

КЛИНИКО - НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНСУЛЬНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ И ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ

Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К., Джунаидова А.Х.,

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Цель исследования: провести сравнительную клинко - нейровизуализационную характеристику постинсультных когнитивных нарушений и выбрать оптимальную тактику патогенетической терапии.

В этой статье предлагается лечение острого периода ишемического инсульта препаратом цитофлавин, который улучшает из когнитивных функций - речь, внимание, ориентацию, праксис и гнозис, что подтверждается результатами нейровизуализационных исследований. При нейровизуализации у большинства пациентов наряду с очаговыми постинсультными изменениями выявлялись атрофия головного мозга, изменения белого вещества, мелкоочаговые повреждения серого вещества.

Ключевые слова: ишемический инсульт; цитофлавин; магнитно-резонансная томография

ИНСУЛЬТДАН КЕЙИНГИ КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАРИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА КЛИНИК-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОН ХАРАКТЕРИ ВА ТЕРАПИЯНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ МАСАЛАЛАРИ

Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К., Джунаидова А.Х.,

Бухоро давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Илмий ишнинг мақсади инсультдан кейинги когнитив бузилишлари мавжуд беморларда қийсий клиник-нейровизуализацион характеристикани ва патогенетик терапияни оптималлаштириш масалалари.

Ушбу мақолада бош мияда қон айланишининг ўткир бузилиши натижасида нутқ, диққат, праксис ва гнозис каби когнитив функцияларни яхшилаш мақсадида цитофлавин препарати билан даволашни таклиф қилади бу нейровизуализацион тадқиқот натижалари билан ҳам исботланади. Нейровизуализацион текширувда кўпчилик беморларда инсультдан кейинги ўчоқли симптомлар билан бирга қаторда бош мия оқ моддасидаги ўзгаришлар ва бош мия кул ранг моддасидаги кичик ўчоқли зарарланишлар ҳамда бош миянинг атрофияси кузатилади.

Калит сўзлар: ишемик инсульт; цитофлавин; магнит-резонансли томография.

CLINICAL - NEUROIMAGING CHARACTERISTIC IN PATIENTS WITH POST-INSULAR COGNITIVE IMPAIRMENT AND QUESTIONS OF OPTIMIZATION OF THERAPY

Khodjieva D.T., Khaydarova D.K., Djunaidova A.H.,

Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume,

The purpose this article suggests the treatment of an acute period of ischemic stroke with cytoflavin, which improves cognitive functions - speech, attention, orientation, praxis and gnosis, which is confirmed by the results of neuroimaging studies. With neuroimaging, in most patients, along with focal post-stroke changes, brain atrophy, changes in white matter, and small-focal lesions of gray matter were detected.

Key words: ischemic stroke; cytoflavin; magnetic resonance imaging

Актуальность

По данным наших исследований развитие постинсультных деменций отмечается у 1 из 10 пациентов, однако среди пациентов, перенесшие повторные острое нарушение мозгового кровообращения и риску ее развития подвергается каждый третий больной [1]. При этом считается, что у 1 из 10 пациентов деменция предшествовала инсульту. Частота деменции после инсульта по разным оценкам находится в диапазоне от 7 до 42% и линейно повышается от 1,7% (в популяционных исследованиях) до 3% (в исследованиях на базе стационаров, с участием пациентов с повторным инсультом и деменцией). В ряде исследований было показано, что в течение 3 месяца после инсульта не менее 25% пациентов страдают когнитивными нарушениями. В недавнем исследовании так-

же было выявлено, что до 83% пациентов, перенесших инсульт 3 месяца, назад демонстрируют ухудшение как минимум по одному домену когнитивных функций, а у половины ухудшение затрагивает не менее 3 доменов [2,3].

