

І. А. Григорова, О. А. Тесленко, А. С. Новак, Л. В. Тихонова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНТРОП В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

І. А. Григорова, О. О. Тесленко, А. С. Новак, Л. В. Тихонова

Ефективність використання препарату Ентроп в складі комплексної терапії черепно-мозкової травми

I. A. Grygorova, O. O. Teslenko, A. S. Novak, L. V. Tykhonova

The effectiveness of use of the Entrop® as part of complex therapy of cerebral injuries

Более чем у 60 % пациентов, перенесших черепно-мозговую травму (ЧМТ), возникают различные варианты патологии нервной системы, что приводит к социально-трудовой дезадаптации большого контингента больных. В проведенном исследовании оценена клиническая эффективность препарата Энтроп® («Олайнфарм», Латвия) в лечении когнитивных, эмоционально-волевых, мнестических нарушений у больных с легкой и средней степенью тяжести ЧМТ в различные ее периоды. По результатам проведенного исследования установлено, что Энтроп® при назначении больным с ЧМТ в различные ее периоды имеет более выраженный терапевтический эффект в сравнении с традиционными ноотропами. Даже сравнительно непродолжительный курс лечения (30 дней) существенно нормализует субъективные проявления заболевания, вызывает регресс астенического синдрома, оказывает выраженное положительное влияние на мнестическую и эмоционально-волевою сферы, улучшает социальную адаптацию травмированного. Выявленная стойкость когнитивных нарушений и нарушений функции вегетативной нервной системы требует курсового применения препарата не менее 2 месяцев.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, когнитивные нарушения, терапия, Энтроп

Більш ніж у 60 % пацієнтів, які перенесли черепно-мозкову травму (ЧМТ), виникають різні варіанти патології нервової системи, що призводить до соціально-трудової дезадаптації великого контингенту хворих. У проведеному дослідженні оцінено клінічну ефективність препарату Ентроп® («Олайнфарм», Латвія) в лікуванні когнітивних, емоційно-вольових та мнестичних порушень у хворих з легким і середнім ступенем тяжкості ЧМТ в різні її періоди. За результатами проведеного дослідження встановлено, що Ентроп® при призначенні хворим з ЧМТ в різні її періоди має більш виражений терапевтичний ефект в порівнянні з традиційними ноотропами. Навіть порівняно нетривалий курс лікування (30 днів) істотно нормалізує суб'єктивні прояви захворювання, веде до регресування астеничного синдрому, надає виражений позитивний вплив на мнестичну й емоційно-вольову сфери, покращує соціальну адаптацію травмованого. Виявлена стійкість когнітивних порушень і порушень функції вегетативної нервової системи потребує курсового застосування препарату не менше ніж 2 місяці.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, когнітивні порушення, терапія, Ентроп

The various varieties of the pathology of the nervous system occur in more than 60 % of patients who have had brain injuries. This leads to the social and labor maladjustment of a large group of patients. The clinical effectiveness of the Entrop® ("OlainFarm", Latvia) in the treatment of cognitive, emotional-volitional, and mnesic disorders in patients with slight and medium severity of CCI in its various periods has been evaluated. According to the performed investigation it has been established that when the Entrop® is prescribed to the patients it has more pronounced therapeutic effect compared to traditional nootropics. Even a short-term treatment (30 days) essentially normalizes the subjective manifestations of the disease, results in the regression of the asthenic syndrome, has the evident positive effect on the mnesic and emotional-volitional spheres, and improves the social adaptation of a traumatized person. The detected stability of cognitive disorders and disorders of the vegetative nervous system requires a course of medication for at least two months.

Keywords: craniocerebral injury, cognitive disorders, therapy, Entrop®

Несмотря на принимаемые предупредительные меры, проблема травматизма, и нейротравмы в частности, сохраняет актуальность до настоящего времени. Травматические повреждения черепа и головного мозга составляют 30—40 % всех травм и занимают первое место по летальности и инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста. Эпидемиологическое изучение черепно-мозговой травмы (ЧМТ) свидетельствует о ее значительной распространенности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире получают ЧМТ более 10 млн человек, а смертность составляет 2,4 на 10 тыс. населения [2]. Частота ЧМТ ежегодно составляет в разных регионах Украины от 2,3 до 6 случаев (в среднем 4—4,2 на 10 тыс. населения) [3, 4], а в некоторых регионах частота ЧМТ увеличивается на 8 % в год [5]. Так, показатель уровня травматизма в 2015 г. в Харьковской области среди населения старше 18 лет составил 274,1 на 10 тыс. населения. В структуре смертности населения Харьковской области в 2015 году травмы занимали третье место — 5,6 %, уступая лишь показателям смертности от заболеваний системы кровообращения (70,6 %) и новообразований (14,4 %).

Более чем у 60 % пациентов, перенесших ЧМТ, возникают различные варианты патологии нервной системы,

что приводит к социально-трудовой дезадаптации большого контингента больных. В общей структуре первичной инвалидности взрослого населения ЧМТ составляет 1,3—1,8 %, в структуре посттравматической первичной инвалидности взрослого населения — 44 %, или 3,6 на 10 тыс. населения ежегодно. В общей структуре инвалидности последствия ЧМТ составляют 25—30 %, причем, инвалидность I и II групп — 64 % [6]. Показатели смертности и инвалидности в связи с ЧМТ обуславливают чрезвычайную актуальность качества обследования, оказания специализированной помощи и полноты реабилитации. Высокий уровень смертности и неудовлетворительные результаты лечения ЧМТ свидетельствуют о необходимости повышения эффективности фармакотерапии ЧМТ с использованием принципов доказательной медицины.

