



Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова

Результаты применения Глиатилина при когнитивных нарушениях у пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы

Д.м.н., проф. Н.Е. ИВАНОВА

Авторами было проведено исследование с целью выявления особенностей динамики когнитивных и неврологических нарушений в отдаленном периоде тяжелой черепно-мозговой травмы у пациентов с изолированными травматическими гематомами, изолированными очагами разможнения головного мозга и сочетанием внутричерепных гематом с очагами разможнения. Было установлено, что лучшие результаты получены у пациентов, в комплексное лечение которых включался Глиатилин, а сочетание Глиатилина с Реминилом и Экселоном при выраженных интеллектуально-мнестических нарушениях (тяжелая степень деменции) позволяет более длительно сохранять удовлетворительное качество жизни.

В последние годы большое внимание уделяется проблеме когнитивных нарушений. Постоянный рост нейротравматизма, широкая распространенность когнитивных нарушений при последствиях черепно-мозговой травмы (ЧМТ), высокая степень инвалидизации пострадавших, в том числе и из-за интеллектуально-мнестических нарушений, обуславливают

социальную значимость проблемы диагностики и лечения когнитивной дисфункции [1–6].

Для лечения когнитивных нарушений применялись препараты различных классов с разным успехом – так, например, значимого клинического результата при использовании статинов продемонстрировано не было [7]. Не установлено также существенного положительного

влияния ноотропных препаратов при выраженных когнитивных нарушениях, достигающих степени глубокой деменции [8, 9]. Использование вазоактивных препаратов, антагонистов кальциевых каналов или препаратов на основе экстракта листьев *Ginkgo biloba* дало возможность получить убедительные положительные результаты только при умеренных когнитивных нарушениях [10]. Исследования, посвященные роли нейротрофических препаратов (регуляторных пептидов), показали их высокую эффективность в остром периоде травмы, однако по мере присоединения к посттравматическим когнитивным нарушениям субкортикальной ишемической деменции, что характерно для пострадавших старшей возрастной группы, эффект от лечения постепенно утрачивается [11]. Не случайно в последнее время интересы исследователей сосредоточены на применении препаратов, оказывающих моду-



лирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы [12–14]. Актуальным остается вопрос использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы (Реминил, Экселон) при смешанном варианте деменции [15].

Важными вопросами при определении терапевтической стратегии у пациентов с посттравматическими когнитивными нарушениями являются возможности длительного применения донаторов холина и сочетание этой группы препаратов с ингибиторами ацетилхолинэстеразы при глубокой деменции, а также превентивного лечения при легких и умеренных когнитивных нарушениях. С целью оценки применения холина альфосцерата (препарат Глиатилин) при когнитивных нарушениях у пациентов с последствиями тяжелой черепно-мозговой травмы было проведено исследование в отдаленном периоде у большой группы пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ и оперативное вмешательство – удаление внутричерепных гематом и очагов размождения.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование было включено 173 пациента с последствиями тяжелой ЧМТ, срок катамнеза 48 месяцев. Катамнез изучался с момента выписки из стационара после лечения тяжелой ЧМТ с анализом наличия и степени пирамидных и экстрапирамидных нарушений, речевых и когнитивных нарушений. Сравнительный анализ исходов проводился в 3 группах больных: с травматическими изолированными внутричерепными гематомами, изолированными очагами размождения и сочетанием очагов размождения с внутричерепными гематомами. Все больные были оперированы. В основную группу (включение Глиатилина в комплексную терапию после выписки из нейрохирургического стационара) вошли 111 пациентов, в контрольную (базисная терапия) – 62 пациента. В основной группе было

78 мужчин, 33 женщины, возраст больных – от 23 до 69 лет, средний возраст составил 41,3 года. В контрольной группе – 49 мужчин и 13 женщин, возраст – от 22 до 69 лет, средний возраст – 41,2 года.

Анализировались данные компьютерной и магнитно-резонансной томографии, электрокардиографии; динамика когнитивных нарушений оценивалась по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса). Исходы, в том числе и уровень качества жизни, оценивались по индексу Бартел и модифицированной шкале Ранкина. Изучали структуру основных клинических синдромов после выписки из стационара, а также динамику клинических синдромов на протяжении всего периода наблюдения. Была проведена статистическая обработка материала с использованием методов вариационной статистики, а также корреляционный анализ с использованием критериев Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ динамики когнитивных нарушений в течение 48 месяцев применения препарата Глиатилин у 111 пациентов с последствиями тяжелой ЧМТ (основная группа). Контрольную группу составили 62 пациента с аналогичной степенью тяжести травмы. Исходно группы были сопоставимы по всем параметрам.

У 32 пациентов основной группы были удалены изолированные эпидуральные и субдуральные гематомы объемом от 75 до 100 см³. В 15 случаях локализация гематом была левосторонней, в 17 – правосторонней. У 36 больных основной группы выявлены очаги размождения полюсов и медиобазальных отделов лобных и височных долей. Левополушарная локализация имела место в 17 наблюдениях, правополушарная – в 13, очаги размождения обеих лобных долей были выявлены у 6 пациентов.

В последнее время активно обсуждаются возможности длительного применения препаратов, оказывающих модулирующее действие на холинергическую и глутаматергическую системы, и их комбинация с ингибиторами ацетилхолинэстеразы в терапии глубокой деменции, а также в качестве превентивного лечения легких и умеренных когнитивных нарушений.

У 43 больных основной группы имелось сочетание очагов размождения с эпидуральными, субдуральными и внутримозговыми гематомами. Левосторонняя локализация травматического субстрата была у 21, правополушарная – у 22 пациентов.

В контрольной группе изолированные оболочечные гематомы выявлены у 18, изолированные очаги размождения – у 21 пациента и сочетание оболочечных внутримозговых гематом и очагов размождения – у 23 больных. Левополушарная локализация травматического субстрата была у 21, правополушарная – у 41 пациента.

В клинической картине у 96 пациентов основной и 59 больных

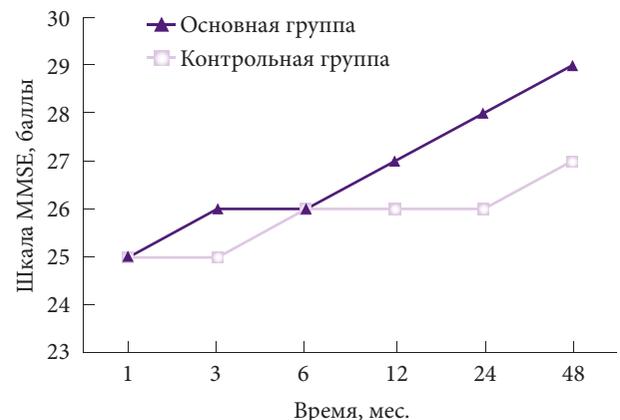


Рис. 1. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с изолированными внутричерепными гематомами в основной (n = 32) и контрольной (n = 18) группах

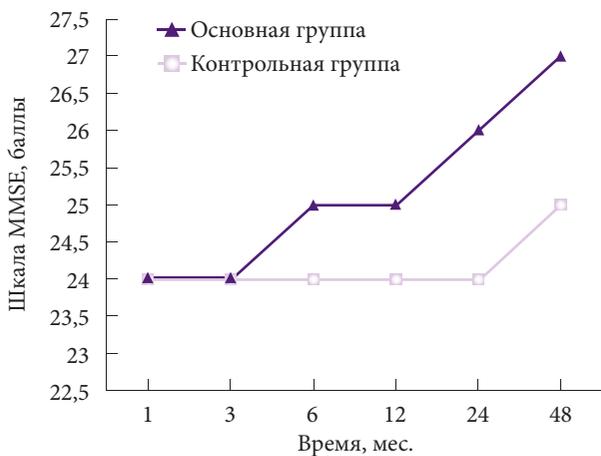


Рис. 2. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с изолированными очагами размождения в основной (n = 36) и контрольной (n = 21) группах

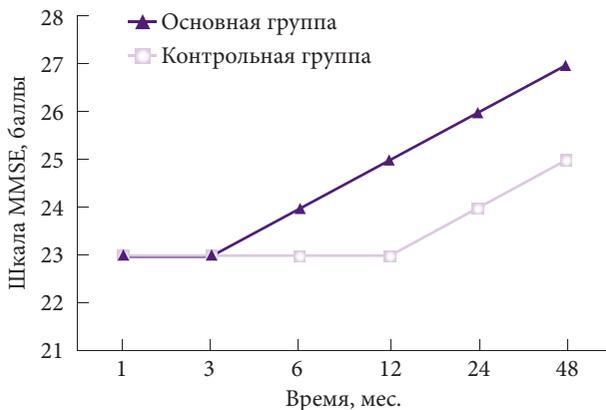


Рис. 3. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с сочетанием травматических внутричерепных гематом с очагами размождения в основной (n = 43) и контрольной (n = 23) группах

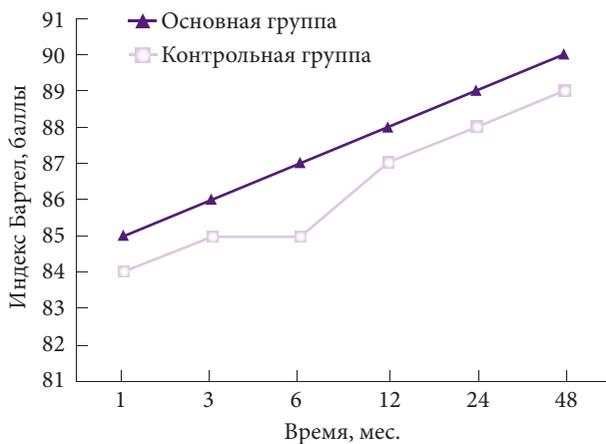


Рис. 4. Динамика неврологических нарушений и уровень адаптации по индексу Бартел у пациентов с изолированными внутричерепными гематомами в основной (n = 32) и контрольной (n = 18) группах

контрольной группы имелись очаговые симптомы выпадения. В структуре неврологических нарушений доминировали интеллектуально-мнестические (когнитивные), афатические и двигательные нарушения. Характерной особенностью ближайшего восстановительного и отдаленного периодов тяжелой ЧМТ являлась сочетанная патология (2–3 и более клинических симптомов на одного пациента). В целом церебрально-очаговый синдром диагностирован у 96 больных основной и 49 пациентов контрольной группы, гипертензионно-гидроцефальный – у 18 и 12, вегетативно-сосудистый – у 43 и 22, астенический – у 76 и 49, эпилептический – у 19 и 9 пациентов соответственно.

Все больные как в основной, так и в контрольной группах были прооперированы, им производилась костно-пластическая декомпрессивная трепанация с удалением травматического субстрата, и через 6 месяцев после травмы проводилась операция пластики дефекта костей свода черепа. Ни в одном случае ухудшения состояния пациентов после операции пластики дефекта костей свода черепа не отмечалось. В среднем все пациенты выписывались из нейрохирургического стационара через 1 месяц после оперативного вмешательства.

Все пациенты получали комплексную терапию с учетом ведущего клинического синдрома с применением вазоактивных, нейротрофических, ноотропных, рассасывающих и, по показаниям, противоэпилептических препаратов. Препарат Глиатилин включался в комплексное лечение в дозировке 400 мг 3 р/сут, курсами по 3 месяца с перерывом в 1 месяц между курсами на протяжении 48 месяцев после выписки из нейрохирургического стационара. Назначение Глиатилина как донатора холина и пресинаптического холинергического препарата обусловлено его участием в регуляторных процессах, активацией фактора роста нервной

ткани, улучшением ментальных и когнитивных функций, предупреждением развития амнезии, влиянием на повышение текучести мембран в холинергических нейронах, нейрометаболической защитой мозга. Глиатилин способен проникать через гематоэнцефалический барьер, способствует сохранению цитоскелета нейронов, сохранению органелл и экономии клеточных энергоресурсов.

Динамика когнитивных нарушений и уровень адаптации по шкалам MMSE, Бартел и модифицированной шкале Рэнкина оценивались в течение первого года через месяц (исходный уровень) и далее через 3, 6, 12, 24 и 48 месяцев после выписки из стационара.

В группе больных с изолированными гематомами получены статистически достоверные данные о меньшей степени выраженности когнитивных нарушений у пациентов, получавших Глиатилин (рис. 1). Не выявлено статистически достоверной разницы в динамике когнитивных нарушений в зависимости от право- и левополушарной локализации процесса. Следует отметить, что всех пациентов с наличием той или иной формы афазии консультировали логопед и/или нейропсихолог. Стабильное и прогрессирующее улучшение интеллектуально-мнестических функций было выявлено в основной группе (то есть у пациентов, в комплексную терапию которых включался Глиатилин). Дополнительно проводившиеся оценки по шкале батареи тестов лобной дисфункции (FAB, Frontal Assessment Battery), а также тесту рисования часов были аналогичны результатам, полученным по шкале MMSE.

У пациентов с изолированными очагами размождения (рис. 2) лучшие результаты в динамике когнитивных нарушений также были получены в основной группе. Как и у пациентов с изолированными внутричерепными гематомами, прогрессирующее



улучшение когнитивных функций начиналось с 12-го месяца лечения. Была выявлена тенденция к более быстрому и стабильному результату при правополушарной локализации травматического субстрата, однако эта тенденция оказалась статистически не значимой ($p \geq 0,05$).

В группах наблюдения с сочетанием травматических внутричерепных гематом и очагов размождения также отмечены лучшие результаты по шкале MMSE у пациентов, получавших в комплексном лечении Глиатилин (рис. 3). Следует отметить, что прогрессирующее улучшение состояния с прогрессивным восстановлением интеллектуально-мнестических функций в этой группе пациентов начиналось несколько раньше – с 6-го месяца комплексного лечения. В этой группе получена также статистически не значимая тенденция ($p = 0,05$) к лучшим результатам, но при левополушарной локализации травматического субстрата.

Анализ исходов и степени адаптации в ближайшем восстановительном и отдаленном периодах последствий тяжелой ЧМТ проводился с использованием шкалы Бартел и шкалы Рэнкина.

При оценке исходов и уровня адаптации при изолированных внутричерепных гематомах по шкале Бартел установлено, что имеется статистически достоверная разница в уровне адаптации между основной и контрольной группами ($p < 0,05$). Лучшие результаты по динамике когнитивных нарушений достигнуты у пациентов с изолированными внутричерепными гематомами, в комплексном лечении которых использовался Глиатилин (рис. 4). Уровень адаптации в основной группе составил 90 баллов, в контрольной – 89. Установлена статистически достоверная разница ($p < 0,05$) в зависимости от локализации травматического субстрата – лучшие результаты получены при правополушарной локализации процесса, поскольку наличие афатических наруше-

ний затрудняло адаптацию больных.

Анализ уровня адаптации и динамики неврологических нарушений по шкале Бартел у пациентов с изолированными очагами размождения подтверждает то, что включение Глиатилина в комплексную терапию достоверно приводит к более высоким результатам ($p < 0,05$) (рис. 5). Уровень адаптации в основной группе достигал 89,5 баллов, а в контрольной – 88,5. Получена статистически достоверная разница в зависимости от локализации травматического субстрата – лучшие результаты при правополушарной локализации процесса.

В группах пациентов с сочетанием внутричерепных гематом и очагов размождения также получена достоверная разница между основной и контрольной группами ($p < 0,05$), лучшие результаты динамики неврологических нарушений и уровня адаптации продемонстрировали пациенты, в комплексном лечении которых применялся препарат Глиатилин (индекс Бартел 89 и 88 соответственно) (рис. 6). Была установлена статистически достоверная разница в зависимости от локализации травматического субстрата. Лучшие результаты получены при правополушарной локализации процесса.

Был проведен анализ исходов по модифицированной шкале Рэнкина.

В группе наблюдений с изолированными оболочечными гематомами лучшие исходы также установлены в группе Глиатилина: в основной группе балл по шкале Рэнкина составил 1,2, а в контрольной – 1,3 ($p < 0,05$), наблюдалась прежняя тенденция лучшего уровня исходов при правополушарной локализации процесса (рис. 7).

В группе пациентов с изолированными очагами размождения исходы по шкале Рэнкина со статистически достоверной разницей показывают высокий уровень результатов в основной группе при примене-

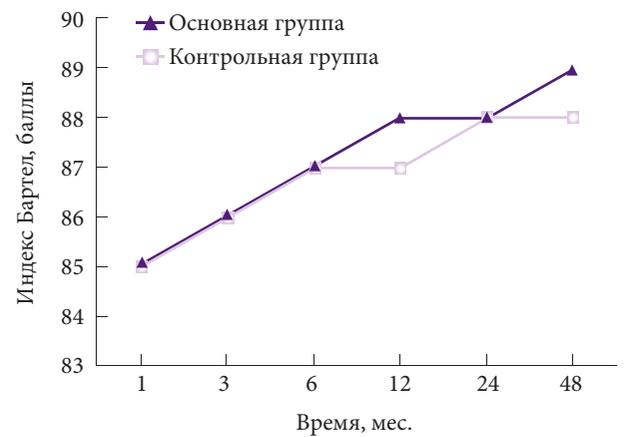


Рис. 5. Динамика неврологических нарушений и уровень адаптации по индексу Бартел у пациентов с изолированными очагами размождения в основной ($n = 36$) и контрольной ($n = 21$) группах

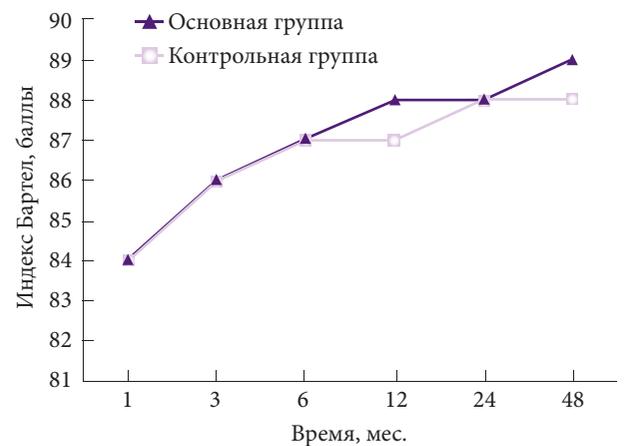


Рис. 6. Динамика неврологических нарушений и уровень адаптации по индексу Бартел у пациентов с сочетанием травматических внутричерепных гематом и очагов размождения в основной ($n = 43$) и контрольной ($n = 23$) группах

Проведенный анализ динамики когнитивных нарушений при последствиях тяжелой черепно-мозговой травмы показал, что включение в терапию донаторов холина (препарата Глиатилин) является перспективным направлением как профилактики, так и лечения нарушений интеллектуально-мнестических функций.

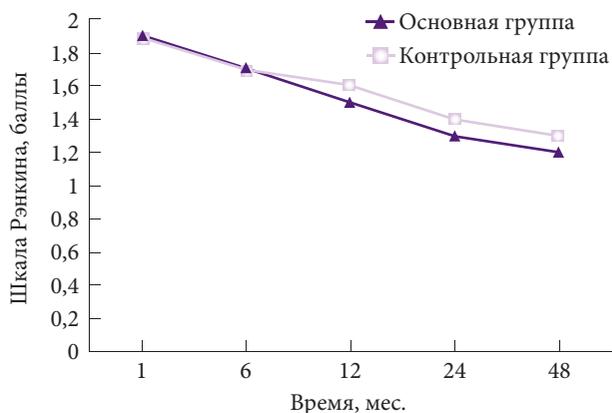


Рис. 7. Динамика неврологических нарушений и уровень адаптации по шкале Рэнкина у пациентов с изолированными внутримозговыми гематомами в основной (n = 32) и контрольной (n = 18) группах

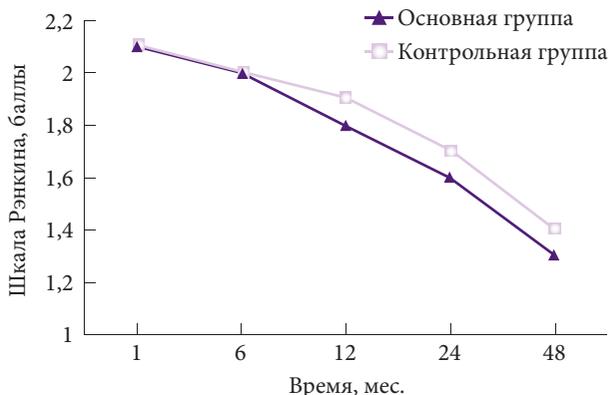


Рис. 8. Динамика неврологических нарушений и уровень адаптации по шкале Рэнкина у пациентов с изолированными очагами размягчения в основной (n = 36) и контрольной (n = 21) группах

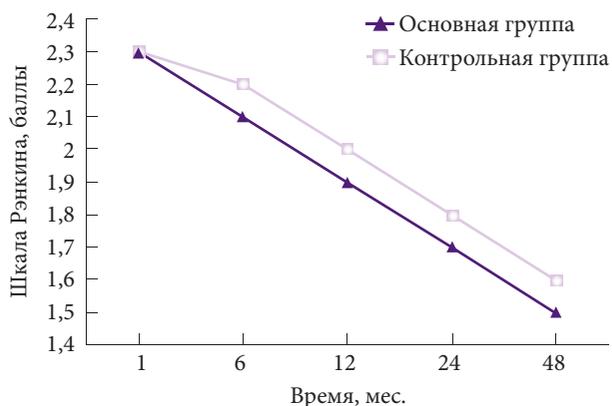


Рис. 9. Динамика неврологических нарушений и уровень адаптации по шкале Рэнкина у пациентов с сочетанием травматических внутримозговых гематом и очагов размягчения в основной (n = 43) и контрольной (n = 23) группах

нии Глиатилина: балл по шкале Рэнкина – 1,3; а в контрольной – 1,4 (рис. 8). Лучшие результаты по уровню адаптации получены при правополушарной локализации процесса.

У пациентов с сочетанием травматических внутримозговых гематом и очагов размягчения анализ динамики неврологических нарушений и уровня адаптации показал, что лучшие результаты по исходам также получены у пациентов, получавших Глиатилин (рис. 9). Уровень адаптации по шкале Рэнкина в основной группе составил 1,5; а в контрольной – 1,6. Лучшие исходы также получены у пациентов с правополушарной локализацией травматического субстрата ($p < 0,05$).

В ходе динамического наблюдения установлено, что нарушение степени выраженности церебрально-очагового синдрома происходило не только за счет регресса двигательных нарушений, но и за счет улучшения интеллектуально-мнестических функций. Лучшие исходы получены в основной группе (у пациентов, получавших Глиатилин). В случаях с вегетативно-сосудистым и астеническим синдромами при наличии легких когнитивных нарушений статистически достоверной разницы в исходах не установлено. Не получено статистически достоверной разницы также между основной и контрольной группами при эпилептическом синдроме, у пациентов с легкими и умеренно выраженными когнитивными нарушениями.

У 15 больных старшей возрастной группы с выраженными когнитивными нарушениями (смешанной деменцией – субкортикальной ишемической и посттравматической) в комплексное лечение включались не только Глиатилин, но и Реминил (галантамин) и Экселон (ривастигмин). Экселон применялся в дозировке 3–12 мг/сут в течение 6 месяцев, после 1 месяца перерыва назначался повторный курс. Реминил назначался по 24 мг/сут по такой же схеме. Препарат Реминил не

назначался пациентам с реакциями на галантамин, в этих случаях применялся Экселон (n = 5).

При оценке результатов с использованием шкал MMSE, Бартел и Рэнкина у больных старшей возрастной группы показана статистически достоверная более высокая степень адаптации и динамики когнитивных нарушений в группах с очагами размягчения и сочетанием очагов размягчения с травматическими внутримозговыми гематомами на фоне лечения Глиатилином.

У пациентов с изолированными травматическими гематомами статистически достоверных различий не выявлено, возможно, это обусловлено недостаточным числом наблюдений (2 в основной и 1 – в контрольной группе).

Заключение

Диагностика и лечение когнитивных нарушений представляют собой одну из актуальных проблем современной неврологии, психиатрии, нейрохирургии и нейропсихологии. Когнитивные нарушения достаточно неоднородны по своей структуре в зависимости от этиологии заболевания, особенностей патогенеза и в значительной мере отягощают реабилитационный прогноз. При повреждениях головного мозга как в результате сдавления изолированными оболочечными гематомами, так и при очагах размягчения головного мозга, особенно в сочетании с гематомами, развиваются выраженные когнитивные нарушения, достигающие степени тяжелой деменции. Необходимость поиска лечебных стратегий для решения этой проблемы становится все более и более очевидной. Проведенный анализ динамики когнитивных нарушений при последствиях тяжелой черепно-мозговой травмы показал, что включение в терапию донаторов холина (препарат Глиатилин) является перспективным направлением как профилактики, так и лечения нарушений интеллектуально-мнестических функций. ✨