

А.А. Фирсов^{1*}, А.В. Ховряков², В.И. Шмырёв³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Институт инновационно-образовательных программ в здравоохранении, кафедра гериатрии и организации геронтологической помощи, г. Москва

² ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», кафедра нервных болезней и психиатрии, г. Саранск

³ ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, кафедра неврологии, г. Москва

ТРАВМАТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Резюме

ТЭ является актуальной медико-социальной проблемой. В статье рассмотрены патогенетические, клинические и терапевтические аспекты нарушений при ТЭ. Особый интерес из приведённых нейропротекторов для коррекции неврологических нарушений представляет цитиколин (Цераксон), эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями и публикациями.

Ключевые слова: посттравматическая энцефалопатия, черепно-мозговая травма, цитиколин (Цераксон).

Abstract

Traumatic encephalopathy is an actual medical and social problem. The article describes the pathogenesis, clinical and therapeutic aspects of disorders in post-traumatic encephalopathy. Of particular interest from these neuroprotective for correction of neurological disorders is citicoline (Ceraxon), whose effectiveness is proven by numerous clinical studies and publications.

Key words: traumatic encephalopathy, traumatic brain injury, citicoline (Ceraxon).

ТЭ — травматическая энцефалопатия, ЧМТ — черепно-мозговая травма.

ЧМТ является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения в индустриально развитых странах. Как причина летальности травматизм занимает третье место, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Ежегодно только в дорожно-транспортных происшествиях в России погибают более 30 тыс. человек. Повреждения черепа и мозга служат причиной летальности почти половины пострадавших с травмами. Частота ЧМТ в России колеблется от 1,8 до 4,7 на 1000 населения в год, в среднем 4,0–4,5. По данным Федерального центра нейрохирургии, ежегодно в России госпитализируют около 1 млн пациентов с ЧМТ, из них около 270 тыс. — с тяжёлой или среднетяжёлой ЧМТ, а остальные 730 тыс. — с диагнозами «сотрясение головного мозга» или «ушиб мозга лёгкой степени». Наиболее высок травматизм в категории молодого трудоспособного населения. При этом пациенты с посттравматическими нарушениями когнитивных функций более значительно ограничены в повседневной деятельности или даже обречены на многолетний повседневный уход, затраты на который грандиозны [2, 4, 5].

Определение, патогенетические механизмы

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) состояния, возникающие пос-

ле ЧМТ, обозначены термином «посткоммоционный (или постконтузионный) синдром», что указывает на наличие когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений. Для обозначения этого состояния некоторые авторы предлагают использовать термин «травматическая болезнь головного мозга» или «травматическая энцефалопатия».

ТЭ — комплекс неврологических и психологических нарушений, возникающий в остром, позднем либо отдалённом периодах ЧМТ. Обоснована дегенеративными, дистрофическими, атрофическими и рубцовыми изменениями мозговой ткани вследствие травмы. Система критериев постконтузионного синдрома основана:

- 1) на степени тяжести ЧМТ, определяемой: продолжительностью утраты сознания — 5 мин и более, наличием посттравматической амнезии — не менее 12 ч, появлением эпилептических припадков впервые 6 месяцев после травмы;
- 2) на необходимом наборе симптомов, включающих: когнитивные нарушения, аффективно-вегетативные нарушения;
- 3) на выраженности подобных изменений с учётом их влияния на социальную адаптацию.

Изучение патогенетических механизмов ЧМТ свидетельствует о нарушении функционирования регуляторных систем организма и напряжении адаптационно-компенсаторных процессов. В остром периоде

* Контакты. E-mail: afirs67@mail.ru. Телефон: (966) 073-46-25

лёгкой ЧМТ преобладающее значение имеют цереброваскулярные нарушения и возникающие несоответствия между энергетическими запросами мозга и кровотоком, приводящие к оксидантному стрессу. В основе патогенеза промежуточного и отдалённого периодов ЧМТ лежат локальные или отдалённые 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 — клиническое проявление запущенных травмой спаечных, рубцовых, атрофических, гемолитических, ликвороциркуляторных, вегетовисцеральных, аутоиммунных и других процессов, приводящих к возникновению травматической болезни головного мозга. Отсутствие корреляций между тяжестью травмы и интенсивностью и длительностью цефалгического синдрома указывает на то, что головная боль может быть напрямую не связана со структурным поражением мозга после травмы [2–4, 10].