Преобладающее большинство (до 80—85 %) пострадавших получают легкие и среднетяжелые травмы [7]. После окончания острого периода наряду с остаточными очаговыми явлениями, которые указывают на преимущественную локализацию патологического процесса головного мозга, в отдельных случаях можно отметить ту или иную степень интеллектуального снижения. Пластическая и энергетическая перестройка головного мозга после ЧМТ длится долгие годы. При этом наблюдается сосуществование двух противоположно направленных процессов: дегенеративно-деструктивного

(демиєлінізація і пр.) і регенеративно-репаративного. Клинические проявления в период реконвалесценции и в отдаленном периоде определяются тем, какой из них превалирует [8]. Очень часто даже после перенесенной легкой ЧМТ у ряда пострадавших нарушаются нейрогуморальные, гемодинамические, ликвороциркуляторные показатели, что приводит к развитию микроструктурных изменений мозга с формированием травматической болезни головного мозга. Дальнейшее течение отдаленного периода ЧМТ зависит от индивидуальных особенностей организма, провоцирующих факторов, сопутствующих болезней, повторных травм и др. Механизмы компенсации зависят от пластичности нервной системы, функциональных резервов и качества первичного лечения [9]. В то же время, в силу своих морфофункциональных особенностей, репаративные возможности головного мозга крайне ограничены, что приводит к высокой частоте инвалидизации при ЧМТ в составе общего травматизма. Поэтому отдаленный период ЧМТ определяется либо как этап клинического выздоровления, либо максимума восстановления нарушенных функций или же как период возникновения и прогрессирования «запущенных» после травм патологических процессов [7.].

Нарушения высших мозговых функций, возникающие в различные периоды течения ЧМТ, изучены и описаны в многочисленных работах исследователей разных стран. По данным авторов, в клинической картине всех стадий травматической болезни важнейшее место занимают когнитивные нарушения [10, 11], распространенность которых в зависимости от степени тяжести травмы может достигать до 70—100 % в этой популяции пациентов. Все исследователи сходятся во мнении, что именно при тяжелой травме этот показатель наиболее высок. По данным исследователей [12], распространенность нарушений высших мозговых функций у пациентов с легкой и среднетяжелой ЧМТ также чрезвычайно высока и приближается к 100 %. У пациентов с сотрясением головного мозга она составляет 93,75 %, с ушибом легкой степени — 90 %, с травмой средней тяжести — 98,6 % [13, 14]. Большинство исследователей единодушно отмечают, что именно расстройство высших мозговых функций, а не двигательной или сенсорной сферы, чаще всего определяют степень инвалидизации пациентов, перенесших ЧМТ [15—18].

Значительное количество последствий ЧМТ (35—88 % случаев), большое разнообразие их клинических проявлений и тяжести, необходимость успешной разработки научно обоснованных прогнозов течения травматической болезни головного мозга требуют углубленного изучения различных аспектов этой проблемы. Это становится особенно очевидным, если учесть, что наиболее высок травматизм среди молодого трудоспособного населения, соответственно, и распространенность посттравматических когнитивных нарушений различной степени стойкости в молодом возрасте высока. Таким образом, не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения влияния ЧМТ на когнитивную сферу и усовершенствование подходов к лечению пациентов с травматическими когнитивными расстройствами.

Нами было обследовано 105 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет, перенесших легкую ЧМТ и ЧМТ средней степени тяжести. Все больные находились на стационарном лечении в ХГКБ скорой и неотложной медицинской помощи № 4 им. проф. А. И. Мещанинова и КУОЗ «ОКБ — Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» (79 % из них с сотрясением головного мозга,

21 % — с ушибом головного мозга легкой степени). Обследованные больные не имели в анамнезе тяжелых соматических заболеваний. Постановку диагноза ЧМТ проводили на основании общепринятых критериев. Пациентов с эпилептическим синдромом в обследование не включали.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность препарата Энтроп® («Олайнфарм», Латвия) в лечении когнитивных нарушений у больных с легкой и средней степенью тяжести ЧМТ.

Все больные были разделены на две группы. 1-я группа пациентов, которым в традиционную схему лечения был включен ноотропный препарат Энтроп®, состояла из 65 пациентов и 2-я группа состояла из 45 больных, которые получали традиционную терапию с включением ноотропного препарата луцетам. Энтроп® применяли внутри *per os*, сразу после приема пищи, в дозе 200 мг в сутки в 2 приема (не позднее пятнадцати часов). Продолжительность лечения составляла 30 дней. Острый период ЧМТ (10-й день ЧМТ) — диагностировали у 10 больных 1-й группы и у 10 больных 2-й группы; ранний восстановительный (промежуточный) период (1—3 мес. после ЧМТ) диагностировали у 25 больных 1-й группы и у 20 больных 2-й группы; период отдаленных последствий (1—5 лет после ЧМТ) диагностировали у 25 пациентов 1-й группы и у 15 пациентов 2-й группы.

Исследование состояло из двух этапов: в первый день поступления пациента в стационар (I-й этап) и через 30 дней после проведенного лечения (II-й этап). На каждом этапе всем пациентам проводили клинико-неврологическое обследование по стандартной методике, нейропсихологическое обследование, оценивая возможные скрытые уровни тревоги, депрессии, астении. Эмоционально-волевые нарушения оценивали с помощью шкалы Ч. Д. Спилберга, Ю. Л. Ханина и шкалы депрессии Бека [19—21]. Когнитивные функции оценивали по Монреальской шкале когнитивных функций (MoCA). Количественную оценку выраженности когнитивных расстройств проводили при помощи краткой шкалы оценки психических функций — MMSE (Mini Mental State Examination). Результаты исследования памяти, утомляемости, активности внимания и работоспособности у больных оценивали методикой заучивания 10 слов (по А. П. Лурия) и с использованием таблиц Шульте.

Обследование больных с ЧМТ позволило выявить субъективную и объективную неврологическую симптоматику. Больные предъявляли многочисленные жалобы, основной спектр которых представлен на рис. 1. Также больные всех групп в разные периоды ЧМТ предъявляли различные по интенсивности жалобы на головокружение, потливость, неустойчивость цифр артериального давления, ощущение ползания мурашек в конечностях и др.

