

# Целенаправленная медикаментозная коррекция когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией мозга

Т.В. Черний<sup>1</sup>, М.А. Андропова<sup>2</sup>, В.И. Черний<sup>1</sup>, И.А. Андропова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев

<sup>2</sup> Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины

**Резюме.** В статье представлены результаты одного из фрагментов научного исследования: «Гіпертонічна та негіпертонічна (атеросклеротична) дисциркуляторна енцефалопатія у державних службовців — патогенетичні механізми виникнення, інтегральні діагностичні критерії, індивідуалізована корекція медикаментозної терапії». Представлены данные общеклинического обследования 88 человек с хронической ишемией мозга (дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 2-й степени). Первая группа исследования — пациенты с ДЭ без сопутствующей гипертензии — 28 человек, вторая — 39 человек с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЭ), третья — 21 больной с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным инсультом в анамнезе (ГДЭ+Инс). Целью данного исследования была разработка метода целенаправленной медикаментозной коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. Диагноз был подтвержден данными общеклинического, клиничко-неврологического, лабораторного, инструментального обследований, нейропсихологического исследования (MMSE, DASS-21). Дополнительно к протоколу больные с дисциркуляторной энцефалопатией 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 1 раз в сутки в течение 14 дней. Дополнение протокола лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией во всех исследуемых группах комплексом препаратов, направленных на устранение холинергической недостаточности, приводило к коррекции когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. Статистически значимые проявления восстановления когнитивной функции (по шкале MMSE) после базисного комплекса терапии были связаны преимущественно со снижением импульсивности за счет повышения уровня внимания. 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: ГАМКергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации.

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

В настоящее время подробно изучена последовательность включения и интенсивность механизмов аноксического повреждения клеток мозга на различных этапах постаноксического периода [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 связей между долями и полушариями головного мозга;

© Т.В. Черний, М.А. Андропова, В.И. Черний, И.А. Андропова

4) диашиз [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 росте и формировании новых синапсов. В головном мозге он активен в гиппокампе, коре и 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. Исследование нейрогенеза как процесса возникновения новых структур, интегрирующихся в нейрональную сеть, утверждает новые возможности формирования и хранения памятных следов в зрелом мозге [6]. Образование любого памятного следа в мозге осуществляется посредством активации быстро- и длительнодействующих механизмов коммуникации активно функционирующих нейронов. Наиболее продолжительно сохраняется память, в основе формирования которой лежит перестройка межнейронных взаимоотношений и организации нейронных сетей мозга в результате реализации его пластических потенций [7, 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 механиз-

мы [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 в регуляции как физиологического старения, так и формировании хронической ишемии мозга [11]. Перспективное направление метаболической защиты мозга от ишемии — непосредственное воздействие на систему 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 когнитивной способности 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 терминалы и разного типа специфические рецепторы (M- и N-холинорецепторы) при низкой плотности собственно холинергических нейронов [8]. Холинергические нейроны участвуют также во внутривисцеральных интеграционных процессах и реализации психомоторных функций ядра. Эфферентные 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) препараты — предшественники холина: холина альфосцерат ( $\alpha$ -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]. Холин принимает также участие в синтезе ацетилхолина, а цитиколин является донором холина в процессах синтеза ацетилхолина [17]. Эффективность цитиколина доказана многочисленными клиническими исследованиями и публикациями [18].

Холина альфосцерат (L-альфа глицерилфосфорилхолин —  $\alpha$ -GPC) — холиномиметик с преимущественным влиянием на ЦНС, в состав которого входит 40,5% метаболически защищенного холина [20]. Метаболическая защита обеспечивает высвобождение холина в головном мозге. Установлены три основных механизма, с помощью которых реализуется нейропротективный эффект холина альфосцерата при острой церебральной недостаточности:

1) донор ацетилхолина, способствующего восстановлению межнейронных связей

и нейротрансмиссии;

2) осуществляет прямую репарацию нейрональных мембран;

3) метаболотропное действие холина альфосцерата, связанное с уменьшением дегенерации свободных жирных кислот [20].

По данным метаанализов, холина альфосцерат является высокоэффективным препаратом в отношении когнитивной дисфункции, имеющим крупнейшую для всех предшественников холина доказательную базу [20].

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 нейромедиатора ацетилхолина, выделение ацетилхолина из терминалей в ответ на введение препарата (дозозависимый эффект)) [21–23]. Принципиальным отличием холина альфосцерата является способность нормализовать уровень ацетилхолина в острой ситуации — от холина холина альфосцерат отделяет одна неэнергозатратная реакция, в то время как цитиколин — пять энергозатратных [25]. В нескольких сравнительных исследованиях препарата холина альфосцерат и цитиколина [25, 26] было показано превосходство препарата холина альфосцерат в лечении деменции по гериатрической шкале клинической оценки компании Sandoz (SCAG). Продемонстрировано преимущество препарата холина альфосцерат в сравнении с цитиколином по влиянию на пресинаптический везикулярный транспорт ацетилхолина во фронтальной коре [27].

Ипидакрин (Параплексин) — полиметиленовое производное 4-аминопиридина — представитель антихолинэстеразных препаратов, который обладает как периферическим, так и центральным эффектами. В основе сочетанного действия ипидакрина лежит комбинация двух молекулярных механизмов: 1) блокада калиевых каналов мембраны нейронов и мышечных клеток; 2) обратимое ингибирование холинэстеразы (ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы) в синапсах.

Установлено, что блокада калиевых каналов приводит к продлению реполяри-

зационной фазы потенциала действия. Благодаря этому свойству удлиняется возбуждение в пресинаптическом волокне и соответственно увеличивается время выброса ацетилхолина в синаптическую щель во время проведения нервного импульса. Параллельно обратимо и кратковременно ингибируется холинэстераза (20–30 минут), что приводит к еще большему накоплению ацетилхолина в холинергических синапсах. Таким образом, ипидакрин обладает комплексным синаптическим холинергическим действием, а именно:

- 1) активизирует 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].

Отличительные особенности действия ипидакрина: дозозависимый периферический и центральный эффект, быстрое поступление в головной мозг, накопление преимущественно в коре больших полушарий головного мозга и гиппокампе, большая широта терапевтического действия, низкая способность вызывать толерантность к лечению при повторных назначениях, хорошая переносимость [29]. Обладает ноотропным, мнемотропным, психостимулирующим, антиастеническим и антидепрессивным действием [30, 31].

Сопоставляя действие ипидакрина 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, дисмнестических синдромах, нарушениях познавательной деятельности, праксисаиречи, астеническом синдроме, эмоционально-личностных нарушениях [30, 31]. Эти свойства ипидакрина связаны со способностью стимулировать адаптивную нейропластичность, оказывая модулирующее воздействие на диашиз и нейропротектив-

ное 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 эксайтотоксичностью» 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 по исследованию ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с хронической ишемией мозга свидетельствуют о серьезной дисфункции этих систем: значительном повышении нейроглиальной, глутаматергической и адренергической активности при параллельном снижении холинергической и дофаминергической 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, актуальной остается проблема 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.



## Материалы и методы

Проведено клинико-неврологическое обследование по данным фрагмента 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 год было комплексно обследовано в динамике 88 человек в возрасте от 40 до 68 лет. Пациенты были разделены на три группы и статистически сопоставимы по основному заболеванию — дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) 2-й степени, полу и возрасту. Первую группу составляли 28 пациентов с ДЭ без сопутствующей гипертензии, вторую — 39 больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЕ), третью — 21 больной с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным инсультом в анамнезе (ДЭ+Инс). У 11 больных это был ишемичный инсульт, который развился преимущественно на фоне артериальной гипертензии, у 10 больных — преимущественно на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. Среди обследованных пациентов было 29 мужчин и 59 женщины. Контрольная группа здоровых добровольцев состояла из 20 человек (7 мужчин и 13 женщин) (табл. 1).

Клиническая форма хронического ишемического цереброваскулярного заболевания диагностировалась на основе критериев классификации Института неврологии АМН СССР, предложенной Шмидтом Е.В., Максудовым Г.А. Использовался термин «хроническая ишемия мозга», предложенный Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, ICD-10), вместо применяемого ранее термина «дисциркуляторная энцефалопатия» [34].

Диагноз артериальной гипертензии (АГ), ее степень и стадия устанавливались согласно действующим рекомендациям [34, 35]. Для установления стадии АГ применялась классификация по поражению органов-мишеней.

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

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

Регистрацию биоэлектрических потенциалов мозга выполняли с помощью компьютерного электроэнцефалографа серии TredexExpert [32]. Для анализа ЭЭГ нами использовано амплитудно-временное представление нестационарного сигнала и его 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 баллов — умеренные когнитивные нарушения, 20–23 балла — начальная стадия деменции, <20 баллов — выраженные стадии деменции. Тревогу и депрессию исследовали с помощью Шкалы депрессии, тревоги, стресса (Depression Anxiety Stress Scales — DASS-21) [36]. По результатам опроса определяли нормальную, легкую, умеренную, сильную и очень сильную степень депрессии, тревоги и стресса. Исследования проводили в динамике лечения.

*Критерии включения пациентов в исследование:* мужчины и женщины трудоспособного возраста, государственные служащие с дисциркуляторной энцефалопатией 2-й степени в возрасте от 40 до 68 лет, без сопутствующей гипертензии, с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией, больные с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесшие острый ишемический инсульт, с подтверждением диагноза данными нейровизуализации и наличием невроло-

гического дефицита (легкий моно- или гемипарез, вестибулярные расстройства, нарушение речи, оптические нарушения, эмоционально-волевые и психоорганические 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 исключения пациентов из исследования:* пациенты с тяжелой соматической патологией, клинически значимыми сосудистыми событиями и черепно-мозговой травмой в анамнезе. Больные с геморрагическим инсультом по данным нейровизуализации, пациенты с тяжелым двигательным дефектом, пациенты с некомпенсированным сахарным диабетом, наличием некомпенсированных заболеваний, злоупотребляющие алкоголем, наркотиками.

Всем больным была назначена патогенетическая терапия согласно существующим протоколам [37–39].

Дополнительно к протоколу больные с дисциркуляторной энцефалопатией 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 1 раз в сутки в течение 14 дней.

При назначении препаратов тщательно анализировались 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 противопоказания к применению холина альфосцерата и возможные побочные эффекты рассматривались: известная

гиперчувствительность к препарату. Побочные реакции: возможно возникновение тошноты, которая главным образом является следствием вторичной допаминергической активации, очень редко — боль в животе и кратковременная спутанность сознания. В таком случае необходимо уменьшить дозу препарата.

Как противопоказания к применению цитиколина и возможные побочные эффекты рассматривались: повышенная 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.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ с использованием программного пакета Microsoft Excel. Математическая обработка выполнялась с использованием стандартных статистических пакетов STATISTICA 6.0 [52].

## Результаты и их обсуждение

В результате проведенного неврологического осмотра исследуемых пациентов среди всех неврологических расстройств преобладали координаторные нарушения и пирамидная недостаточность: у пациентов с ДЭ —

43,3 и 23,3%, у пациентов с ГДЕ — 33,3 и 11,1% соответственно. У пациентов с ДЭ+Инс чаще выявлялись когнитивные (77%) и эмоциональные (77%) расстройства.

По результатам оценки субъективной и объективной неврологической симптоматики, у пациентов первой группы был установлен цефалический (63,3%), вестибулярный (56,6%), церебрастенический (30%), мнестический (26,6%) синдромы, в 23,3% наблюдались тревожно-депрессивные расстройства.

Среди пациентов второй группы был установлен цефалический (63,9%), вестибулярный (44,4%), церебрастенический (47,2%), мнестический (17%) синдромы, в 22,2% наблюдались тревожно-депрессивные расстройства и в 16,7% — пирамидная недостаточность.

Среди пациентов третьей группы, перенесших ишемический инсульт на фоне АГ или сочетания АГ и ЦАС, был установлен вестибуло-атактический синдром (68,2%), цефалический (72,7%), церебрастенический (91%), мнестический (81,8%) и наблюдались тревожно-депрессивные расстройства (77,3%).

После проведения нейропсихологического теста по шкале MMSE у 46,6% пациентов с ДЭ (1-я группа), 55% — с ГДЭ (вторая группа) и 52% — с ГДЭ+Инс (3-я группа) были выявлены когнитивные нарушения (табл. 1).

Достоверная разница баллов по шкале DASS-21 во всех исследуемых группах наблюдалась при исследовании тревоги ( $p < 0,001$ , W-критерий Вилкоксона (W-W);  $p < 0,05$ , критерий 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, больным 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 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 (табл. 1) было

**Таблица 1** Характеристика пациентов с ДЭ 2-й степени в трех группах исследования

| Характеристика пациентов/данные                 | 1-я группа                                     | 2-я группа                          | 3-я группа                        | Всего                             | Критерий $\chi^2$ |
|---|--|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
|   | Количество n; Me% ( $\pm$ ДИ 95%) <sup>*</sup> |                                     |                                   |                                   |                   |
| Количество пациентов                            | 28; 100%                                       | 39; 100%                            | 21; 100%                          | 88; 100%                          |                   |
| Мужчины   | 8; 28,6% (13,7–46,4)% <sup>*</sup>             | 13; 33,3% (19,6–48,7)% <sup>*</sup> | 8; 38,1% (19–59,3)% <sup>*</sup>  | 29; 33% (23,6–43,1)% <sup>*</sup> | $p=0,920$         |
| Женщины   | 20; 71,4% (53,6–86,3)% <sup>*</sup>            | 26; 66,7% (51,3–80,4)% <sup>*</sup> | 13; 61,9% (40,7–81)% <sup>*</sup> | 59; 67% (56,9–76,4)% <sup>*</sup> | $p=0,920$         |
| Возраст, годы Me ( $\pm$ 95% ДИ)                | 59 (56–68)% <sup>*</sup>                       | 61 (54–72)% <sup>*</sup>            | 58 (56–70)% <sup>*</sup>          | 58 (54–72)% <sup>*</sup>          | $p=0,920$         |
| по шкале MMSE                                   | Количество баллов n; Me ( $\pm$ ДИ 95%)        |                                     |                                   |                                   |                   |
| Ориентация                                      | 10 (10–10)                                     | 10 (9–10)                           | 10 (9–10)                         | 10 (9–10)                         | $p=0,217$         |
| Память  | 3 (2–3)  | 3 (3–3)                             | 3 (2–3)                           | 3 (2–3)                           | $p=0,003$         |
| Счетные операции                                | 3 (3–3)  | 3 (3–3)                             | 3 (3–3)                           | 3 (3–3)                           | $p=0,897$         |
| Суммарный показатель когнитивной продуктивности | 28 (27–28)                                     | 28 (26–28)                          | 28 (26–28)                        | 28 (26–28)                        | $p=0,597$         |
| 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)                         | $p=0,372$         |
| Уровень тревоги                                 | 7 (7–8) <sup>2</sup>                           | 9 (8–10) <sup>1,3</sup>             | 8 (7–10) <sup>2</sup>             | 8 (7–10)                          | $p=0,001$         |
| Уровень депрессии                               | 8 (8–9) <sup>2,3</sup>                         | 9 (8–10) <sup>1</sup>               | 9 (8–10) <sup>1</sup>             | 9 (8–10)                          | $p=0,033$         |

Примечания: <sup>\*</sup> — определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскулло — Ляха — Гурьянова для множественных сравнений долей; <sup>1,2,3</sup> — статистически значимые отличия ( $p \leq 0,05$ ) в группах 1, 2, 3-й по критерию Крускало — Уоллиса.

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 ипидакрина, холина альфосцерата,

**Таблиця 2** Динамика оценки когнитивных функций по шкале психического статуса MMSE под влиянием комплексной терапии у больных с хронической ишемией мозга

| Показатели                  |                             |                        |                             |                      |                             |                      |                          |                               |                             |                |                        |                             |                |                      |                          |                |                      |                             |                |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|------------------------|-----------------------------|----------------|----------------------|--------------------------|----------------|----------------------|-----------------------------|----------------|
| До лечения<br>n=88 (100%)   |                             |                        |                             |                      |                             |                      |                          | После лечения<br>n=52 (59,1%) |                             |                |                        |                             |                |                      |                          |                |                      |                             |                |
| Суммарный показатель КП     |                             | Ориентация             |                             | Память               |                             | Счетные операции     |                          | Суммарный показатель КП       |                             |                | Ориентация             |                             |                | Память               |                          |                | Счетные операции     |                             |                |
| баллы                       | n, %*                       | баллы                  | n, %*                       | баллы                | n, %*                       | баллы                | n, %*                    | баллы                         | n, %*                       | χ <sup>2</sup> | баллы                  | n, %*                       | χ <sup>2</sup> | баллы                | n, %*                    | χ <sup>2</sup> | баллы                | n, %*                       | χ <sup>2</sup> |
| 29–30                       | 5;<br>5,7<br>(1,8–11,4)%    | 10                     | 62;<br>70,5<br>(60,5–79,5)% | 3                    | 71;<br>80,7<br>(71,8–88,2)% | 5                    | 0; 0 (0–2,2)%            | 29–30                         | 29;<br>55,8<br>(37,1–69,2)% | p<0,001        | 10                     | 30;<br>57,7<br>(42,1–73,7)% | p=0,275        | 3                    | 42; 80,8<br>(66,2–91,6)% | p=0,816        | 5                    | 6; 11,5<br>(3,1–23,3)%      | p=0,009        |
| 27–28                       | 61;<br>69,3<br>(59,3–78,5)% | 9                      | 23;<br>26,1<br>(17,5–35,8)% | 2                    | 17;<br>19,3<br>(11,8–28,2)% | 4                    | 13; 14,8<br>(8,2–22,9)%  | 27–28                         | 21;<br>40,4<br>(27,9–59,2)% | p=0,008        | 9                      | 22;<br>42,3<br>(26,3–57,9)% | p=0,137        | 2                    | 10; 19,2<br>(8,4–33,82)% | p=0,816        | 4                    | 26;<br>50,0<br>(34–66)%     | p<0,001        |
| 24–26                       | 12;<br>25<br>(16,6–34,5)%   | 8                      | 3; 3,4<br>(0,7–8,2)%        | 1                    | 0; 0 (0–2,2)%               | 3                    | 69; 78,4<br>(69,3–86,3)% | 24–26                         | 2;<br>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;<br>38,5<br>(23,8–55,1)% | p<0,001        |
| 20–23                       | 0;<br>0 (0–2,2)%            | 7                      | 0; 0 (0–2,2)%               |                      |                             | 2                    | 6; 6,8<br>(2,5–13,0)%    | 20–23                         | 0;<br>0<br>(0–5,2)%         |                | 7                      | 0; 0 (0–5,2)%               |                |                      |                          |                | 2                    | 0;<br>0 (0–5,2)%            | p=0,253        |
| <20                         | 0;<br>0 (0–2,2)%            | 6                      | 0; 0 (0–2,2)%               |                      |                             | 1                    | 0; 0 (0–2,2)%            | <20                           | 0;<br>0<br>(0–5,2)%         |                | 6                      | 0; 0 (0–5,2)%               |                |                      |                          |                | 1                    | 0;<br>0 (0–5,2)%            |                |
| Me (±95%)<br>=28<br>(26–28) |                             | Me (±95%)=10<br>(9–10) |                             | Me (±95%)=3<br>(2–3) |                             | Me (±95%)=3<br>(3–3) |                          | Me (±95%)=29<br>(30–28)       | p<0,01                      |                | Me (±95%)=10<br>(9–10) | p=0,27                      |                | Me (±95%)=3<br>(3–3) | p=0,816                  |                | Me (±95%)=3<br>(3–4) | p<0,05                      |                |

Примечания: \* — определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскулло — Ляха — Гурьянова для множественных сравнений долей; # — отличия (p) показателя до и после проведенной базисной терапии по критерию Хи-квадрат (χ<sup>2</sup>); КП — когнитивная продуктивность.

цитиколина нами были зафиксированы следующие изменения нейропсихологических показателей по шкалам MMSE и DASS-21 (табл. 2, 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 исследуемых, 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 медио-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, 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). Был зафиксирован статистически значимый рост (p<0,001) доли



**Таблица 3** Динамика оценки тревожно-депрессивных нарушений по шкале DASS-21 под влиянием комплексной терапии у больных с хронической ишемией мозга

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

Примечания: \* — определение доверительного интервала долей (% ДИ), угловое преобразование Фишера, интегральная оценка, процедура Мараскуло — Ляха — Гурьянова для множественных сравнений долей; # — отличия (p) показателя до и после проведенной базисной терапии по критерию Хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

исследуемых 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 исследовании 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: ГАМКергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации [49-51].

В результате анализа ЭЭГ-сигнала как нестационарного и непрерывного вейвлет-преобразования [53] мы отследили динамику гармонических составляющих до и после начала приема комплекса препаратов, направленных на коррекцию нейромедиаторного обмена. При исследовании вейвлет (wavelet) преобразования ЭЭГ-сигнала у здоровых добровольцев было установлено минимальное частотное и амплитудное разнообразие (выраженное доминирование в альфа-диапазоне). Это признаки функциональной целостности и стабильности единой системы (ЦНС) — рис. 1.

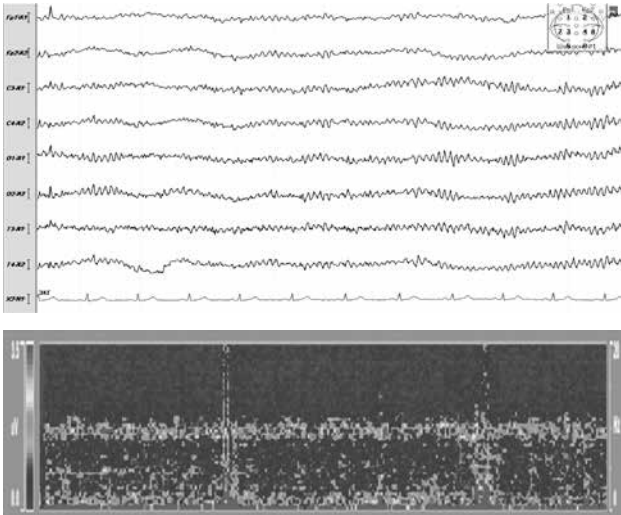
Нами исследованы уровни дезорганизации ЭЭГ при хронической ишемии мозга

с помощью вейвлет (wavelet) преобразования (рис. 2).

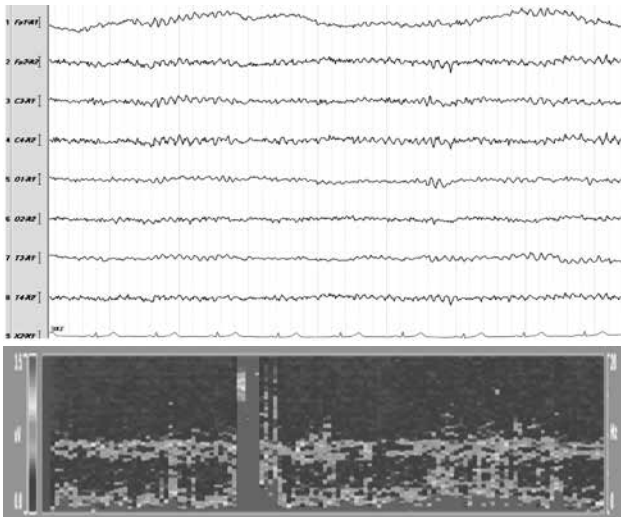
Установлено выраженное однообразие частотного представительства, стабильность доминирующего ритма в тета- и дельта-диапазонах. Это признаки жестко сформированной патологической, более упрощенной, чем исходная ЦНС, системы (согласно теории систем) [7, 11]. На модели вейвлет-преобразования нами исследованы возможности с помощью комплекса терапии, направленной на коррекцию нейромедиаторного обмена, влиять на жестко сформированную патологическую систему. ЭЭГ-записи, сделанные через 14-21 день после начала лечения (рис. 3), показали появление субдоминантной спектральной мощности альфа-ритма в диапазоне 9-10 Гц. Доминирующая спектральная мощность тета-ритма в диапазоне 5-6 Гц сохранилась, а спектральная мощность дельта-ритма в диапазоне 0-2 Гц практически исчезла.

На этом электрофизиологическом фоне у больных отмечалось регрессирование когнитивных нарушений, изменение уровня тревоги. Для закрепления клинического эффекта целесообразно продолжить лечение. В дальнейшем на протяжении 2-3 недель больные получали одно из следующих сочетаний препаратов: ипидакрин в сочетании с цитиколином натрия.

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение медика-

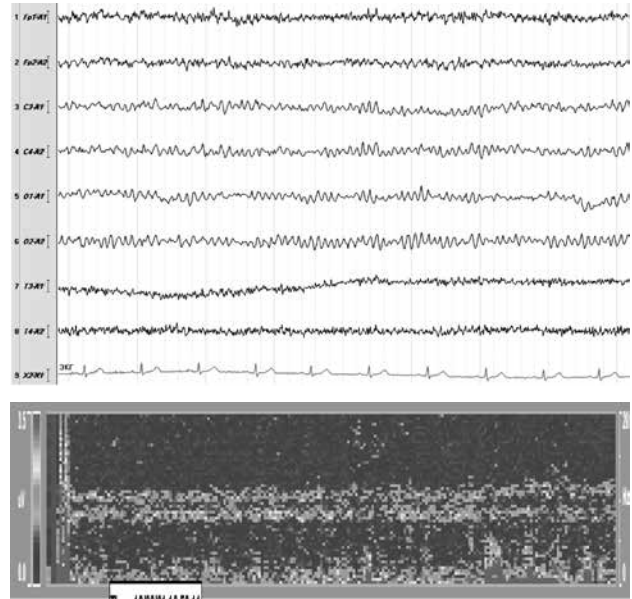


**Рисунок 1** Вейвлет-анализ: доминирует спектральная мощность альфа-ритма в диапазоне (10–11 Гц) в период 15 минут записи



**Рисунок 2** Вейвлет-анализ: доминирует спектральная мощность тета-ритма в диапазоне 5–6 Гц и дельта-ритма в диапазоне 0–2 Гц в период 15 минут записи. Запись до начала лечения

ментозной коррекции, направленной на преодоление холинергической и дофаминергической недостаточности, назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (Параплексина) в сочетании с применением предшественников холина уменьшают когнитивные нарушения при хронической ишемии мозга. Ключевые механизмы клинического эффекта, по-видимому, связаны с одной стороны, с адекватной коррекцией холинергической недостаточности, а с другой — со способностью ипидакрина стимулировать адаптивную нейропластичность, формируя нейропластический профиль.



**Рисунок 3** Вейвлет-анализ: наряду с доминирующей мощностью тета-ритма в диапазоне 5–6 Гц появилась субдоминирующая спектральная мощность альфа-ритма в диапазоне 9–10 Гц

## Выводы

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Дополнение протокола лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией во всех исследуемых группах комплексом препаратов, направленных на устранение холинергической недостаточности, назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (Параплексина) 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: ГАМКергических тормозных влияний, серотонин-, катехоламин-пептидергических систем активации.
4. Для мониторинга адекватности проводимой терапии целесообразно использовать анализ

ЭЭГ с непрерывным вейвлет-преобразованием как критерий дестабилизации сформированной патологической системы и включения мощных физиологических антисистем.

5. На модели вейвлет-преобразования доказана возможность с помощью применения Параплексина, холина альфосцерата и цитиколина провести коррекцию нейромедиаторного обмена с дестабилизацией патологической системы ХИМ, существенно снижая дезорганизацию ЭЭГ-паттерна за счет роста спектральной мощности в альфа-диапазоне при редукции спектральной мощности дельта-диапазона.

### Список использованной литературы

1. Беленичев И.Ф. Нейропротекция и нейропластичность / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный и др. — К.: Логос, 2015. — 512 с.
2. Живолупов С.А. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного и спинного мозга / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.Н. Бардаков. — СПб, 2014. — 128 с.
3. Черний В.І. Дослідження хронічної ішемії мозку за допомогою методу кількісної електроенцефалографії / В.І. Черний, М.А. Андронova, Т.В. Черний, І.А. Андронova // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. — 2016. — Т. 4, № 3. — С. 43-49.
4. Харченко Е.П. Пластичность мозга / Е.П. Харченко, М.Н. Клименко // Химия и жизнь. — 2004. — № 6. — С. 26-33.
5. Szuhany Kristin L. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor / K.L. Szuhany, M. Bugatti, M.W. Otto // Journal of Psychiatric Research. — 2014. — Т. 60. — С. 56-64.
6. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга / О.А. Гомазков. — М.: Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 2014. — 85 с.
7. Живолупов С.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость) / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Ф.А. Сыроежкин // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — Т. 113, № 10. — С. 102-108.
8. Восстановление сознания как проявление нейропластичности / М.М. Одинак, С.А. Живолупов, В.В. Паномарев, Н.А. Рашидов, И.Н. Самарцев // Вопросы нейрохирургии. — 2014. — № 1. — С. 33-41.
9. Ашмарин И.П. Нейрохимия / И.П. Ашмарин, П.В. Стукалов. — М.: Институт биомедицинской химии РАМН, 1996. — 469 с.
10. Скоромец А.А. Нейромедиаторы при старении головного мозга: ключ к пониманию нарушений памяти и внимания / А.А. Скоромец. — М., 2005. — 16 с.
11. Маньковский Н.Б. Возрастные изменения нейротрансмиссивных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии / Н.Б. Маньковский, С.М. Кузнецова // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. — 2013. — № 2. — С. 5-13.
12. Mattson M.P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2008. — 1144. — P. 97-112.
13. Mironova E.V. A fluorescence vital assay for the recognition and quantification of excitotoxic cell death by necrosis and apoptosis using confocal microscopy on neurons in culture / E.V. Mironova, A.A. Evstratova, S.M. Antonov // Journal of neuroscience methods. — 2007. — Т. 163, № 1. — С. 1-8.
14. Литвиненко И.В. Особенности формирования когнитивных нарушений при деменции / И.В. Литвиненко // Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина. — 2008. — № 6 (20). — С. 165-175.
15. Литвиненко И.В. Деменция и психотические нарушения при паркинсонизме: общность возникновения и новые перспективы в терапии / И.В. Литвиненко // 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. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // 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. Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects In ischemic brain injury / K.J. D'Orlando, B.W. Sandage // J. Neurol Res. — 1995. — Vol. 17. — P. 281-284.
20. Одинак М.М. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глатилина при остром ишемическом инсульте / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, М.А. Пирадов, С.А. Румянцев, А.Н. Кузнецов, С.Н. Янишевский, С.Ю. Голухастов, Н.В. Цыган // Анналы неврологии. — 2010. — Т. 4, № 1. — С. 20-27.
21. Amenta F. et al. Analisi comparativa della sicurezza/efficacia degli inibitori delle colinesterasi e del precursore colinergico colina alfoscerato nelle demenze ad esordio nell'eta adulta // G. Gerontol. — 2010. — Vol. 58. — P. 64-6820.
22. Parnetti L. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data / L. Parnetti, F. Amenta, V. Gallai // Mechanisms of Ageing and Development. — 2001. — Vol. 122. — P. 2041-2055.
23. Murray M.T., Pizzorno J. The Encyclopedia of Natural Medicine Third Edition / Michael T. Murray, Joseph Pizzorno // Simon and Schuster. — 2012. — 1232 p.
24. Saver J.L. UCLA Stroke Center and Department of Neurology, CA, USA, 2010.
25. Di Perri R. et al. A multicentre trial to evaluate the efficacy and tolerability of a-glyceryl-phosphorylcholine vs Cytidine diphosphocholine in patients with vascular dementia // The Journal of International Medical Research. — 1991. — 19 p.
26. Weintraub S. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease / Sandra Weintraub, Alissa H. Wicklund, and David P. Salmon // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. — 2012 Apr. — 2 (4). — P. a006171.
27. Tayebati S.K. Intranasal drug delivery to the central nervous system: present status and future outlook / S.K. Tayebati, I.E. Nwankwo, F. Amenta // Curr. Pharm. Des. — 2013. — Vol. 19. — P. 51026.
28. Бурчинский С.Г. Препарат Нейромидин (амиридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування / С.Г. Бурчинский // Ліки. — 2002. — № 5-6. — С. 37-42.
29. Живолупов С.А. и соавт. Влияние Нейромидина и церебролизина на нейродинамические процессы при травматической болезни головного мозга // Журн. неврол. и психиат. — 2011. — № 4. — С. 31-37.
30. Доброхотова Т.А. Применение нейромидина в лечении больных с черепно-мозговой травмой / Т.А. До-



- брохотова, О.С. Зайцев, Н.В. Гогитидзе / Методические рекомендации. — М., 2005. — 12 с.
31. Федин А.И. Профилактика инсульта // Неврологический вестник. — 2005. — Т. XXXVII, вып. 1-2. — С. 93-104.
  32. Черний Т.В. Исследование ЭЭГ-предикторов нейромедиаторной и нейроглиальной активности у больных с хронической ишемией мозга / Т.В. Черний, М.А. Андронова, В.И. Черний, И.А. Андронова // Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. — 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 guidelines 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) // Eur. Heart. J. — 2013. — № 34. — 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 [Електронний ресурс]. — Режим доступу [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120524\\_384.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html)
  36. Шестопалова Л.Ф. Особливості когнітивних порушень у хворих на дисциркуляторну энцефалопатію різних стадій з фібриляцією передсердь / Л.Ф. Шестопалова, Т.С. Мищенко, В.Г. Деревецкая // Укр. вісник психоневрології. — 2005. — Т. 13, вип. 2 (42). — С. 78-80.
  37. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на дисциркуляторну энцефалопатію. Код МКХ-10. Додаток до наказу МОЗ № 487 від 17.08.2007.
  38. Мищенко Т.С. Оптимизация терапии больных дисциркуляторной энцефалопатией / Т.С. Мищенко, В.Н. Мищенко, И.А. Лапшина // Український вісник психоневрології. — 2015. — Т. 23, вип. 1 (82). — 2015. — С. 37-41.
  39. Мищенко Т.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: устаревший термин или клиническая реальность // Міжнародний неврологічний журнал. — 2013. — № 2 (56). — С. 65-77.
  40. Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина // 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.: Издательский центр «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: дис. по ВАК 14.00.13. канд. мед. наук. — М., 2009. — 89 с.
  45. Клиническая психология / Под ред. Б.Д. Карвасарского. — СПб: Питер, 2007. — 960 с.
  46. Сидоров П.И. Клиническая психология / П.И. Сидоров, А.В. Парняков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 880 с.
  47. Орлова Е.А. Клиническая психология / Е.А. Орлова, Н.Т. Колесник. — М.: Юрайт, 2014. — 368 с.
  48. Bohnen N.I. Age-associated leukoaraiosis and cortical cholinergic deafferentation / N.I. Bohnen, M.L. Mueller, H. Kuwabara et al. // 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.: Изд. РАМН, 1998. — С. 12-20.
  51. Рачин А.П. Депрессивные и тревожные расстройства / А.П. Рачин, Е.В. Михайлова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 106 с.
  52. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStst / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. — 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. 612-632.

Надійшла до редакції 02.03.2018 року

#### TARGETED DRUG CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

T.V. Cherniy, M.A. Andronova, V.I. Cherniy, I.A. Andronova

##### Abstract

This article presents the results of one of the parts of the scientific research: «Hypertensive and non-hypertonic (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 hypertonic 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 alfosferate 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.