 4 до 6 – средние, до 4 баллов – низкие;

4) оценка тяжести депрессии по шкале Гамильтона. Данная шкала разработана для оценки тяжести симптомов депрессии не-

зависимо от небольших колебаний во времени. Вопросы касаются состояния пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели. Степень тяжести депрессивных расстройств определялась следующим образом: количество баллов от 7 до 16 соответствовало легкой депрессии, от 17 до 27 — среднетяжелой и более 27 — тяжелой. Ни в одном случае не было диагностировано клинически выраженное депрессивное состояние;

5) оценка качества жизни больных, связанного со здоровьем, по второй части опросника EQ-5D. Пациенты оценивают свое состояние здоровья в баллах от 0 до 100 по визуальной аналоговой шкале — “термометру”, где 0 означает самое плохое, а 100 — самое хорошее состояние здоровья. Обследуемый делает отметку на “термометре” в том месте, которое отражает его качество жизни, связанное со здоровьем, на момент заполнения опросника [24, 25];

6) шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale (CGI)). Шкала общего клинического впечатления используется для дополнительной количественной оценки возможного ухудшения или улучшения психического состояния пациента в процессе курса терапии. Шкала оценки варьирует от 1 до 7 баллов:

1 — “очень значительное улучшение” (very much improved);

2 — “существенное улучшение” (much improved);

3 — “минимальное улучшение” (minimal improvement);

4 — “нет изменений” (no variation);

5 — “минимальное ухудшение” (minimal worse);

6 — “умеренное ухудшение” (worse);

7 — “значительное ухудшение” (very much worse).

Данная шкала использовалась для регистрации улучшения психического состояния на моменты повторных осмотров на фоне терапии Церебро. Улучшение психического состояния на 1 или 2 балла по шка-

ле CGI расценивалось как клинически значимое;

7) балльная оценка переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов).

Всем больным назначалось внутривенное капельное введение Церебро по 1000 мг в сутки на 200 мл физиологического раствора в течение 10 дней (с 2-дневным перерывом на субботу и воскресенье) с последующим приемом препарата внутрь в суточной дозе 1200 мг (1 капсула 3 раза в день) на протяжении 4 нед. Во время исследования запрещался прием других ноотропных и метаболических препаратов. Одновременно все пациенты получали комплексную реабилитационную программу, включавшую медицинский, психологический и социальный разделы.

Неврологический статус, состояние психических функций по шкале MMSE, субъективную выраженность неврологических симптомов (в баллах), методику САН, тест Гамильтона исследовали до начала терапии (1-й визит), через 10 дней парентерального введения препарата (2-й визит), после окончания всего курса (3-й визит). Шкала общего клинического впечатления и качество жизни, связанное со здоровьем (опросник EQ-5D), оценивались на 1-м и 3-м визитах. Степень выраженности терапевтического ответа и переносимость препарата определялись внутри каждой группы и сравнивались в обеих группах больных.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол пациента и в дальнейшем статистически обрабатывались на персональном компьютере с использованием стандартизованных функций программы Excel, Epi и Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (t-тест Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий χ^2). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика неврологических и эмоциональных расстройств по шкале субъективных нарушений на фоне комплексной терапии с применением Церепро у пациентов 1-й группы

