

# ПРИМЕНЕНИЕ ХОЛИНА альфосцерата с целью профилактики и коррекции когнитивных нарушений при боевой травме

А. А. Криштафор,  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днепр

**К**ритические состояния, даже не ассоциированные с внутричерепной патологией, часто являются причиной развития нарушений функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [11]. Степень выраженности этих нарушений может варьировать от легкого когнитивного снижения до делирия или комы. Наиболее частым проявлением нарушения работы ЦНС при критических состояниях является когнитивная дисфункция [5]. Травма, в том числе и боевая, вызывая критическое состояние, также может сопровождаться когнитивной дисфункцией. С целью профилактики и уменьшения выраженности когнитивных дисфункций, ассоциированных с критическими состояниями, применяются препараты различных фармакологических групп: от пептидэргических препаратов (церебролизин и актовегин) и ноотропов (пирацетам и ему подобные) до ингибиторов ацетилхолинэстеразы (например, галантамин) и блокаторов постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату (мемантин) [3]. Одной из эффективных групп в плане коррекции когнитивных нарушений различной выраженности оказались мембраностабилизаторы, содержащие холин: цитиколин натрия и холина альфосцерат [2, 7, 9]. В то время, как исследования эффективности этих препаратов при послеоперационных когнитивных дисфункциях проводятся уже не первое десятилетие, эффективность их при критических состояниях, вызванных боевой травмой, всё ещё недостаточно изучена.

Цель исследования: определить эффективность глиатилина как препарата, уменьшающего выраженность когнитивных нарушений, вызванных боевой травмой.

## Материалы и методы исследования

В открытом рандомизированном исследовании обследовано 44 больных, получивших ранения в результате боевых действий в зоне АТО. Критерии включения в исследование: наличие сочетанной травмы (тяжесть по шкале ISS < 50 ед.), сознание на момент поступления не ниже 13 баллов по шкале ком Глазго; время с момента получения травмы до

поступления в клинику не более 2-х суток; наличие информированного согласия больного на участие в исследовании. Критерии невключения/исключения: наличие внутричерепных повреждений (ушиб головного мозга, внутричерепное кровоизлияние); перенесённые в прошлом нарушения мозгового кровообращения или тяжелая черепно-мозговая травма; тяжесть травмы по шкале ISS > 50 баллов и высокая вероятность летального исхода, связанного с травмой (поражение больше 5 баллов в 2-х и более зонах по шкале ISS).

Случайным образом больные были разделены на две группы: основную, 24 больных которой получали общепринятую интенсивную терапию травматической болезни, дополненную глиатилином, и контрольную, 20 больных которой получали только общепринятую интенсивную терапию. Рандомизация проводилась с помощью генератора случайных чисел в табличном процессоре пакета LibreOffice.org. Пациенты с чётными числами распределялись в основную группу, с нечётными — контрольную.

Тяжесть полученной травмы оценивалась по шкале ISS, тяжесть состояния при поступлении — по шкалам SAPS II и EmTraS. Выраженность угнетения когнитивных функций оценивалась с помощью шкалы MMSE после предварительной оценки уровня седации-возбуждения по шкале RASS. Состояние когнитивных функций до момента получения травмы оценивалось ретроспективно на вторые сутки после травмы с помощью опросника CFQ [1]. Этот же опросник использовался для телефонного опроса через три месяца после травмы.

Для выявления стрессовой реакции использовались шкалы оценки влияния травматического события IES-R [8]. Выраженность реакции на травматическое событие оценивалось при переводе из отделения интенсивной терапии и через три месяца после травмы. С учётом данных Н. В. Тарабриной [12], нами для оценки результатов опроса с помощью этой шкалы была использована условная градация пациентов по степени выраженности посттравматических стрессовых симптомов:

клінічні дослідження

- 0–15 баллов — минимальная реакция на стресс;
- 16–30 баллов — низкая интенсивность реакции на стресс;
- 31–45 баллов — умеренное психологическое напряжение;
- 46–60 баллов — выраженное психологическое напряжение;

- 60 и выше — посттравматическое стрессовое расстройство [6].

Исследование состояния когнитивных функций проводилось на четырех этапах:

- 1) через сутки после поступления в отделение интенсивной терапии политравмы;

**Таблица 1. Тяжесть перенесенной травмы и состояния при поступлении у больных исследуемых групп**

Группа	Шкала ISS	Шкала EmTraS	Шкала SAPS II
Контрольная	25,25 + 4,45	3,13 + 0,73	15,75 + 2,80
Основная	29,63 + 5,06	2,08 + 0,46	13,50 + 2,66

**Таблица 2. Состояние когнитивных функций, предшествовавшее травме**

Группы	Субтесты опросника ОРО			Итоговый балл
	«Забычивость», балл	«Отвлекаемость», балл	«Ложное срабатывание», балл	
Контрольная (n = 20)	7,85 + 0,16	7,95 + 0,10	7,95 + 0,10	23,75 + 0,24 (98,96%)
Основная (n = 24)	7,75 + 0,18	7,96 + 0,08	7,96 + 0,08	23,67 + 0,23 (98,61%)

Примечание. В скобках указано значение относительно нормы.

