

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K715>

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

О.С. Левин^{1,2}, А.Ю. Никитина¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

Контакты: Олег Семенович Левин neurolev@mail.ru

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – одна из самых частых причин неврологической инвалидизации у лиц молодого и среднего возраста. Когнитивные нарушения – наиболее постоянный и универсальный синдром поражения головного мозга при ЧМТ и, более того, лучший индикатор тяжести ЧМТ, позволяющий прогнозировать ее исход. Когнитивные нарушения могут стойко сохраняться даже после легкой ЧМТ, которая составляет 70–90 % от общей численности пациентов с травмой. Это может быть обусловлено тем, что при легкой ЧМТ медленно и не всегда полностью восстанавливаются наиболее тонкие функции интегративных структур лобной и височной долей и доминирующим клиническим проявлением становятся сложные нейropsychологические расстройства. Для лиц с повторными легкими ЧМТ характерно развитие хронической посттравматической энцефалопатии, которая представляет собой своеобразное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся медленно нарастающими когнитивными нарушениями, паркинсонизмом и рядом других неврологических синдромов. Раннее выявление и адекватная коррекция когнитивных нарушений могут улучшать исход травмы различной степени тяжести. В связи с тем, что в основе патогенеза ЧМТ лежит нарушение холинергической системы, у пациентов отмечается преобладание регуляторных нарушений в нейropsychологическом профиле, а также сочетание когнитивных и аффективных расстройств. Назначение предшественников ацетилхолина приводит к быстрому увеличению уровня свободного холина в плазме, хорошо проникающего через гематоэнцефалический барьер, и усиливает холинергическую активность за счет увеличения синтеза и высвобождения ацетилхолина. В статье рассмотрены возможности применения предшественников ацетилхолина в связи с их потенциальной возможностью блокировать индуцированные травмой прогрессивные нарушения когнитивных функций, а также уменьшать выраженность поведенческих и аффективных нарушений.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, хроническая травматическая энцефалопатия, посткоммоционный синдром, диффузное аксональное повреждение, когнитивные нарушения, холинергическая гипотеза, предшественники ацетилхолина, холина альфосцерат, холиномиметик центрального действия, глиатилин

Для цитирования: Левин О.С., Никитина А.Ю. Посттравматические когнитивные расстройства: возможности холинергической терапии. Клиницист 2024;18(1):88–99.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K715>

Post-traumatic cognitive disorders: the cholinergic therapy options

O.S. Levin^{1,2}, A.Yu. Nikitina¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Russia, 125993 Moscow, Barrikadnaya Str., 2/1, bild. 1;

²S.P. Botkin Hospital of the Department of Health of Moscow, Russia, 125284 Moscow, 2nd Botkin passage, 5

Contacts: Oleg Semenovich Levin neurolev@mail.ru

Traumatic brain injury (TBI) is one of the most common causes of neurological disability in young and middle-aged people. Cognitive impairment is the most persistent and universal brain injury syndrome in cases of TBI and, moreover, the best indicator of TBI severity to predict its outcome. Cognitive impairment can persist persistently even after mild

TBI, which accounts for 70–90 % of the total number of trauma patients. This may be due to the fact that in cases of mild TBI, the most fragile functions of integrative structures of the frontal and temporal lobes are slowly and not always completely recovered and the dominant clinical manifestation become complex neuropsychological disorders. Individuals with repeated mild TBI are characterized by development of chronic post-traumatic encephalopathy, that is a kind of neurodegenerative disease manifested by slowly increasing cognitive impairment, parkinsonism and a number of other neurological syndromes. Early detection and adequate correction of the cognitive impairments may improve the outcome of injury of diverging severity. Due to the fact that the pathogenesis of TBI is based on disorder of cholinergic system, the patients have predominance of regulatory disorders in the neuropsychological profile, as well as a combination of cognitive and affective disorders. Administration of acetylcholine precursors leads to rapid increase of free choline levels in plasma that penetrates the blood-brain barrier well and enhances cholinergic activity by increasing acetylcholine synthesis and release. The article considers the possibilities of using acetylcholine precursors in connection with their potential to block the progressive impairment of cognitive functions induced by trauma as well as to reduce severity of behavioral and affective disorders.

Keywords: traumatic brain injury, chronic traumatic encephalopathy, postcommotional syndrome, diffuse axonal injury, cognitive impairments, cholinergic hypothesis, acetylcholine precursors, choline alfoscerate, centrally acting cholinomimetic, glyatiline

For citation: Levin O.S., Nikitina A.Yu. Post-traumatic cognitive disorders: the cholinergic therapy options. Klinitsist = The Clinician 2024;18(1):88–99. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K715>

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — одна из наиболее распространенных причин неврологической патологии. Частота ЧМТ в среднем составляет около 500–700 случаев на 100 тыс. населения, при этом смертность достигает 17,6 случая, а инвалидизация — не менее 50 случаев. С психологической и социально-экономической точек зрения проблема ЧМТ усугубляется тем, что среди больных доминируют лица молодого трудоспособного возраста [1, 2]. Ежегодно в Российской Федерации ЧМТ получает около 600 тыс. пациентов, из которых 50 тыс. умирают и не менее 50 тыс. становятся инвалидами. Общее число инвалидов вследствие ЧМТ в РФ превышает 2 млн человек [2]. У мужчин частота ЧМТ в 2 раза выше, чем у женщин. Для больных пожилого возраста характерны высокие показатели частоты госпитализации, смертности и инвалидизации [3, 4].

Травма головы не всегда сопровождается повреждением вещества мозга. Она может, например, быть ограничена повреждением мягких тканей головы, шейного отдела, черепных нервов или, наконец, чисто психологическим стрессом. Эти компоненты травмы у данного конкретного больного могут быть представлены в различных соотношениях. Но наиболее серьезным всегда является повреждение мозга, поэтому при обследовании основное внимание должно быть направлено на выявление симптомов, отражающих его дисфункцию.

Уже упоминалось, что больные с легкой ЧМТ составляют около 80 % от числа госпитализированных по поводу ЧМТ, что в абсолютном выражении составляет в различных странах от 130 до 200 человек на 100 тыс. населения. Долгие годы легкая ЧМТ оставалась «в тени» более драматично протекающей тяжелой ЧМТ. Вместе с тем высокая распространенность

не только легкой ЧМТ, но и связанных с ней посттравматических расстройств, способных приобретать персистирующий характер, и превращают легкую ЧМТ в самостоятельную медицинскую и социально-экономическую проблему. Подсчитано, что число больных, перенесших легкую ЧМТ и имеющих жалобы на те или иные нарушения, в том числе когнитивные, через год после травмы примерно равно числу пациентов с вновь выявленными болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, синдромом Гийена–Барре, миастенией вместе взятых [4]. Неслучайно о легкой ЧМТ и связанных с ней посттравматических расстройствах говорят как о своего рода «скрытой эпидемии».