Показатель	Визит		p (1–3-й визиты)
	1-й	3-й	
Головная боль*			
нет	6	10	$\chi^2 = 13,29$ $p < 0,05^*$
легкая	10	17	
умеренно выраженная	15	7	
выраженная	3	0	
Головокружение*			
нет	4	10	$\chi^2 = 8,23$ $p < 0,05^*$
легкое	14	18	
умеренно выраженное	11	5	
выраженное	5	1	
Снижение памяти*			
нет	7	12	$\chi^2 = 9,46$ $p < 0,05^*$
легкое	10	16	
умеренно выраженное	12	5	
выраженное	5	1	
Нарушения сна			
нет	10	13	$\chi^2 = 3,96$ $p = 0,265$
легкие	11	15	
умеренно выраженные	9	5	
выраженные	4	1	
Снижение настроения*			
нет	5	12	$\chi^2 = 8,42$ $p < 0,05^*$
легкое	13	12	
умеренно выраженное	14	10	
выраженное	2	0	
Депрессия*			
нет	10	13	$\chi^2 = 8,16$ $p < 0,05^*$
легкая	12	13	
умеренно выраженная	9	8	
выраженная	3	0	
Усталость*			
нет	6	10	$\chi^2 = 8,37$ $p < 0,05^*$
легкая	11	14	
умеренно выраженная	10	8	
выраженная	7	2	
Общая слабость*			
нет	5	11	$\chi^2 = 14,97$ $p < 0,05^*$
легкая	10	13	
умеренно выраженная	13	10	
выраженная	6	0	
Трудности при ходьбе			
нет	15	20	$\chi^2 = 2,51$ $p = 0,47$
легкие	13	11	
умеренно выраженные	5	3	
выраженные	1	0	

Достоверность различия для парных сравнений: * $p < 0,05$.

Результаты

На фоне приема Церепро положительная динамика основных неврологических и нейропсихологических параметров отмечена уже через 2 нед терапии (после парентерального курса лечения), однако изменения показателей не достигали степени статистической значимости. При оценке неврологического статуса по окончании курса лечения Церепро регресса очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Вероятно, это связано с давностью перенесенной ЧМТ и меньшей пластичностью нейронов в отдаленный период травмы.

Анализ субъективной оценки симптоматики при применении Церепро выявил положительные эффекты в ряде сфер у больных обеих групп. Так, у большей части исследуемых пациентов уменьшились частота и интенсивность головных болей ($p < 0,05$), субъективное ощущение головокружения и нарушений координации ($p < 0,05$), улучшились когнитивные функции ($p < 0,05$).

К моменту начала исследования большинство пациентов предъявляли жалобы астенического характера: выраженная общая слабость, быстрая утомляемость, нарушения концентрации внимания. Через 2 нед лечения Церепро значительная часть больных отмечала уменьшение астении, утомления, что объяснялось психостимулирующим действием препарата. В процессе дальнейшего приема Церепро у большей части пациентов улучшилось настроение, появилось чувство душевного спокойствия, положительный настрой на поддерживающее лечение и дальнейшее сотрудничество с врачами, улучшался аппетит. По завершении исследования прослеживалось достоверное уменьшение общей слабости, утомляемости, повышение толерантности к физической нагрузке, субъективных проявлений эмоциональной неустойчивости; улучшение памяти ($p < 0,05$). Доказано достоверное влияние Церепро на показатели сна у пациентов 1-й группы; больные 2-й

группы также отмечали улучшение процесса засыпания. В целом динамика субъективных показателей неврологической симптоматики была выше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й (табл. 2 и 3).

Психометрическая оценка после курса лечения Церебро выявила положительное влияние препарата на когнитивные функции по шкале MMSE (табл. 4). Несмотря на некоторые различия между группами в исходном периоде, было установлено, что в каждой из групп наблюдается достоверная положительная динамика. После проведенного лечения достоверно увеличивался общий показатель теста, достигая уровня легких когнитивных нарушений к окончанию исследования. Статистически значимого различия в темпах восстановления когнитивных функций между группами не отмечено.

После курса терапии Церебро при использовании теста САН в обеих группах наблюдалась достоверная положительная динамика по шкалам самочувствия, активности, настроения (см. табл. 4). Зафиксировано достоверное уменьшение выраженности астенических проявлений, повышение аффективного тонуса и уровня повседневной активности, улучшение концентрации внимания, появление бодрости, повышение самооценки и уверенности в себе, за счет чего субъективно улучшилось настроение. Это, возможно, внесло вклад и в улучшение показателей кратковременной памяти.