Клинические аспекты

ТЭ — самая распространённая форма неврологических и психических расстройств в отдалённом периоде травмы головного мозга. Выделяют следующие посттравматические неврологические синдромы:

- сосудистый, вегетативно-дистонический;
- ликвородинамических нарушений;
- церебрально-очаговый;
- посттравматической эпилепсии;
- астенический;
- психопатологический.

Они могут дополняться уровневым и (или) системным синдромами; отмечается тип течения травматической болезни и степень нарушения функций. Обычно у больного отмечается несколько синдромов, которые в динамике травматической болезни могут изменяться по характеру и степени выраженности.

Наиболее часто в отдалённом периоде ЧМТ развивается вегетативно-дистонический синдром в связи с поражением центров вегетативной регуляции и возникновением биохимических, нейрогуморальных и нейроэндокринных расстройств. Он характеризуется преходящим повышением артериального давления, синусовой тахикардией, ангиоспазмами (церебральные, кардиальные, периферические), нарушениями терморегуляции (субфебрилитет, термоасимметрии), реже обменно-эндокринными нарушениями (дистиреоз, гипоамеоррея, импотенция, изменения углеводного, водно-солевого и жирового обмена). Субъективно доминируют головные боли, проявления астении, многообразные сенсорные феномены. Объективно отмечается рассеянная орга-

ническая симптоматика, акроцианоз конечностей, гипергидроз, изменения дермографизма кожи. Пароксизмальные (кризовые) состояния бывают по типу симпатоадреналовых или вагоинсулярных пароксизмов, но чаще протекают по смешанному типу. Выраженность и структура вегетативно-дистонического синдрома являются основой формирования и развития сердечно-сосудистой патологии в отдалённом периоде ЧМТ, в частности, раннего церебрального атеросклероза, гипертонической болезни.

Астенический синдром часто занимает ведущее место в клинической картине ЧМТ, проявляясь во всех её периодах. Выделяют простой и сложный типы астенического синдрома, в рамках каждого типа — гипостенический и гиперстенический варианты. Чаще встречается простая астения в виде психической и физической истощаемости с резким снижением эффективности умственной деятельности, нарушением сна. Гиперстенический вариант астенического синдрома характеризуется преобладанием повышенной раздражительности, аффективной лабильности, гиперестезии, выступающих на фоне истинно астенических явлений. Гипостенический вариант астенического синдрома характеризуется преобладанием слабости, вялости, адинамии, резко повышенной утомляемости, истощаемости, дневной сонливости; как правило, развивается в остром периоде и может сохраняться длительное время, определяя клиническую картину ТЭ.

Более чем в трети случаев развивается синдром ликвородинамических нарушений, который протекает как в варианте ликворной гипертензии, так и, реже, в варианте ликворной гипотензии, причиной которой служит не только нарушение ликворопродукции, но и нарушение целостности оболочек мозга, сопровождающееся ликвореей, а также длительное или неадекватное использование дегидратирующих препаратов.

Посттравматическая гидроцефалия — активный, прогрессирующий процесс избыточного накопления ЦСЖ в ликворных пространствах, вследствие нарушения её резорбции и циркуляции. Выделяют нормотензивную, гипертензивную и окклюзионную форму посттравматической гидроцефалии. Клинически она наиболее часто проявляется прогрессирующими общемозговым и психоорганическим синдромами. Характерны жалобы на распирающие головные боли, чаще в утренние часы, тошноту, на более поздней стадии развития — рвоту, головокружения, нарушения походки. Быстро развиваются интеллектуально-мнестические нарушения, заторженность и замедленность психических процессов, развитие лобной атаксии и застойных явлений на глазном дне. Нормотензивная форма гидроцефалии отличается более благоприятным течением и возможностями консервативной терапии.