Классификация черепно-мозговой травмы

Повреждение головного мозга при ЧМТ может быть первичным, вторичным и отставленным [5]. Первичное повреждение связано с непосредственным воздействием на головной мозг механической силы. Вторичное повреждение вызвано теми или иными осложнениями ЧМТ, например, гипоксией (возникающей вследствие пневмонии, нейрогенных нарушений дыхания, отека легких), нарушениями водно-электролитного баланса и гемодинамики, а также отеком мозга и его дислокацией, формированием гидроцефалии. Отставленное повреждение является результатом аномального восстановления мозга, в ходе которого создаются aberrantные связи между нейронами.

Традиционно при классификации закрытой ЧМТ во главу угла ставят патоморфологические изменения в мозге. Согласно этому подходу выделяют сотрясение головного мозга, при котором никаких морфологических изменений в мозге нет, ушиб головного мозга 3 степеней, характеризующийся наличием контузионных очагов различных размеров и локализации, а также сдавление головного мозга, вызываемое чаще всего

внутричерепной гематомой [5]. В последние годы эта классификация дополнена диффузным аксональным повреждением (ДАП), которое характеризуется распространенным поражением белого вещества полушарий. Если ушиб мозга или внутричерепная гематома связаны с локальным повреждением мозга по механизму удара — контузии, то ДАП чаще всего — это результат воздействия на голову ускорения, линейного или углового (ротационного), в результате которого происходит закручивание более подвижных больших полушарий относительно фиксированного ствола, что приводит к натяжению и скручиванию длинных аксонов, дезорганизации нейрофиламентного скелета и мембраны волокон, нарушению аксоплазматического тока, временной блокаде проведения возбуждения, отеку, а в последующем — к лизису и валлеровской дегенерации волокон. Одновременно повреждаются сопровождающие аксоны мелкие сосуды, что приводит к петехиальным кровоизлияниям в белом веществе лобной и височной долей, мозолистом теле, верхней части ствола, фокальному отеку мозга [6]. Результатом ДАП является разобщение коры от подкорковых структур и ствола мозга, которое в тяжелых случаях связано с анатомическим перерывом волокон, проявляясь коматозным состоянием [7].

Не менее важен функциональный подход к классификации ЧМТ, основанный на тяжести травмы. Результаты исследований последних лет дали возможность выделить ряд клинических признаков ЧМТ, которые обладают наибольшей прогностической ценностью, что позволило более четко сформулировать следующие критерии тяжести: 1) продолжительность утраты сознания и посттравматической амнезии, 2) степень угнетения сознания на момент первичного осмотра, 3) выраженность очаговых изменений.

Установлено, что именно продолжительность амнезии (особенно антероградной) — наиболее достоверный показатель тяжести травмы. Тем не менее нет единого мнения о том, какова должна быть верхняя граница продолжительности амнезии, отделяющая легкую ЧМТ от умеренной. Разброс мнений велик (от 10 мин до 24 ч), но более реалистичным критерием легкой ЧМТ представляется продолжительность утраты сознания и амнезии менее 1 ч [1].

Следует учесть, что для наблюдателя бессознательный период у больного длится от момента потери сознания до момента, когда он открывает глаза или начинает говорить, тогда как для больного бессознательный период продолжается от момента травмы (точнее, от момента, на который уже не распространяется ретроградная амнезия) до полного возвращения связной памяти, т.е. включает период спутанности и дезориентации, подвигающийся амнезированию. Поэтому оценить продолжительность потери сознания можно лишь весьма приблизительно, часто имеет смысл оценивать общую продолжительность потери сознания и амнезии.

Состояние сознания больного на момент первичного осмотра целесообразно определять количественно по шкале комы Глазго (the Glasgow Coma Scale, GCS), которая предусматривает оценку 3 функций: 1) открывания глаз, 2) двигательных и 3) вербальных реакций больного. Максимальная оценка (15 баллов) по этой шкале соответствует ясному сознанию, минимальная (3 балла) — терминальной коме [8]. По мнению подавляющего большинства специалистов, к легкой ЧМТ следует относить случаи, оценка которых по шкале Глазго составляет не менее 13 баллов, ЧМТ средней тяжести соответствует оценка 9–12 баллов, тяжелой ЧМТ — 8 баллов и ниже.

Очаговая симптоматика вносит свой вклад в определение тяжести травмы, однако она может отсутствовать или бывает минимальной при диффузном повреждении мозга или локальном повреждении лобных долей. Возникновение эпилептических приступов в остром периоде ЧМТ также свидетельствует о более тяжелом повреждении вещества мозга. Наличие перелома костей черепа — важный признак, который может указывать на возможно более тяжелую травму, например, эпидуральную гематому. Однако сам по себе линейный (невдавленный) перелом черепа не оказывает существенного влияния на тяжесть травмы и не противоречит диагнозу легкой ЧМТ.

Роль легкой черепно-мозговой травмы в развитии когнитивных нарушений

В классификации, предложенной специалистами НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, к легкой ЧМТ отнесены сотрясение головного мозга и ушиб головного мозга легкой степени. При этом критериями сотрясения служат кратковременная (на несколько секунд или минут) потеря или спутанность сознания, ретро- и антероградная амнезия [5]. В отличие от сотрясения мозга при его ушибе выявляется очаговая симптоматика, которая может сохраняться 1–3 нед, возможны линейный перелом свода черепа, субарахноидальное кровоизлияние, а на компьютерной томографии (КТ) обнаруживаются ограниченный очаг пониженной плотности или отдельные мелкие кровоизлияния, которые в последующем полностью регрессируют. В то же время разграничить преимущественно диффузное повреждение (сотрясение головного мозга) и локальное (ушиб головного мозга) бывает трудно, в связи с этим нередко говорят о легкой ЧМТ в целом.

Основная сложность диагностики легкой ЧМТ состоит в том, что многие ее симптомы к моменту первичного осмотра могут регрессировать. Например, к моменту поступления в стационар больной с легкой ЧМТ обычно приходит в себя, поэтому судить о том, была ли потеря сознания, можно, лишь полагаясь на слова самого больного. Между тем, с одной стороны, потеря сознания может амнезироваться больными,

а с другой стороны — симулироваться. Более того, повреждение мозга при легкой ЧМТ не обязательно сопровождается потерей сознания — в этих случаях особое диагностическое значение может приобретать амнезия или преходящая спутанность сознания. Роль нейровизуализации при легкой травме весьма ограничена. КТ чаще всего не выявляет каких-либо изменений, за исключением случаев ушиба головного мозга легкой степени (зарубежные авторы иногда относят эти случаи к промежуточной категории «легкая ЧМТ с осложнениями») [9].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) лучше, чем КТ, выявляет признаки ДАП и небольшие корковые контузионные очаги, а потому позволяет более обоснованно судить о тяжести повреждения мозга. МРТ при ДАП выявляет множественные мелкие гиперинтенсивные (в T2/FLAIR-режимах), вытянутые в радиальном направлении очаги, которые иногда напоминают очаги в белом веществе вследствие расширения периваскулярных пространств у пожилых лиц, страдающих артериальной гипертензией (в этой возрастной группе интерпретировать данные МРТ следует с большой осторожностью).

По мнению многих исследователей, сотрясение мозга как раз и представляет собой легкую форму ДАП. В пользу этой гипотезы свидетельствуют признаки ДАП, обнаруживаемые у больных с легкой ЧМТ, погибших от других причин, а также у лабораторных животных при экспериментальном моделировании легкой ЧМТ. В качестве субстрата симптоматики при легкой ЧМТ рассматривают также обратимое микроваскулярное повреждение, селективное повреждение таламических ретикулярных и гиппокампальных нейронов, связанное с токсическим действием возбуждающих аминокислот. Реже при легкой ЧМТ обнаруживаются очаговые изменения в виде локального отека или мелких корковых геморрагий, расцениваемые как проявление ушиба головного мозга легкой степени. Следует отметить, что диффузные и очаговые повреждения головного мозга при травме головы нередко сопутствуют друг другу.

Нейрохимические механизмы посттравматических когнитивных нарушений

Важная роль в патогенезе ЧМТ принадлежит повреждению глутаматергических систем мозга. Глутамат — основной возбуждающий медиатор мозга, действующий через метаботропные и ионотропные рецепторы, локализованные в синапсах и экстраинаптических мембранах нейронов и глии. Процесс высвобождения глутамата и его обратный захват находятся под строгим контролем в целях оптимизации синаптической передачи и предотвращения эксайтотоксичности избыточного внеклеточного глутамата. Расстройство обратного захвата глутамата, приводя к изменению синаптической передачи, вызывает

нарушения обучения и памяти [10]. Высокий уровень внеклеточного глутамата может сохраняться в течение недели или дольше. В последующем развивается длительное угнетение глутаматергической системы. Если дефицит глутамата становится персистирующим, это может способствовать долговременным когнитивным и эмоциональным расстройствам.

Важное значение в патогенезе легкой ЧМТ придается также усиленному выбросу провоспалительных цитокинов. В экспериментальных моделях показана взаимосвязь когнитивных и аффективных нарушений с уровнем нейровоспалительного процесса и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера. При сотрясении головного мозга происходит снижение фракционной анизотропии белого вещества прежде всего в области мозолистого тела, что может быть субстратом снижения внимания. По данным функциональной нейровизуализации, отмечается снижение перфузии корковых отделов, что коррелирует с нарушением памяти. Снижение перфузии голубоватого пятна может быть субстратом нарушения сна.

Посткоммоционный синдром

Согласно традиционным представлениям легкая ЧМТ не приводит к долговременным нейропсихологическим и поведенческим расстройствам. Эти нарушения редко держатся дольше 3–6 мес, что коррелирует в течение этого же срока с регрессом изменений, выявляемых с помощью МРТ, функциональной нейровизуализации или исследования электроэнцефалограммы. Если же указанные расстройства оказываются стойкими, то прежде всего нужно определить, правильно ли в остром периоде оценена тяжесть травмы и не было ли подобных нарушений в преморбидном периоде [11].

Состояние, возникающее у больных, перенесших легкую ЧМТ, принято обозначать как посткоммоционный (от лат. *commotio* — сотрясение) синдром (ПКС), который часто проявляется головной болью, быстрой утомляемостью, нарушением сна, головокружением, раздражительностью, тревожностью, депрессией или аффективной лабильностью, изменением поведения, в частности аспонтанностью или апатией, вегетативной дисфункцией, повышенной чувствительностью к свету и звуку. Легкая ЧМТ традиционно связана с обратимым «функциональным» поражением головного мозга. При этом частое возникновение относительно стойких посттравматических нарушений после легкой ЧМТ, в том числе когнитивных расстройств, сохраняющихся на протяжении недель, месяцев и даже лет, можно считать *основным парадоксом легкой ЧМТ*.

Существуют различные точки зрения на природу этих расстройств. С одной стороны, полагают, что речь идет о чисто функциональных нарушениях, причиной которых служит не столько сама травма, сколько

невротический преморбидный статус или рентные устремления больного, старающегося извлечь моральную или материальную выгоду из своего положения. С другой стороны, некоторые авторы до сих пор объясняют симптомы, персистирующие после легкой ЧМТ, поражением мозговых оболочек («посттравматическим арахноидитом») или ликвородинамическими нарушениями. В последние годы эта точка зрения «укрепилась» разнообразными экспериментальными и (более скромными) клиническими данными, свидетельствующими о возможной роли вазомоторных нарушений в развитии церебральной дисфункции после легкой ЧМТ. Также выяснилось, что даже после легкой ЧМТ в мозге длительное время сохраняются структурные и функциональные изменения, которые можно выявить с помощью методов функциональной нейровизуализации (однофотонная эмиссионная КТ (SPECT) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), компьютерной электроэнцефалографии, исследования вызванных потенциалов, развернутого нейропсихологического исследования [12, 13, 14].

Таким образом, своеобразие симптоматики ПКС обусловлено тем, что при легкой ЧМТ медленно и не всегда полностью восстанавливаются наиболее тонкие функции интегративных структур лобной и височной долей. При этом у значительной части больных с легкой или среднетяжелой ЧМТ сложные нейропсихологические расстройства бывают доминирующим клиническим проявлением, тогда как чисто неврологические нарушения (нистагм, изменение рефлексов, атаксия) минимальны, а такие традиционные нейропсихологические синдромы, как афазия, агнозия, апраксия и другие, отсутствуют. Внешне подобные больные производят впечатление «невротиков» или даже симулянтов.

Несмотря на формальную сохранность интеллекта, из-за расстройства планирования поведения и невозможности предсказать последствия своих поступков часть больных на какой-то срок утрачивает навыки социальной адаптации. Больные зачастую не способны правильно организовать свою повседневную деятельность. Изменение поведения пациентов зависит также и от преморбидных особенностей личности, ситуации в семье, наличия невротических реакций и т. д.