По мнению, некоторых ученых считается что в 75% случаев с постинсультной деменцией выявляется сосудистая деменция, тогда как в остальных 25% случаев составляет деменция Альцгеймеровского типа, деменция с тельцами Леви и др. В отношении сосудистого компонента преобладающим является поражение сосудов мелкого калибра. Тем не менее определенную роль в патогенезе возникновения постинсультных деменций играет и наличие малых инфарктов коры. Определенную роль в этиопатогенетических механизмах возникновения постинсультной деменции играет и воспаление, приводящее к гибели нейронов,

а также активация микроглии и накопление амилоида. Возможно инсульт становится триггерным фактором для патофизиологических процессов, способных запустить вторичную нейродегенерацию на фоне изменений, характерных для начальных стадий болезни Альцгеймера [4].

В настоящее время известно не так много публикаций по совершенствованию диагностических критериев и выбора тактики патогенетической терапии при постинсультных когнитивных расстройствах, поэтому считаем актуальным провести исследование.

Цель исследования: провести сравнительную клинико-нейровизуализационную характеристику постинсультных когнитивных нарушений и выбрать оптимальную тактику патогенетической терапии.

Материал и методы

Нами были обследованы 56 пациентов с диагнозом "Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу". В моменте обследования возраст больных составлял от 35 до 85 лет ($55,4 \pm 10,2$ года) среди них 37 мужчин (66%) и 19 женщин (34%). Клиническое обследование включало оценку неврологического дефицита по шкале NIHSS и варьировала от 0 до 16 баллов. Оценка когнитивного статуса проводилась при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), батареи лобных тестов (FAB), теста рисования часов, теста на семантическую речевую активность (CPA) и теста на запоминание 5 слов [15,16].

Нейровизуализационные методы исследования включали в себя МРТ обследование, которое проводили на аппарате Siemens мощностью 1 Тесла. Всем больным проводили нейровизуализационные и клинические методы исследования. В основную группу вошли 29 пациентов, которым в остром периоде назначали цитофлавин в дозировке 10,0 мл на 200,0 мл - 0,9% физ. раствора внутривенного введения в течение 10 дней [11]. После 10 дней больные основной группы получали таблетки цитофлавина 425 мг по 2 таблетки 2 раза в день (последний прием не позже чем 18.00 ч) в течение 20 дней. В группу сравнения вошли 27 пациентов, которым проводили базисную стандартную терапию. Все больные были проинформированы о целях предстоящего исследования и дали письменное согласие на участие в нем.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ проводили с помощью критерия Манна-Уитни.

Результат и обсуждения

В ходе обследования оценка степени неврологических нарушений по шкале инсульта NISS выявило, что 16 больных (28,57%) наблюдались атеротромботический инсульт, у 12 больных (21,43%) - лакунарный инсульт, у 20 больных (35,71%) - кардиоэмболический инсульт, у 8 (14,29%) - причина инсульта была не установлена.