Церебрально-очаговый синдром преимущественно развивается у больных, перенёсших тяжёлую ЧМТ. Клинически он проявляется различными вариантами нарушения высших корковых функций, двигательными и чувствительными расстройствами, поражением черепных нервов; в большинстве случаев имеет регрессирующий тип течения, а клиническая симптоматика определяется локализацией и величиной очага деструкции мозговой ткани, сопутствующими неврологическими и соматическими проявлениями. Выделяют корковую, подкорковую, стволовую, проводниковую и диффузную формы церебрально-очагового синдрома.

Психопатологический синдром в той или иной степени формируется у большинства больных, перенёсших ЧМТ. Выделяют синдромы пограничного уровня: астено-невротический, ипохондрический, обсессивно-фобический (страх, навязчивые мысли, действия); субпсихотического уровня: гипоманиакальный, депрессивный, паранойальный синдром; дезинтеграции сознания — корсаковский синдром и глобальная амнезия; синдромы выпадения — дисмнестический синдром, апноэ, танность, агнозии, апраксии, слабоумие.

Отдельно выделяют посттравматический эпилептический синдром, который относится к локально обусловленной симптоматической эпилепсии и развивается более чем в 10% случаев ЧМТ, характеризуется разнообразием клинических форм, определяемых тяжестью, характером и локализацией зоны травматического поражения головного мозга. Наиболее часто приступы посттравматической эпилепсии начинаются в первый год от момента ЧМТ, встречаются простые и сложные парциальные припадки, а также вторично генерализованные припадки. В большинстве случаев развития посттравматической эпилепсии отмечаются психические расстройства в виде дисфории — периодически возникающих аффективных нарушений, раздражительности, злобности, агрессивности больных [1–4].

Лечение травматической энцефалопатии

Одно из ведущих мест в лечении ТЭ занимает медикаментозная терапия, направленная на предотвращение гипоксии мозга, улучшение обменных процессов, восстановление активной умственной деятельности, нормализацию эмоциональных и вегетативных проявлений [6, 7, 17]. При выборе адекватной восстанови-

Цераксон® ЦИТИКОЛИН

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ



Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- 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 противопоказаниям 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. Spliers 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 «Такэда Фармасьютикалс»: 135048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25, www.ceraxon.ru; www.takeda.com.ru. Дата выпуска рекламы: июль 2014.

тельной терапии при ТЭ эффективным представляется индивидуальный, патогенетически и физиологически обоснованный подбор фармакологических средств. В настоящее время традиционная терапия включает ноотропные, нейропротекторные, вазоактивные, реопозитивные препараты, антиоксиданты, ангиолитики и витамины.

Проблеме медикаментозной коррекции нарушений у пациентов с ТЭ посвящено множество научных трудов и клинических исследований. Особый интерес из нейропротекторов представляет цитиколин (Цераксон), эффективность которого доказана многочисленными клиническими исследованиями и публикациями. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) — это органическое вещество, которое относится к группе нуклеотидов — биомолекул, играющих важную роль в клеточном метаболизме. Существует такое понятие, как эндогенный и экзогенный цитиколин. Эндогенное образование цитиколина является этапом синтеза из холина фосфатидилхолина. Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Холин также принимает участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин является донором холина в процессах синтеза ацетилхолина.

Цитиколин в препарате Цераксон находится в виде натриевой соли (это не влияет на фармакологическое действие, только химическое свойство). Цитидин-5-дифосфохолин натрия — аналог эндогенного цитиколина. Анализируя фармакокинетику цитиколина, необходимо отметить такие качества, как водорастворимость, биологическую доступность до 99%, причём биодоступность при пероральном и парентеральном путях введения практически одинакова. Элиминация из организма осуществляется в основном с выдыхаемым воздухом и с мочой. Пиковые уровни в плазме носят двухфазный характер — первый через 1 ч после перорального приёма и второй — через 24 ч [12, 13, 20].

