

УДК 616-005

## ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ЗМІН У ХВОРИХ ІЗ НАСЛІДКАМИ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

*Тещук В.Й., Тещук В.В.*

*Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, м. Одеса;  
Київська обласна клінічна лікарня, м. Київ*

Були обстежені 674 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ангіоневрологічному відділенні клініки нейрохірургії та неврології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону із наслідками перенесених гострих порушень мозкового кровообігу із давниною захворювання від 1 до 10 років, та 30 практично здорових осіб, які становили контрольний гурт. В усіх хворих основного гурту мали місце порушення когнітивних функцій. Усі пацієнти разом із загальноприйнятою симптоматичною терапією отримували ноофен, котрий володіє поліфакторіальною нейропротективною дією. Встановлено, що використання ноофену у відповідних дозах поліпшує неврологічне відновлення та когнітивні функції у таких пацієнтів.

**Ключові слова:** *Ноофен, гострі порушення мозкового кровообігу, інсульт, когнітивні порушення.*

### Вступ

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) — одна з основних причин захворюваності, інвалідизації та смертності у всьому світі. За даними ВООЗ, в світі проживає біля 16 млн. хворих, котрі перенесли мозковий інсульт (МІ). Захворюваність інсультом значно відрізняється в різноманітних регіонах. В середньому, захворюваність в більшості країн Західної Європи не перевищує 1-2 випадки на 1000 населення. В найближчі десятиліття експерти ВООЗ передбачають подальший зріст кількості ГПМК [1]. ГПМК — третя за значенням причина смертності (після серцево-судинних захворювань та злоякісних пухлин всіх локалізацій). В структурі загальної смертності в економічно розвинених країнах на них приходить 10-12 %. Щорічно від ГПМК в світі вмирають біля 6 млн. людей. В розвинених країнах Європи смертність від МІ складає 30-40 випадків на 100 тис. населення. Біля 30 % хворих, котрі перенесли інсульт, вмирають на протязі найближчого року, а на протязі 5 років — ще 45 % пацієнтів. ГПМК є провідною причиною інвалідизації в розвинутих країнах світу. Біля 25 % інвалідизації дорослого населення обумовлено інсультом. В Україні щорічно від 100 до 120 тис. жителів країни вперше переносять ГПМК. В 2011 році захворюваність МІ в країні скла-

дала 294, 6 на 100 тис. населення, тобто 110 753 українця перенесли МІ. За цього 35,5 % всіх випадків МІ зафіксовано в людей працездатного віку. Смертність від МІ в 2010р. складала 86,7 на 100 тис. населення [1]. ГПМК є важливою проблемою клінічної медицини, що має не тільки медичну, але й соціальну значущість. В останні роки спостерігається зростання кількості ГПМК від загальної питомої ваги неврологічних захворювань. Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини та багаточисельні наукові дослідження з даної проблематики, ГПМК є однією з провідних причин смертності та інвалідизації працездатного населення і в індустріально розвинутих країнах [1]. В Україні зростання кількості ГПМК обумовлено старінням нації; хронічною стресовою ситуацією, в якій перебуває значна більшість населення нашої Батьківщини; та зубожінням населення.

Механізми пошкодження мозку в момент ГПМК добре висвітлені у сучасній літературі [1, 2]. В результаті оклюзії судини або гіперперфузії тканини мозку за ішемічного інсульту на протязі декількох хвилин відбувається некротична смерть клітин. Але навкруги зони інфаркту утворюється зона “ішемічної напівтіні”, в котрій нейрони ще не загинули, однак спостерігається значне зниження мозкового кровообігу. Ця зона може

трансформуватися в інфаркт в результаті вторинних нейрональних ушкоджень. В основному формування інфаркту мозку відбувається на протязі 3-6 годин. Цей проміжок часу отримав назву "терапевтичного вікна". Ця концепція змінила відношення до інсульту з визнанням його невідкладним станом, котрий вимагає екстреної медичної допомоги в перші хвилини, години з моменту його розвитку. До чинників ураження головного мозку за геморагічного інсульту належать: розрив судини головного мозку, гематома, набряк мозку, гідроцефалія, а також системні ускладнення (гіпоксія/гіперкапнія, анемія, електролітні порушення, інфекції тощо).

Відомо, що патогенез структурно-функціональних змін у головному мозку внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу пов'язаний із механічним чинником. Під впливом цього фактору здійснюється вплив на лімбіко-гіпоталамо-ретикулярну ділянку, що призводить до різноманітних нейрогуморальних, обмінно-ендокринних та вегетативно-судинних розладів. Тому хворі після перенесеного ГПМК протягом тривалого часу відмічають різного ступеня виразності загальнономозкові симптоми, симптоми мозкової дисфункції, інтелектуально-мнестичні порушення, зміни у психоемоційній сфері, що містять широкий спектр вольових та емоційних розладів у межах неврастенічного та психопатоподібного синдрому.

За ГПМК запускаються вторинні біохімічні процеси, що можуть мати як аутодеструктивний, так нейропротективний характер [2]. ГПМК безпосередньо діє на мембрани, іонні канали аксонів, нейронів та астроцитів, а також на мозковий кровообіг та метаболізм мозку, що клінічно може проявлятися різноманітними неврологічними порушеннями, у тому числі й повною дезінтеграцією роботи мозку [1, 2].

В процесі МІ відбувається порушення як оксигенація, так і перфузії мозку. Ці порушення можуть бути глобальними, що охоплюють весь мозок, та локальними — у зоні внутрішньомозкової або субдуральної гематоми, субарахноїдального крововиливу. При безпосередньому пошкодженні нейронів в момент ГПМК відбувається масив-

ний вихід іонів і нейротрансмітерів у екстрацелюлярний простір, але одночасно запускаються й компенсаторні процеси, спрямовані на відновлення іонного та нейротрансмітерного балансу [2].

У момент травми відбувається надмірне надходження глутамату, що сприяє запуску механізмів ексайтотоксичності. Надмірна стимуляція NMDA-рецепторів призводить до активного надходження кальцію до клітини з подальшим набряком органел і мембран, некрозу або апоптозу, які призводять до загибелі нервових клітин [2].

Все це призводить до того, що перенесене ГПМК, завжди залишає ті чи інші наслідки, котрі можуть проявлятися як під час гострого періоду, так і вперше через багато років після перенесеного ГПМК [2].

Наслідки ГПМК надзвичайно різноманітні, виникають у 39-70 % пацієнтів, котрі перенесли ГПМК та залежать як від тяжкості первинного ушкодження, так і від вторинних ушкоджень, а також від перебігу захворювання [3]. До них належить неврологічна симптоматика, що виникає після перенесеного ГПМК, та ті клінічні прояви, що видозмінюються у вигляді окремих залишкових явищ перенесеного ГПМК. Необхідно відмітити, що наслідки ГПМК відрізняються клінічним поліморфізмом, в основі якого лежать багатокомпонентні патогенетичні механізми, що з часом поширюються та призводять до пошкодження віддалених від вогнища ураження структур. Процес може тривати від декількох місяців до декількох років та супроводжуватися появою нових неврологічних та нейропсихологічних симптомів, у тому числі когнітивних порушень. Суттєва активація ліпідної пероксидації та збідніння антиоксидантної ензимної системи, супутні структурні та функціональні зміни характеризують післяінсультну стадію ураження головного мозку [2, 3].

**Метою дослідження** була оптимізація лікувальної тактики хворих із наслідками ГПМК на підставі вивчення клініко-когнітивних змін.

На даний момент відомо, що в основі патофізіологічного каскаду у хворих із ГПМК лежать гемодинамічні, морфологічні та ме-

таболічні зміни, що потребують включення в комплекс терапії препаратів із поліфакторіальною нейропротективною дією, до яких належить ноофен.

#### Матеріали та методи дослідження

Нами було обстежено 674 хворих віком від 40 до 70 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ангіоневрологічному відділенні клініки нейрохірургії та неврології ВМКЦ ПР (м. Одеса) із наслідками ГПМК, з давністю перенесеного ГПМК від 1 до 10 років (шифр діагнозу за МКХ-10 — I 69), та 30 практично здорових осіб, які становили контрольний гурт.

Усім хворим на 1-й та 14-й день лікування проводилися такі обстеження: клініко-неврологічні, інструментальні (ЕЕГ), нейропсихологічні (тест MMSE, тест на запам'ятовування 10 слів). Усі пацієнти поряд із ноофеном (250 мг по 1 пігулці Х 2 рази на добу, всередину) отримували загальноприйнятую симптоматичну терапію. Матеріалом нашого дослідження були історії хвороб пацієнтів із наслідками перенесених ГПМК, котрі знаходилися на стаціонарному лікуванні у ВМКЦ ПР з 2000р. до 2012 р.

#### Результати та їх обговорення

Під час роботи було встановлено, що в перший день обстеження пацієнти виявляли скарги на загальну слабкість — 652 (96,7 %); метеолабільність — 612 (90,8 %); головний біль — 562 (86,9 %); зниження пам'яті, уваги — 514 (76,3 %); зниження гостроти зору — 495 (73,4 %); приливи жару — 478 (70,9 %); зниження слуху — 457 (67,8 %); роздратованість — 453 (67,2 %); страх смерті — 392 (58,2 %); пароксизми втрати свідомості — 351 (52,1 %); судомні напади — 234 (34,7 %); запаморочення — 211 (31,3 %); апатію і сонливість — у 198 хворих (29,4 %). На 14-й день лікування кількість скарг зменшилася та вони були представлені переважно головним болем значно меншої виразності, загальною слабкістю, метеолабільністю.

В перший день обстеження до початку лікування в неврологічному статусі у більшості хворих мали місце такі синдроми:

- астенічний — у 658 пацієнтів (97,6 %);

- когнітивних порушень у 612 хворих (90,8 %);
- цефалгічний — у 562 пацієнтів (86,9 %);
- лікворно-гіпертензивний — у 495 (73,4 %);
- вегетативної дисфункції — у 478 пацієнтів (70,9 %).

Їхня виразність на фоні лікування значно зменшилася (25 %).

Виявлені зміни біоелектричної активності головного мозку в перший день обстеження свідчили про дифузне зниження його функціональної активності, що корелювало зі скаргами хворих на швидку стомлюваність, апатію, сонливість, зниження пам'яті, уваги, працездатності. У всіх хворих спостерігалось уповільнення проведення імпульсу як по зоровим, так і по слуховим шляхам.

В 231 (34,3 %) пацієнтів відмічались після перенесеного ГПМК різноманітні вегетативні кризи, котрі проявлялися головними болями, головокружінням, страхом смерті, гіпертензією до 230 і 120 мм рт. ст., тахікардією до 120 уд. за 1 хвилину, приливами жару, нудотою, задихою, гіперемією шкіри обличчя та грудної клітки, виразним тремором пальців витягнутих рук та повік очей, метеолабільністю, тощо. За нашими спостереженнями, ці прояви значно зменшувалися по інтенсивності та проходили після вживання 0,25 — 0,5 ноофену, через 60 хвилин після прийому всередину. Прийом ноофену на протязі 14 діб до 0,5г на добу призводив до зникнення цих вазо-вегетативних симптомів.

562 (86,9 %) пацієнтів в постінсультному періоді відмічали наявність головних болів різноманітної інтенсивності та різноманітного характеру. Після прийому ноофену на протязі 14 діб 369 хворих (65,7 %) відмічали позбавлення цефалгічних проявів, а інші 193 (34,3 %) пацієнтів відмічали значне покращення. Вертигіозний синдром був відмічений нами у 380 (56,4 %) пацієнтів. Після прийому ноофену 232 (61,05 %) пацієнтів відмічали значне покращення, 39 (10,26 %) пацієнтів вказували на зменшення інтенсивності головнокружіння та частоти

запаморочень, 109 (28,69 %) не відмічали ніяких змін. У 354 (52,52 %) пацієнтів нами було відмічено наявність горизонтального ністагму. В 311 (87,85 %) хворих після прийому ноофену відмічено скорочення тривалості та виразності ністагму.

У перший день обстеження (до лікування) 71 пацієнтів (10,5 %) із наслідками ГПМК набрали за шкалою MMSE 28-30 балів, тобто їх інтелектуальна продуктивність знаходилася в межах норми. Когнітивні порушення легкого ступеня виразності (показник за шкалою MMSE становив 26-27 балів) спостерігалися у 94 (13,95 %) обстежених.

Когнітивні порушення помірного ступеня тяжкості, що не досягали ступеня деменції (показники за шкалою MMSE становили 24-25 балів), спостерігалися у 217 (32,25 %) обстежених хворих. Зниження інтелекту у вигляді деменції було виявлене у 292 (43,3 %) хворих (показники за шкалою MMSE менше 24 балів).

На 14-й день лікування інтелектуальна продуктивність за шкалою MMSE покращилася: у 134 (19,9 %) пацієнтів інтелектуальна продуктивність знаходилася в межах норми; когнітивні порушення легкого ступеня тяжкості спостерігалися у 232 (34,4 %) осіб; когнітивні порушення помірного ступеня, що не досягали ступеня деменції, спостерігалися у 154 (22,85 %) хворих; та у 154 пацієнтів відмічалось зниження інтелекту у вигляді деменції.

Таким чином, за результатами методики MMSE у хворих із наслідками ГПМК у структурі порушень пізнавальних функцій переважали розлади вербальної пам'яті, лічильних функцій та перцептивно-гностичної сфери, які мали позитивну динаміку на фоні терапії.

У перший день обстеження дослідження функції вербальної пам'яті показало, що у хворих із наслідками ГПМК мають місце різні її розлади. Так, обсяг безпосередньої вербальної пам'яті (після першого зачитування) становив  $4,06 \pm 0,43$  з 10 слів, обсяг відстроченого відтворення (після п'ятого зачитування) —  $5,04 \pm 0,46$  слова з 10. Продуктивність мимовільного та відстроченого запам'ятовування вербального матер-

іалу була знижена порівняно з нормативними даними, що свідчило про наявність у них розладів як короточасної, так і довготривалої пам'яті. На фоні проведеного лікування (14-й день) продуктивність відтворення 10 слів покращилася та становила відповідно  $6,02 \pm 0,44$  слова та  $7,2 \pm 0,46$  слова.

При дослідженні уваги в перший день обстеження у хворих із наслідками ГПМК спостерігалось звуження обсягу мимовільної уваги від легкого до важкого ступеня виразності, що поєднувалося з порушеннями процесів концентрації та піддавалось корекції на фоні терапії.

Таким чином, результати дослідження свідчать, що порушення когнітивних функцій є невіддільною частиною клінічної картини наслідків ГПМК та на фоні терапії із застосуванням ноофену у відповідних дозах має позитивну динаміку.

На основі результатів нейропсихологічного дослідження виявлені закономірності формування когнітивних порушень при наслідках ГПМК: формування когнітивного дефіциту у хворих із наслідками ГПМК починається зі зменшення обсягів мимовільної уваги, зниження швидкісних характеристик розумових операцій, з легких мнестичних порушень у вигляді звуження обсягів запам'ятовування. Зі зростанням давності ГПМК спостерігається не тільки обтяження вищеперерахованих функцій, але й поява нових когнітивних розладів порушення тривалої вербальної та зорової пам'яті, дефекти селективності мнестичних процесів, порушення процесів концентрації, розподілу та переключення мимовільної уваги, зниження рівня продуктивності розумової діяльності.

Вищеперераховані зміни потребують включення до комплексу терапії препаратів із поліфакторною нейропротективною дією. Як було сказано вище, наші пацієнти з цією метою отримували ноофен («Olain Farm», Латвія).

Ноофен («Olain Farm», Латвія) є похідним гамма-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Домінуючою є його антигіпоксична та антиамнестична дія. Він має транквілізуючі властивості, стимулює пам'ять і

навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; подовжує та посилює дію снодійних, наркотичних, нейрореплетичних та протисудомних засобів [4, 5, 7, 11, 12]. Не впливає на холіно — та адренорецептори. Ноофен подовжує латентний період і скорочує тривалість та виразність ністагму [6, 7, 8]. Помірно зменшує прояви астенії та вазовегетативні симптоми, включаючи головний біль, відчуття тяжкості в голові, порушення сну. дратівливість, емоційну лабільність. підвищує розумову працездатність [6, 7, 8, 9, 10, 12]. На відміну від транквілізаторів під впливом ноофену поліпшуються показники (увага, пам'ять, швидкість і точність сенсорно-моторних реакцій) [6, 7, 8]. У пацієнтів з астеною і в емоційно лабільних пацієнтів вже з перших днів терапії ноофеном поліпшується самопочуття, підвищується інтерес та ініціатива, мотивація до активної діяльності без седативного ефекту та збудження [6, 7, 9, 10].

### Висновки

Таким чином, порушення когнітивних функцій є невіддільною складовою частиною клінічної картини наслідків ГПМК. Ці когнітивні порушення характеризуються поліморфізмом, закономірною динамікою та залежністю від давності перенесеного інсульту. А відтак, застосування ноофену — впевнено посідає своє місце в комплексному лікуванні ГПМК за ішемічним типом в умовах ангіоневрологічного відділення клініки нейрохірургії та неврології ВМКЦ ПР (м. Одеса) та продовжує піднімати все нові і нові практичні та теоретичні запитання, рішення котрих внесе значний вклад в розвиток неврологічної науки.

Формування судинного ураження головно-го мозку, а також структурних, функціональних та когнітивних змін головного мозку при наслідках ГПМК залежить не тільки від ступеня тяжкості уражень, а й від комплексу патогенетичної терапії в гострому періоді МІ, у тому числі із застосуванням засобів первинної та вторинної нейропротекції.

Дія цих засобів спрямована на переривання віддалених наслідків ішемічного

ураження головного мозку; надмірного синтезу азоту; активації мікроглії та пов'язаного з нею дисбалансу цитокінів, імунних зсувів, місцевого запалення, порушень мікроциркуляції, трофічної дисфункції та апоптозу.

До основних напрямків первинної нейропротекції слід віднести: антагоністи кальцієвих каналів (німодипін, німотоп), антиглутаматні препарати (ламотрин, ламіктал), агоністи ГАМК (ноофен), нейроамінокислоти (гліцин) [4, 5, 6, 7, 11].

Напрямами вторинної нейропротекції є: антиоксидантна терапія, гальмування місцевої запальної реакції, поліпшення трофічного забезпечення мозку, нейроімунномодуляція, регуляція рецепторних структур [4, 5, 6, 7, 9, 10].

Серед засобів, що широко застосовуються в сучасній неврології, однак нейропротекторна дія яких ще до кінця не вивчена, слід відзначити ноофен.

Використання в лікувальній практиці ноофену у відповідних дозах у хворих із наслідками ГПМК поліпшує невро-логічне відновлення та когнітивні функції.

### Література

1. Мищенко Т.С. Вопросы и ответы в неврологии : справочник врача //; под ред. Мищенко Т.С. — К.: ООО "Доктор-Медиа", 2012. — С.17.
2. Черний В.И., Ельский В.Н., Городник Г.А., Колесников А.Н.- Донецк : ООО "ИПП-Промінь", 2007.- 514с.
3. Гусев Е.И., Шимригк Г., Хаас А., Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Доржиева Н.Н. Результаты 3-х летнего катамнестического наблюдения за больными с ишемическим инсультом (по материалам Банка данных по инсульту)// Неврологический журнал.- 2002.- № 5.- том 7.- С. 10-14.
4. Бурчинский С. Г. Нейрофармакологические аспекты фармакотерапии в общей медицинской практике // Семейная медицина.- 2012.- № 3.- С.84-86.
5. Бурчинский С. Г. Новые возможности нейропротекции // Международный не-

- врологический журнал. — 2006. — №4 (8).— С. 188-193.
6. Бурчинский С. Г. Ноотропы : классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств.- К., 2004.- 21с.
  7. Мамчур В.И., Опрышко В.И., Кравченко Г.А. и др.. Особенности фармакологии ноотропов при когнитивном дефиците на фоне повышенной судоржной готовности мозга // Днепропетровск : ДГМА, 2009.-32с.
  8. Маркова М.В. Синдром менеджера: реальная угроза «цвету нации»?// Therapia.- 2006.- №1.- С. 42-44.
  9. Островская Р.У. Эволюция проблемы нейропротекции // Эксп. Клин. Фармакол.- 2003.- № 2.- С. 32-37.
  10. Захаров В. В. Нарушение когнитивных функций как медико-социальная проблема // Доктор. — 2006. — № 5. — С. 19-20.
  11. Тещук В.Й., Тещук В.В., Філь Ю.С. Досвід застосування ламотриджину під час лікування симпатико-адреналових кризів//Український вісник психоневрології. — Том 14, вип.2 (47).- 2006. - С. 112-114.
  12. Snyder S.H. Drugs and the Brain. — N.Y.Sei. Amer.Lib., 1996. - 349 p.

#### Резюме

#### ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Тещук В.И., Тещук В.В.

Военно-медицинский клинический центр Южного региона, г. Одесса;

Киевская областная клиническая больница, г. Киев

Были обследованы 674 больных, находившихся на стационарном лечении в ангионеврологическом отделении клиники нейрохирургии и неврологии Военно-медицинского клинического центра Южного региона с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения с давностью заболевания от 1 до 10 лет, и 30 практически

здоровых лиц, которые составили контрольную группу. У всех больных основной группы имелись нарушения когнитивных функций. Все пациенты совместно с общепринятой симптоматической терапией получали ноофен, который обладает полифакториальным нейропротективным действием. Установлено, что использование ноофена в соответствующих дозах улучшает неврологическое восстановление и когнитивные функции у таких пациентов.

**Ключевые слова:** ноофен, острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт, когнитивные нарушения.

#### Summary

#### DYNAMICS OF COGNITIVE CHANGES WITH CONSEQUENCES OF SHARP VIOLATIONS OF CEREBRAL CIRCULATION OF BLOOD

Teshchuk V.I., Teshchuk V.V.

Military medical clinical center of the South region of Ukraine, Odessa;

Kiev Regional Clinical Hospital, Kiev

Were inspected 674 patients which were on stationary treatment in the angioneurologic department of clinic of neurosurgery and neurology of the Military medical clinical center of the South region with the consequences of the carried sharp violations of cerebral circulation of blood with the remoteness of disease with 1 to 10, and 30 practically healthy persons which made a control group. For all patients of basic group violations of cognitive functions took place. All patients together with the generally accepted symptomatic therapy got noofen, which owns polyfactorial by a neuroprotective action. It is set that the use of noofen in the proper doses improves neurological renewal and cognitive functions for such patients.

**Keywords:** Noofen, sharp violations of cerebral circulation of blood, stroke, cognitive impairment.

Впервые поступила в редакцию 21.09.2013 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования