

А.Э. ТАЛЫПОВ, к.м.н., С.С. ПЕТРИКОВ, д.м.н., профессор, Ю.В. ПУРАС, к.м.н., А.А. СОЛОДОВ, к.м.н., Ю.В. ТИТОВА, к.м.н.,
НИИСП им. Н.В. Склифосовского, Москва

ЛЕЧЕНИЕ УШИБОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В статье представлен анализ современных методов хирургического и консервативного лечения ушибов головного мозга с учетом концепции первичных и вторичных повреждений головного мозга.

Ключевые слова: ушиб головного мозга, вторичные повреждения, лечение, цитиколин

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее распространенных видов повреждений. В общей структуре травматизма на долю ЧМТ приходится около 40%. Частота ЧМТ в России составляет от 1,6 до 7,2 случаев на 1 000 населения в год, т. е. более 600 тыс. человек в год [1, 9]. И она является ведущей причиной смерти и инвалидности среди населения младше 45 лет. Количество инвалидов после ЧМТ в США составляет 3 млн человек, в России более 2 млн. Пациенты с сотрясением головного мозга составляют половину всех пациентов с ЧМТ. На долю пациентов с ушибом головного мозга приходится 30% и у 20% обнаруживают травматические внутричерепные гематомы. В нейрохирургические стационары Москвы ежегодно госпитализируют 3,5–4 тыс. пациентов с ушибом головного мозга различной степени тяжести, более чем 2 000 больных

■ Следствием первичной травмы является уменьшение доступа аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушение проницаемости клеточной мембраны («мембранной помпы»), что приводит к гибели клетки или цитотоксическому отеку

с сдавлением мозга травматическими гематомами. Более чем 500 пострадавшим с черепно-мозговой травмой проводят хирургическое лечение. У половины пострадавших с ЧМТ наблюдаются последствия различной степени выраженности – от функциональных расстройств до грубой неврологической симптоматики. При тяжелом ушибе мозга исходом может быть вегетативное состояние или синдром минимального сознания. Ушиб головного мозга является фактором риска развития болезни Альцгеймера и паркинсонизма в отдаленном периоде ЧМТ. В течение первого года после ЧМТ вероятность развития эпилептического приступа в 12 раз выше, чем в общей популяции. Посттравматическая эпилепсия выявляется у 13% пациентов, перенесших ушиб головного мозга средней степени тяжести.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЧМТ

Повреждения мозга вследствие ЧМТ делят на первичные и вторичные (рис. 1). Первичные повреждения обусловлены воздействием травмирующей силы на кости черепа, оболоч-

ки и ткань мозга, мозговые сосуды и ликворную систему. К первичным повреждениям относят в т. ч. и очаги ушибов головного мозга, первичные ушибы ствола мозга, диффузные аксональное и сосудистые повреждения мозга. При первичном повреждении происходит нарушение структуры нейронов и глиальных клеток, образуются синаптические разрывы, возникает тромбоз сосудов и нарушается целостность сосудистой стенки. Следствием первичной травмы является уменьшение доступа аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушение проницаемости клеточной мембраны («мембранной помпы»), что приводит к гибели клетки или цитотоксическому отеку.

Вокруг очага первичного повреждения формируется перифокальная зона, в которой клетки сохраняют свою жизнеспособность, но становятся крайне чувствительными к малейшим изменениям доставки кислорода и питательных веществ (зона пенумбры).

Вторичные (ишемические) повреждения мозга. В ответ на первичное повреждение возникает патологический процесс, являющийся эволюционно выработанной воспалительной реакцией. Эти изменения двунаправленные, т. е. вызывают как повреждение структур клетки, так и носят нейропротективный характер.

Сразу после травмы увеличивается метаболизм нейронов, что сопровождается истощением АТФ, нарушением функции трансмембранного кальциевого насоса, повышением проницаемости клеточных мембран для ионов кальция, выходом кальция из внутриклеточных депо, что вызывает деполаризацию нервных окончаний и выброс из них «возбуждающих» нейротрансмиттеров (глутамата), что приводит к повреждению мембран нейронов и эндотелия мозговых капилляров (эксайтотоксичность). Глутамат, активируя постсинаптические комплексы, вызывает приток в клетку ионов натрия, деполаризацию и еще большее поступление ионов кальция через ионные каналы. Следствием перегрузки клетки кальцием является ее повреждение, обусловленное активацией фосфолипаз, протеаз и нуклеаз, ведущее к нарушению целостности клеточных мембран, фосфорилированию и синтеза белков и экспрессии генома, лизису структурных белков клетки.

Гибель нейронов при ЧМТ также происходит вследствие апоптоза. Апоптоз может запускаться как прямым воздействием травмирующего агента на геном клетки, так и опосредованно – путем повреждающего действия медиаторов воспаления. Следствием действия факторов вторичного повреждения мозга являются нарушение доставки кислорода и питательных веществ к клеткам головного мозга и недостаточная их

утилизация. Особенно страдают клетки, близко расположенные к очагу первичного повреждения мозга (зона пенумбры). Возникают нарушения церебральной микроциркуляции, оксигенации и метаболизма нейронов, развивается отек мозга и его ишемия. Вторичные ишемические повреждения мозга возникают у 36–42,6% пострадавших с ЧМТ средней степени тяжести и у 81–86,4% больных с тяжелой ЧМТ. Развитие вторичных повреждений мозга существенно усугубляет тяжесть состояния пострадавших с ЧМТ, ухудшает восстановление психической и моторной деятельности больных и повышает риск развития неблагоприятного исхода. В связи с этим предупреждение и своевременная коррекция факторов вторичного повреждения мозга являются важнейшей задачей лечения пострадавших с тяжелой ЧМТ [1, 9].