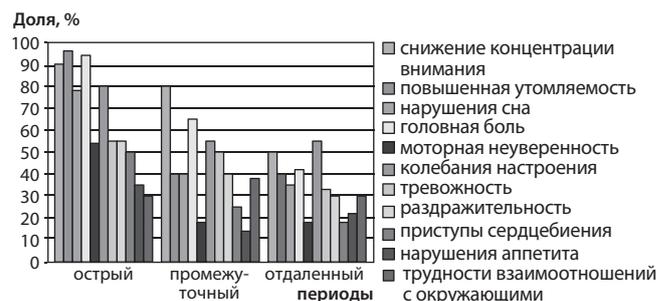


Рис. 1. Основные жалобы больных с ЧМТ

В остром периоде ЧМТ больные всех групп жаловались преимущественно на общую слабость (96,25 %); головную боль (94,38 %); головокружение (92,5 %); шаткость при ходьбе (78,13 %); апатию и нарушения сна, чаще в виде сонливости (76,88 %); ухудшение памяти, внимания (50,63 %); приступы немотивированной тревоги с учащенным сердцебиением, ознобоподобным дрожанием (45,63 %); снижение зрения (36,25 %), слуха (34,38 %); тошноту (35,63 %). В промежуточном периоде ЧМТ количество жалоб у больных значительно уменьшалось. Они предъявляли жалобы на головные боли и на метеозависимость (65 %), нарушение памяти (41,88 %), внимания (38,75 %), сонливость (38,75 %), головную боль и общую слабость (26,25 %). В отдаленном периоде ЧМТ отмечали жалобы преимущественно на нарушения внимания (47,5 %) и памяти (46,25 %), головную боль (41,88 %).

Клиническая картина ЧМТ в преобладающем большинстве случаев характеризовалась полиморфизмом и полисиндромностью, с выделением наиболее выраженных синдромов. В неврологическом статусе полиморфность симптоматики была наиболее выражена в остром периоде. Так, у больных наиболее частые и стойкие симптомы в виде горизонтального нистагма (80,63 %), недостаточности черепно-мозговых нервов глазодвигательной группы (83,1 %), вегетативных нарушений (77,5 %), пирамидной недостаточности (20 %), координаторных нарушений, диссомнических нарушений. В промежуточном периоде ЧМТ представленность и выраженность неврологической симптоматики была значительно меньше. Наиболее выраженными были вегетативные (40,63 %) и координаторные расстройства (18,13 %). В отдаленном периоде ЧМТ отмечали сохранение вегетативных и координаторных расстройств.

Нами отмечено, что наличие стрессового фактора в остром периоде ЧМТ способствовало сглаживанию как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики, что во многом затрудняло диагностику мозговой дисфункции. Объективная неврологическая симптоматика в отдаленные периоды ЧМТ постепенно сглаживалась и на первый план выступали вегетативно-сосудистые и эмоционально-личностные расстройства. По нашему мнению, выявленные неспецифические нарушения являются проявлением дезадаптации в последующие периоды после острой ЧМТ. Они наблюдались у преобладающего числа больных и представляли собой осевой симптомокомплекс: повышенная утомляемость, нарушения сна, снижение кратковременной памяти, ухудшение переключаемости внимания. Также нами подтверждено, что вегетативные сдвиги во всех периодах травмы являются одной из основных причин состояния социальной дезадаптации.

По результатам анализа субъективных и объективных признаков поражения нервной системы были выделены следующие основные синдромы у больных с ЧМТ — астенический синдром разной степени выраженности (45,5 %), синдром вегетативно-сосудистой дистонии (84,8 %), ликворной гипертензии (53,1 %), вестибулярно-атактический (38,6 %), диссомнический синдром (рис. 2).

Астенический синдром являлся наиболее частым проявлением нарушенной функции нервной системы во все периоды ЧМТ. Именно его проявления затрудняют адаптацию больных в своей семье и на производстве. Особенно часто и быстро его симптомы обостряются при отягощении вредными привычками (курение, употребление алкоголя и др.), воздействии незначительных стрессорных факторов, изменяющихся метеоусловий,

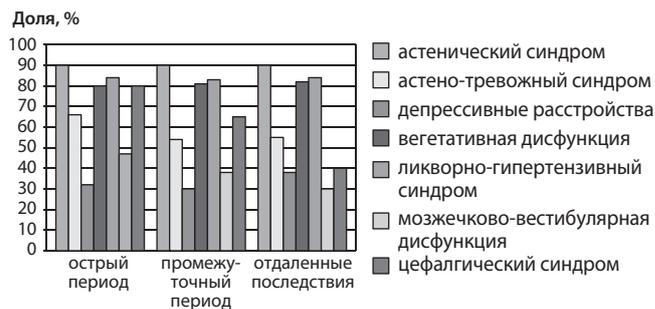


Рис. 2. Основные неврологические синдромы у больных с ЧМТ

что приводит к длительной потере трудоспособности. При этом астенический синдром всегда сочетался с вегетативными симптомами и нарушениями сна. Наиболее часто астенический синдром проявлялся общей слабостью, повышенной утомляемостью, неустойчивостью настроения, в сочетании с раздражительностью и истощаемостью в различных соотношениях. Больные жаловались на рассеянность, забывчивость, невозможность сосредоточиться. В остром периоде ЧМТ низкий фон настроения сочетался с ощущением вялости, утраты удовольствия от жизни. Поведение отличалось пассивностью, безразличием, уменьшалась способность к физическому и умственному напряжению. Для нарушений сна была характерна гиперсомния с невозможностью подняться с кровати, ощущение сонливости в течение дня. В последующие периоды ЧМТ больше на передний план выходили эмоционально-волевые расстройства. Пациентов беспокоила нетерпеливость, несдержанность, утомляемость, головные боли, головокружения, нарушения сна. Была отмечена эмоциональная лабильность в виде плаксивости, несдержанности, раздражительности, особенно чрезмерная чувствительность к обычным внешним раздражителям (шум, яркий свет, стук и т. п.).

Астенические нарушения подтверждались при изучении эмоционально-волевой сферы с использованием диагностических шкал. Эмоционально-волевые нарушения у пациентов ЧМТ были диагностированы в виде снижения положительной модальности и повышения значения негативных эмоций, прежде всего тревожности, как реактивной, так и личностной. Особенно они были высоки в острый период ЧМТ, с постепенной тенденцией к снижению за счет реактивной тревожности, а личностная тревожность была практически одинакова во все периоды ЧМТ. У больных также были отмечены депрессивные переживания легкой и умеренной степени выраженности, что подтверждает изменения показателей шкалы Бека (рис. 3).

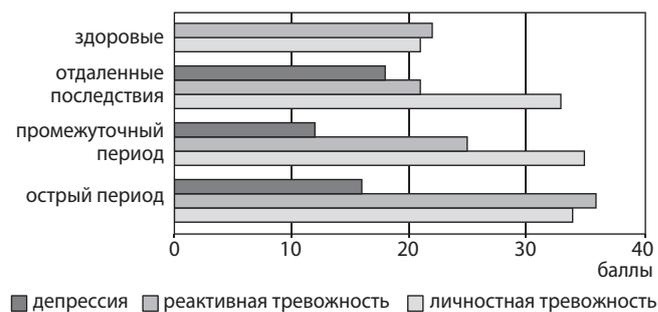


Рис. 3. Показатели уровня тревожности (Шкала Ч. Д. Спилберга, Ю. Л. Ханина) и депрессии (шкала Бека) в разные периоды ЧМТ

Следует отметить, что если в остром периоде ЧМТ депрессивные расстройства имели около 30 % обследованных, причем чаще мягкого уровня, то уровень тревоги был умеренно повышен у 55 % обследованных. Обращало на себя внимание угнетенное состояние пациентов, но выраженные элементы раздражения при общении. Выраженность депрессии несколько снизилась через 3 месяца, по сравнению с острой травмой, а выраженность тревоги уменьшилась незначительно (больше за счет реактивной тревоги). В отдаленном периоде ЧМТ выраженность тревоги также не достигала уровня нормальных значений, а показатели депрессии даже несколько увеличились.

По данным [22], депрессии, связанные с ЧМТ, возникают в различные сроки: иногда — в остром периоде, но чаще — на отдаленных этапах, при явлениях травматической энцефалопатии. В нашем обследовании у пациентов во все периоды отмечено преобладание тревоги над депрессией, особенно значительно — в остром периоде. А в отдаленном периоде преобладали тревожно-депрессивные расстройства, тогда как астено-невротические нарушения значительно уменьшались. Поэтому мы выделили, что структуре астенического синдрома у больных в острый период ЧМТ преобладали так называемый «смешанный» вариант (41 %), а в промежуточный период — тревожно-астенические проявления астенического синдрома (30 %), то в период отдаленных последствий ЧМТ отмечено уменьшение тревожно-астенических проявлений, но преобладание «смешанного» и тревожно-депрессивных проявлений (35 %). По мнению [22, 23], депрессивные симптомы у больных с последствиями ЧМТ чаще всего появляются на фоне различных психотравмирующих ситуаций. В то же время результаты исследований, проведенных [8] у больных с последствиями ЧМТ без явных психотравмирующих факторов в анамнезе (24,9 % от общего числа обследованных), указывают на связь тревожно-депрессивных изменений личности именно с травматическим поражением мозга. При этом нельзя не считаться с тем обстоятельством, что травматическая дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса изменяет эмоциональную реактивность, что в свою очередь способствует повышенной восприимчивости больных с последствиями ЧМТ к влиянию стрессогенных факторов.

При исследовании функции вегетативной нервной системы были выявлены признаки вегетативной дистонии у всех пациентов обеих групп. Проявления вегетативной недостаточности характеризовались неспецифическим и изменчивостью в разные периоды ЧМТ. Выявленные нарушения были представлены головной болью, несистемным головокружением, лабильностью артериального давления, синусовой тахи- либо брадикардией, дистальным, общим или локальным гипергидрозом, покраснением или побледнением кожных покровов и др. Эти симптомы мы интерпретировали как проявления вегетативно-сосудистой дистонии. Нарушения вегетативной регуляции проявлялись недостаточной вегетативной реактивностью и неадекватной вегетативной обеспеченностью деятельности; вегетативные реакции характеризовались лабильностью, их выраженность быстро уменьшалась.

В остром периоде ЧМТ более чем у 75 % пациентов регистрировали нарушения функции вегетативной нервной системы, синкопальные состояния, диссимпатические нарушения, признаки преобладания симпатических влияний вегетативной нервной системы. Вегетативные

расстройства носили преимущественно перманентный характер. Во все остальные периоды ЧМТ отмечали преобладание парасимпатических влияний вегетативной нервной системы у 70 % пациентов, а пароксизмы проявлялись только при повышенной физической и эмоциональной нагрузке. В отдаленном периоде ЧМТ вегетативные нарушения (43,0 %) мы диагностировали как самые стойкие неврологические расстройства. Таким образом, вегетативные нарушения являются неотъемлемой частью астенического синдрома во всех периодах ЧМТ.

Известно, что в остром периоде легкой закрытой ЧМТ отмечается изменение вегетативной регуляции вследствие дисфункции надсегментарных центров вегетативной нервной системы, в связи с частым поражением гипоталамуса, ретикулярной формации мозгового ствола, неспецифических структур лобно- и височно-медиобазальных отделов мозга, то есть различных звеньев лимбической системы, включая и надсегментарные вегетативные структуры. Неоспорим тот факт, что основой когнитивной дисфункции является дисфункция неспецифических систем головного мозга, в том числе гиппокампа. Это создает благоприятный фон для срыва неустойчивой и легко нарушаемой компенсации в разные периоды ЧМТ. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ЧМТ, наиболее часто затрагивают такие сферы психической деятельности, как память, внимание, скорость переработки поступающей информации, а также обеспечиваемые префронтальными отделами больших полушарий мозга управляющие функции (планирование, организация, принятие решений).

Несмотря на отсутствие иногда субъективных жалоб когнитивного характера у больных и отсутствие выявленных когнитивных нарушений при классическом неврологическом обследовании и при проведении короткого психодиагностического тестирования более чем у 90 % обследованных нами пациентов результаты не соответствовали возрастной норме. Когнитивные нарушения выявляют свою устойчивость в разные периоды ЧМТ. Так, в остром периоде ЧМТ они диагностированы нами у 92 % обследованных пациентов, в ранний восстановительный период — у 88 % и в период отдаленных последствий ЧМТ — у 30 %. Это свидетельствует о стойкости когнитивных нарушений, несмотря на клинические признаки улучшения состояния пациентов. При оценке когнитивных функций сразу обращало внимание то, что сами пациенты, особенно в остром периоде ЧМТ, активные жалобы в этой сфере не предъявляли (за исключением амнестических расстройств ретро- и антероградного характера по отношению к моменту получения травмы). Однако, при объективной оценке когнитивной сферы с помощью нейропсихологических тестов легкие когнитивные нарушения были диагностированы у 50 %, умеренные — у 33,75 % пациентов, в ранний восстановительный период ЧМТ уменьшилась доля умеренных нарушений до 28 % и увеличилась легких — до 60 %. Тяжелую степень когнитивных нарушений (деменции), ни у кого из пациентов не обнаружили.

Общий показатель по «Краткой шкале оценки психического статуса» (MMSE) у пациентов 1-й и 2-й групп не отличался, составляя (из 30 возможных): в остром периоде ЧМТ — $25,66 \pm 0,7$ балла, в раннем восстановительном — $25,7 \pm 0,29$ балла, отдаленном — $24,7 \pm 0,9$ балла, что свидетельствовало о наличии когнитивной дисфункции в виде преддеменции (легкие и умеренные когнитивные нарушения) во всех периодах ЧМТ.

Показатели шкалы МоСА также указывали на снижение когнитивных функций у 62,7 % пациентов. Так, в остром периоде ЧМТ суммарный балл составлял $22,5 \pm 0,3$, в раннем восстановительном периоде — $24,3 \pm 0,4$ балла, в период отдаленных последствий — $25,8 \pm 0,2$ балла. Контрольные показатели составили $29,8 \pm 0,2$ балла. Наибольшее количество ошибок больные совершали при определении категориального сходства между предметами, в отсроченном воспроизведении, в субтесте на внимание.

Изменения когнитивных функций мозга у обследованных больных во всех группах подтверждали результаты таблиц Шульте. Они заключались в снижении уровня активного внимания и ухудшении возможности его переключения. У обследованных наблюдали снижение концентрации внимания, которое сочеталось с повышенной его истощаемостью, нарушением концентрации и переключения. Проявления истощения внимания в остром периоде ЧМТ наблюдали у всех обследованных. При проведении теста на концентрацию внимания больше всего был снижен темп выполнения задания (у 60 % больных). При этом снижение концентрации внимания отмечали у 33,13 % больных. Возможно, именно сложность сконцентрироваться вызвала значительное снижение работоспособности в остром периоде. В промежуточном периоде ЧМТ отмечено уменьшение количества больных с низким показателем темпа выполнения задания практически наполовину ($28,13$ % больных), а количество пациентов с расстройствами концентрации внимания уменьшилась до $20,63$ %. В отдаленном периоде ЧМТ низкий показатель темпа выполнения задания выявлен всего у $11,25$ % пациентов, а низкую концентрацию внимания отмечали у $7,5$ % больных. Среднее время выполнения задания по таблицам Шульте (эффективность работы) составило $46,52 \pm 21,42$ секунд. Эти результаты свидетельствуют о том, что у обследованных пациентов происходит увеличение времени, по сравнению с нормативными значениями, необходимого на выполнение задания по таблицам Шульте. Темп выполнения задач по таблицам был неравномерным: «Кривая трудоспособности» отличалась невысоким исходным уровнем ($41,43 \pm 19,87$ с — время, затраченное на первую таблицу) с постепенным и неуклонным ухудшением показателей, без заметных колебаний в сторону улучшения ($44,28 \pm 21,14$ с — время, затраченное на вторую таблицу; $47,96 \pm 19,68$ с — время, затраченное на третью таблицу; $49,62 \pm 21,76$ с — время, затраченное на четвертую таблицу; $48,14 \pm 0,73$ с — время, затраченное на пятую таблицу). Также 35 (38,0 %) обследованных пациентов допускали в работе с таблицами различные ошибки. Неравномерный темп работы и увеличение количества ошибок с каждой последующей таблицей свидетельствует о повышенной истощаемости внимания у больных, перенесших ЧМТ.

Нарушения памяти во всех периодах ЧМТ носили преимущественно динамический характер. Отмечали снижение работоспособности и увеличение количества ошибок к концу выполнения пробы запоминания 10 слов по методике, предложенной А. Р. Лурия. Выявлено значительное ухудшение показателей зрительной и слуховой памяти, особенно в воспроизведении заученного материала, при этом отсутствовали нарушения в механизмах запоминания. Также отмечали высокую степень отвлекаемости и низкий уровень внимания. Не выявили достоверных различий в тесте 10 слов при непосредственном воспроизведении

с подсказкой, в то время как различия показателей непосредственного воспроизведения без подсказки и отсроченного воспроизведения оказались достоверными, что свидетельствует о нарушении по всем показателям вербальной памяти. В остром периоде легкой ЧМТ объем непосредственной вербальной памяти составил $4,91 \pm 0,42$ слова, объем долговременной памяти — $6,97 \pm 0,44$ слова; в промежуточном периоде объем запоминания после первого зачитывания составил $5,63 \pm 0,41$ слова, объем долговременной памяти составлял $8,38 \pm 0,42$ слова; в отдаленном периоде непосредственно средняя память составляла $5,45 \pm 0,42$ слова; объем долгосрочной памяти — $8,36 \pm 0,45$ слова. Объем кратковременной и отсроченной памяти в контрольной группе составил соответственно $5,74 \pm 0,45$ слова и $8,58 \pm 0,73$ слова.

Снижение продуктивности произвольного и отсроченного запоминания вербального материала по сравнению с контрольными данными свидетельствовало о наличии у обследованных расстройств как кратковременной, так и долговременной памяти, что коррелировало с жалобами больных. Такой характер мнестических расстройств свидетельствует о нарушении процессов нейродинамики когнитивных процессов как ведущего механизма выявленных отклонений высших мозговых функций.

Наши исследования подтверждают представление о том, что при ЧМТ особенно ранимыми являются срединно-стволовые структуры головного мозга, играющие ведущую роль в обеспечении адаптационных процессов человеческого организма. Клинически дисфункция неспецифических систем мозга проявляется дезинтеграционным психовегетосоматическим синдромом. В отдаленном периоде ЧМТ органическая неврологическая симптоматика постепенно сглаживается, и на первый план выступают вегетативные и психопатологические расстройства. Именно они являются основной причиной, ведущей к клинической и социально-трудовой дезадаптации. При этом нельзя не считаться с тем обстоятельством, что травматическая дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса изменяет эмоциональную реактивность, что в свою очередь способствует повышенной восприимчивости больных с последствиями черепно-мозговой травмы к влиянию стрессогенных факторов.