Экзогенный цитиколин при попадании в желудочно-кишечный тракт гидролизует в тонком кишечнике. В результате гидролиза в стенке кишечника и в печени образуются холин и цитидин. После всасывания они попадают в системный кровоток, участвуют в различных процессах биосинтеза и проникают через гематоэнцефалический барьер в мозг, где происходит ресинтез цитиколина из холина и цитидина.

Ресинтезированный в мозге цитиколин активирует биосинтез фосфатидилхолина и предотвращает его катаболизм из нейрональных мембран. Он поддерживает нормальный уровень кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и

сфингомиелина, участвует в синтезе ацетилхолина, стимулирует синтез глутатиона и ослабление процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект), нормализует активность Na^+/K^+ -АТФазы, вызывает ослабление активности фосфолипазы A2. Все эти эффекты способствуют активации энергетических процессов в нейронах, восстановлению нейрональных митохондриальных цитохромов, что нормализует процессы тканевого дыхания, приводят к ингибированию глутаматиндуцированного апоптоза.

Основные нейропротекторные механизмы действия цитиколина (Цераксона) направлены на прерывание ряда важных патофизиологических процессов в пораженном мозге:

- 1) как предшественник мембранных фосфолипидов препарат увеличивает их продукцию и восстанавливает мембранные нарушения за счёт усиления синтеза;
- 2) ингибирует фосфолипазу, предупреждая активацию свободных радикалов;
- 3) снижает концентрацию свободных жирных кислот в зоне пенумбры;
- 4) блокирует апоптозтриггерный механизм, предотвращая гибель клеток;
- 5) восстанавливает функцию повреждённых холинэргических нейронов, улучшая двигательные функции.

В эксперименте на различных моделях острой церебральной недостаточности (травматическое повреждение головного мозга, локальная и глобальная ишемия мозга, внутримозговое кровоизлияние) показана эффективность цитиколина, которая выражается в уменьшении выраженности ишемического повреждения головного мозга [8, 9, 14]. Исследования, проведённые *in vivo* и *in vitro*, показали следующее. Использовались традиционные экспериментальные модели: транзиторная и длительная ишемия переднего мозга у песчанок, транзиторная глобальная и фокальная церебральная ишемия у крыс, эмболический ишемический инсульт у крыс, субарахноидальное кровоизлияние и травма головного мозга у крыс, гипоксия у морских свинок. Введение цитидин-5-дифосфохолина уменьшало уровень ПОЛ и повышало выживаемость животных, восстанавливало метаболизм глюкозы и увеличивало синтез ацетилхолина, уменьшало дисфункцию гематоэнцефалического барьера, объёма области ушиба головного мозга и его отёка, а также улучшало память и обучаемость у собак. Получены данные об эффективном сочетании цитиколина с другими нейропротекторами. Исследовано его применение в комбинации с нимодипином, блокаторами NMDA-рецепторов, основным фактором роста фибробластов, тканевым активатором плазминогена и урокиназой. При этом основным эффектом таких комбинаций является уменьшение зоны инфаркта

мозга и улучшение функционального состояния мозга [14, 15, 18, 19].

Обнадёживающие данные получены при клиническом применении цитиколина при острой церебральной недостаточности различного генеза. Установлена эффективность цитиколина у больных, перенёсших ЧМТ, у больных с геморрагическим инсультом, у пациентов с болезнью Альцгеймера, при postanоксической и постгипоксической энцефалопатиях различной этиологии. Особенно эффективен цитиколлин при лечении такого варианта ЧМТ, как диффузное аксональное повреждение.

Доказанные клинические эффекты цитиколина (Цераксона) заключаются в следующем. При ЧМТ Цераксон уменьшает отёк мозга у пациентов, увеличивает вероятность полного восстановления пациентов через 2 месяца после ЧМТ, увеличивает долю пациентов, способных к самообслуживанию. Цераксон улучшает когнитивные функции: память, внимание, мышление.