КЛАССИФИКАЦИЯ УШИБОВ МОЗГА

Согласно принятой в РФ классификации травмы по клиническому течению и выраженности повреждения мозговой ткани ушибы мозга разделяют на ушибы легкой, средней и тяжелой степени. Также выделяют особые формы ушиба мозга: диффузное аксональное повреждение (ДАП) и травматическое субарахноидальное кровоизлияние [9].

Наиболее часто встречается ушиб головного мозга средней степени тяжести 49%, ушиб легкой степени выявляют у 33% и ушиб тяжелой степени у 18% больных. Критериями определения степени тяжести ушиба головного мозга являются степень нарушения бодрствования, тяжесть состояния больного, выраженность неврологической симптоматики и данные инструментальных методов диагностики (КТ и МРТ головного мозга, данные лабораторных методов исследования).

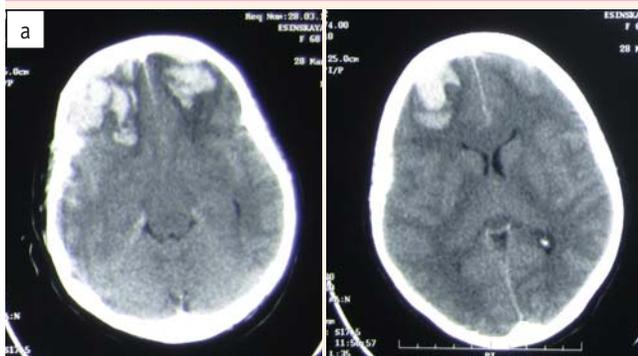
Ушиб головного мозга легкой степени характеризуется быстрым восстановлением бодрствования после первичной его утраты, которая длится в течение нескольких минут. В клинической картине преобладает общемозговая симптоматика: головная боль, тошнота, рвота, головокружение, ослабление внимания, памяти. Могут выявляться нистагм (чаще горизонтальный), анизорефлексия, иногда легкий гемипарез. При поясничной пункции в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) возможна примесь эритроцитов. Ушибы мозга легкой

степени могут сопровождаться переломами костей черепа, но могут возникнуть и без них. У 40–50% больных на КТ выявляются очаги пониженной плотности – участки отека-ишемии плотностью от 18 до 28 ед. Н. При гистологическом исследовании таких очагов обнаруживается отечная мозговая ткань, могут быть разрывы мелких сосудов, точечные диapedзные кровоизлияния. Регресс указанных морфологических изменений происходит в течение 2–3 недель.

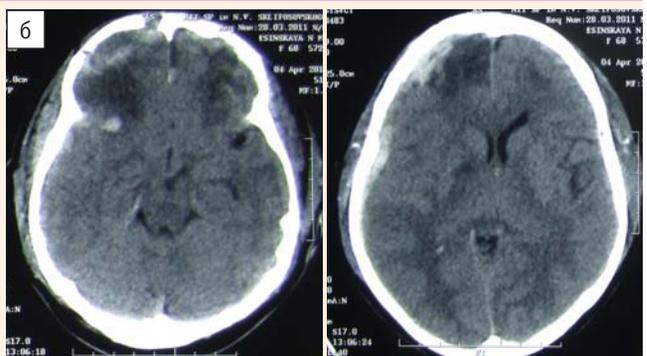
■ Важнейшими задачами интенсивной терапии пострадавших с тяжелой ЧМТ являются профилактика и лечение вторичных повреждений головного мозга, в т. ч. вторичной ишемии мозга, и нейропротекция, которая уменьшает воздействие вторичных повреждающих факторов и позволяет избежать гибели нервных клеток

Ушиб головного мозга средней степени тяжести характеризуется утратой бодрствования от нескольких десятков минут до 2–4 часов. Степень бодрствования снижена до уровня умеренного или глубокого оглушения и сохраняется в течение нескольких часов или суток. Общемозговая симптоматика носит выраженный характер. Характерным для ушиба головного мозга средней степени тяжести является наличие травматического субарахноидального кровоизлияния. Менингеальный синдром умеренно выражен, а давление ЦСЖ умеренно повышено (за исключением пострадавших, у которых имеется ликворея). У части больных могут быть очаговые неврологические симптомы: умеренно выраженный гемипарез и патологические рефлексы, нарушения чувствительности, афазия. Нарушения дыхания в виде умеренного тахипноэ без нарушения ритма и не требующие аппаратной коррекции. На краниограммах у большинства больных (62%) выявляются переломы черепа, из них у 35% – переломы свода, у 50% – основания и у 15% – переломы свода и основания черепа.