Соотношение роли физиогенных и психогенных факторов в патогенезе ПКС со временем меняется. Если в первые недели или месяцы после травмы ведущее значение имеют органические факторы, то в последующем на первый план выходят психологические, социальные или ятрогенные факторы. Оценить вклад психогенного и органического компонента, а также найти временную точку, в которой «физиогенез трансформируется в психогенез», у конкретного больного бывает весьма трудно. Для этого нужно учесть обстоятельства травмы, ее локализацию и тяжесть в остром периоде, динамику восстановления, наличие у боль-

ного эмоциональных расстройств, сопутствующих соматических заболеваний, предшествовавших повторных ЧМТ, преморбидных психических изменений (в частности, ипохондрической настроенности, депрессии), хронических болевых синдромов, а также его профессиональные качества, академическую успеваемость, семейное и социальное положение до и после травмы.

Нужно учитывать, что пик неврологических («органических») расстройств при легкой ЧМТ наблюдается сразу после травмы, а со временем неизбежно отмечается улучшение. Если же симптоматика начинает проявляться спустя несколько недель или месяцев после травмы или если больному со временем становится не лучше, а хуже, то следует искать психологические, ятрогенные факторы, рентные установки, сопутствующие заболевания или побочное действие лекарственных средств. Травма лишь иногда привлекает внимание к тем расстройствам, которые уже существовали, но оставались незамеченными, и отличить их от нарушений, непосредственно связанных с травмой, бывает весьма непросто. Нельзя не считаться и с возможностью симуляции или аггравации. Для их исключения существуют специальные приемы, к которым следует прибегать при проведении неврологического, офтальмологического и нейропсихологического осмотра.

Хроническая травматическая энцефалопатия

Совсем иная модель взаимоотношения ЧМТ и когнитивных расстройств формируется при хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ), которая развивается у лиц с повторными легкими ЧМТ и представляет собой своеобразное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся медленно нарастающими деменцией и паркинсонизмом и рядом других неврологических синдромов. ХТЭ была впервые описана у боксеров, отсюда ее первоначальное название — «энцефалопатия боксеров» [11, 15].

Наиболее часто ХТЭ связана с контактными видами спорта (помимо бокса это футбол, хоккей на льду, регби, американский футбол, профессиональная борьба, смешанные боевые искусства), но встречается и в других профессиональных сферах, в частности, в конном спорте (скачки с препятствиями), у цирковых клоунов, военнослужащих, а также у больных эпилепсией и пациентов с умственной отсталостью, трясущих головой и бьющихся ею.

Клинически ХТЭ проявляется комбинацией когнитивных, поведенческих, аффективных и двигательных расстройств в различных соотношениях. Патоморфологически выявляются микро- и макроскопические изменения головного мозга, связанные с накоплением гиперфосфорилированного тау-протеина в нейронах и астроцитах. В когнитивной сфере в первую очередь нарушаются память и регуляторные функции.

Снижение памяти, прежде всего на недавние события, обнаруживается примерно у половины больных ХТЭ. Дизрегуляторная дисфункция проявляется снижением речевой активности, замедлением мыслительных процессов, трудностями в принятии решения, понижением самоконтроля. На поздних стадиях болезни нарушаются речевые и зрительно-пространственные функции. Аффективные нарушения чаще в виде депрессии выявляются у 30 % больных ХТЭ. Реже отмечаются тревога, апатия или биполярное расстройство. Из поведенческих нарушений чаще всего встречаются раздражительность, агрессия, расторможенность.

Снижение когнитивных функций сопровождается склонностью к необдуманным поступкам, рискованным финансовым операциям, что ухудшает социально-экономический статус пациентов. Как следствие, больному ХТЭ становится трудно содержать семью, у него теряются личные связи, что приводит к депрессии и суицидальным мыслям. На поздних стадиях болезни для многих пациентов с ХТЭ характерна алкогольная или лекарственная зависимость, демонстративная религиозность. Как правило, для симптомов ХТЭ характерна определенная стадийность появления. Так, на *первой стадии* преобладают аффективные нарушения, а также снижение памяти. *Вторая стадия* характеризуется развернутым социальным дефицитом, непредсказуемым поведением и снижением социального статуса больного. На *третьей стадии* появляются двигательные нарушения, как правило, с элементами паркинсонизма, когнитивные нарушения достигают степени деменции.

После серии травм симптомы ХТЭ возникают через определенный латентный период, составляющий в среднем 8–10 лет, хотя описаны случаи развития ХТЭ через 40 лет или непосредственно после получения травмы. В основном возраст больных на момент манифестации составляет от 30 до 65 лет, хотя описаны случаи более раннего развития ХТЭ.

У трети пациентов первыми нарушаются когнитивные функции. В этом случае средний возраст манифестации составляет около 60 лет. У 40 % пациентов заболевание начинается одновременно с когнитивных и аффективных или поведенческих нарушений. У 30 % спортсменов заболевание манифестирует до завершения спортивной карьеры, а у половины спортсменов – в первые 4 года после ухода из большого спорта. Характерен медленный темп (в течение 30–40 лет) прогрессирования заболевания. Причем поведенческие и аффективные нарушения остаются относительно стабильными, тогда как когнитивные нарушения со временем значительно усугубляются, переходя в деменцию. Продолжительность жизни с момента манифестации заболевания крайне вариабельна (от 2 до 46 лет) и составляет в среднем 18,6 года. В большинстве (65–80 %) случаев ХТЭ, подтвержденной на

аутопсии, пациенты умирают не на последней стадии нейродегенеративного процесса. Причинами смерти становятся суицид (повешение, огнестрельное ранение, передозировка лекарств, тяжелая черепно-мозговая травма), злоупотребление алкоголем и другими веществами, несчастные случаи из-за неадекватного поведения [16].

Ведение больных

Ведение пациента с ЧМТ требует комплексного подхода с учетом результатов неврологического, нейропсихологического, нейрохирургического, психиатрического исследований, данных нейровизуализирующих и нейрофизиологических методов исследования, которые в ряде случаев требуется проводить в динамике. Основная задача госпитализации при легкой ЧМТ состоит в том, чтобы исключить более тяжелую травму, поэтому таких больных обычно выписывают уже через несколько дней. Эта тенденция к максимально возможному укорочению пребывания больных с легкой ЧМТ в стационаре (при условии продолжения наблюдения за ними в амбулаторных условиях) обоснована и той точкой зрения, что возвращение больного в привычную для него среду способствует более быстрой реабилитации. Главным терапевтическим ресурсом в этой ситуации является время. При этом следует учитывать, что из-за нарушения внимания работоспособность многих больных в течение 1–3 мес. ограничена, и вопрос о продлении листа нетрудоспособности необходимо решать индивидуально (с учетом специфики работы).

Важно дезактуализировать тревогу больных, избегая при этом заявлений, что «нет ничего страшного» и все пройдет в течение нескольких дней, которые часто оказывают противоположный эффект. Пациентам следует объяснить генез их симптомов, делая упор на физиологические механизмы и убеждая в неизбежности постепенного регресса симптомов в течение определенного срока, который можно оценить исходя из тяжести травмы в остром периоде, возраста и других факторов. Подробные инструкции, касающиеся режима больного, динамическое наблюдение, поддержка и информирование больного оказывают существенное терапевтическое воздействие.