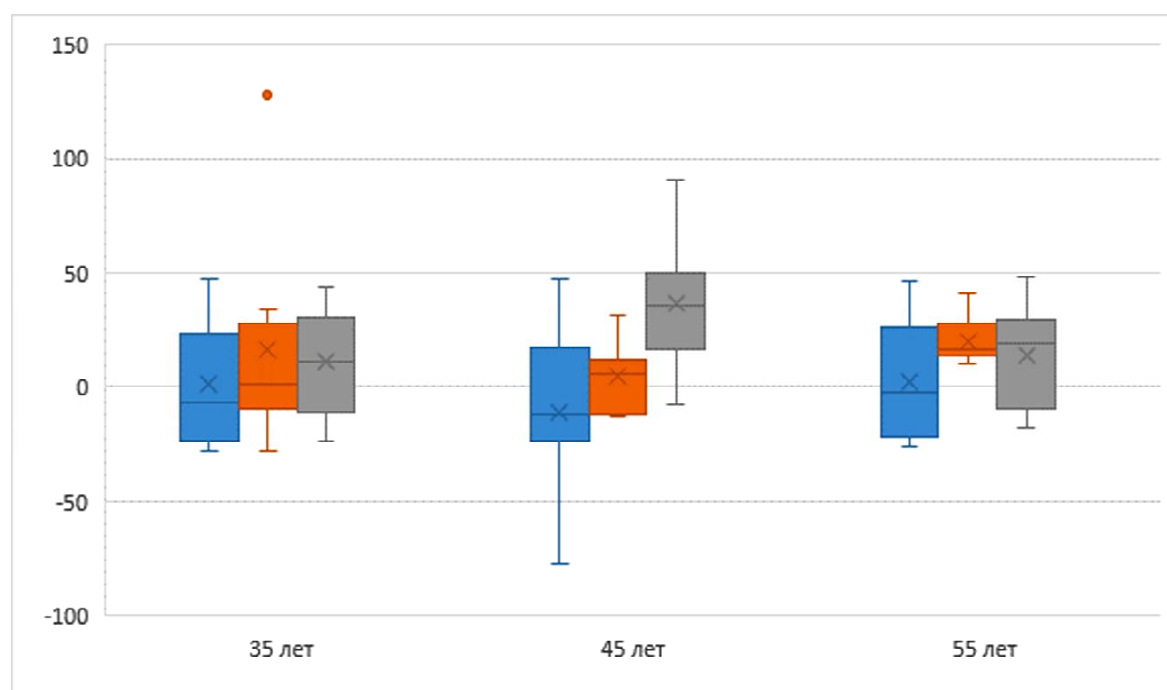


Рис.1. Возраст пациентов с различными видами когнитивных нарушений.

Пациенты с изолированным мнестическим дефицитом были несколько моложе больных с нейродинамически-регуляторными когнитивными нарушениями - (КН) и соответствовали по возрасту пациентам с изолированным снижением внимания. Далее тенденция восстанавливалась, т.е. пациенты со смешанными нейродинамическими и мнестическими или

регуляторно-мнестическими КН были старше, а наибольший возраст отмечался у обследуемых с комбинированными постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН).

Пациенты, получавшие нейротрофическую терапию, имели более высокий глобальный когнитивный статус, а также лучшие по сравнению с контролем

нейродинамические, регуляторные и зрительно-пространственные функции.

При анализе состояния отдельных когнитивных сфер было показано, что у 87% пациентов в остром периоде ишемического инсульта - (ИИ) имеются мультифункциональные КН. У большинства больных наблюдалось вовлечение внимания, речи и памяти. Более чем у 1/3 пациентов отмечались мультифункциональные неамнестические КН. Монофункциональные неамнестические КН встречались в 2-5,5%. Изолированный мнестический дефицит наблюдался у 2% пациентов. Выявленная нами частота мультифункциональных КН примерно соответствует таковой в раннем восстановительном периоде ИИ по данным S.J. Cho и соавт. [6], хотя частота монодоменных форм в нашей группе оказалась ниже.

При анализе соотношения лобно-подкоркового и гиппокампального типов КН было показано, что наибольшую долю в структуре ПИКН составили нейродинамические и регуляторные нарушения. Преимущественное снижение памяти наблюдалось у каждого 10-го пациента, а комбинированный дефицит - у 1/3 больных, что соответствует данным о частоте развития ПИКН в первые недели заболевания (13-50%) [8].

Выявленная в исследовании нейропсихологическая гетерогенность ПИКН, которая была показана и в предыдущих наших работах [9, 10], может свидетельствовать о различной патогенетической и структурной основе описанных вариантов, что подтверждается результатами исследования W. Liu и соавт. [11]. Авторами установлено, что у пациентов после инсульта или транзиторных ишемических атак, имеющих альцгеймеровский тип отложения бета-амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии (смешанные сосудистые КН со снижением памяти, ЗПФ и РФ), отмечалось более быстрое и выраженное снижение когнитивных функций в течение 3 лет наблюдения по сравнению с больными с "чистым" вариантом ПИКН [10].

Нейропсихологическая структура КН зависела от возраста пациентов. Так, у большинства пожилых пациентов выявлялись КН с преобладанием смешанного варианта. В группе пациентов молодого и среднего возраста КН у трех из четырех пациентов преобладало изолированное снижение скорости или регуляции познавательной деятельности. Комбинированные КН диагностированы у каждого 4-го больного. Выявлена общая тенденция к увеличению возраста пациентов при приобретении КН смешанного характера.

Данный феномен связан с разными патологическими процессами, такими как амилоидоз и нейродегенерация, которые являются возраст-ассоциированными и лежат в основе клинических проявлений. Так, недавно было показано, что у пациентов с ранним началом КН подкоркового типа отмечают более выраженное поражение лобной нейрональной сети и регуляторная дисфункция, тогда как у больных с дебютом КН после 65 лет выявлены большее отложение амилоида, а также корковая и гиппокампальная атрофии [9]. В контексте результатов нашего исследования также интересно, что и при болезни Альцгеймера имеются возрастные отличия церебральной патологии. Так, выявлено, что темп развития амилоидоза в отсутствие фоновой нейродегенерации является наибольшим в возрасте 60-75 лет, тогда как нейроде-

генерация без предшествующего амилоидоза наиболее активна после 70 лет [7].

При изучении эффективности препарата цитопротектора цитофлавина в остром периоде ИИ было отмечено, что его прием связан с более высоким глобальным когнитивным статусом, а также состоянием нейродинамических, регуляторных и зрительно-пространственных функций, т. е. оказывает наибольшее влияние на сосудистый компонент ПИКН, что согласуется с результатами предыдущих исследований [5].

Если до исследования выраженность диффузного поражения белого вещества была высокой, что является важным предиктором развития ПИКН.

Как известно, одним из предикторов постинсультных когнитивных нарушений являются изменения белого вещества в виде очагов гиперинтенсивности в режимах T2 или FLAIR. Если до исследования в основной и контрольной группах практически все больные имели церебральную атрофию, то после лечения цитофлавином в основной группе у 87% пациентов через 10 дней отмечается уменьшение площади атрофии как в височной доле, так и в гиппокампе [18]. Данные нейрофизиологические исследования подтверждаются и клиническими данными. Так, в группе больных, принимавших цитофлавин отмечается улучшение памяти, речи, скорости мышления у пожилых пациентов. Двухлетнее наблюдение за больными показало, что у больных контрольной группы увеличивается атрофия медиальных отделов височных долей мозга, что можно характеризовать как развитие инсульта.

По данным двухлетнего наблюдения у пациентов контрольной группы наблюдается более обширная сосудистая патология мозга, низкая компетентность. Причем это выражается в ухудшении самообслуживания, бытовой активности. Также речь, праксис, гнозис становятся неудовлетворительными.

Выводы

Важную роль как в остром, так и в восстановительном периоде инсульта играет нейро-цитопротективная и нейрометаболическая терапия, которая способствует более быстрому и более полному восстановлению неврологических дисфункций постинсультных когнитивных расстройств обеспечивающий фармакологическую поддержку проводимым одновременно нейрореабилитационным мероприятиям.

Практические рекомендации. По результатам наших исследований рекомендуется включать в терапию острого периода ишемического инсульта препарат цитофлавин для уменьшения степени распространенности атрофии и восстановления когнитивных функций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gutierrez Perez C, Savborg M, Pahlman U, Pahlman U, Cederfeldt M, Knopp E, Nordlund A, Astrand R, Wallin A, Frisvold K, Wijk H, Tarkowski E. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26: 622-629. doi: 10.1002/gps.2573.
2. Looi JCL, Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999; 53: 670-678. doi: 10.1212/wnl.53.4.670.
3. Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, Thompson C, Altendorf A, Wen W. The determinants and longitudinal course of post-stroke

- mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 15: 915-923. doi: 10.1017/S1355617709990579.
4. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Selkoe FW, Seshadri S. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association /American stroke association. *Stroke.* 2011; 42(9):2672-2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
 5. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004; 256(3): 183-194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
 6. Cho S.J., Yu K.H., Oh M.S., Jung S., Lee J.H., Koh I.S., Bae H.J., Kang Y., Lee B.C. Post-stroke memory impairment among patients with vascular mild cognitive impairment. *BMC Neurol.* 2014; 20(14): 244. doi: 10.1186/s12883-014-0244-6.
 7. Snaphaan L, de Leeuw F-E. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke.* 2007; 38:198-203. doi: 10.1161/01.str.0000251842.34322.8f.
 8. Liu W., Wong A., Au L., Yang J., Wang Z., Leung E.Y., Chen S., Ho C.L., Mok V.C. Influence of amyloid-? on cognitive decline after stroke/transient ischemic attack: Three-Year Longitudinal Study. *Stroke.* 2015; 46(11): 3074-3080. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010449.
 9. Jang Y.K., Kwon H., Kim Y.J., Jung N.Y., Lee J.S., Lee J., Chin J., Im K., Jeon S., Lee J.M., Seong J.K., Kim J.H., Kim S., Choe Y.S., Lee K.H., Kim S.T., Kim J.S., Lee J.H., Na D.L., Seo S.W., Kim H.J. Early-vs late-onset subcortical vascular cognitive impairment. *Neurology.* 2016; doi: 10.1212/WNL.0000000000002357.
 10. Jack CR Jr, Thorneau T.M., Wiste H.J., Weigand S.D., Knopman D.S., Lowe V.J., Mielke M.M., Vemuri P., Roberts R.O., Machulda M.M., Senjem M.L., Gunter J.L., Rocca W.A., Petersen R.C. Transition rates between amyloid and neurodegeneration biomarker states and to dementia: a population-based, longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2016; 15(1):56-64. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00323-3.
 11. Ходжиева Д.Т., Маджидова Ё.Н., Хайдарова Д.К. Вызванные потенциалы мозга у больных с умеренными когнитивными сосудистыми расстройствами дисциркуляторной энцефалопатией при лечении цитофлавином // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - С.Петербург, 2013. - Том 113, №8. - С.42-45.
 12. Ходжиева Д.Т., Хайдаров Н.К. Хайдарова Д.К. Коррекция астеноневротического синдрома энергокорректором цитофлавином // Неврология. - 2013. - №3. С.16-19.
 13. Ходжиева Д.Т. Влияние нейроиммунологических показателей больных с ишемическим инсультом на развитие постинсультной деменции //Тиббиётда янги кун. - 2019; 2(28): 40-47. https://www.bsni.uz/images/material_2_019/yanvar/jurnal/2018-2.pdf
 14. Ходжиева Д.Т., Хайдарова Д.К. Хайдаров Н.К. Совершенствование диагностической тактики постинсультных когнитивных расстройств //Биомедицина. - 2019; 5: 80-86.
 15. Ходжиева Д.Т. Клинико-неврологическая и параклиническая характеристика больных с ишемическим инсультом в зависимости от наличия когнитивного дефицита // Неврология- 2019; 4: 29-33.
 16. Khodzhieva D.T. Low-dose neuroprotection in case of cognitive disorders in patients with ischemic stroke // International Journal of Pharmaceutical Research. July - 2019. 11. Issue 3.C.1167-1170.
 17. Khodzhieva D.T. Clinical - Neurophysiological Characterization of Postinsular Cognitive Disorders and Issues of Therapy Optimization // International Journal of Bioscience and Biotechnology (IJBSBT) ISSN. - 2233-7849.-Vol.11- 2019. - C.27-35.
 18. Khodzhieva D.T. Ways To Optimize Therapy For Post-Stroke Cognitive Disorders // International Journal of Bioscience and Biotechnology (IJBSBT) ISSN: 2233-7849 Vol.-2019 - C.36-45.

Поступила 09.02. 2020