Рисунок 1. КТ головного мозга, аксиальные срезы



а) при поступлении, геморрагические ушибы лобных долей, объем плотной части 26 и 25 мл, окруженные зоной перифокального отека;



б) после операции костно-пластической трепанации черепа и удаления очагов ушибов

На КТ определяются очаги ушиба мозга. Перифокальный отек обычно не распространяется далее одной доли мозга. Обычно пациенты с ушибом мозга средней степени тяжести не требуют хирургического лечения, за исключением пострадавших с вдавленными переломами черепа.

Ушиб мозга тяжелой степени. При данном виде повреждения снижение степени бодрствования до сопора или комы длится от нескольких часов до нескольких суток, у части больных с переходом в апаллический синдром или акинетический мутизм. Характерна стволовая симптоматика, иногда развивается горметония – на болевые раздражения или спонтанно, определяются двусторонние патологические стопные рефлексы, изменения мышечного тонуса. Нарушения витальных функций (дыхания и кровообращения) в большинстве случаев требуют коррекции. На краниограммах почти у всех пострадавших выявляются переломы свода, основания или свода и основания черепа. На КТ имеются очаги ушиба мозга различного объема, сопровождающиеся перифокальным или распространенным отеком мозговой ткани. При патологоанатомическом исследовании выявляются очаги деструкции мозга на значительном протяжении как по поверхности, так и по глубине. Объем детрита может быть равен или превышать количество сгустков крови.

Особой формой ушиба мозга является диффузное аксональное повреждение мозга (ДАП). С учетом патофизиологии развития повреждения мозга – вследствие ускорения/замедления и ротационного компонента, смещения друг относительно друга серого и белого вещества, имеющих различную плотность, и разрыва вследствие этого аксональных связей, нарушения аксоноплазматического тока – развивается клиническая картина поражения ствола мозга – угнетение сознания до глубокой комы, нарушение виталь-

ных функций, которые требуют обязательной медикаментозной и аппаратной коррекции. Снижение степени бодрствования является характерным клиническим признаком ДАП, и у 25% пострадавших длительность утраты сознания превышает 2 недели. Летальность при ДАП мозга очень высока и достигает 80–90%, а у большинства выживших развивается апаллический синдром. ДАП может протекать как самостоятельно, так и сопровождаться образованием внутрочерепных гематом.

■ При применении цитиколина увеличивается скорость восстановления неврологических функций у больных с черепно-мозговой травмой

ЛЕЧЕНИЕ УШИБОВ МОЗГА

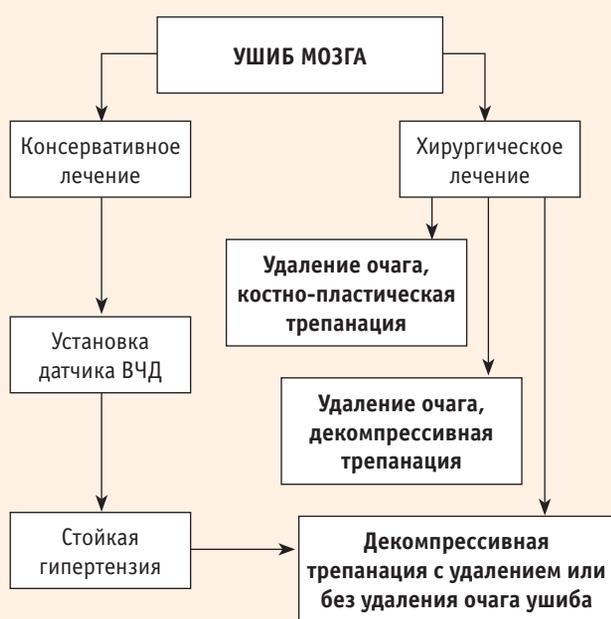
В течение последних 30 лет стратегия лечения ушибов головного мозга была направлена на адекватное хирургическое лечение первичных контузионных очагов и консервативное лечение, направленное на каскад вторичных повреждений мозга с применением современных методов нейровизуализации и нейромониторинга. Хирургическому лечению подвергаются 10–15% больных с ушибом головного мозга (рис. 1).

Необходимо учитывать, что у 20% пострадавших травматические внутрочерепные гематомы сочетаются с очагами ушиба головного мозга, которые удаляют во время хирургического вмешательства. Хирургическое лечение ушибов мозга необходимо проводить при развитии компрессии мозга, внутрочерепной гипертензии и дислокации мозга. Показаниями к хирургическому лечению очаговых ушибов головного мозга являются:

1. Наличие очагов ушиба-размозжения головного мозга, вызывающих прогрессивное ухудшение неврологического статуса, стойкую внутрочерепную гипертензию, рефрактерную к интенсивной терапии, или при наличии признаков масс-эффекта.
2. Снижение степени бодрствования до сопора или комы при объеме очага в лобной или височной доле более 20 см³, если смещение срединных структур > 5 мм и имеется деформация охватывающей цистерны.
3. Объем очага размозжения более 30 см³ (диаметр внутримозговой гематомы более 4 см).