Об особенностях нейродинамических нарушений, которые выступают одним из важных факторов возникновения посттравматического астенического синдрома и его вариантов, свидетельствовали результаты ЭЭГ-исследования. Изменения биоэлектрической активности головного мозга наиболее выражены были в остром периоде, но и сохранялись в промежуточном периоде и в дальнейшем. Наиболее частыми ЭЭГ-признаками были диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга и снижение общего уровня биоэлектрической активности. Превалировала низкоамплитудная медленноволновая активность в лобно-височных и центральных отведениях. Признаки сниженной реактивности и умеренная лабильность корковых процессов, признаки дисфункции срединно-стволовых и подкорковых структур мезодиэнцефального уровня в виде пароксизмальной активности или ирритативных изменений зарегистрированы у 53 % пациентов (рис. 4). Больше 60 % пациентов имели в подтверждение этому признаки вегетативно-сосудистой дистонии.

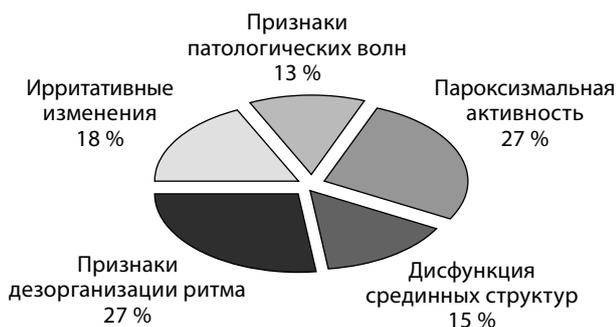


Рис. 4. Змінення біоелектричної активності головного мозку при ЧМТ

Існуючі в даний час дані дозволяють розглядати варіант прогресуючого посттравматичного когнітивного дефіциту як проявлення виникаючої після ЧМТ полісинаптичної недостаточності [24]. Подібні порушення можуть сприяти появі різноманітної клінічної симптоматики [25].

При виборі засобів фармакологічної терапії необхідно виходити з розуміння механізмів дії препаратів та можливості їх впливу на різні ланки патогенезу захворювання. Як правило, це препарати, що мають нейрорегуляторні, антиоксидантні, вазоактивні, нейротрофічні та інші властивості і здатні надавати нейропротекторну дію. Зокрема, основними цілями нейропротекції визначають: 1) глутаматну ексцитотоксичність; 2) вплив хвиль перифокальної деполаризації; 3) запалення (реперфузійне пошкодження); 4) програмувану смерть клітин (як варіант апоптозу) [26, 27].

Клініко-експериментальні дані свідчать про те, що на процеси пластичності можна впливати за допомогою ноотропних засобів — вироблених пірролідону, позитивний ефект яких на вищі психічні функції був вперше продемонстрований в 80-х роках минулого століття за допомогою першого з лікарських засобів цього класу — пірацетаму, що дозволило широко застосовувати їх в клінічній практиці. ВОЗ розглядає ноотропи як групу лікарських засобів, здатних надавати позитивний вплив на навчання, пам'ять, умовну діяльність, а також підвищувати стійкість організму до зовнішніх агресивних впливів. Реалізація ноотропних функцій для покращення нейромедіаторних та метаболічних процесів здійснюється завдяки підвищенню енергетичного потенціалу клітин головного мозку, активації пластичних процесів в центральній нервовій системі, покращенню якості нейромедіаторних процесів, посиленню синаптичної передачі, нормалізації мозкового кровообігу, оптимізації мембраностабілізуючого впливу [28, 29].

Наше увагу привлек ноотропний препарат нового покоління — N-карбаомілметил-4-феніл-2-пірролідон, випускається АО «Олайнфарм» (Латвія) під торговим назвою Ентроп®. На відміну від пірацетаму, Ентроп® має фенільний радикал, який визначає суттєві відмінності в спектрах фармакологічної активності цих препаратів. Важливою терапевтичною особливістю є суттєвими перевагами Ентропа® перед пірацетамом та іншими ноотропами є комбінація ноотропного та психотропного ефектів.

Нейробиохімічні механізми реалізації ефектів Ентропа® визначаються, зокрема, стимуляцією метаболічних, біоенергетичних та пластичних процесів в головному мозку, зокрема, посиленням синтезу білка та фосfolіпідів, підвищенням швидкості обороту інформаційних молекул, полімодальним впливом на широкий діапазон синаптичних систем — холінергічну, адренергічну, дофамінергічну, глутаматергічну та, зокрема, ГАМКергічну. Ентроп® надає пряму активізуючу дію на інтегративну діяльність головного мозку; сприяє консолідації пам'яті; покращує концентрацію уваги та умовну діяльність; полегшує процес навчання; підвищує стійкість тканин мозку до гіпоксії та токсичним впливам; має протисудорожну дію та анксиолітичний ефект; регулює процеси активації та гальмування ЦНС; покращує настрій.

Позитивні результати терапії відзначені в суб'єктивній оцінці пацієнтами свого стану, що зокрема відобразилося на динаміці скарг (рис. 5). Найбільш вираженими ці зміни були у хворих, що приймали в курсі терапії препарат Ентроп® (1-я група).

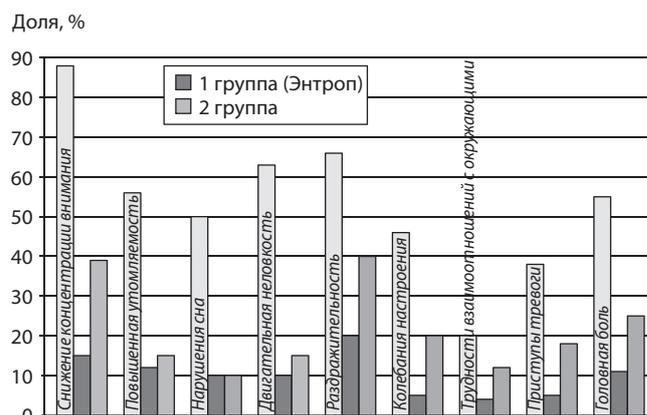


Рис. 5. Динаміка скарг хворих після лікування

Незважаючи на стійкість вегетативних порушень, з включенням в терапію препарату Ентроп® відзначена більш виражена позитивна динаміка в стабілізації діяльності вегетативної нервової системи (згідно суб'єктивним відчуттям та об'єктивним даним) у 50% хворих 1-ї групи в кінці курсу, тоді як у 2-ї групі ці зміни відзначили лише у 32% хворих. Найбільш стійкими були зміни у хворих в віддаленому періоді ЧМТ в обох групах.