Существующие на сегодняшний день показания для применения Цераксона: острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, ЧМТ и её последствия, когнитивные, сенситивные, моторные и другие неврологические нарушения вследствие церебральной патологии дегенеративного и сосудистого происхождения.

Длительное применение цитиколина не сопровождается токсическими эффектами независимо от способа введения [19].

Многочисленными исследованиями было показано, что эффективное дозирование цитиколина (Цераксона) составляет при парентеральном введении 500–1000 мг 2 раза в день в зависимости от тяжести состояния [16]. Причём при острых и неотложных состояниях максимальный эффект достигается при назначении препарата в первые 24 ч. Максимальная суточная доза при парентеральном введении составляет 2000 мг, при пероральном приёме — 600 мг. Минимальный рекомендованный курс лечения — 45 дней. Время лечения, при котором наблюдается максимальный терапевтический эффект, составляет 12 недель.

ТЭ остается важной медико-социальной проблемой. При выборе адекватной восстановительной (в частности, лекарственной) терапии при ТЭ эффективным представляется индивидуальный, патогенетически и физиологически обоснованный подбор фармакологических средств. Терапия Цераксоном способствует уменьшению выраженности когнитивных нарушений, улучшению общего самочувствия и работоспособности и повышению качества жизни пациентов.

Ⓐ

Список литературы

1. Визило Т.Л., Власова И.В. Клинико-неврологическая характеристика больных травматической энцефалопатией // Политравма. 2006. С. 68–72.
2. Лекции по черепно-мозговой травме: Учебное пособие / Под ред. В.В. Крылова. М., 2010.
3. Макаров А.Ю. Последствия черепно-мозговой травмы и их классификация // Неврол. журн. 2001. № 2.
4. Неврология и нейрохирургия: клин. рек. / Гл. ред. Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, А.Б. Гехт. Всероссийское общество неврологов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 354 с.
5. Путилина М.В., Радишевский М.В. Оптимизация программы реабилитации пациентов с черепно-мозговыми травмами // Рус. мед. журн. 2005. № 13. С. 22.
6. Чикина Е.С., Левин В.В. Черепно-мозговые травмы: применение современных ноотропных препаратов в острый период и при лечении посттравматической энцефалопатии // Рус. врач. 2005. № 11.
7. Сейвер Д.Л. Цитиколлин: новые данные о перспективном и широкодоступном средстве нейропротекции и нейрорепарации // Consilium Medicum Ukraina. 2012. Т. 6, № 8. С. 29–33.
8. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. 2011. Vol. 42. P. S40–S43.
9. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. The Role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke // Brain Sci. 2013. Vol. 3. P. 1395–1414.
10. Bramlett H.M., Dalton D.W. Патология физиологии ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия // Медицина неотложных состояний. 2006. № 4(5). С. 22–34.
11. Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunction in the elderly: a review of the literature // Altern. Med. Rev. 2004. Vol. 9, № 1. P. 17–31.
12. Citicoline // Alternative Medicine Review. 2008. Vol. 13, № 1. P. 50–57.
13. Citicoline induces angiogenesis improving survival of vascular/human brain microvessel endothelial cells through pathways involving ERK1/2 and insulin receptor substrate-1 / Krupinski J., Abudawood M., Matou-Nasri S. et al. // Vasc. Cell. 2012. Vol. 4, № 20. doi: 10.1186/2045–824X–4–20.
14. Davalos A., Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009–2010 // Stroke. 2011. Vol. 42. P. S36–S9.
15. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 2. CD000269.
16. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues // CNS Drugs. 2014. Vol. 28, № 3. P. 185–193.
17. Qureshi I., Endres J.R. Citicoline: a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties // Natural Medicine Journal. 2010. Vol. 2, № 6. P. 11–25.
18. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // Rev. Neurol. Dis. 2008. Vol. 5, № 4. P. 167–177.
19. Secades J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature // Rev. Neurol. 2012. Vol. 54, № 3. P. 173–179.
20. Zweifler R.M. Membrane stabilizer: Citicoline // Current Medical Research and Opinions. 2002. Vol. 18 (suppl. 2). P. 14–17.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.