В зависимости от объема, локализации очагов ушиба мозга используют различные методы лечения (рис. 2). Мониторинг внутрочерепного давления необходим при лечении пациентов с ушибом мозга тяжелой степени, находящихся в коматозном состоянии с клиническими признаками внутрочерепной гипертензии. Для измерения ВЧД в вещество мозга устанавливают вентрикулярный или паренхиматозный датчик, подключаемый к монитору. Показаниями к хирургическому лечению пострадавших с диффузным ушибом мозга служит стойкое повышение ВЧД свыше 25 мм рт. ст., рефрактерное к консервативной терапии.

Рисунок 2. Методы лечения пострадавших с ушибами головного мозга



В этом случае выполняют декомпрессию бифронтальную трепанацию черепа.

Летальность у больных, оперированных по поводу ушиба мозга, составляет 40%. Хороший исход наступает у 20% и инвалидизация различной степени – у 40% пациентов (рис. 3). Исход хирургического лечения зависит от степени бодрствования больного перед оперативным вмешательством. Хороший исход лечения возможен только у пациентов со степенью бодрствования не ниже сопора.

■ КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ УШИБОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Важнейшими задачами интенсивной терапии пострадавших с тяжелой ЧМТ (в т. ч. и в послеоперационном периоде) является профилактика и лечение вторичных повреждений головного мозга, в т. ч. вторичной ишемии мозга, и нейропротекция, которая уменьшает воздействие вторичных повреждающих факторов и позволяет нервным клеткам избежать гибели. Патопатология ЧМТ является крайне сложной и многообразной и затрагивает не только головной мозг, но и множество различных систем и тканей. Экспериментальные исследования показали: терапия, направленная на предотвращение некроза нервных клеток, может увеличить клеточный апоптоз [10]. Таким образом, при лечении пациентов с ЧМТ для предотвращения развития вторичных повреждений мозга необходимо воздействовать на различные звенья патогенеза.

Основными направлениями консервативной терапии пострадавших с ушибами головного мозга тяжелой степени являются:

- респираторная поддержка;
- коррекция гемодинамики и инфузионная терапия;
- диагностика и коррекция внутричерепной гипертензии;
- нейропротекция.

Респираторная поддержка. Показаниями к проведению интубации трахеи и респираторной поддержке у пострадавших с тяжелой ЧМТ являются:

- угнетение уровня бодрствования до 10 баллов и менее по ШКИ;
- отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ);
- остроразвившиеся нарушения ритма дыхания, патологические ритмы, дыхание агонального типа;
- тахипноэ более 30 в минуту, не связанная с гипертермией или выраженной неустраненной гиповолемией;
- клинические признаки гипоксемии и/или гиперкапнии (PaO_2 менее 60 мм рт. ст., SO_2 менее 90%, $PaCO_2$ более 55 мм рт. ст.);
- эпилептический статус.

Таким образом, показанием к интубации трахеи и искусственной вентиляции легких служит не только дыхательная, но и церебральная недостаточность.

Основной задачей респираторной поддержки является поддержание относительной нормокапнии ($PaCO_2$ – 33–40 мм рт. ст.) и достаточной оксигенации артериальной крови (PaO_2 более 100 мм рт. ст.). При неповрежденных лег-

Рисунок 3. Исходы хирургического лечения у пациентов с очаговым ушибом мозга n=325 (данные НИИСП им. Н.В. Склифосовского).



ких дыхательный объем должен составлять 8–10 мл на кг идеальной массы тела. При необходимости длительной ИВЛ в течение 48 часов после начала респираторной поддержки следует производить трахеостомию. Выбор режима респираторной поддержки осуществляют индивидуально. Как правило, в процессе проведения респираторной терапии проводят периодическую смену режимов вентиляции, подбирая их по потребностям больного.

Коррекция гемодинамики и инфузионная терапия. Инфузионная терапия является одним из основных методов интенсивной терапии пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Более половины пострадавших с угнетением сознания до сопора и комы при поступлении в отделение реанимации находятся в состоянии гиповолемии. Причиной гиповолемии чаще всего является кровопотеря, недостаточное поступление жидкости, повышенная температура тела, рвота, несахарный диабет. Проведение адекватной инфузионной терапии позволяет достичь нормоволемии, нормализовать сердечный выброс и доставку кислорода к пораженному мозгу. Быстрая коррекция волемического статуса предотвращает развитие значительного количества вторичных ишемических повреждений головного мозга и сопровождается снижением летальности. Для точного определения волемического статуса следует использовать методы оценки системной гемодинамики (транспульмональная термодилуция, чреспищеводная доплерография и т. д.). Желательно использовать инвазивный мониторинг артериального давления. Обычно используемые врачом параметры – среднее артериальное давление (АДср), частота сердечных сокращений (ЧСС) и центральное венозное давление (ЦВД) – обладают низкой чувствительностью, не отражают выраженность гиповолемии. Для обеспечения достаточной церебральной перфузии необходимо поддерживать церебральное перфузионное давление (ЦПД) в пределах 60–70 мм рт. ст. и не допускать развития артериальной гипотензии (снижение систолического артериального давления до 90 мм рт. ст. и менее). Для индивидуального подбора ЦПД осуществляют мониторинг цере-

бральной оксигенации и метаболизма (сатурация в луковиче яремной вены, напряжение кислорода в веществе головного мозга, тканевой микродиализ). В состав инфузионной терапии необходимо включать современные коллоидные препараты, а для индивидуального подбора объема и структуры инфузионной терапии использовать мониторинг системной гемодинамики. При расчете объема инфузионной терапии следует учитывать физиологическую потребность в жидкости (30–40 мл/кг/сут), а также дополнительные факторы, влияющие на водный обмен.

■ За счет усиления функции мембранных рецепторов и ионных обменников плазмолеммы цитиколин уменьшает степень отека мозга у пациентов с ЧМТ

Диагностика и коррекция внутричерепной гипертензии. Для быстрой диагностики и своевременного лечения синдрома внутричерепной гипертензии (ВЧГ) всем пострадавшим с угнетением уровня бодрствования до 8 и менее баллов по ШКГ необходимо мониторировать внутричерепное давление (ВЧД).

Выделяют базовую (профилактическую) и экстренную терапию внутричерепной гипертензии (ВЧГ).

Базовая терапия направлена на профилактику и устранение факторов, которые могут ухудшить или ускорить развитие ВЧГ. Для оптимизации венозного оттока из полости черепа головной конец кровати пациентов поднимают на 30–40°, а голову укладывают в срединном положении. Для снижения внутригрудного давления и синхронизации респиратора с пациентом обеспечивают проходимость дыхательных путей, подбирают параметры ИВЛ, при необходимости используют седативные препараты и миорелаксанты. Важным компонентом терапии является коррекция гипертермии, которую осуществляют при помощи антипиретических препаратов и/или методов физического охлаждения.

Экстренная терапия. Показанием для начала экстренных лечебных мероприятий по коррекции внутричерепной гипертензии является повышение ВЧД до 21 мм рт. ст. и более. Используют «пошаговый» алгоритм снижения ВЧД:

1. Проводят компьютерную томографию головного мозга для исключения причин ВЧГ, требующих хирургической коррекции.

2. При наличии внутрижелудочкового катетера налаживают контролируемый сброс ЦСЖ, который является экстренной мерой коррекции ВЧГ.

3. Применяют гипервентиляцию как временную меру снижения повышенного ВЧД. При использовании гипервентиляции следует контролировать достаточность снабжения мозга кислородом, определяя Sv_jO_2 и/или $PbrO_2$.

4. Проводят инфузию гиперосмолярных растворов. Используют болюсное введение 15%-ного раствора Маннитола в дозе 0,25–1,0 г/кг массы тела или «ГиперХАЕСа»

в дозе 2–4 мл/кг. Противопоказаниями к введению гиперосмолярных растворов являются осмоляльность плазмы крови более 319 мОсм/кг и/или гипернатриемия 159 ммоль/л и более.

5. При наличии рефрактерной ВЧГ используют медикаментозную кому. Для проведения медикаментозной комы чаще всего используют тиопентал натрия (индукция – 30–40 мг/кг + инфузия – 4–8 мг/кг/ч).

6. Осуществляют искусственную гипотермию. Используют режимы умеренной гипотермии (температура тела 33–35°C).

7. При неэффективности консервативных мероприятий выполняют декомпрессивную трепанацию черепа.

Нейропротекция. Наряду с интенсивной терапией ЧМТ большое значение имеет нейропротекция. На протяжении последних десятилетий были проведены многочисленные клинические испытания различных нейропротективных препаратов и методик. В настоящее время более чем для 130 препаратов или методик лечения показана определенная эффективность при лечении черепно-мозговой травмы в эксперименте и в исследованиях на животных [11]. Однако большинство проведенных исследований неоднозначно оценивают эффективность этих препаратов. Не подтвердилась эффективность применения при ЧМТ кортикостероидов, барбитуратов, блокаторов кальциевых каналов, окислителей свободных радикалов, антагонистов глутамата [12, 13]. Главная причина относительно небольших успехов в этом направлении кроется в сложности и многосторонности механизмов патогенеза ЧМТ. Немаловажна скорость протекания патологических процессов, приводящих к очень короткому «терапевтическому окну» – времени, в течение которого эффективно применение препарата. Особую трудность правильной оценки эффективности действия препаратов определяют большая разнородность пациентов по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, трудность проведения клинических испытаний и их оценка, понимание как механизма фармакокинетики препаратов, так и механизмов развития вторичных повреждений [14–16].

Большое количество патологических механизмов вторичного повреждения мозга приводит к трудности выбора определенного препарата, и любая стратегия лечения, приоритетно использующая определенный препарат или методику, обречена на неудачу. Наиболее перспективными в лечении ЧМТ в настоящее время считаются только несколько из них.

Эритропоэтин – физиологический фактор кроветворения, активирующий митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников. Немаловажно, что Эритропоэтин одобрен для клинического использования и широко применяется у пациентов с хронической анемией, связанной с заболеваниями почек, онкологическими заболеваниями и ВИЧ-инфекцией. Проведенные в последнее время исследования [17] показали возможность снижения летальности и улучшения функциональных исходов у пострадавших с ЧМТ. Количество эритропоэтина и его рецепторов в здоровой мозговой ткани невелико, однако их количество начинает

увеличиваться в ответ на ее повреждение. Нейропротективное действие эритропоэтина заключается в ингибировании процессов апоптоза, противовоспалительной активности, уменьшении выраженности ангиоспазма и улучшении мозгового кровотока. Как положительное качество необходимо отметить небольшое количество побочных эффектов (эритропоэтин несколько повышает риск венозного тромбоза) и действие в подострой фазе ЧМТ, заключающееся в стимуляции процессов нейро- и ангиогенеза.

Прогестерон – стероидный гормон, являющийся основным гормоном желтого тела, который также вырабатывается у мужчин в коре надпочечников и является предшественником в синтезе глюкокортикоидов. Рецепторы к прогестерону в большом количестве представлены в центральной нервной системе и участвуют в процессе дифференцирования нейронов во время эмбрионального развития [18]. При ЧМТ прогестерон предотвращает повреждение гематоэнцефалического барьера, уменьшает степень выраженности вазогенного и цитостатического отека мозга, уменьшает концентрацию свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов, ингибирует апоптоз, тормозит нарастание воспалительного ответа и синтез провоспалительных цитокинов в ответ на повреждение мозга.

Статины являются коферментами ингибиторов редуктазы, тормозящих синтез холестерина. Проведенные преclinical и клинические исследования показали, что в острой стадии ЧМТ статины проявляют противовоспалительное действие, уменьшающее развитие отека мозга и ВЧГ, обладают нейропротективным эффектом за счет уменьшения воспаления. Также статины регулируют уровень эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и стабилизируют поверхность эндотелия мозговых сосудов, что приводит к улучшению перфузии мозга [19]. В подостром периоде ЧМТ статины стимулируют процессы ангио- и нейрогенеза.

Среди препаратов, применяемых в качестве нейропротекторов, особое место занимает *цитиколин*. Цитиколин (цитидин-5'-дифосфохолин), разработанный в 1967 г., представляет собой соединение, состоящее из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. Цитиколин является эндогенным веществом, промежуточным метаболитом цикла Кеннеди – биосинтеза фосфатидилхолина, структурного компонента мембран нейронов, необходимого для поддержания и восстановления ее целостности. Показано участие цитиколина в синтезе сфинголипидов, являющихся компонентами мембран нейронов, влияние на уровень различных нейромедиаторов, в частности ацетилхолина, глутамата, ряда катехоламинов (допамина, серотонина, норадреналина).

Одним из эффектов цитиколина в остром периоде ЧМТ является снижение уровня свободных жирных кислот и уменьшение деструкции клеточных мембран за счет индукции синтеза фосфатидилхолина. За счет усиления функции мембранных рецепторов и ионных обменников плазмолеммы цитиколин уменьшает степень отека мозга у пациентов с ЧМТ. В экспериментальных моделях отека мозга цитиколин восстанавливал активность Na^+/K^+ -АТФазы, посредством пре-

вращения цитиколина в мембранный фосфатидилхолин. Цитиколин улучшает мозговой кровоток и метаболизм, стимулирует восходящую ретикулярную формацию, пирамидные и экстрапирамидные пути и тем самым улучшает восстановление при расстройствах сознания и неврологических нарушениях, уменьшает продолжительность посттравматической комы. Это происходит за счет увеличения синтеза фосфатидилхолина, снижения уровня свободных жирных кислот и повышения высвобождения ацетилхолина в дорсальных ядрах гиппокампа, что было показано в эксперименте на крысах с экспериментальным травматическим повреждением мозга. Предполагается также, что цитиколин уменьшает перекисное окисление липидов, образование свободных радикалов и лактата, восстанавливает активность Na^+/K^+ -АТФазы, стабилизирует мембраны нервных клеток, ингибирует апоптоз. Цитиколин является одним из немногих препаратов, исследования которого показали эффективность в лечении черепно-мозговой травмы, ее последствий.

Эффективность цитиколина при лечении пациентов с черепно-мозговой травмой была показана в проведенном в НИИСП им. Н.В. Склифосовского проспективном исследовании, целью которого была оценка эффективности и безопасности применения цитиколина (препарат Цераксон®) у пациентов с ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести.

Исследование было проведено на основании анализа результатов клинико-инструментальных исследований 58 пациентов с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести. Пациентам проводили консервативную терапию. Исследование было проспективным, рандомизированным.

■ Цитиколин улучшает мозговой кровоток и метаболизм, стимулирует восходящую ретикулярную формацию, пирамидные и экстрапирамидные пути и тем самым улучшает восстановление при расстройствах сознания и неврологических нарушениях, уменьшает продолжительность посттравматической комы

Больных включали в исследование согласно следующим критериям:

- пациенты с ушибами головного мозга легкой и средней степени тяжести (очаговые ушибы головного мозга, травматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК), сочетанное ушиба мозга и оболочечной гематомы, не вызывавшей сдавления мозга);
- возраст пациентов от 18 до 60 лет;
- первые 48 часов после травмы;
- планируемая или осуществляемая терапия препаратом Цераксон® (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению).