Аналіз когнітивних функцій при лікуванні показав, що у пацієнтів групи, що приймали Ентроп®, було місце статистично більш значиме покращення всіх показників когнітивної сфери (пам'яті, уваги, орієнтації, арифметичних функцій), ніж у пацієнтів 2-ї групи. У хворих, що приймали Ентроп®, загальний показник когнітивної продуктивності (за шкалою MMSE після лікування) збільшився за всі періоди ЧМТ на 4 бали та склав в середньому $27,65 \pm 1,1$ бала (відсутність когнітивних порушень або легкі когнітивні порушення), а у хворих 2-ї групи — на 2 бала та склав $24,1 \pm 0,9$ бала (предметні когнітивні порушення) (рис. 6).

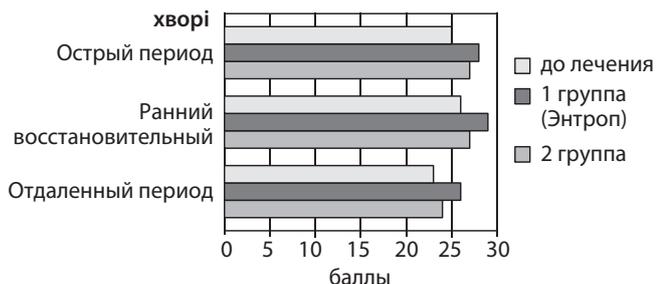


Рис. 6. Изменения когнитивной производительности по шкале MMSE после лечения

Показатели MoCA также указывали на улучшение когнитивных функций у 2/3 пациентов, у которых были обнаружены такие нарушения. Но только у пациентов 1-й группы в промежуточном периоде ЧМТ показатели были достоверными в сравнении с контрольной группой. В остальных группах и периодах ЧМТ отмечали только положительную тенденцию в восстановлении когнитивных функций, при этом наиболее выраженную в группе пациентов, принимавших Энтроп®.

Таким образом, после окончания курса терапии динамика показателей продуктивности когнитивных функций у больных, получавших Энтроп®, превышала таковую у пациентов, получавших стандартную терапию.

На фоне лечения Энтропом® отмечали более выраженный положительный эффект в коррекции нарушений эмоционально-волевой сферы, часто в виде полной регрессии тревожного компонента (по шкале уровня тревожности Ч. Д. Спилберга, Ю. Л. Ханина) у больных как в промежуточном периоде, так и в периоде отдаленных последствий ЧМТ, и положительной динамики в остром периоде. Тогда как уровень тревожности при лечении традиционными ноотропами снижался гораздо меньше и так и не достигал показателей низкой тревожности (рис. 7).

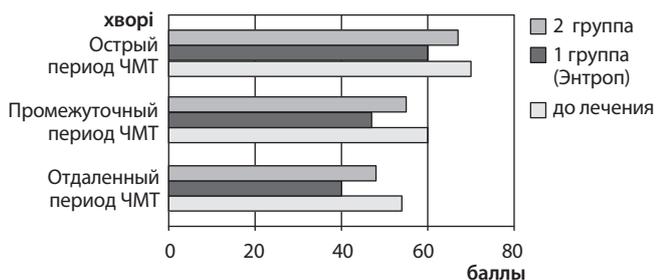


Рис. 7. Динамика уровня тревожности у больных с ЧМТ на фоне терапии

На фоне приема Энтропа® у больных отмечали редукцию аффективных нарушений (значительное повышение фона настроения и уменьшение его колебаний, приближение его к ровному, нормализация сна, нормализация аппетита), что объективизировалось изменением показателей шкалы Бека и соответствовало данным субъективных самоотчетов (рис. 8). Во 2-й группе показатели оставались на уровне статистической тенденции.

Больные, получавшие Энтроп®, отмечали о желании к восстановлению утраченных социальных связей, на что не указывали больные 2-й группы. Несмотря на это, у всех пациентов оставались признаки легкой или умеренной

депрессии, что по-видимому, потребует назначения антидепрессантных препаратов. На фоне проведенного лечения нами также выявлена более выраженная положительная динамика показателей, характеризующих ориентировку во времени, способность к счету, качество концентрации внимания и кратковременную память в группе пациентов, принимавших Энтроп®.

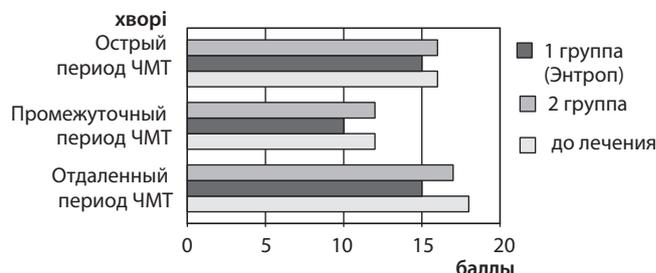


Рис. 8. Динамика показателей шкалы Бека на фоне терапии

В процессе терапии у больных всех групп наблюдали положительную динамику спектра ЭЭГ и реактивности на функциональные пробы. У пациентов 1-й группы удалось обнаружить более выраженное улучшение частотно-амплитудной характеристики и реактивности ЭЭГ.

По результатам проведенного исследования установлено, что Энтроп® при назначении больным с ЧМТ в различные ее периоды имеет более выраженный терапевтический эффект в сравнении с традиционными ноотропами. Даже сравнительно непродолжительный курс лечения (30 дней) существенно нормализует субъективные проявления заболевания, вызывает регресс астенического синдрома, оказывает выраженное положительное влияние на мнестическую и эмоциональную сферы, социальную адаптацию. Таким образом, препарат Энтроп® является эффективным средством для лечения больных с ЧМТ легкой и средней степени тяжести во все периоды. Препарат хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных эффектов при 30-дневном назначении по 100 мг (1 таблетке) два раза в день. Однако стойкость когнитивных нарушений и нарушений функции вегетативной нервной системы, достоверные изменения которых наступают только через 2 месяца от начала приема препарата Энтроп®, требует его курсового применения не менее 2 месяцев.

В связи с тем, что острый период легкой ЧМТ может являться основой для формирования травматической энцефалопатии с формированием ведущих неврологических синдромов (астенический, вегетативный, когнитивных расстройств), то после выписки из стационара необходимо динамическое наблюдение у невропатолога данной категории пострадавших с последующим курсовым приемом препарата Энтроп®. Раннее начало терапии когнитивных расстройств на стадии преддементных нарушений позволяет замедлить прогрессирование заболевания и отсрочить появление выраженного когнитивного дефицита.

Список литературы

1. Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы / Педаченко Е. Г., Семисалов С. Я., Ельский В. Н., Кардаш А. М. Донецк : Апекс, 2002. — 156 с.
2. Квасницький М. В. Діагностика та надання першої медичної допомоги при черепно-мозковій травмі // Медицина неотложных состояний. 2013. № 3 (50).

3. Педаченко Є. Г. Черепно-мозгова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги, стандарти діагностики та лікування / Острые и неотложные состояния в практике врача. 2010. № 1 (20). С. 5—8.

4. Шлапак І. П., Бурчинський В. Г., Пилипенко М. М. Епідеміологічне дослідження смертності від ЧМТ в Україні // Український нейрохірургічний журнал. 2005. № 3. С. 14—16.

5. Порівняльна оцінка частоти виявлення черепно-мозгової травми у великих містах України / М. Є. Поліщук, О. В. Марков, Ю. О. Гайдаєв [та ін.] // Там само. 2002. № 4. С. 44—48.

6. Марков О. В. Хірургічна тактика при травматичних ушкодженнях кісток черепа : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.05 — Нейрохірургія / О. В. Марков ; НМАПО. Київ, 2007. 20 с.

7. Черепно-мозгова травма / Бойко А. В., Костенко Е. В., Батышева Т. Т., Зайцев К. А. // Consillium Medicum. 2007. Т. 9, № 8. С. 5—10.

8. Осетров А. С. Клинические и психофизиологические характеристики последствий черепно-мозговой травмы : автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук. — Москва, 1989. 39 с.

9. Рахова Р. К., Раковлев Н. А. Клинико-психовегетативные и метаболические нарушения у больных с последствиями легкой черепно-мозговой травмы // Нейроиммунология. 2003. Т. 1, № 2. С. 124—125.

10. Визилю Т. Л., Власова И. В. Клинико-неврологическая характеристика больных травматической энцефалопатией // Политравма. 2006. № 1. С. 68—72.

11. Traumatic injury to the immature brain results in progressive neuronal loss, hyperactivity and delayed cognitive impairments / Pulella R., Raber J., Pfankuch T. [et al.] // Dev. Neurosci. 2006. Vol. 28. P. 396—409.

12. Захаров В. В., Дроздова Е. А. Когнитивные нарушения у больных с черепно-мозговой травмой // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. Т(4). С. 88—93.

13. Дроздова Е. А., Захаров В. В. Когнитивные функции в остром периоде сотрясения головного мозга // Неврологический журнал. 2012. № 9 (2). С. 15—20.

14. Дроздова Е. А., Захаров В. В. Сравнительная оценка когнитивных нарушений в остром периоде черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести // Там же. 2012. № 17 (6). С. 12—8.

15. Литвинов Т. Р. Сравнительная характеристика неврологических и психологических показателей при черепно-мозговой травме : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук. Казань, 2009. 138 с.

16. The Westmead Head Injury Project. Physical and social outcomes following severe head injury / Fearnside M. R., Cook R. J., McDougall P., Lewis W. A. // Br J Neurosurg. 1993; 7 (6): 643—50.

17. Gonser A. Prognosis, long-term sequelae and occupational reintegration 2—4 years after severe craniocerebral trauma // Nervenarzt. 1992; 63 (7): 426—33.

18. Navratil O., Smrka M., Hanak P. The outcome, working ability and psychic changes after traumatic brain injury // Bratisl Lek Listy. 2006; 107(4): 110—2.

19. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства : руководство для врачей. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

20. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубев В. Л.,

Дюкова Г. М. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. 208 с. : ил.

21. Чутко Л. С. Тревожные расстройства в общеврачебной практике : руководство для врачей / под ред. Л. С. Чутко. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2010. 192 с.

22. Смулевич А. Б. Соматогении. Пограничная психическая патология в общемедицинской практике. Москва : Изд. дом «Русский врач», 2000. С. 102—103.

23. Пашковский В. М., Жуковский А. О. Диагностика и лечение легкой черепно-мозговой травмы : методические рекомендации. Черновцы : изд-во Буковинской государственной медицинской академии, 2004. 13 с.

24. Norris C. M., Scheff S. Recovery of afferent function and synaptic strength in hippocampal CA1 following traumatic brain injury // J. Neurotrauma. 2009. Vol. 26, № 12. P. 2269—2278.

25. Ghajar J. Traumatic brain injury // Lancet. 2000. Vol. 356, № 9233. P. 923—929.

26. Макаров А. Ю. Последствия черепно-мозговой травмы и их классификация // Неврологический журнал 2001. № 2. С. 38—41.

27. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M. A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view // Trends Neurosci. 1999. Vol. 22, № 9. P. 391—397.

28. Лесиовская Е. Е., Марченко Н. В., Пивоварова А. С. Сравнительная характеристика лекарственных средств, стимулирующих ЦНС. Ноотропные препараты [Электронный ресурс] // «ФАРМиндекс. Практик» : журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. 2003. Вып. 4. С. 20—53. URL : <http://www.pharmindex.ru>.

29. Щекина Е. Г. Особенности ноотропной терапии // Химия и химии. 2009. № 2. С. 47—57.

Надійшла до редакції 18.10.2016 р.

ГРИГОРОВА Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедры неврологии № 1 Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ), г. Харьков, Украина; e-mail: grygorova_i@ukr.net

ТЕСЛЕНКО Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии № 1 ХНМУ, г. Харьков, Украина; e-mail: oteslen@gmail.com

НОВАК Алина Сергеевна, заочный аспирант кафедры неврологии № 1 ХНМУ, г. Харьков, Украина

ТИХОНОВА Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии № 1 ХНМУ, г. Харьков, Украина

GRYGOROVA Iryna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neurology № 1 of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: grygorova_i@ukr.net

TESLENKO Olga, MD, PhD, Associate Professor of Department of Neurology № 1 of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oteslen@gmail.com

NOVAK Alina, Postgraduate Student of Department of Neurology № 1 of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

TYKHONOVA Liudmyla, MD, PhD, Associate Professor of Department of Neurology № 1 of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine