

Т.В. Черний

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами

Резюме

В данной статье представлены результаты одного из фрагментов научного исследования: «Гипертоническая и негипертоническая (атеросклеротическая) дисциркуляторная энцефалопатия у государственных служащих – патогенетические механизмы возникновения, интегральные диагностические критерии, индивидуализированная коррекция медикаментозной терапии». **Целью** данного исследования была разработка метода целенаправленной медикаментозной коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга.

Материал и методы. Представлены данные общеклинического обследования 88 человек с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией – ДЭ 2-й степени). Первая группа – 28 пациентов с ДЭ без сопутствующей гипертензии, вторая – 39 человек с гипертонической ДЭ (ГДЭ), третья – 21 больной с ГДЭ и инсультом в анамнезе (ГДЭ+Инс). Диагноз был подтвержден данными общеклинического, клиничко-неврологического, лабораторного, инструментального обследования, нейропсихологического тестирования (MMSE, DASS-21). Дополнительно к протоколу больные с ДЭ всех исследуемых групп получали комплекс препаратов, направленных на коррекцию нейромедиаторного обмена: утром 1 мл (15 мг) раствора ипидакрина гидрохлорида моногидрата (параплексин) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 14 дней. Через 1-2 часа после введения ипидакрина вводили последовательно по 4 мл (1000 мг) раствора холина альфосцерата и по 4 мл (1000 мг) раствора цитиколина внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Результаты. Дополнение протокола лечения больных с ДЭ во всех исследуемых группах комплексом препаратов, направленных на устранение холинергической недостаточности, приводило к коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. Значимые проявления восстановления когнитивной функции (по шкале MMSE) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно со снижением импульсивности за счет повышения уровня внимания. Достоверные проявления снижения уровня тревожно-депрессивных нарушений (по шкале DASS-21) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно с уменьшением тревоги за счет восстановления нейрогуморального баланса: ГАМК-ергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, дисциркуляторная энцефалопатия, шкала MMSE, шкала DASS-21, медикаментозная коррекция.

ВВЕДЕНИЕ

В XX столетии произошла эволюция концепции механизмов повреждения ишемизированной ткани мозга и взглядов на лечение острого ишемического инсульта, черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и постгипоксической (постаноксической) энцефалопатии [1].

Развивающаяся ишемия мозга запускает ряд патофизиологических механизмов: 1) ослабление нейропластичности, нейрогенеза, ангиогенеза, аксонального спраутинга и синаптогенеза; 2) недостаточную стимуляцию нейротрофических факторов, в частности BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor); 3) потерю межнейрональных синаптических

ких связей между долями и полушариями головного мозга; 4) дишиз [2, 3]. Доказано, что причиной уменьшения умственных способностей человека с возрастом является не отмирание нервных клеток, а истощение дендритов, которые теряют способность к проводимости, если их постоянно не стимулировать [4]. Особую роль в модуляции нейропластических процессов играет нейротрофический фактор мозга (BDNF), основная функция которого заключается в поддержке выживания нейронов, их роста и формирования новых синапсов. В головном мозге он активен в гиппокампе, коре и в переднем мозге — областях, отвечающих за обучение и память [5]. Длительное повышение синаптической активности после краткой интенсивной стимуляции (Long-Term Potentiation) свидетельствует, что синаптическая стабильность как форма нейропластичности является ключевой для поддержания когнитивных процессов.

Имеются доказательства существования нейропластичности — совокупности различных процессов ремоделирования нейроноглиального комплекса, направленных на реорганизацию функционирования нейрональных сетей и производство новых нейронов в любом возрасте. Организм человека располагает миллионами неиспользуемых стволовых клеток в мозге. Это механизм адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды [7].

Нейрогенез происходит в субвентрикулярной и субгранулярной зонах (части зубчатой извилины гиппокампа) обонятельной луковицы и даже в неокортексе. Стимуляторами нейрогенеза во взрослом мозге являются повышенная физическая активность, гипоксия, стресс, ишемия мозга, травма, начальные стадии нейродегенеративной патологии, эндогенные психические расстройства. На нейрогенез возможно влиять фармакологическими средствами или трансплантационными методами [8].

В формировании механизмов памяти при образовании патологических детерминантных систем мозга задействованы различные нейронные сети, связанные с нейронами глиальные клетки и все быстро- и медленнодействующие гуморальные регуляторы мозга — от простых нейромедиаторных систем до систем иммунитета [9].

Механизмы старения мозга в большой степени определяются изменениями нейротрансмиттерных систем [10]. Возрастные нарушения нейромедиаторного обмена не являются тотальными и однонаправленными, а возникают только в определенных звеньях медиаторных систем, выражены в различной степени и имеют полимодальные

механизмы [11]. Выяснение особенностей возрастных изменений нейромедиаторных систем является необходимым инструментом исследования фундаментальных механизмов возрастных изменений мозга и разработки путей фармакологической регуляции нарушенных функциональных взаимосвязей нейромедиаторных процессов [12].

В настоящее время появилось большое количество данных о роли нейротрансмиттеров как в регуляции физиологического старения, так и в формировании хронической ишемии мозга [11]. Перспективное направление метаболической защиты мозга от ишемии — непосредственное воздействие на системы нейротрансмиттеров и нейромодуляторов мозга, нормализация соотношения процессов возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии [13].

Доказано, что в основе когнитивных нарушений при церебральной недостаточности лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетилхолина, потерей холинергических нейронов. Оценка значимости холинергических механизмов для когнитивных способностей человека связана с анализом архитектуры проекционных путей, рецепторов и синапсов, в которых медиатором является ацетилхолин [14]. Холинергические волокна направляются во все слои коры головного мозга, но самая высокая плотность холинергических волокон обнаружена в первом и втором слоях коры, а также в верхней части третьего слоя. При этом мускариновые рецепторы обеспечивают растормаживание пирамидного слоя коры и усиливают обмен информации между слоями коры [15].

Ключевую роль в обеспечении памяти и познания играет гиппокамп, в котором выявлены содержащие ацетилхолинэстеразу афферентные терминали и разного типа специфические рецепторы (M- и H-холинорецепторы) при низкой плотности собственно холинергических нейронов [8]. Холинергические нейроны участвуют также во внутривентрикулярных интеграционных процессах и реализации психомоторных функций ядра. Афферентные холинергические нейроны полосатого тела осуществляют фильтрацию сенсорной афферентации к коре, играя исключительную роль в процессах внимания [7, 8].

Известны два класса медикаментозных препаратов, направленных на преодоление холинергической недостаточности: 1) предшественники холина: холина альфосцерат (α -GPC) и цитидин-5-дифосфохолин натрия; 2) ингибиторы ацетилхолинэстеразы: ипидакрин, донепезил, ривастигмин, галантамин и др. [1].

При ишемии мозга наиболее страдают холинергические сети, которые являются, во-первых, связующим звеном между остальными нейрональными ассоциациями, во-вторых, главным резервуаром для развития адаптивной нейропластичности. В связи с этим применение холинергических препаратов, особенно ингибиторов ацетилхолинэстеразы, является одним из важных стратегических направлений в комбинированной терапии ишемии мозга [16].

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) – органическое вещество, которое относится к группе нуклеотидов – биомолекул, играющих важную роль в клеточном метаболизме [17], является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного фосфолипида всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны, повышает активность восходящей ретикулярной формации, улучшает выработку допамина в головном мозге, восстанавливает баланс допаминергических и холинергических нейронов, улучшает кровообращение в области ствола мозга и процессы утилизации кислорода и глюкозы в тканях головного мозга [19].

Холина альфосцерат (L-альфа глицерилфосфорилхолин- α -GPC) – холиномиметик с преимущественным влиянием на ЦНС, в состав входит 40,5% метаболически защищенного холина [20]. Метаболическая защита обеспечивает высвобождение холина в головном мозге.

Анализируя механизмы нейропротективного эффекта предшественников холина при острой церебральной ишемии, авторы указывают на преимущественные эффекты цитиколина (прямая репарация нейрональных мембран, уменьшение дегенерации свободных жирных кислот) и на преимущественные эффекты холина альфосцерата (повышение продукции ацетилхолина, выделение ацетилхолина из терминалей в ответ на введение препарата – дозозависимый эффект) [21-27].

Ипидакрин (параплексин) – полиметиленовое производное 4-аминопиридина – представитель антихолинэстеразных препаратов, который оказывает как периферические, так и центральные эффекты. В основе сочетанного действия ипидакрин лежит комбинация двух молекулярных механизмов: 1) блокада калиевых каналов мембраны нейронов и мышечных клеток; 2) обратимое ингибирование холинэстеразы (ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы) в синапсах.

Таким образом, ипидакрин обладает комплексным синаптическим холинергическим действием, а

именно: 1) активирует пресинаптическое звено; 2) увеличивает выброс медиатора в синаптическую щель; 3) уменьшает разрушение медиатора под действием ацетилхолинэстеразы; 4) снижает активность бутирилхолинэстеразы; 5) повышает активность постсинаптических рецепторных структур, то есть действует на все звенья проведения возбуждения [28].

Сопоставляя действие ипидакрин и холина альфосцерата, исследователи считают их синергистами, препаратами, способствующими ускорению выхода из комы и последующему восстановлению психической деятельности больных [20, 29]. Ипидакрин эффективен на разных стадиях восстановления сознания после комы, при корсаковском синдроме, при дисмнестических синдромах, при нарушениях познавательной деятельности, праксиса и речи, при астеническом синдроме, при эмоционально-личностных нарушениях [30, 31]. Эти свойства ипидакрин связаны со способностью стимулировать адаптивную нейропластичность, оказывая модулирующее воздействие на диализ и нейропротективное действие по отношению к холинергическим нейронам, что связано с его способностью блокировать калиевую проницаемость мембраны и временно ингибировать холинэстеразу. Этот механизм предупреждает нейродегенеративный процесс, вызванный «глутаматергической эксайтоксичностью» во время оксидантного стресса любого генеза, стимулирует невральную проводимость, повышая интенсивность сенсорной импульсации в ЦНС, что позволяет дополнительно активизировать афферентные системы, участвующие в формировании нейропластического профиля, увеличивает содержание BDNF в сыворотке крови [7, 8, 29, 31].

Полученные нами данные исследования ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ) свидетельствуют о серьезной дисфункции этих систем: значительном повышении нейроглиальной, глутаматергической и адренергической активности при параллельном снижении холинергической и допаминергической активности [32]. Выраженные изменения изучаемых ЭЭГ-показателей сочетались со значимым снижением уровня памяти (шкала MMSE) из-за модально-неспецифических мнестических нарушений кратковременной памяти, что свидетельствует о поражении срединных неспецифических структур мозга на уровне нижних отделов ствола мозга (I функционального блока мозга по А.Р. Лурия) [32].

Таким образом, в комплексной интенсивной терапии ХИМ, обусловленной атеросклерозом,

гипертонической болезнью, перенесенным мозговым инсультом, актуальными остаются вопросы сочетанного применения нейрометаболических препаратов, направленных на устранение холинергической и дофаминергической недостаточности, определения сроков лечения, выбора оптимальной дозы и критериев эффективности, определенных с помощью нейропсихологического тестирования и метода интегрального количественного анализа ЭЭГ- паттернов с изучением реактивности мозга [32].

Цель работы – разработка метода целенаправленной медикаментозной коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-неврологическое обследование пациентов в рамках научного исследования: «Гипертоническая и негипертоническая (атеросклеротическая) дисциркуляторная энцефалопатия у государственных служащих - патогенетические механизмы возникновения, интегральные диагностические критерии, индивидуализированная коррекция медикаментозной терапии». В период с 2014 по 2017 гг. комплексно обследованы в динамике 88 человек в возрасте от 40 до 68 лет. Пациенты были разделены на три группы, статистически сопоставимые по основному заболеванию (дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ 2-й степени), полу и возрасту. Первую группу составили 28 пациентов с ДЭ без сопутствующей гипертензии, вторую – 39 больных с гипертонической ДЭ (ГДЭ), третью – 21 пациент с ДЭ и инсультом в анамнезе (ДЭ+Инс). У 11 больных это был ишемический инсульт, который развился преимущественно на фоне артериальной гипертензии, у 10 – преимущественно на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. Среди обследованных было 29 мужчин и 59 женщин. Контрольная группа состояла из 20 здоровых добровольцев – 7 мужчин и 13 женщин (табл. 1).

Клиническую форму хронического ишемического цереброваскулярного заболевания диагностировали на основе критериев классификации Института неврологии АМН СССР, предложенной Е.В. Шмидгом и Г.А. Максудовым. Использовали термин «хроническая ишемия мозга», предложенный Международной классификацией болезней Десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-10) вместо применяемого ранее термина «дисциркуляторная энцефалопатия» [34].

Диагноз артериальной гипертензии (АГ), ее степень и стадию устанавливали согласно действующим

рекомендациям [34, 35]. Для установления стадии АГ применяли классификацию по поражению органов-мишеней.

Диагноз был подтвержден данными общеклинического, клинико-неврологического, лабораторного, инструментального обследования, нейропсихологического тестирования.

Клинико-лабораторное обследование включало общий анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмму. Клинико-инструментальные методы включали электрокардиографию, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Проводили дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга, с помощью которого выявляли стенозы и деформация сосудов головы и шеи, их гемодинамическую значимость, толщину и однородность комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических изменений.

Регистрацию биопотенциалов мозга выполняли с помощью компьютерного электроэнцефалографа серии TredexExpert [32]. Для анализа ЭЭГ использовано амплитудно-временное представление нестационарного сигнала и результат непрерывного вейвлет преобразования [53].

Для оценки когнитивных функций пациентов использовали короткую шкалу оценки психического статуса MMSE – Mini-mental State Examination (определение ориентировки во времени и месте, состояния кратковременной, долговременной памяти, функции языка, гнозиса, праксиса) [36]. По данным MMSE 29-30 баллов оценивали как отсутствие нарушения когнитивных функций, 27-28 баллов – легкие когнитивные нарушения, 24-26 – умеренные когнитивные нарушения, 20-23 балла – начальная стадия деменции, <20 – выраженные стадии деменции. Тревогу и депрессию исследовали с помощью шкалы «депрессия, тревога, стресс» (Depression Anxiety Stress Scales – DASS-21) [36]. По результатам опроса определяли нормальное состояние, легкую, умеренную, сильную и очень сильную степени депрессии, тревоги и стресса. Исследования проводили в динамике лечения.

Критерии включения государственных служащих в исследование: оба пола, трудоспособный возраст, наличие ДЭ 2-й степени в возрасте от 40 до 68 лет, отсутствие гипертензии, наличие ГДЭ, перенесенный острый ишемический инсульт (ИИ) с подтверждением диагноза данными нейровизуализации и наличием неврологического дефицита (легкий моно- или гемипарез, вестибулярные расстройства, нарушение речи, оптические наруше-

ния, эмоционально-волевые и психорганические расстройства) на фоне артериальной гипертензии. По анамнестическим и клиническим данным больные были сопоставимы по возрасту и тяжести неврологического дефицита после перенесенного ИИ (от 5 до 9 баллов по шкале NIHSS, в среднем $7,2 \pm 0,15$ балла).

Критерии невключения пациентов в исследование: наличие тяжелой соматической патологии, клинически значимых сосудистых событий или черепно-мозговой травмы в анамнезе, геморрагического инсульта по данным нейровизуализации, тяжелых двигательных дефектов, некомпенсированного сахарного диабета, некомпенсированных заболеваний, злоупотребления алкоголем, наркотиками.

Всем больным была назначена патогенетическая терапия согласно с существующими протоколами [37-39].

Дополнительно к протоколу больные с ДЭ всех исследуемых групп получали комплекс препаратов, направленных на коррекцию нейромедиаторного обмена: утром 1 мл (15 мг) раствора ипидакрина гидрохлорида моногидрата (параплексин) внутримышечно 1 раз в сутки в течение 14 дней. Через 1-2 часа после введения ипидакрина вводили последовательно по 4 мл (1000 мг) раствора холина альфосцерата и по 4 мл (1000 мг) раствора цитиколина внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней.

При назначении препаратов тщательно анализировали противопоказания к применению параплексина и возможные побочные эффекты (повышенная чувствительность к ипидакрину, эпилепсия, экстрапирамидные нарушения с гиперкинезами, стенокардия, выраженная брадикардия, бронхиальная астма, вестибулярные расстройства, механическая непроходимость кишечника и мочевыводящих путей, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения).

Как противопоказание к применению холина альфосцерата рассматривали известную гиперчувствительность к препарату, как возможные побочные эффекты – возникновение тошноты (которая, главным образом, является следствием вторичной допаминергической активации), очень редко – боли в животе и кратковременной спутанности сознания. В таких случаях необходимо уменьшить дозу препарата.

Как противопоказания к применению цитиколина и возможные побочные эффекты рассматри-

вали: повышенную чувствительность к компонентам препарата, повышенный тонус парасимпатической нервной системы, побочные реакции со стороны центральной и периферической нервной системы (сильная головная боль, вертиго, галлюцинации), со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, тахикардия), со стороны дыхательной системы (одышка), со стороны пищеварительной системы (тошнота, рвота, диарея), со стороны иммунной системы (аллергические реакции, в том числе сыпь, гиперемия, крапивница, пурпура, зуд, ангионевротический отек, анафилактический шок), общие реакции (озноб).

В процессе лечения ни у одного из пациентов не были отмечены симптомы передозировки холинергических препаратов [16, 17, 20]: бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение артериального давления, беспокойство, тревожность, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушение речи, сонливость, общая слабость.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ с использованием программного пакета Microsoft Excel. Математическую обработку выполняли с использованием стандартных статистических пакетов STATISTICA 6.0 [52].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам неврологического осмотра пациентов среди всех неврологических расстройств преобладали координаторные нарушения и пирамидная недостаточность – среди пациентов с ДЭ в 43,3% и 23,3% случаев, среди пациентов с ГДЭ в 33,3% и 11,1% случаев соответственно. У пациентов с ДЭ+Инс чаще выявляли когнитивные (76,2%) и эмоциональные (76,2%) расстройства.

По результатам оценки субъективной и объективной неврологической симптоматики у пациентов первой группы был установлен в 63,3% случаев цефалический, в 56,6% – вестибулярный, в 28,6% – церебростенический, в 26,6% – мнестический синдромы и в 23,3% случаев наблюдались тревожно-депрессивные расстройства.

Среди пациентов второй группы был установлен в 63,9% случаев цефалический, в 44,4% – вестибулярный, в 47,2% – церебростенический, в

17,9% – мнестический синдромы, в 22,2% случаев наблюдались тревожно-депрессивные расстройства и в 16,7% – пирамидная недостаточность.

Среди пациентов третьей группы, перенесших ИИ на фоне АГ, диагностированы вестибулоатактический (68,2%), цефалгический (72,7%), церебростенический (90,5%), мнестический (81,8%) синдромы и тревожно депрессивные расстройства (77,3%).

После проведения нейропсихологического теста по шкале MMSE в 46,6% случаев среди пациентов с ДЭ (1-я группа), в 53,8% – с ГДЭ (2-я группа) и в 52,4% – с ГДЭ+Инс (3-я группа) выявлены когнитивные нарушения (табл. 1).

Достоверную разницу баллов по шкале DASS-21 во всех исследуемых группах наблюдали для показателя тревоги ($p < 0,001$ по W-критерию Вилкоксона (W-W), $p < 0,05$ по критерию Крускало-Уоллиса (кКУ) и уровня депрессии ($p < 0,033$ W-W) (табл. 1). Максимальные субъективные показатели тревоги и депрессии были свойственны пациентам 2-й группы, с ГДЭ. К самооценке когнитивных способностей со стороны самого пациента следует относиться с учетом того, что когнитивные расстройства

часто сопровождаются снижением критики [40]. Превалирование тревожно-депрессивных нарушений (по шкале DASS-21) у пациентов 2-й (ГДЭ) и, в меньшей мере, 3-й (ГДЭ+Инс) групп связано с более выраженными нарушениями критики и с нарушениями памяти у пациентов 1-й группы (табл. 1).

Значимое снижение уровня памяти (шкала MMSE) у пациентов 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы было связано преимущественно с нарушениями самостоятельного воспроизведения информации, что проявлялось в оперативной деятельности и обучении, в то время как память о событиях жизни в основном оставалась сохранной. Такие модально-неспецифические мнестические нарушения с первичными расстройствами кратковременной памяти в сочетании с утомляемостью и эмоциональной неустойчивостью свидетельствуют о поражении срединных неспецифических структур мозга на уровне нижних отделов ствола мозга (I функционального блока мозга по А.Р. Лурия) [41].

После 4-5-недельного курса терапии с применением базисного лечения с использованием препаратов ипидакрина, холина альфосцерата, цити-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ДЭ 2-й степени в трех группах исследования

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего	P (критерий χ^2)
	n; Me (\pm ДИ 95%)*				
Количество пациентов	28; 100%	39; 100%	21; 100%	88; 100%	
Мужчины	8; 28,6% (13,7-46,4)%*	13; 33,3% (19,6-48,7)%*	8; 38,1% (19-59,3)%*	29; 33% (23,6-43,1)%*	0,920
Женщины	20; 71,4% (53,6-86,3)%*	26; 66,7% (51,3-80,4)%*	13; 61,9% (40,7-81)%*	59; 67% (56,9-76,4)%*	0,920
Возраст, годы	59 (56-68)%*	61 (54-72)%*	58 (56-70)%*	58 (54-72)%*	0,920
По шкале MMSE	Количество баллов n; Me (\pm ДИ 95%)				
ориентация	10 (10-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	10 (9-10)	0,217
память	3 (2-3)	3 (3-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	0,003
счетные операции	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0,897
суммарный показатель когнитивной продуктивности	28 (27-28)	28 (26-28)	28 (26-28)	28 (26-28)	0,597
По шкале DASS-21	Количество баллов n; Me (\pm ДИ 95%)				
уровень стресса	11 (10-15)	11 (9-14)	11 (9-15)	11 (9-14)	0,372
уровень тревоги	7 (7-8) ²	9 (8-10) ^{1,3}	8 (7-10) ²	8 (7-10)	0,001
уровень депрессии	8 (8-9) ^{2,3}	9 (8-10) ¹	9 (8-10) ¹	9 (8-10)	0,033

Примечание: * – определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественных сравнений долей; ^{1 2 3} – статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$) в группах 1, 2, 3 по критерию Крускало-Уоллиса.

Таблица 2

Динамика оценки когнитивных функций по шкале психического статуса MMSE под влиянием комплексной терапии у больных с хронической ишемией мозга

До лечения, n=88 (100%)						После лечения, n=52 (59,1%)													
Суммарный показатель когнитивной продуктивности		Ориентация		Память		Счетные операции		Суммарный показатель когнитивной продуктивности			Ориентация			Память			Счетные операции		
баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	χ ² #	баллы	n; %*	χ ² #	баллы	n; %*	χ ² #	баллы	n; %*	χ ² #
29-30	5; 5,7 (1,8-11,4)%	10	62; 70,5 (60,5-79,5)%	3	71; 80,7 (71,8-88,2)%	5	0; 0 (0-2,2)%	29-30	29; 55,8 (37,1-69,2)%	p<0,001	10	30; 57,7 (42,1-73,7)%	p=0,275	3	42; 80,8 (66,2-91,6)%	p=0,816	5	6; 11,5 (3,1-23,3)%	-
27-28	61; 69,3 (59,3-78,5)%	9	23; 26,1 (17,5-35,8)%	2	17; 19,3 (11,8-28,2)%	4	13; 14,8 (8,2-22,9)%	27-28	21; 40,4 (27,9-59,2)%	p=0,008	9	22; 42,3 (26,3-57,9)%	p=0,137	2	10; 19,2 (8,4-33,82)%	p=0,816	4	26; 50,0 (34-66)%	p<0,001
24-26	12; 25 (16,6-34,5)%	8	3; 3,4 (0,7-8,2)%	1	0; 0 (0-2,2)%	3	69; 78,4 (69,3-86,3)%	24-26	2; 3,8 (0-12,5)%	p=0,011	8	0; 0 (0-5,2)%	p=0,634	1	0; 0 (0-5,2)%		3	20; 38,5 (23,8-55,1)%	p<0,001
20-23	0; 0 (0-2,2)%	7	0; 0 (0-2,2)%			2	6; 6,8 (2,5-13,0)%	20-23	0; 0 (0-5,2)%		7	0; 0 (0-5,2)%					2	0; 0 (0-5,2)%	p=0,253
<20	0; 0 (0-2,2)%	6	0; 0 (0-2,2)%			1	0; 0 (0-2,2)%	<20	0; 0 (0-5,2)%		6	0; 0 (0-5,2)%					1	0; 0 (0-5,2)%	
Me (±95%) = 28 (26-28)		Me (±95%) = 10 (9-10)		Me (±95%) = 3 (2-3)		Me (±95%) = 3 (3-3)		Me (±95%) = 29 (30-28)	p<0,01		Me (±95%) = 10 (9-10)	p=0,27		Me (±95%) = 3 (3-3)	p=0,816		Me (±95%) = 3 (3-4)	p<0,05	

Примечания: * - определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественных сравнений долей; # - отличия (p) показателя до и после проведенной базисной терапии по критерию χ².

Таблица 3

Динамика оценки тревожно-депрессивных нарушений по шкале DASS-21 под влиянием комплексной терапии у больных с хронической ишемией мозга

До лечения, n=88 (100%)						После лечения, n=52 (59,1%)											
Уровень депрессии		Уровень тревоги		Уровень стресса		Уровень депрессии			Уровень тревоги			Уровень стресса					
баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	баллы	n; %*	χ ² #	баллы	n; %*	χ ² #	баллы	n; %*	χ ² #			
0-9	69; 78,4 (69,3-86,3)%	0-7	15; 17 (10-25,6)%	0-14	84; 95,5 (90,1-98,8)%	0-9	48; 92,3 (80,6-98,3)%	p=0,135	0-7	33; 63,5 (47,7-78,6)%	p<0,001	0-14	51; 98,1 (89,5-100)%	p=0,962			
10-13	19; 21,6 (13,7-30,7)%	8-9	62; 70,5 (60,5-79,5)%	15-18	4; 4,5 (1,2-9,9)%	10-13	4; 7,8 (1,7-19,4)%	p=0,135	8-9	19; 36,5 (21,4-52,3)%	p<0,001	15-18	1; 1,9 (0-10,5)%	p=0,962			
14-20	0; 0 (0-2,2)%	10-14	11; 12,5 (6,5-20,2)%	19-25	0; 0 (0-2,2)%	14-20	0; 0 (0-5,2)%	p=0,951	10-14	0; 0 (0-5,2)%	p=0,061	19-25	0; 0 (0-5,2)%				
Me (±95%) = 9 (8-10)		Me (±95%) = 8 (7-10)		Me (±95%) = 11 (9-14)		Me (±95%) = 9 (8-9)	P=0,135		Me (±95%) = 8 (7-9)	p=0,05		Me (±95%) = 10 (9-14)	p=0,962				

Примечания: * - определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуило-Ляха-Гурьянова для множественных сравнений долей; # - отличия (p) показателя до и после проведенной базисной терапии по критерию χ².

колины были зафиксированы следующие изменения нейropsychологических показателей по шкалам MMSE и DASS-21 (табл. 2 и 3).