- 2) при переводе из отделения интенсивной терапии в травматологическое отделение;
- 3) перед выпиской;
- 4) через три месяца после травмы.

Холина альфосцерат в виде препарата глиатилин вводился по следующей схеме: внутримышечное введение по 1 г 1 раз в сутки в течение времени пребывания в отделении интенсивной терапии с переходом на прием внутрь по 400 мг (1 капсула) 2 раза в сутки суммарно до 10 дней.

Полученные данные обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики с использованием табличного процессора программного комплекса LibreOffice.org (версия 5.4.4.2) и статистического онлайн-калькулятора Mann-Whitney U Test Calculator (<http://www.socscistatistics.com/tests/mannwhitney>).

**Результаты исследования и их обсуждение**

По среднему возрасту группы статистически не различались (30,6 ± 3,5 года в основной группе и 31,6 ± 3,0 года в контрольной). Также группы были сопоставимы по тяжести травмы и по тяжести исходного соматического состояния (табл. 1).

Исследование уровня когнитивных функций, предшествовавшего травме, не выявило значимых отклонений ни в одной из обследованных групп. Отмеченные незначительные снижения касались преимущественно памяти и статистически не различались между группами (табл. 2).

Динамика состояния когнитивных функций отражена в таблице 3. Для сопоставимости с результатами опросника CFQ результаты шкалы MMSE дополнительно были переведены в относительные величины, соответствующие проценту от максимально возможных.

На всех этапах показатели основной группы были несколько выше, чем в контрольной, однако статистически эта разница в течение всего периода госпитализации была не

достоверна. Спустя три месяца после перенесенного ранения выраженность нарушения когнитивных функций в контрольной группе увеличилась (86,3 % от нормы против 88,5 % на момент выписки), в то время как в основной оставалась практически на том же уровне (92,9 % против 92,5 % на момент выписки), и разница между группами на этом этапе была статистически достоверна со значением p = 0,002.

Выраженность психологической реакции на травму и на стресс, который сопровождал травму и лечебный процесс, на этапе нахождения в отделении интенсивной терапии была низкой в обеих группах (табл. 4).

Спустя три месяца реакция на стресс в обеих группах усилилась, при этом в контрольной группе в большей степени это касалось субшкал «избегание» и «физиологическая возбудимость», в то время как в основной повышение показателей отмечалось во всех трёх шкалах (табл. 5).

Несмотря на повышение выраженности реакции на стресс в обеих группах её уровень оценивался как низкий.

Исходный уровень когнитивных функций в обеих группах был в пределах возрастной нормы, что позволяет возникшие в результате травмы отклонения ассоциировать именно с травматическим событием, с обусловленной им тяжестью соматического состояния и с течением посттравматического периода.

В результате травмы у пострадавших наблюдается снижение когнитивных функций относительно их исходного состояния свыше 10 %, что соответствует пороговому уровню диагностики когнитивной дисфункции. Динамика восстановления когнитивных функций в основной группе может быть обусловлена действием глиатилина, который оказывает положительное влияние на функциональное состояние мембранных структур клеток, улучшает цитоскелет нейронов и увеличивает массу нейрональных органелл, одновременно с этим улучшая межнейронную передачу за счёт повышения возможности синтеза ацетилхолина [9, 10].

Таблица 3. Состояние когнитивных функций при использовании шкалы MMSE

Группы	2-е сутки	Перевод из ОИТП	Выписка
Контрольная (n = 20)	25,85 + 1,27 (86,2 + 4,2%)	26,30 + 1,02 (87,7 + 3,4%)	26,55 + 0,92 (88,5 + 3,1%)
Основная (n = 24)	26,17 + 1,20 (87,2 + 4,0%)	27,42 + 0,65 (91,4 + 2,2%)	27,75 + 0,57 (92,5 + 1,1%)

Примечание. Средние значения с доверительными интервалами даны в баллах, в скобках — относительно максимального значения нормы.

Таблица 4. Выраженность посттравматических стрессовых симптомов при переводе из отделения интенсивной терапии

Группы	Субшкала «вторжение»	Субшкала «избегание»	Субшкала «физиологическая возбудимость»	Суммарное значение
Контрольная (n = 20)	5,25 + 0,62	5,55 + 0,67	4,60 + 0,56	15,40 + 1,46
Основная (n = 24)	5,17 + 0,35	5,46 + 0,26	4,88 + 0,32	15,50 + 0,50

Примечание. Разница между группами недостоверна (p > 0,05).

Таблица 5. Выраженность посттравматических стрессовых симптомов через три месяца после травмы

Группы	Субшкала «вторжение»	Субшкала «избегание»	Субшкала «физиологическая возбудимость»	Суммарное значение
Контрольная	6,40 + 0,41 (+ 21,9%)	7,00 + 0,68 (+ 26,1%)	6,50 + 0,69 (+ 41,3%)	19,90 + 1,49 (+ 29,2%)
Основная	6,04 + 0,19 (+ 16,8%)	6,46 + 0,31 (+ 18,3%)	5,79 + 0,37 (+ 18,6%)	18,29 + 0,48 (+ 18,0%)

Примечание. Разница между группами недостоверна (p > 0,05); в скобках показано изменение относительно предыдущего этапа.

Положительное влияние глиатилина на состояние клеток центральной нервной системы и межнейронную передачу способствовало также уменьшению выраженности посттравматических стрессовых нарушений. Подобный эффект глиатилина описан в работе Е. В. Костенко с соавторами у больных с посттравматической энцефалопатией [4].

### Выводы

1. Боевая травма вызывает снижение когнитивных функций, которое может достигать уровня выраженных когнитивных дисфункций и сохраняться в течение как минимум трех месяцев.

2. Применение холина альфосцерата (глиатилина) в остром периоде травмы позволяет снизить отрицательное влияние критического состояния на когнитивные функции, что может быть связано с его способностью положительно влиять на свойства мембран клеток нервной системы и межнейронную передачу.

3. Положительное влияние быстрого восстановления когнитивных функций на выраженность реакции на стресс, связанный с травмой, позволяет считать сохранение когнитивных функций одной из важных задач интенсивной терапии раннего посттравматического периода.

Для получения более выраженного эффекта от применения глиатилина при когнитивных дисфункциях, обусловленных боевой травмой, необходимо разработать оптимальную схему назначения этого препарата, для чего нужно будет провести дополнительные сравнительные исследования.

### Литература

1. Volkov A.O., Klygunenko E.N., Vetoshka I.A. Kak otsenit' kognitivnyye funktsii pored kesarevym secheniem? 2014. Vol. 3. Dostupno: [https:// science-education.ru/ru/article/view?id=13474](https://science-education.ru/ru/article/view?id=13474).

2. Golohvastov S.Yu., Tsygan N.V. Mnogotsentrovoye (pilotnoe) issledovaniye effektivnosti gliatilina pri ostrom ishemicheskom insulte. Klinicheskoye nevrologiya. 2010. Vol. 4, № 1. P. 20–7.

3. Zaharov V.V., Yahno N.N. Kognitivnyye rasstroystva v pozhilom i starcheskom vozraste: Metodicheskoye posobie dlya vrachey. M., 2005. 71 p. Dostupno: [http://www.moscowuniversityclub.ru/article/files/13498\\_63020093.pdf](http://www.moscowuniversityclub.ru/article/files/13498_63020093.pdf).

4. Kostenko E.V., Petrova L.V., Ganzhula P.A., Ismailov A.M., Lisenker L.N., Otcheskaya O.V. Kompleksnaya reabilitatsiya patsientov s posttravmaticheskoy entsefalopatiey s primeneniem Tserepro v ambulatornykh usloviyakh. Lechebnoye delo. 2013. Vol. 2. Dostupno: <http://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-reabilitatsiyapatsientov-s-posttravmaticheskoy-entsefalopatiey-s-primeneniemtserepro-v-ambula-tornykh-usloviyakh>.

5. Krishtafor A.A. Kognitivnyye narusheniya, obuslovlennyye kriticheskimi sostoyaniyami, kak proyavlenie tserebralnoy nedostatochnosti. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2015. Vol. 2, № 65. Dostupno: <http://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnyye-narusheniya-obuslovlennyye-kriticheskimi-sostoyaniyami-kak-proyavlenie-tserebralnoy-nedostatochnosti>.

6. Krishtafor A.A., Usenko L.V., Tyutyunnik A.G. et al. Effektivnost primeniya reamberina s tselyu korraktsii kognitivnykh funktsiy v ostrom periode politravmy. Ukrainskiy zhurnal meditsini, biologii ta sportu. 2017. Vol. 4, № 6. P. 76–81. DOI: 10/26693/jmbs02.04.075.

7. Lesnoy I.L., Belka K.Yu., Klimchuk L.V. et al. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya u zhenshin srednego vozrasta: intsidentnost i metody profilaktiki. Novosti meditsiny i farmatsii. 2013. 474 p. Dostupno: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37274>.