Перед началом исследования уровень депрессии по шкале Гамильтона в обеих группах был практически одинаков и составлял 13–14 баллов (граница мягкой и умеренной депрессии), что также не могло не влиять на уровни интенсивности болевого синдрома, качества сна, бодрствования и качества жизни. К концу лечения показатели депрессии снизились у пациентов обеих групп до уровня мягкой депрессии, что также отразилось на показателях опросника EQ-5D. По данным опросника статистически значимых различий показа-

Таблица 3. Динамика неврологических и эмоциональных расстройств по шкале субъективных нарушений на фоне комплексной терапии с применением Церебро у пациентов 2-й группы

Показатель	Визит		p (1–3-й визиты)
	1-й	3-й	
Головная боль			
нет	4	8	$\chi^2 = 5,78$ $p = 0,13$
легкая	9	15	
умеренно выраженная	16	8	
выраженная	3	1	
Головокружение*			
нет	4	15	$\chi^2 = 19,06$ $p < 0,05^*$
легкое	6	19	
умеренно выраженное	14	7	
выраженное	8	1	
Снижение памяти*			
нет	5	12	$\chi^2 = 8,48$ $p < 0,05^*$
легкое	5	7	
умеренно выраженное	14	12	
выраженное	8	1	
Нарушения сна			
нет	7	12	$\chi^2 = 2,46$ $p = 0,48$
легкие	12	10	
умеренно выраженные	9	8	
выраженные	4	2	
Снижение настроения			
нет	6	10	$\chi^2 = 5,0$ $p = 0,17$
легкое	12	15	
умеренно выраженное	11	6	
выраженное	3	1	
Депрессия			
нет	5	8	$\chi^2 = 3,24$ $p = 0,35$
легкая	12	14	
умеренно выраженная	12	10	
выраженная	3	0	
Усталость*			
нет	3	10	$\chi^2 = 9,84$ $p < 0,05^*$
легкая	7	9	
умеренно выраженная	14	9	
выраженная	8	4	
Общая слабость*			
нет	3	14	$\chi^2 = 19,49$ $p < 0,05^*$
легкая	8	8	
умеренно выраженная	12	9	
выраженная	9	1	
Трудности при ходьбе			
нет	10	15	$\chi^2 = 2,51$ $p = 0,47$
легкие	13	14	
умеренно выраженные	8	3	
выраженные	1	0	

Достоверность различия для парных сравнений: * $p < 0,05$.

Таблица 4. Динамика неврологических и психических нарушений на фоне комплексной терапии с применением Церепро у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-й визит			3-й визит			
	1-я группа	2-я группа	p	1-я группа	p (1–3-й визиты)	2-я группа	p (1–3-й визиты)
MMSE, баллы	25,00 ± 0,66	23,80 ± 0,65	0,088	27,10 ± 0,38	0,045	26,20 ± 0,40	0,048
Шкала Гамильтона, баллы	13,20 ± 2,10	13,20 ± 1,30	1,000	8,80 ± 1,10	0,440	8,90 ± 0,88	0,530
Шкала САН, баллы							
самочувствие*	1,18 ± 0,26	1,10 ± 0,50	0,876	2,80 ± 0,48	0,044	2,86 ± 0,58	0,043
активность*	1,12 ± 0,33	1,18 ± 0,34	0,910	2,86 ± 0,52	0,048	2,78 ± 0,62	0,046
настроение*	1,06 ± 0,34	1,10 ± 0,36	0,942	2,60 ± 0,51	0,046	2,60 ± 0,50	0,048
Качество жизни (опросник EQ-5D, баллы)	62,20 ± 6,70	56,80 ± 8,10	0,832	72,10 ± 5,60	0,225	66,38 ± 6,56	0,445

Достоверность различия для парных сравнений: * $p < 0,05$.

телей не выявлено, что свидетельствует о том, что качество жизни на фоне терапии Церепро остается невысоким, несмотря на эффективность терапии.

Таким образом, показано достоверное комплексное действие Церепро на астенический синдром, депрессию, снижение памяти, пониженный фон настроения, показатели сна. Эффект препарата был несколько выше в группе пациентов с легкой ЧМТ в анамнезе.

Оценка эффективности терапии

К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени вы-

Таблица 5. Сравнительная характеристика переносимости и эффективности Церепро у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Переносимость			
плохая	2 (5,9%)	3 (9,4%)	0,86
удовлетворительная	7 (20,6%)	6 (18,8%)	$\chi^2 = 0,36$
хорошая	19 (55,9%)	18 (56,3%)	
очень хорошая	6 (17,6%)	5 (15,6%)	
Эффективность			
плохая	0 (0%)	0 (0%)	0,603
удовлетворительная	6 (17,6%)	9 (28,1%)	$\chi^2 = 1,01$
хорошая	22 (64,7%)	18 (56,3%)	
очень хорошая	6 (17,6%)	5 (15,6%)	

раженности при балльной оценке наблюдали у всех пациентов, в том числе: очень хороший терапевтический эффект — у 11 пациентов (16,7%), хороший — у 40 больных (60,6%) и удовлетворительный — у 15 человек (22,7%) (табл. 5). При анализе по группам статистически значимых различий клинической эффективности и переносимости Церепро получено не было ($p > 0,05$).

Побочные эффекты и переносимость Церепро

Значимых побочных эффектов и ухудшения общесоматического состояния, психического статуса у исследованных больных не зарегистрировано. У 6 пациентов (9,1%: 3 пациента 1-й группы, 3 пациента 2-й группы) на фоне внутривенного капельного введения препарата отмечались головная боль и повышение артериального давления выше значений, к которым они адаптированы. Более медленное (в течение 1 ч) внутривенное введение препарата нивелировало повышение артериального давления.

При пероральном приеме Церепро у 8 пациентов (12,1%: 5 пациентов 1-й группы, 3 пациента 2-й группы) в первые 2 нед приема препарата наблюдались: головная боль (2 случая), тошнота (6 человек). Эти жалобы не требовали дополнительного лечения или отмены препарата. У 3 пациентов (4,5%) на фоне приема Церепро отмечалось

беспокойство, возбуждение; 2 больных (3,0%) предъявляли жалобы на нарушение сна, трудности при засыпании. В последних случаях рекомендовался прием препарата до 18:00, специфическая терапия не назначалась.

Обсуждение

Холина альфосцерат представляет собой центральный холиномиметик, в составе которого содержится 40,5% метаболически защищенного холина. Участвуя в синтезе фосфатидилхолина (мембранного фосфолипид), Церебро улучшает синаптическую передачу, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов, изменяет фосфолипидный состав мембран нейронов и снижает холинергическую активность, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина в физиологических условиях. Препарат легко проникает через гематоэнцефалический барьер и служит донором для биосинтеза нейротрансмиттера ацетилхолина в пресинаптических мембранах холинергических нейронов. Усиление метаболических процессов в головном мозге обеспечивает улучшение познавательных, психических и поведенческих функций [1, 3, 26].

В ряде исследований отмечено выраженное положительное влияние препарата на комплекс клинических проявлений (когнитивных, эмоционально-аффективных, вестибулярно-координаторных, улучшение памяти, концентрации внимания, гибкости мышления и умственной работоспособности, общего самочувствия) у больных с различными формами энцефалопатий. При этом показан хороший профиль переносимости препарата [1, 3, 5, 14, 16, 19, 26].

В проведенном исследовании основной эффект Церебро у больных с перенесенной ЧМТ прослеживается в отношении когнитивных функций и психоэмоционального состояния без значимого влияния на очаговую неврологическую симптоматику.

Так, у пациентов обеих групп через 6 нед терапии выявлено статистически значимое повышение суммарного балла по шкале MMSE с уровня легкой деменции, наблюдаемого исходно до стадии легких когнитивных нарушений. Помимо положительного влияния на восстановление когнитивных функций у пациентов данной группы наблюдалось субъективное уменьшение головокружения и нарушений координации ($p < 0,05$).

По окончании курса лечения у больных обеих групп отмечалось общее улучшение самочувствия и настроения, повышение повседневной активности, что подтверждается динамикой показателей шкал субъективной оценки неврологического статуса и САН. Зафиксировано достоверное уменьшение выраженности астенических проявлений, повышение аффективного тонуса, улучшение концентрации внимания, появление бодрости, повышение самооценки и уверенности в себе, за счет чего субъективно улучшалось настроение. Немаловажным является воздействие препарата на состояние эмоционального фона пациентов в виде редукции симптомов депрессивного расстройства, снижения суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными предыдущих открытых испытаний холина альфосцерата. В настоящем исследовании подтверждено положительное терапевтическое действие Церебро у пациентов в отдаленном периоде легкой и среднетяжелой закрытой ЧМТ, в том числе на нарушенные высшие психические и двигательные (координаторные) функции, а также показатели скорости когнитивных и моторных операций. Для выявления терапевтического эффекта продолжительность лечения данной категории больных должна быть не менее 6 нед. Полученная положительная динамика наблюдалась на фоне хорошей переносимости препарата.

Выводы

1. В проведенном исследовании показано положительное терапевтическое действие комплексной реабилитации с применением холина альфосцерата при лечении больных в отдаленном периоде легкой и среднетяжелой ЧМТ.

2. Отмечено достоверное улучшение суммарных показателей когнитивных функций больных (по шкале MMSE). Препарат в равной степени оказывает положительное влияние на память и другие интеллектуальные функции у больных, перенесших легкую и среднетяжелую ЧМТ.

3. Достоверно уменьшается выраженность вестибулярных нарушений, а также цефалгического синдрома у больных с легкой и среднетяжелой ЧМТ, что ведет к уменьшению приема анальгетиков.

4. Выявлено достоверное улучшение показателей эмоционального напряжения, комфортности, активности и настроения по шкале САН. Отмечено увеличение уровня спонтанной активности, темпа деятельности, улучшение концентрации внимания. На фоне лечения у пациентов наблюдается повышение толерантности к физическим

нагрузкам, нормализация сна, снижение степени дискомфорта, депрессии.

5. Комплексная реабилитация пациентов с посттравматической энцефалопатией с включением холина альфосцерата показала одинаковую эффективность у больных с перенесенной ЧМТ различной степени тяжести.

6. Реализация терапевтического эффекта происходит постепенно. Клинически значимая редукция когнитивных и эмоциональных нарушений, наряду с улучшением самочувствия, проявляется к 6-й неделе комплексной реабилитации данной категории пациентов.

Таким образом, холина альфосцерат (Церепро) может быть рекомендован для использования в комплексной терапии для ведения пациентов с последствиями легкой и среднетяжелой ЧМТ с цефалгическим, диссомническим, умеренным тревожным и/или депрессивным синдромами, а также начальными нарушениями в когнитивной сфере.

*Со списком литературы вы можете
ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

Cerepro as a Part of Complex Rehabilitation of Outpatients with Posttraumatic Encephalopathy

E.V. Kostenko, L.V. Petrova, P.A. Ganzhula, A.M. Ismailov, L.N. Lisenker,
O.V. Otcheskaya, A.A. Khozova, D.I. Kostenko, and A.N. Boiko

The study of the efficacy of choline alfoscerate (Cerepro) included 66 patients with posttraumatic encephalopathy (from 6 months to 3 years after mild to moderate traumatic brain injury). The study showed significant improvement in cognitive function (MMSE), asthenia, and depression, subjective reduction of vestibular disorders and cephalgia. Cerepro as a part of complex rehabilitation had the same effect in patients with traumatic brain injury of different severity.

Key words: choline alfoscerate, Cerepro, posttraumatic encephalopathy, traumatic brain injury, complex rehabilitation, cognitive function, vestibular disorders, cephalgia, asthenia, depression.