Значимо ($p < 0,001$) увеличилась доля пациентов с отсутствием патологической когнитивной продуктивности (29-30 баллов по шкале MMSE) и уменьшились ($p < 0,01$) доли больных с легкими когнитивными нарушениями (от 28 до 24 баллов по шкале MMSE) (табл. 2). Прежде всего расширились возможности проведения более точных счетных операций: статистически возросло ($p < 0,01$) количество обследуемых, способных провести правильно 4 или 5 последовательных вычитаний, и снизилась ($p < 0,001$) доля тех пациентов, которые смогли провести правильно 3 и менее последовательных счетных операций. Можно предположить, что нарушения счетных операций, зафиксированные исходно, связаны не с органическими изменениями лобных долей мозга (первичная и вторичная «лобная акалькулия»), а зависят от поражения базальных и медиа-базальных отделов лобных долей мозга (лимбико-гиппокампальная система), что, как известно, приводит к значительным изменениям эмоциональной сферы поведения больного [42-44]. Дефекты данного вида интеллектуальной деятельности – счетных операций – у нашей категории больных возникают на основе импульсивности и проявляются в нарушении ориентировочной основы действия за счет снижения внимания. Ошибки у них возникают из-за ускорения протекания нервных и психических процессов вследствие дефектов тормозных процессов [45, 46] и/или холинергической дисрегуляции [47, 48].

Изменения после проведенной терапии, зарегистрированные с помощью самооценки по шкале DASS-21, были минимальными и проявлялись только в снижении уровня тревожности (табл. 3). Зафиксирован статистически значимый рост ($p < 0,001$) доли обследуемых без тревожности (0-7 баллов по DASS-21) при значимом снижении ($p < 0,001$) количества пациентов с легкими

тревожными нарушениями (8-9 баллов по DASS-21). Следует отметить, что после курса терапии не было зафиксировано ни одного пациента с умеренными тревожными изменениями (10-14 баллов по DASS-21), в то время как при первичном обследовании таких пациентов было более 12% (12,5% (6,5-20,2)%, табл. 3.). Такие изменения уровня тревоги следует связывать, вероятно, с восстановлением после проведенной терапии нейрогуморального баланса: ГАМК-ергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации [49-51].

ВЫВОДЫ

1. Дополнение протокола лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией во всех исследуемых группах комплексом препаратов, направленных на устранение холинергической недостаточности, назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (параплексин) в сочетании с применением предшественников холина приводило к коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга.
2. Статистически значимые проявления восстановления когнитивной функции (по шкале MMSE) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно со снижением импульсивности за счет повышения уровня внимания.
3. Статистически значимые проявления снижения уровня тревожно-депрессивных нарушений (по шкале DASS-21) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно с уменьшением тревоги за счет восстановления нейрогуморального баланса: ГАМК-ергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации.
4. Ключевые механизмы клинического эффекта, связаны, с одной стороны, с адекватной коррекцией холинергической недостаточности, а с другой – со стимуляцией адаптивной нейропластичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленичев И. Ф., Черный В. И. Нейропротекция и нейропластичность: монография. К. : Логос, 2015. 512 с.
2. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Бардаков С. Н. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного и спинного мозга. СПб., 2014. 128 с.
3. Черный В. И., Андропова М. А., Черный Т. В., Андропова И. А. Дослідження хронічної ішемії мозку за допомогою методу кількісної електроенцефалографії. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2016. Т. 4. №3. С. 43-49.
4. Харченко Е. П., Клименко М. Н. Пластичность мозга. *Химия и жизнь XXI век*. 2004. N 6. С. 26-33.
5. Szuhany Kristin L., Matteo Bugatti, Michael W. Otto. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*. 2014. Т. 60. С. 56–64.
6. Гомазков О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича. Москва, 2014. 85 с.
7. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Сыроежкин Ф. А. Современная концепция нейропластичности (теоре-

- тические аспекты и практическая значимость). *Журнал неврологии и психиатрии*. 2013. Т.113. №10. С.102-108.
8. Одинак М. М., Живолупов С. А., Паномарев В. В., Рашидов Н. А., Самарцев И. Н. Восстановление сознания как проявление нейропластичности. *Вопросы нейрохирургии*. 2014. №1. С. 33-41.
 9. Ашмарин И. П., Стукалов П. В. Нейрохимия. М.: Институт биомедицинской химии РАМН, 1996. 469 с.
 10. Скоромец А. А. Нейромедиаторы при старении головного мозга: ключ к понимаю нарушений памяти и внимания. М., 2005. 16 с.
 11. Маньковский Н. Б., Кузнецова С. М. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии им. Б. М. Маньковского*. 2013. №2. С. 5-13.
 12. Mattson M. P. Glutamateandneurotrophicfactorsinneuroplasticityanddisease. *Ann N Y AcadSci.*, 2008, 1144. P. 97-112.
 13. Mironova E. V., Evstratova A. A., Antonov S. M. A fluorescence vital assay for the recognition and quantification of excitotoxic cell death by necrosis and apoptosis using confocal microscopy on neurons in culture. *Journal of neuroscience methods*. 2007. Т. 163. No. 1. С. 1-8.
 14. Литвиненко И. В. Особенности формирования когнитивных нарушений при деменции. Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. Санкт-Петербург, 2008. № 6 (20). С 165-175.
 15. Литвиненко И. В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии. *Успехи геронтологии*. 2004. Вып. 13. С. 94–101.
 16. Экстрапирамидные расстройства / под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М. : МЕДпресс-информ, 2002. С. 608.
 17. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem*. 2002. Vol. 80. P. 12-23.
 18. Choline R. I. Precursors in acute and subacute human Stroke: a meta-analysis. Abstracts of 27th International Stroke Conference.
 19. D'Orlando K. J., Sandage V. W. Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects In ischemic brain injuri. *J. Neurol Res*. 1995. Vol. 17. P. 281-284.
 20. Одинак М. М., Вознюк И. А., Пирадов М. А., Румянцева С. А., Кузнецов А. Н., Янишевский С. Н., Голохвастов С. Ю., Цыган Н. В. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глицерина при острым ишемическом инсульте. *Анналы неврологии*. 2010. Т. 4. № 1. С. 20-27.
 21. Amenta F. Analisiscomparativadellasicurezza/efficaciadegliinibitoridellecolinesterasi e del precursorecolinergicocoli naalfosceratonelledemenzeadesordionell'etaadulta. *J. Gerontol.*, 2010. 58. 64-6820.
 22. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. Choline alphoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mechanisms of Ageingand Development*. 2001. 122. P. 2041–2055.
 23. Murray M. T., Pizzorno J. The Encyclopedia of Natural Medicine. Third Edition. Simon and Schuster. 2012. 12. 32 p.
 24. Saver J. L., UCLA Stroke Center and Department of Neurology, CA, USA, 2010.
 25. Di Perri R. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of a-glyceryl-phosphorylcholinevsCytidinedip hosphocholine in patients with vascular dementia. *The Journal of International Medical Research*, 1991, 19 p.
 26. Weintraub S., Alissa H., Wicklund, David, Salmon P. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012. 2(4). a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a00617.
 27. Tayebati S. K., Nwankwo I. E., Amenta F. Intranasal drug delivery to the central nervous system: present status and future outlook. *Curr. Pharm.Des*. 2013. 19. 510-26.
 28. Бурчинский С. Г. Препарат Нейромидин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування. *Ліки*. 2002. № 5-6. С. 37-42.
 29. Живолупов С. А. Влияние Нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011. №4. С. 31–37.
 30. Доброхотова Т. А., Зайцев О. С., Гогитидзе Н. В. Применение нейромидина в лечении больных с черепно-мозговой травмой: методические рекомендации. Москва, 2005, 12 с.
 31. Федина А. И. Профилактика инсульта. *Неврологический вестник*. 2005. Т. XX-XVII. Вып. 1-2. С. 93-104.
 32. Черный Т. В., Андропова М. А., Черный В. И., Андропова И. А. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского*. 2017. Т. 5. №1. С. 15-23.
 33. Евтушенко С. К. Дисциркуляторная энцефалопатия как анахронизм отечественной неврологии. *Международный неврологический журнал*. 2010. Т. 36. №6. С.22-31.
 34. ESH/ESC guide lines for the management of arterial hypertension: the Task Forceforthe Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *EurHeart J*. 2013. P. 2159–2219.
 35. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html (дата звернення 23.04.2018)
 36. Шестопалова Л. Ф., Мищенко Т. С., Деревецкая В. Г. Особливості когнітивних порушень у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію різних стадій з фібриляцією передсердь. *Укр. вісник психоневрології*. 2005. Т. 13, Вип. 2(42). С. 78-80.
 37. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на дисциркуляторну енцефалопатію. Код МКХ-10. Додаток до наказу МОЗ №487 від 17-08-2007.
 38. Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. Оптимизация терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Український вісник психоневрології*. 2015. Том 23. Вип. 1(82). С.37-41.
 39. Мищенко Т. С. Дисциркуляторна яэнцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2013. 2 (56). С. 65-77.
 40. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2005. Т. 105, № 2. С. 13-17.
 41. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Академия, 2003. 384 с.

42. Савчин М. В., Василенко Л. П. Вікова психологія: навчальний посібник. К.: Академвидав, 2006. 360 с.
43. Попеня И. С. Курс лекций по общей медицинской психологии: пособие для студентов медико-психологического, лечебного, педиатрического и медико-диагностического факультетов. Гродно: ГрГМУ, 2008. 77 с.
44. Чуприна С. Е. Психокоррекция в комплексном лечении дисциркуляторной энцефалопатии с пограничными психическими расстройствами: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.13. Москва, 2009. 89 с.
45. Клиническая психология / ред. Б.Д. Карвасарский. М.: СПб: Питер, 2007. 960 с.
46. Сидоров П. И., Парняков А. В. Клиническая психология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 880 с.
47. Орлова Е. А., Колесник Н. Т. Клиническая психология. М.: Юрайт, 2014. 368 с.
48. Bohnen N. I., Mueller M. L., Kuwabara H. Age-associated leukoaraiosis and cortical cholinergic deafferentation. *Neurology*. 2009. Vol. 72. P. 1411–1416.
49. Серебрякова Т. А. Психология стресса: учебное пособие. Н. Новгород: ВГИПУ, 2007. 143 с.
50. Лапин И. П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакологии. *Тревога и обсессии*. М., 1998. С. 12–20.
51. Рачин А. П., Михайлова Е. В. Депрессивные и тревожные расстройства. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 106 с.
52. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst. Д.: Папакица Е.К., 2006. 214 с.
53. Сотников П. И. Обзор методов обработки сигнала электроэнцефалограммы в интерфейсах мозг-компьютер. *Инженерный вестник*. 2014. №10. С. 6120-632.

REFERENCES

1. Belenichev I. F., Cherniy V. I. (2015). Neuroproteksiya i neuroplastichnost': monografiya [Neuroprotection and neuroplasticity: monograph]. K. : Logos, 512 s.
2. Zhivolupov S. A., Samartsev I. N., Bardakov S. N. (2014). Ratsional'naya neuroproteksiya pri travmaticheskoy bolezni golovnoy i spinnogo mozga [Rational neuroprotection in traumatic diseases of the brain and spinal cord]. SPb., 128 s.
3. Cherniy V. I., Andronova M. A., Cherniy T. V., Andronova I. A. (2016). Doslidzhennya khronichnoyi ishemiyi mozku za dopomohoyu metodu kilkisnoyi elektroentsefalografii [Research of chronic cerebral ischemia using the method of quantitative electroencephalography]. *Journal of Neurology* B. M. Mankovsky, T. 4, 3, 43-49.
4. Kharchenko Ye. P., Klimenko M. N. (2004). Plastichnost' mozga [Plasticity of the brain]. *Chemistry and life XXI century*, 6, 26-33.
5. Szuhany Kristin L., Matteo Bugatti, Michael W. Otto. (2014). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 56–64.
6. Gomazkov O. A. (2014). Neyrogenez kak adaptivnaya funktsiya mozga [Neurogenesis as an adaptive function of the brain]. *Institut biomeditsinskoy khimii imeni V. N. Orekhovicha*. Moskva, 85 s.
7. Zhivolupov C. A., Samartsev I. N., Syroyezhkin F. A. (2013). Sovremennaya kontsepsiya neuroplastichnosti (teoreticheskiye aspekty i prakticheskaya znachimost') [The modern concept of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance)]. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 113, 10, 102-108.
8. Odinak M. M., Zhivolupov S. A., Panomarev V. V., Rashidov N. A., Samartsev I. N. (2014). Vosstanovleniye soznaniya kak proyavleniye neuroplastichnosti [Recovery of consciousness as a manifestation of neuroplasticity]. *Neurosurgery Issues*, 1, 33-41.
9. Ashmarin I. P., Stukalov P. V. (1996). Neyrokhimiya [Neurochemistry]. M.: Institut biomeditsinskoy khimii RAMN, 469 s.
10. Skoromets A. A. (2005). Neyromediatoriy pri starenii golovnoy mozga: klyuch k ponimayu narusheniy pamyati i vnimaniya [Neurotransmitters in aging of the brain: the key to understanding memory and attention disorders]. M., 16 s.
11. Vozrastnyye izmeneniya neurotransmitternykh sistem mozga kak faktor riska tserebrovaskulyarnoy patologii (2013). [Age changes in neurotransmitter brain systems as a risk factor for cerebrovascular pathology]. *Journal of neurology* B. M. Mankowski, 2, 5-13.
12. Mattson M. P. (2008). Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci.*, 1144, 97-112.
13. Mironova E. V., Evstratova A. A., Antonov S. M. (2007). A fluorescence vital assay for the recognition and quantification of excitotoxic cell death by necrosis and apoptosis using confocal microscopy on neurons in culture. *Journal of neuroscience methods*, 163, 1, 1-8.
14. Litvinenko I. V. (2008). Osobennosti formirovaniya kognitivnykh narusheniy pri dementsii. *Bulletin of the Leningrad State University. A.S. Pushkin. St. Petersburg*, 6 (20), 165-175.
15. Litvinenko I. V. (2004). Demetsiya i psikhoticheskiye narusheniya pri parkinsonizme: obshchnost' vozniknoveniya i novyye perspektivy v terapii. *The successes of gerontology*, 13, 94–101.
16. Ekstrapiramidnyye rasstroystva [Extrapyramidal disorders] (2002) / pod red. V. N. Shtoka, I. A. Ivanovoy-Smolenskoj, O. S. Levina. M., 608.
17. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. (2002). Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem*, 80, 12-23.
18. Choline R. I. Precursors in acute and subacute human Stroke: a meta-analysis. *Abstracts of 27th International Stroke Conference*.
19. D'Orlando K. J., Sandage B. W. (1995). Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects In ischemic brain injuri. *J. Neurol Res.*, 17, 281-284.
20. Odinak M. M., Voznyuk I. A., Piradov M. A., Rummyantseva S. A., Kuznetsov A. N., Yanishevskiy S. N., Golokhvastov S. YU., Tsygan N. V. (2010). Mnogotsentrovoye (pilotnoye) issledovaniye effektivnosti gliatilina pri ostrom ishemicheskom insulte. *Annals of Neurology*, 4, 1, 20-27.
21. Amenta F. (2010). Analisis comparativa della sicurezza/efficacia degli inibitori della colinesterasi e del precursore colinergico colinaalfoscerato nelle demenze ad esordio nell'età adulta. *J. Gerontol.*, 58, 64-6820.
22. Parnetti L., Amenta F., Gallai V. (2001). Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute

- cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mechanisms of Ageing and Development*, 122, 2041–2055.
23. Murray M. T., Pizzorno J. (2012). *The Encyclopedia of Natural Medicine*. Third Edition. Simon and Schuster, 12, 32.
 24. Saver J. L. (2010). UCLA Stroke Center and Department of Neurology, CA, USA.
 25. Di Perri R. (1991). A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of α -glyceryl-phosphorylcholine in patients with vascular dementia. *The Journal of International Medical Research*, 19.
 26. Weintraub S., Alissa H., Wicklund, David, Salmon P. (2012). The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(4). a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a006171.
 27. Tayebati S. K., Nwankwo I. E., Amenta F. (2013). Intranasal drug delivery to the central nervous system: present status and future outlook. *Curr. Pharm.Des.*, 19, 510-26.
 28. Burchynskyy S. H. (2002). Preparat Neyromidyn (amirydyn): kliniko-farmakolohichna kharakterystyka ta perspektyvy praktychnoho zastosuvannya [Neuromidin (amiridine): Clinical and pharmacological characteristics and prospects of practical application]. *Medicine*, 5-6, 37-42.
 29. Zhivolupov S. A. (2011). Vliyaniye Neyromidina i tserebrolizina na neyrodinamicheskiye protsessy pri travmaticheskoy bolezni golovnoho mozga [Effect of Neuromidine and Cerebrolysin on Neurodynamic Processes in Traumatic Brain Disease]. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 4, 31–37.
 30. Dobrokhotova T. A., Zaytsev O. S., Gogitidze N. V. Primeneniye neyromidina v lechenii bol'nykh s cherepno-mozgovoy travmoy: metodicheskiye rekomendatsii [The use of neuromidine in the treatment of patients with craniocerebral trauma: guidelines]. Moskva, 2005, 12 s.
 31. Fedin A. I. (2005). Profilaktika insulta [Prevention of stroke]. *Neurological messenger*, XX-XVII, 1-2, 93-104.
 32. Cherniy T. V., Andronova M. A., Cherniy V. I., Andronova I. A. (2017). Issledovaniye EEG-prediktorov neyromediatornoy i neyroglial'noy aktivnosti u bol'nykh s khronicheskoy ishemiyey mezga [EEG predictors of neurotransmitter and neuroglial activity in patients with chronic ischemia of the pulp]. *Journal of neurology B.M. Mankovsky*, 5, 1, 15-23.
 33. Yevtushenko S. K. (2010). Distsirkulyatornaya entsefalopatiya kak anakhronizm otechestvennoy nevrologi [Dyscirculatory encephalopathy as an anachronism of domestic neurologists]. *International neurological journal*, 36, 6, 22-31.
 34. ESH/ESC guide lines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2013). *EurHeart J.*, 34, 2159–2219.
 35. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomohy pry arterialniy hipertenzii: Nakaz MOZ Ukrainy № 384 vid 24.05.2012 [About the approval and implementation of medical-technological documents on the standardization of medical care for arterial hypertension: the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated May 24, 2012]. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html
 36. Shestopalova L. F., Myshchenko T. S., Derevetskaya V. H. (2005). Osoblyvosti kohnityvnykh porushen u khvorykh na dystsyrkulyatornu entsefalopatiyu riznykh stadiy z fibrylyatsiyeyu peredserd [Features of cognitive impairment in patients with dyscirculatory encephalopathy of different stages with atrial fibrillation]. *Ukrainian Journal of Psychoneurology*, 13, 2(42), 78-80.
 37. Klinichnyy protokol nadannya medychnoyi dopomohy khvorym na dystsyrkulyatornu entsefalopatiyu [Clinical protocol for the provision of medical care to patients with dyscirculatory encephalopathy]. Kod MKKH-10. Dodatok do nakazu MOZ №487 vid 17-08-2007.
 38. Mishchenko T. S., Mishchenko V. N., Lapshina I. A. (2015). Optimizatsiya terapii bol'nykh distsirkulyatornoy entsefalopatiyey [Optimization of therapy for patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Ukrainian Journal of Psychoneurology*, 23, 1(82), 37-41.
 39. Mishchenko T. S. (2013). Distsirkulyatorna yaentsefalopatiya: ustarevshiy termin ili klinicheskaya real'nost' [Dyscirculatory encephalopathy: an outdated term or clinical reality]. *International Neurological Journal*, 2 (56), 65-77.
 40. Yakhno N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B. (2005). Sindrom umerennykh kognitivnykh narusheniy pri distsirkulyatornoy entsefalopatii [Syndrome of moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy]. *Journal of neurol. and psychiatrist. S.S. Korsakov*, 105, 2, 13-17.
 41. Luriya A. R. (2003). *Osnovy neyropsikhologii: ucheb. posobiye dlya stud. vyssh. ucheb. Zavedeniy* [Fundamentals of Neuropsychology: Textbook. allowance for stud. supreme. training. institutions]. M.: Akademiya, 384.
 42. Savchyn M. V., Vasylenko L. P. (2006). *Vikova psikhoholohiya: navchalnyy posibnyk* [Age psychology: tutorial]. K.: Akademyvdav, 360.
 43. Popenya I. S. (2008). *Kurs lektsiy po obshchey meditsynskoy psikhologii: posobiye dlya studentov mediko-psikhologicheskogo, lechebnogo, pediatricheskogo i mediko-diagnosticheskogo fakul'tetov* [The course of lectures on general medical psychology: a manual for students of the medical-psychological, medical, pediatric and medical-diagnostic faculties]. Grodno: GrGMU, 77.
 44. Chuprina S. Ye. (2009). *Psikhokorreksiya v kompleksnom lechenii distsirkulyatornoy entsefalopatii s pogranychnymi psikhicheskimi rasstroystvami* [Psychocorrection in the complex treatment of dyscirculatory encephalopathy with borderline mental disorders]. Moskva, 89.
 45. *Klinicheskaya psikhologiya* (2007) [Clinical Psychology] / red. B.D. Karvasarskiy. SPb: Piter, 960.
 46. Sidorov P. I., Parnyakov A. V. (2010). *Klinicheskaya psikhologiya* [Clinical psychology]. M.: GEOTAR-Media, 880.
 47. Orlova Ye. A., Kolesnik N. T. (2014). *Klinicheskaya psikhologiya* [Clinical psychology]. M.: Yurayt, 368.
 48. Bohnen N. I., Mueller M. L., Kuwabara H. (2009). Age-associated leukoaraiosis and cortical cholinergic deafferentation. *Neurology*, 72, 1411–1416.
 49. Serebryakova T. A. (2007). *Psikhologiya stressa: uchebnoye posobiye* [Psychology of stress: a textbook]. N. Novgorod: VGIPU, 143.
 50. Lapin I. P. (1998). *Neyrokhimicheskaya mozaika trevogi i individualizatsiya psikhofarmakologii* [Neurochemical mosaic of anxiety and individualization of psychopharmacology]. *Anxiety and obsessions*. M., 12–20.
 51. Rachin A. P., Mikhaylova Ye. V. (2016). *Depressivnyye i trevoznyye rasstroystva* [Depressive and anxiety disorders]. M.: GEOTAR-Media, 106.
 52. Lyakh YU. Ye., Gur'yanov V. G., Khomenko V. N., Panchenko O. A. (2006). *Osnovy komp'yuternoy*

biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStst [Fundamentals of computer biostatistics: the analysis of information in biology, medicine and pharmacy statistical package MedStst]. D: Papakitsa Ye.K., 214.

53. Sotnikov P. I. (2014). Obzor metodov obrabotki signala elektroentsefalogrammy vinterfeysakhmozg-komp'ter [Review of methods for processing the signal of the electroencephalogram in interfaces to the brain-computer]. Engineering Bulletin, 10, 6120-632.

Резюме

ВДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ МОЗКУ

Т.В. Черний

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

У статті наведено результати однієї з частин наукового дослідження: "Гіпертонічна та негіпертонічна (атеросклеротична) дисциркуляторна енцефалопатія в державних службовців – патогенетичні механізми виникнення, інтегральні діагностичні критерії, індивідуалізована корекція медичної терапії". **Метою** даного дослідження була розробка методу цільової лікарської корекції когнітивних порушень у пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку.

Матеріал і методи. За результатами загального клінічного обстеження 88 хворих із хронічною ішемією мозку (дисциркуляторна енцефалопатія – ДЕ) 2-го ступеня пацієнтів розподили на три групи: 1-ша – 28 пацієнтів із ДЕ без супутньої гіпертензії, 2-га – 39 осіб із гіпертонічною ДЕ (ГДЕ), 3-тя – 21 хворий із дисциркуляторною енцефалопатією та перенесеним інсультом (ГДЕ+інс).

Результати. Діагноз підтверджено загальними клінічними, клініко-неврологічними, лабораторними, інструментальними обстеженнями, нейропсихологічними дослідженнями (MMSE, DASS-21). На додаток до протоколу пацієнти з ДЕ всіх досліджуваних груп отримували комплекс препаратів, спрямованих на корекцію метаболізму нейромедіаторів: із ранку 1 мл (15 мг) розчину іпідакрину моногідрату гідрохлориду (парапелексину) 1 раз на день протягом 14 днів. Через 1-2 години після введення іпідакрину вводили послідовно 4 мл (1000 мг) розчину холіну альфосцерату і 4 мл (1000 мг) розчину цитіколіну внутрішньовенно крапельно 1 раз на день протягом 14 днів. Додавання до протоколу лікування пацієнтів із ДЕ комплексу лікарських засобів, спрямованих на усунення холінергічної недостатності, привело до корекції когнітивних порушень за хронічної ішемії головного мозку. Значущі прояви відновлення когнітивної функції (шкала MMSE) після базового комплексу терапії було пов'язано насамперед зі зменшенням імпульсивності через підвищену увагу. Вірогідні прояви зниження тривожності та депресивних розладів (за шкалою DASS-21) після основного комплексу терапії було пов'язано перш за все зі зменшенням тривоги через відновлення нейрогуморального балансу: ГАМК-ергічних інгібіторів, систем серотонін-, катехоламін-пептидергічної активації.

Ключові слова: хронічна ішемія головного мозку, дисциркуляторна енцефалопатія, шкала MMSE, шкала DASS-21, лікарська корекція.

*Summary***IMPROVING DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS AND PREMORBID CONDITIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA****T.V. Cherniy**State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine»
State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

This article presents the results of one of the parts of the scientific research: "Hypertensive and non-hypertensive (atherosclerotic) dyscirculatory encephalopathy in civil servants. Studied pathogenetic mechanisms of occurrence, integral diagnostic criteria, individualized correction of medical therapy". The data of general clinical examination of 88 persons with chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy (DE)) of 2 degrees are presented. The first study group – patients with DE without concomitant hypertension – 28, the second – 39 people with hypertensive dyscirculatory encephalopathy (HDE), the third – 21 patients with dyscirculatory encephalopathy and history of stroke (HDE + INS).

The purpose of this study was to develop a method for targeted drug correction of cognitive impairment in chronic brain ischemia. The diagnosis was confirmed by general clinical, clinical-neurological, laboratory, instrumental examination, neuropsychological examination (MMSE, DASS-21). In addition to the protocol, patients with dyscirculatory encephalopathy of all the study groups received a complex of drugs aimed at correcting neurotransmitter metabolism: in the morning 1 ml (15 mg) solution of ipidacrine hydrochloride monohydrate (paraplexin) intramuscularly 1 time per day for 14 days. 1-2 hours after administration, ipidacrine was injected sequentially with 4 ml (1000 mg) of choline alfoserate solution and 4 ml (1000 mg) solution of cytocholine intravenously drip 1 time per day for 14 days.

The addition of the protocol for the treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy in all the groups studied by a complex of drugs aimed at eliminating cholinergic insufficiency resulted in correction of cognitive impairment in chronic brain ischemia.

Statistically significant manifestations of the recovery of the cognitive function (MMSE scale) after the basic complex of therapy were associated primarily with impulsiveness decrease due to increased attention. Statistically significant manifestations of reduction of anxiety and depressive disorders (on the DASS-21 scale) after the basic complex of therapy were associated primarily with anxiety reduction due to restoration of neurohumoral balance: GABA-ergic inhibitory effects, serotonin-, catecholamine-peptidergic activation systems.

Keywords: chronic cerebral ischemia, dyscirculatory encephalopathy, MMSE scale, DASS-21 scale, medication correction.

*Інформація про авторів знаходиться в редакції.
Дата надходження до редакції 16.10.2018 р.*