Критерии, исключающие участие в программе:

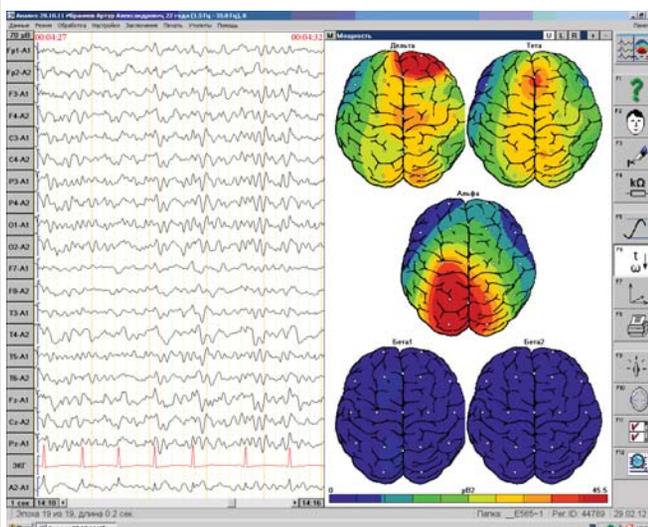
- тяжелая сочетанная и/или комбинированная травма;
- степень бодрствования при поступлении ниже 10 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ);
- наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на лекарственные препараты;
- тяжелые соматические заболевания, включая онкологические заболевания, хроническую легочную, почечную и печеночную недостаточность, беременность, лактацию и хронический алкоголизм;
- введение пациентам ноотропных препаратов (Церебролизин, Актотевгин).

В основную группу вошли 28 больных, которые наряду со стандартным лечением, предусмотренным медицинскими экономическими стандартами (МЭС) для ушиба головного мозга, получали препарат Цераксон® фирмы Nyscomed. В течение первых 7 дней Цераксон® вводили внутривенно капельно в дозе 300 мг, растворенным в 200 мл NaCl 0,9% два раза в день. С восьмого по четырнадцатый день препарат принимали внутрь по 200 мг три раза в день.

В контрольной группе было 30 пациентов, которые получали стандартную терапию.

Продолжительность наблюдения составила для пациентов с ушибом мозга легкой степени 14 дней, для больных с ушибом мозга средней степени тяжести – 21 день. Стандартная терапия, предусмотренная стандартами МЭС, включала инфузионную и симптоматическую терапию: анальгезирующие средства, препараты с противорвотным действием, средства, улучшающие мозговое кровообращение. По показаниям применяли другие препараты (антибиотики). Не вводили любые ноотропные или психотропные средства, модуляторы Ca²⁺-каналов, вазодилататоры, препараты L-допы и антагонисты

Рисунок 4. Выраженные нарушения электрической активности у больного И. с ушибом правой лобно-височной доли объемом 13 см³. На ЭЭГ регистрируется медленная активность с четким преобладанием мощности в правой лобной области



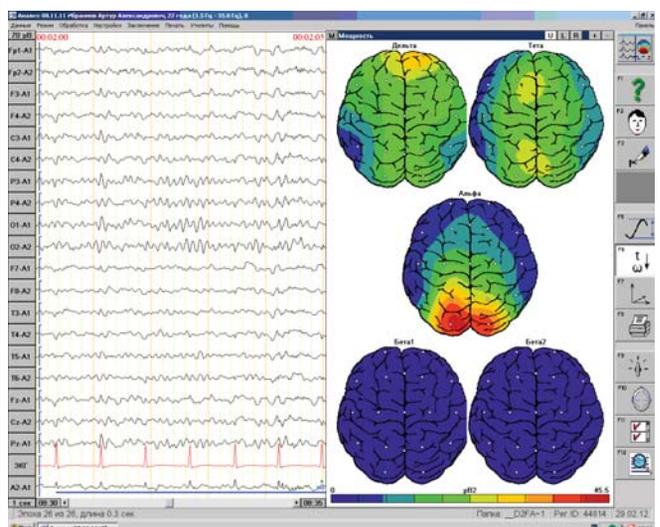
допамина, антихолинергические препараты, модуляторы глутамата, диуретики.

Пациентам проводили динамическое клиническое, КТ, ЭЭГ, лабораторные исследования. Для оценки эффективности препарата в сравнительно короткие сроки при лечении пациентов с ушибами головного мозга широко применяли числовые шкалы, позволяющие свести к минимуму субъективизм. Цераксон® достоверно ускорял регресс общемозговой симптоматики, в т. ч. головной боли и проявлений астеновегетативного синдрома.

■ Эффективность цитиколина при лечении пациентов с черепно-мозговой травмой была показана в проведенном в НИИСП им. Н.В. Склифосовского проспективном исследовании, целью которого была оценка эффективности и безопасности применения цитиколина (препарат Цераксон®) у пациентов с ушибом головного мозга легкой и средней степени тяжести

Изучение реактивности мозга с применением количественных методов анализа ЭЭГ в ответ на применение нейротропектора в динамике показало, что у пострадавших с ушибами мозга легкой и средней степени тяжести, получавших Цераксон®, восстановление электрической активности проходило более успешно. Среди пациентов, получавших цитиколин, не было выявлено ни одного наблюдения, в котором бы отмечалась отрицательная динамика параметров ЭЭГ. Положительная динамика отмечалась в три раза чаще по сравнению с контрольной группой: в 70,0 и 23,3% соответственно.

Рисунок 5. Динамика ЭЭГ больного И. после лечения цитиколином. Отмечается значительное улучшение показателей электрической активности: нормализация альфа-ритма и почти полный регресс локальных изменений





Цераксон® ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР-000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) — 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга — по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения — в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.