Для лечения ДАП в остром периоде из патогенетических соображений в качестве нейропротекторных средств предложены антагонисты возбуждающих аминокислот и кальция, нейротрофические препараты, антиоксиданты, но к настоящему времени эффективность ни одного из этих средств убедительно не доказана. В частности, попытки предотвратить нейротоксичность при ЧМТ, блокируя NMDA-рецепторы, не имели успеха. Возможно, это было связано с тем, что быстрый переход от глутаматергической гиперактивности к гипоактивности усугублял последующую долгосрочную глутаматергическую гиподисфункцию. Более

того, блокада extrasинаптических NMDA-рецепторов способна инициировать нейрональный апоптоз, усиливая вторичное повреждение. В любом случае воздействие на NMDA-глутаматный путь не привело к установлению баланса возбуждающих глутаматных и тормозных ГАМК-сигналов, что могло бы позитивно повлиять на траекторию восстановления.

Вопреки распространенному мнению дегидратирующие средства (за пределами клиники тяжелой ЧМТ) редко приносят пользу. Нет прямых доказательств действенности часто используемых на практике в этой ситуации препаратов, традиционно относящихся к категории «ноотропных» или «сосудистых» препаратов.

В то же время применение центральных холиномиметиков, прежде всего холина альфосцерата, представляется весьма перспективным и может способствовать более быстрому восстановлению когнитивных функций. Важное значение имеет симптоматическая терапия, предусматривающая лечение головной боли, болей в шее, вестибулярную и вегетативную дисфункцию и т.д. Появление признаков тревожности и депрессии требует назначения антидепрессантов. В ряде случаев необходимо применение методов психотерапии, направленных на преодоление неадаптивного поведения.

Через год после травмы симптоматики ПКС сохраняется лишь у 10–15 % (персистирующий, или хронический) посткоммоционный синдром). В его патогенезе ведущую роль играют психогенные факторы, в том числе преморбидные особенности личности, ипохондрическая настроенность, частые стрессогенные события, социальная неустроенность и рентная установка, предшествовавшие легким ЧМТ. У многих больных симптомы хронического посткоммоционного синдрома возникают на фоне депрессивных или тревожных расстройств, иногда с элементами посттравматического стрессового расстройства. Следует учитывать, что больные с преморбидными невротическими или личностными нарушениями испытывают после травмы более сильный стресс. Жалобы на снижение памяти и внимания у таких больных вторичны к депрессии и другим эмоциональным нарушениям. Продолжительный прием бензодиазепинов, анальгетиков, особенно содержащих кофеин, кодеин и барбитураты, также способствует хронизации посттравматических расстройств. Потеря работы, семейные проблемы, социальная дезадаптация замыкают порочный круг у таких больных. Многие больные предполагают у себя тяжелое повреждение мозга, и переубедить их бывает очень сложно даже при применении всех современных методов исследования, включая нейровизуализацию. Опыт показывает, что симуляция или стремление получить чисто материальную выгоду у таких больных встречается нечасто, хотя и такой вариант следует учитывать.

Таким образом, лечение посттравматических когнитивных нарушений может требовать комплексного междисциплинарного подхода и совместных усилий неврологов, нейрохирургов, нейропсихологов, психиатров, специалистов по экспертизе трудоспособности и реабилитации.

Роль холинергической системы в развитии посттравматических когнитивных нарушений

Прошло около 40 лет с тех пор, как холинергическая гипотеза когнитивной дисфункции была впервые предложена R.L. Dean и соавт [17]. За эти годы была многократно подтверждена роль нарушения активности холинергических путей, следующих от базальных отделов переднего мозга к различным отделам церебральной коры, состояние которых, как оказалось, хорошо коррелирует с уровнем памяти, внимания и других когнитивных функций. Уже упоминалось, что основным источником корковых холинергических проекций является базальное ядро Мейнерта, расположенное ниже медиального сегмента бледного шара вблизи внутренней капсулы. Холинергические нейроны переднемедиальной зоны ядра Мейнерта проецируются на медиальные отделы коры больших полушарий, нейроны переднелатеральной зоны ядра — на лобно-теменную и оперкулярную области и миндалину, клетки промежуточной зоны ядра — на дорсолатеральную префронтальную, инсуюлярную, заднюю теменную, нижневисочную, затылочную кору, а нейроны задних отделов — на верхнюю височную кору и полюс височной доли. Холинергические нейроны ядра перегородки и диагональной зоны Брока, прилегающих к ядру Мейнерта, проецируются на гиппокамп, гипоталамус, поясную кору и другие структуры лимбической системы. Холинергическая импульсация в лобную кору и гиппокамп регулирует соответственно внимание и процессы консолидации памяти. Холинергические нейроны ядра Мейнерта и смежных структур получают афферентацию от лимбических и паралимбических отделов мозга и, в свою очередь, обеспечивают усиление реакции нейронов коры и лимбической системы на эмоциогенные стимулы.

Ацетилхолин действует как на нейроны, так и на глию. Сцепленные с G-протеином мускариновые (M-) холинорецепторы могут оказывать как возбуждающий, так и тормозной эффект, ионотропные никотиновые (N-) холинорецепторы оказывают возбуждающее действие. Синтез, высвобождение и деградация ацетилхолина регулируются соответственно холинацетилтрансферазой, везикулярным транспортером ацетилхолина и постсинаптической ацетилхолинэстеразой. Высвобождение ацетилхолина может повышать спонтанную активность, облегчать или ингибировать вызванные ответы. Итоговый эффект высвобождения ацетилхолина в коре — усиление активности нейронов, опосредованной NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторами

и вызванной внешними стимулами, с другой стороны — замедление активности, связанной с повышением внимания [18, 19].

При холинергической дисфункции возникают когнитивные нарушения преимущественно регуляторного типа, напоминающие расстройства при поражении лобных долей. С другой стороны, как у лабораторных животных, так и у человека выявлено отрицательное влияние антихолинергических средств на выполнение тестов, оценивающих память. В то же время назначение средств, усиливающих холинергическую активность, приводило к улучшению выполнения тестов у лабораторных животных и людей со структурными изменениями мозга или подвергшихся воздействию антихолинергических препаратов.

Дисфункция холинергической системы может играть важную роль и в развитии аффективных нарушений. По мнению D.S. Janowsky и соавт. [20], развитию депрессии способствует относительное преобладание холинергических систем над моноаминергическими (дофаминергической, норадренергической и серотонинергической). С другой стороны, недостаточность восходящих холинергических систем может играть важную роль в развитии апатии или апатико-

абулического синдрома. Известно, что назначение центральных холиномиметиков способно уменьшить выраженность апатии и других аффективных нарушений.

Причиной психотических расстройств является также и дисбаланс между холинергическими и моноаминергическими восходящими системами. Этот дисбаланс может характеризоваться недостаточностью холинергической системы (обычно вследствие дегенерации базального ядра Мейнерта) и относительным преобладанием дофаминергической и серотонинергической систем. Соответственно, для лечения психотических нарушений применяются не только блокаторы дофаминовых рецепторов (нейролептики), но также центральные холиномиметики. Синдромы, связанные с дисфункцией холинергических систем в определенных зонах мозга, указаны в табл. 1.

Роль дефицита холинергических систем особенно хорошо изучена при нейродегенеративных деменциях, прежде всего при болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви. Дегенерация ядра Мейнерта при этих заболеваниях может быть первичной или вторичной (по отношению к нейронам коры, обеспечивающим приток афферентации к холинергическим нейронам

Таблица 1. Зоны мозга, в которых холинергический дефицит связан с поведенческими нарушениями при деменции (адаптировано из [21])
Table 1. Areas of the brain in which cholinergic deficiency is associated with behavioral disorders in dementia (adapted from [21])

Синдром The syndrome	Пораженная зона мозга The affected area of the brain	Механизм поражения The mechanism of damage
Возбуждение Excitement	Орбитофронтальная кора Orbitofrontal cortex	Повышенное образование нейрофибриллярных клубочков Increased formation of neurofibrillary glomeruli
Апатия Apathy	Передняя поясная кора Anterior cingulate cortex	
Депрессия Depression	Лимбические структуры, ядра ствола (ядра шва, голубое пятно) Limbic structures, trunk nuclei (suture nuclei, blue spot)	Нарушение баланса между холинергической и моноаминергическими системами Imbalance between the cholinergic and monoaminergic systems
Галлюцинации Hallucinations	Лимбическая система, височная кора Limbic system, temporal cortex	
Бред Delusion	Лимбическая система, височная и лобная кора Limbic system, temporal and frontal cortex	Снижение активности холинергической системы, дисрегуляция дофаминергической системы Decreased activity of the cholinergic system, dysregulation of the dopaminergic system
Агрессивность Aggressiveness	Лимбическая система Limbic system	Снижение активности холинергической системы, дисрегуляция дофаминергической и серотонинергической систем Decreased activity of the cholinergic system, dysregulation of the dopaminergic and serotonergic systems
Нарушение сна: инсомния, снохождение Sleep disturbance: insomnia, sleepwalking	Стволовые структуры (педункулопонтинное ядро) Stem structures (pedunculopontine nucleus)	Снижение активности холинергической системы Decreased activity of the cholinergic system

ядра Мейнерта). Выявлена отрицательная корреляция между посмертно определенной активностью ацетилхолинэстеразы (фермента, ответственного за синтез ацетилхолина) и тяжестью деменции, определенной с помощью специальных шкал, незадолго до смерти [22].

Роль ослабления активности холинергических систем в патогенезе болезни Альцгеймера подтверждают и положительные результаты клинических испытаний ингибиторов холинэстеразы — фермента, обеспечивающего метаболическую деградацию ацетилхолина [23, 24]. При деменции с тельцами Леви особенно тяжело страдают передняя и промежуточная части ядра Мейнерта, проецирующиеся преимущественно на лобную кору, тогда как холинергическая иннервация гиппокампа страдает в меньшей степени, что объясняет относительную сохранность памяти на ранней стадии заболевания.

Роль дефицита холинергических систем в развитии сосудистой деменции остается не до конца ясной. Хотя холинергические структуры чувствительны к ишемии и гипоксии и могут пострадать при цереброваскулярных процессах, особенно связанных с церебральной микроангиопатией, клиническая значимость холинергического дефицита остается под вопросом.

Ключевую роль холинергическая система играет и в патогенезе ЧМТ. В первые часы после травмы происходит повышение активности холинергических нейронов в базальных отделах головного мозга, однако в дальнейшем холинергическая активность неуклонно снижается, что может служить основой дефицита внимания и других когнитивных функций. Участием холинергической дисфункции можно объяснить преобладание регуляторных нарушений в нейропсихологическом профиле, а также сочетание когнитивных и аффективных расстройств. Большое депрессивное расстройство после ЧМТ в течение года выявляется у 33 % пациентов, а сопутствующая тревога — у 77 %.

Сразу после ЧМТ усиливается высвобождение ацетилхолина, что повышает его внеклеточную концентрацию, но затем следует долговременное подавление холинергической активности. По экспериментальным данным, связывание ацетилхолина с рецепторами и плотность транспортера ацетилхолина снижаются уже через час после ЧМТ. Через 2 нед после травмы высвобождение ацетилхолина затрудняется, причем снижение холинергической активности может наблюдаться в течение года. Таким образом, преклинические и постмортальные исследования указывают на повреждение холинергических путей от базального ядра к корковым отделам, которые проходят в перивентрикулярной зоне. Кортиковые проекции от базальных отделов мозга особенно чувствительны к тау-зависимой агрегации и накоплению нейрофибриллярных клубочков, что способствует хронической холинергической гипofункции после ЧМТ.

С учетом ключевого значения холинергического дефицита в генезе когнитивных, психотических и поведенческих нарушений в последние десятилетия неоднократно делались попытки добиться клинического улучшения пациентов с деменцией, возмещая дефицит ацетилхолина в коре и лимбической системе с помощью центральных холиномиметиков. Теоретически усиливать активность центральных холинергических систем способны [25, 26]:

- предшественники ацетилхолина (холин, лецитин и др.),
- ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭ) (такрин, галантамин, ривастигмин, донепезил),
- препараты, усиливающие высвобождение и синтез ацетилхолина (4-аминопиридин, ацетилкарнитин, фосфатидилсерин и др.),
- агонисты М- и Н-холинорецепторов.

Нейропсихологический анализ показывает, что холиномиметики в большей степени влияют на внимание, нежели на первичные механизмы памяти или другие операционные функции. Поэтому более существенного клинического улучшения можно ожидать у больных с легкой и умеренной деменцией, однако и у больных с тяжелой деменцией возможно выраженное клиническое улучшение.

Наилучшим образом к настоящему времени изучена эффективность ингибиторов холинэстеразы при различных когнитивных нарушениях, особенно при болезни Альцгеймера. Этот класс препаратов может применяться при деменции различной степени тяжести. Эффективность ИХЭ зависит от степени дегенерации пресинаптических терминалей холинергических нейронов и сохранности постсинаптических М- и Н-холинорецепторов. После прекращения приема ИХЭ когнитивные и психические нарушения закономерно нарастают, что указывает на преимущественно симптоматический характер их действия.

Из группы предшественников ацетилхолина в настоящее время в клинической практике применяют 2 препарата — холина альфосцерат (глиатилин) и CDP-холин (цитиколин) [27–29]. Эти препараты рекомендуют использовать при недостаточной эффективности и/или безопасности ИХЭ. К достоинствам холина альфосцерата можно отнести быстрое увеличение уровня свободного (незаряженного) холина в плазме, хорошо проникающего через гематоэнцефалический барьер. В мозге холин усиливает холинергическую активность за счет усиления синтеза и высвобождения ацетилхолина. По некоторым данным, холина альфосцерат более эффективно, чем цитиколин, повышает уровень холина плазмы и увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина в головном мозге [30].

Холиномиметическая активность у человека подтверждена влиянием на секрецию гормона роста. При метаболизме холина альфосцерата образуется также глицерофосфат, который в первые 24 ч активизирует

синтез фосфолипидов мембраны нейронов, способствует повышению их пластичности и поддержанию функции рецепторов [31]. Согласно экспериментальным данным, препарат усиливает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе лабораторных животных, восстанавливает память, нарушенную введением скополамина, восстанавливает маркеры холинергической передачи у старых крыс, оказывает нейропротекторное действие, улучшая выживаемость тканей.

Клиническая эффективность холина альфосцерата подтверждена более чем в 10 контролируемых исследованиях при сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, других дегенеративных деменциях, а также умеренном когнитивном расстройстве [32–34]. Полученный клинический эффект был сопоставим с эффектом ИХЭ, при этом частота побочных эффектов была существенно ниже.

Следует также отметить целесообразность комбинации ИХЭ и предшественников ацетилхолина, прежде всего холина альфосцерата. Исследования, проведенные на экспериментальных животных, также продемонстрировали способность холина альфосцерата дозозависимо увеличивать уровень ацетилхолина после введения ривастигмина, тогда как введение холина не усиливало эффект ривастигмина [35, 36]. Преимущество такой комбинации заключается в том, что для повышения уровня ацетилхолина в мозге необходимы более низкие дозы ИХЭ с меньшей вероятностью побочных эффектов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, показано, что комбинация ИХЭ галантамина с холина альфосцератом оказывает нейропротективный эффект, превосходящий тот, который наблюдался при применении по отдельности каждого из препаратов [37, 38].

В ряде исследований отмечено положительное влияние холина альфосцерата на когнитивные и нейропсихиатрические симптомы у гетерогенных групп

пациентов [39, 40]. Хотя контролируемых клинических исследований эффективности холина альфосцерата у пациентов, перенесших ЧМТ, на сегодняшний день недостаточно, тем не менее способность уменьшать выраженность проявлений дегенеративных и сосудистых поражений мозга позволяет предполагать его способность блокировать индуцированные травмой прогрессивные нарушения когнитивных функций и рекомендовать глиатилин для применения при ЧМТ различной тяжести как на ранней стадии, так и при хроническом течении посттравматических когнитивных нарушений [41–43].

Глиатилин может применяться внутрь в форме раствора во флаконах (600 мг/7 мл 2 раза в день) или в капсулах по 400 мг (глиатилин по 1 капсуле 2–3 раза в сутки). Терапия может начинаться с парентерального введения (по 1000 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе или внутримышечно в течение не менее чем 10 дней с последующим переходом на пероральные лекарственные формы препарата). Титрования дозы не требуется. Продолжительность лечения врач определяет индивидуально в зависимости от клинической картины и особенностей течения заболевания (рекомендованная продолжительность курса терапии 3–6 мес).

Закключение

ЧМТ является одной из ведущих медицинских и социально-экономических проблем в силу высокой распространенности, особенно у лиц молодого и трудоспособного возраста, а также связанных с ней посттравматических расстройств, включающих длительно персистирующие психические и когнитивные нарушения. Ключевую роль в патогенезе ЧМТ играет холинергическая система, в связи с чем назначение холина альфосцерата может уменьшать выраженность когнитивных нарушений у пациентов с ЧМТ различной степени тяжести.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. и др. Легкая черепно-мозговая травма. Клинические рекомендации / Ассоциация нейрохирургов России. М., 2016. Доступно по: https://ruans.org/Text/Guidelines/mild_head_injury.pdf
Potapov A.A., Lichterman L.B., Kravchuk A.D. et al. Mild traumatic brain injury. Clinical recommendations / Association of neurosurgeons of Russia. Moscow, 2016. (In Russ.). Available at: https://ruans.org/Text/Guidelines/mild_head_injury.pdf
- Клинические рекомендации. Сотрясение головного мозга / Ассоциация нейрохирургов России. М., 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/734_1?ysclid=lz0aez2yuk749431123
Clinical recommendations. Brain concussion / Association of neurosurgeons of Russia. Moscow, 2022. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/734_1?ysclid=lz0aez2yuk749431123
- Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2022.
Levin O.S., Shtulman D.R. Neurology: The handbook of a practical doctor. Moscow: MEDpress-inform, 2022. (In Russ.).
- Jennett B. Epidemiology of head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60(4):362–9. DOI: 10.1136/jnnp.60.4.362
- Классификация черепно-мозговой травмы. Сборник научных трудов НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко / Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М., 1992.
Classification of traumatic brain injury. Collection of scientific papers of N.N. Burdenko National Medical Center for

- Neurosurgery / Eds. A.N. Kononov, L.B. Lichterman, A.A. Potapov. Moscow, 1992 (In Russ.).
6. Jolly A.E., Bălăeț M., Azor A. et al. Detecting axonal injury in individual patients after traumatic brain injury. *Brain* 2021;144(1):92–113. DOI: 10.1093/brain/awaa372
 7. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. Lichterman L.B. Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.).
 8. Alexander M.P. Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology* 1995;45(7):1253–60. DOI: 10.1212/wnl.45.7.1253
 9. Madhok D.Y., Rodriguez R.M., Barber J. et al. Outcomes in patients with mild traumatic brain injury without acute intracranial traumatic injury. *JAMA Netw Open* 2022;5(8):e2223245. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23245
 10. Chiamulera C., Piva A., Abraham W.C. Glutamate receptors and metaplasticity in addiction. *Curr Opin Pharmacol* 2021;56:39–45. DOI: 10.1016/j.coph.2020.09.005
 11. Mavroudis I., Kazis D., Chowdhury R. et al. Post-concussion syndrome and chronic traumatic encephalopathy: narrative review on the neuropathology, neuroimaging and fluid biomarkers. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(3):740. DOI: 10.3390/diagnostics12030740
 12. Evans R.W. The postconcussion syndrome: 130 years of controversy. *Semin Neurol* 1994;14(1):32–9. DOI: 10.1055/s-2008-1041056
 13. Hugenholtz H., Stuss D.T., Stethem L.L., Richard M.T. How long does it take to recover from a mild concussion? *Neurosurgery* 1988;22(5):853–8.
 14. Rizzo M., Tranel D. Overview of head injury and postconcussive syndrome. In: *Head Injury and Postconcussive Syndrome* / Eds. M. Rizzo, D. Tranel. New York: Churchill Livingstone, 1996.
 15. Kelly J.P., Rosenberg J.H. Diagnosis and management of concussion in sports. *Neurology* 1997;48(3):575–80. DOI: 10.1212/WNL.48.3.575
 16. Iverson G.L., Gardner A.J., Castellani R.J., Kissinger-Knox A. Applying the consensus criteria for traumatic encephalopathy syndrome retrospectively to case studies of boxers from the 20th century. *Neurotrauma Rep* 2024;5(1):337–47. DOI: 10.1089/neur.2023.0134
 17. Dean R.L., Bartus R.T. Animal models of geriatric cognitive dysfunction: evidence for an important cholinergic involvement. In: *Senile Dementia of the Alzheimer Type: Early diagnosis, neuropathology and animal models* / Eds. J. Traber, W.H. Gispen. Berlin. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1985. P. 269–82.
 18. Akaike A. Preclinical evidence of neuroprotection by cholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20(2 Suppl 1):S8–11. DOI: 10.1097/01.wad.0000213802.74434.d6
 19. Winblad B., Jones R.W., Wirth Y. et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(1):20–7. DOI: 10.1159/000102568
 20. Janowsky D.S., Overstreet D.H., Nurnberger J.I. Jr. Is cholinergic sensitivity a genetic marker for the affective disorders? *Am J Med Genet* 1994;54(4):335–44. DOI: 10.1002/ajmg.1320540412
 21. Rösler M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;(127):20–36.
 22. Craig L.A., Hong N.S., McDonald R.J. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(6):1397–409. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.03.001
 23. Doody R.S., Dunn J.K., Clark C.M. et al. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12(4):295–300. DOI: 10.1159/000051272
 24. De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25(1):178–93. DOI: 10.1016/S0149-2918(03)90023-3
 25. Mohs R.C., Doody R.S., Morris J.C. et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57(3):481–8. DOI: 10.1212/WNL.57.3.481
 26. Winblad B., Engedal K., Soininen H. et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57(3):489–95. DOI: 10.1212/WNL.57.3.489
 27. Amenta F., Tayebati S.K., Vitali D. et al. Association with the cholinergic precursor choline alfoscerate and the cholinesterase inhibitor rivastigmine: an approach for enhancing cholinergic neurotransmission. *Mech Ageing Dev* 2006;127(2):173–9. DOI: 10.1016/j.mad.2005.09.017
 28. Trabucchi M., Govoni S., Battaini F. Changes in the interaction between CNS cholinergic and dopaminergic neurons induced by L-alpha-glycerylphosphorylcholine, a cholinomimetic drug. *Farmac Sci* 1986;41(4):325–34.
 29. Lopez C.M., Govoni S., Battaini F. et al. Effect of a new cognition enhancer, alpha-glycerylphosphorylcholine, on scopolamine-induced amnesia and brain acetylcholine. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;39(4):835–40. DOI: 10.1016/0091-3057(91)90040-9
 30. Raina P., Santaguida P., Ismail A. et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: Evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148(5):379–97. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009
 31. Abbiati G., Fossati T., Lachmann G. et al. Absorption, tissue distribution and excretion of radiolabelled compounds in rats after administration of [14C]-L-alpha-glycerylphosphorylcholine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1993;8(2):173–80. DOI: 10.1007/BF03188793
 32. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors for treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(7):903–4. DOI: 10.1136/jnnp.2004.061499
 33. Levin O.S., Batukaeva L.A., Anikina M.A., Yunishchenko N.A. Efficacy and safety of choline alfoscerate (Ceretron) in patients with Parkinson's disease with cognitive impairments. *Neurosci Behav Physiol* 2011;41(1):47–51. DOI: 10.1007/s11055-010-9377-2
 34. Tomassoni D., Avola R., Mignini F. et al. Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 2006;1120(1):183–90. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.08.068
 35. Aleppo G., Nicoletti F., Sortino M.A. et al. Chronic L-alpha-glyceryl-phosphoryl-choline increases inositol phosphate formation in brain slices and neuronal cultures. *Pharmacol Toxicol* 1994;74(2):95–100. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1994.tb01082.x
 36. Canal N., Franceschi M., Alberoni M. et al. Effect of L-alpha-glyceryl-phosphorylcholine on amnesia caused by scopolamine. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991;29(3):103–7.
 37. Ceda G.P., Ceresini G., Denti L. et al. Alpha-glycerylphosphorylcholine administration increases the GH responses to GHRH of young and elderly subjects. *Horm Metab Res* 1992;24(3):119–21. DOI: 10.1055/s-2007-1003272
 38. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* 2001;122(16):2041–55. DOI: 10.1016/S0047-6374(01)00312-8
 39. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Дудин Д.Н., Богданов Э.И. Церетон в лечении когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией и посттравматической энцефалопатией. *PMЖ* 2009;5(17):384–7. Mendelevich V.G., Surjenko I.L., Dudin D.N., Bogdanov E.I. Tsereton in the treatment of cognitive impairment in patients with dyscirculatory encephalopathy and post-traumatic encephalopathy.

- Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal 2009; 5(17):384–7 (In Russ.).
40. Воропай Н.Г., Доронина О.Б., Доронин Б.М. Опыт применения церетона (холина альфосцерата) при сотрясении головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010;2(4):76–80.
Voropay N.G., Doronina O.B., Doronin B.M. Experience in using ceretone (choline alfoscerate) in brain concussion. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2010;2(4):76–80. (In Russ.).
41. Barbagallo Sangiorgi G., Barbagallo M., Giordano M. et al. alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. Ann N Y Acad Sci 1994;717:253–69.
DOI: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb12095.x
42. Fioravanti M., Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2005;18(2):CD000269.
DOI: 10.1002/14651858.CD000269.pub3
43. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? J Neurol Sci 2007;257(1–2):264–9. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043

Вклад авторов

Оба автора принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия одобрена обоими авторами, и они несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Authors' contribution

Both authors participated in the writing of the manuscript. The final version is approved by both authors. They are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Левин / O.S. Levin: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>

А.Ю. Никитина / A.Yu. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0002-5317-1052>

Конфликт интересов. О.С. Левин является членом редакционной коллегии журнала «Клиницист», но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. O.S. Levin is a member of the editorial board of the journal "Clinician", but is not involved in the decision to publish the article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Публикация статьи поддержана компанией «Италфармако» (Italfarmaco), что не повлияло на мнение авторов.

Funding. The publication of the article was supported by Italfarmaco, which did not affect the opinion of the authors.