8. Melnitskaya T.B., Havyilo A.V., Belyih T.V. Shkala otsenki vliyaniya travmaticheskogo sobytiya (IES-R) primenitelno k radiatsionnomu faktoru [Internet]. Psihologicheskie issledovaniya: elektronnyy nauchnyy zhurnal. 2011. Vol. 5, № 19. Dostupno: <http://psystudy.ru/index.php/num/2011n5-19/546-melnitskaya-et-al-19.html>.

9. Nikonov V.V., Savitskaya I.B. Vozmozhnosti primeniya holina alfosterata dlya lecheniya postgipoksicheskoy entsefalopatii. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2011. Vol. 1–2. P. 32–33. Dostupno: <http://www.mif-ua.com/archive/article/16262>.

10. Odinak M.M., Voznyuk I.A., Piradov M.A. et al. Mnogotsentrovoye (pilotnoe) issledovaniye effektivnosti gliatilina pri ostrom ishemicheskom insulte. Annalyi klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii.

2010. Vol. 1. Dostupno: <http://cyberleninka.ru/article/n/mnogotsentrovoye-pilotnoe-issledovaniye-effektivnosti-gliatilina-pri-ostromishemicheskom-insulte>.

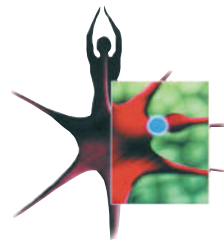
11. Rummyantseva S.A. Nevrologicheskie rasstroystva pri sindrome poliorgannoy nedostatochnosti. Nervnyye bolezni. 2003. Vol. 2. P. 2–8.

12. Tarabrina N.V. Praktikum po psihologii posttravmaticheskogo stressa. SPb: Piter, 2001. 272 p.

13. Usenko L.V., Krishtafor A.A., Polinchuk I.S. et al. Posleoperatsionnyye kognitivnyye rasstroystva kak oslozhnenie obschey anesteziy. Znachenie ranney farmakologicheskoy neyroproteksii. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2015. Vol. 2, № 65. Dostupno: <http://cyberleninka.ru/article/n/posleoperatsionnyye-kognitivnyye-rasstroystva-kak-oslozhnenie-obschey-anesteziy-znachenie-ranney-farmakologicheskoyneyroproteksii>.

14. Usenko L.V., Rizk E.Sh., Krishtafor A.A. Posleoperatsionnaya kognitivnaya disfunktsiya kak anesteziologicheskaya problema i puti ee resheniya. Bil' zneboluyuvannya i intensiv. terapiya. 2008. Vol. 4. P. 14–20.

# ГЛІАТИЛІН®



Холіну альфосцерат

Проникає через ГЕБ<sup>1,2</sup>

Сприяє відновленню функцій ЦНС<sup>3</sup>

Захищає від інвалідизації<sup>4</sup>

- **ІНСУЛЬТ**<sup>4,5,6</sup>
- **ЧМТ**<sup>7</sup>
- **ДЕМЕНЦІЯ**<sup>4,8</sup>



Серпень 2019

- ✓ **Оригінальний європейський донор ацетилхоліну з доведеною ефективністю<sup>1,3</sup>**
- ✓ **Проникає через гематоенцефалічний бар'єр<sup>1,2</sup>**
- ✓ **Володіє пробуджувачим ефектом<sup>9</sup>**
- ✓ **Обов'язковий компонент терапії пацієнтів після інсульту і ЧМТ на всіх етапах реабілітації<sup>5,6,7</sup>**
- ✓ **Найбільша доказова база по лікуванню деменції<sup>8</sup>**

1. Саватеева Т.Н., Якуцени П.П., Лукьянова И.Ю., Афанасьев В.В. «... Структура – функция – терапевтический эффект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинэргических веществ). Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 27-36.  
2. Tayebati S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J Neurol Sci. 2011 Mar 15;302 (1-2):49-57.  
3. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications/Ed. by G. Cveć, F. Paltauf. AOCs Press, USA 1995: 228-247.  
4. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro AM., Rea R., Traini E. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. Journal of Alzheimer's Disease vol. 56, no. 2, pp. 805-815, 2017 June January 2017.  
5. Barbagallo S. G. et al. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks//An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269.  
6. Одинак М.М., Вознюк І.А., Пирадов М.А. и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2010; 4(1): 20-28  
7. Mandat T, Wilk A, Manowicz R, Kozarski A, Zielinski G, Podgorski JK. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol Neurochir Pol. 2003.  
8. Parnetti L et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data// Drugs&Aging. 2001  
9. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на догоспитальном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.