2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.

3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора,

ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм

ООО "Тakeda Фармасьютикалс": РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,

Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7(495) 502 1625, www.ceraxon.ru; www.nycomed.ru.

Дата выпуска рекламы: апрель 2013.



Соотношение больных, у которых на энцефалограмме при повторном исследовании динамика отсутствовала, было обратным: в контрольной группе таких наблюдений было достоверно больше (40,0 и 10,0% соответственно). Нарастание индекса билатеральных альфа-тета-колебаний отмечалось у пациентов, получавших как цитиколин, так и стандартную терапию. Однако в последней таких пациентов было 33,3%, а среди пострадавших, получавших цераксон, – 20,0%. Ощутимое снижение количества таких наблюдений в основной группе позволяет сделать вывод об эффективности использования Цераксона® в комплексном лечении больных с острой ЧМТ для профилактики развития посттравматических осложнений пароксизмального характера.

Таким образом, стратегия лечения пациентов с ушибами головного мозга направлена на снижение тяжести последствий ЧМТ, улучшение функциональных исходов за счет применения комбинированного лечения, учитывающего патогенез вторичных повреждений. Важная роль в комбинированной терапии отводится нейропротекции, которая уменьшает действие вторичных повреждающих факторов и предотвращает гибель нервных клеток. Одним из немногих препаратов с доказанной эффективностью в лечении черепно-мозговой травмы является цитиколин, который уменьшает перекисное окисление липидов, образование свободных радикалов и лактата, восстанавливает активность Na^+/K^+ -АТФазы, стабилизирует мембраны нервных клеток, ингибирует апоптоз.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по нейрохирургии под редакцией В.В. Крылова. М., Медицина, 2010; 318 с.
2. Langlois J.A., Rutland-Brown W., Wald M.M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil.* 2006; 21:375–8.
3. Tagliaferri F., Compagnone C., Korsic M., Servadei F., Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:255–68.
4. Kraus M.F., Susmaras T., Caughlin P., Walker C.J., Sweeney J.A., Little D.M. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain.* 2007; 130:2508–2519.
5. Kontos H.A., Povlishock J.T. Oxygen radicals in brain injury. *Cent Nerv Syst Trauma.* 1986; 3:257–63.
6. Smith S.L., Andrus P.K., Zhang J.R., Hall E.D. Direct measurement of hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and blood-brain barrier disruption following unilateral cortical impact head injury in the rat. *J Neurotrauma.* 1994; 11:393–404.
7. Xiong Y., Gu Q., Peterson P.L., Muizelaar J.P., Lee C.P. Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 1997; 14:23–34.
8. Singh I.N., Sullivan P.G., Deng Y., Mbye L.H., Hall E.D. Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26: 1407–18.
9. Черепно-мозговая травма. Клиническое руководство под редакцией А.Н. Коновалова// М. Антитор, часть 2. 675 с.
10. Temple M., O'Leary D., Faden A. The role of glutamate receptors in the pathophysiology of traumatic brain injury. In: I. Miller, R. Hayes, J. Newcomb, eds. *Head Trauma.* New York, NY: John Wiley & Sons; 2001: 87–113.
11. Marklund N., Bakshi A., Castelbuono D.J., Conte V., McIntosh T.K. Evaluation of pharmacological treatment strategies in traumatic brain injury. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12: 1645–1680.
12. Faden A.I. Pharmacologic treatment of acute traumatic brain injury. *JAMA.* 1996; 276: 569–570.
13. Bullock M., Lyeth B., Muizelaar J. Current status of neuroprotection trials for traumatic brain injury: lessons from animal models and clinical studies. *Neurosurgery.* 1999; 45: 207–217.
14. Faden A.I. Neuroprotection and traumatic brain injury: theoretical option or realistic proposition. *Curr. Opin. Neurol.* 2002; 15: 707–712.
15. Narayan R.K., Michel M.E., Ansell B. et al. Clinical trials in head injury. *J. Neurotrauma.* 2002; 19: 503–557.
16. Maas A.I., Marmarou A., Murray G.D., Teasdale S.G., Steyerberg E.W. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the Impact study. *J. Neurotrauma.* 2007; 24: 232–238.
17. Corwin H.L., Gettinger A., Rodriguez R.M., Pearl R.G., Gubler K.D., Enny C., Colton T., Corwin M.J. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.* 1999; 27:2346–2350.
18. Camacho-Arroyo I., Pasapera A.M., Cerbon M.A. Regulation of progesterone receptor gene expression by sex steroid hormones in the hypothalamus and the cerebral cortex of the rabbit. *Neurosci. Lett.* 1996; 214:25–28.
19. Wang H., Lynch J.R., Song P., Yang H.J., Yates R.B., Mace B., Warner D.S., Guyton J.R., Laskowitz D.T. Simvastatin and atorvastatin improve behavioral outcome, reduce hippocampal degeneration, and improve cerebral blood flow after experimental traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2007; 206:59–69.
20. Tanovic A., Alfaro V., Secades J. Citicoline in the treatment of traumatic brain injury *Drugs on today*, 2004 (Suppl. B): 1–18.
21. Maas A.I. Neuroprotective agents in traumatic brain injury *Drugs* 2001; 10: 753–767.