

## ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ХНМК: ОТ ДИАГНОСТИКИ К ЛЕЧЕНИЮ

Джурабекова А.Т.,<sup>2</sup> Айнур Фейзиоглу,<sup>1</sup> Сулаймонова М.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университет медицинских наук (Турция)

<sup>2</sup> Самаркандский государственный медицинский университет (Узбекистан)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14712283>

**Аннотация:** Очень много споров и разногласий вокруг фундаментальной проблемы неврологии: нарушения головного мозга сосудистого происхождения, прежде всего касательно терминологии, отражающих нарастание очаговых и когнитивных процессов, где традиционно используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия», в котором не отражаются конкретные причины нарушений. В связи с этим, многие авторы акцентируют клинические формы сосудистых заболеваний и взаимодействие с хронической ишемией головного мозга (или хроническим нарушением мозгового кровообращения) ассоциированных с перфузионной недостаточностью, на фоне дисфункции микроциркуляторного русла. Кроме того, литературные источники, выделяют главную основу сосудистых нарушений головного мозга, синдром когнитивных расстройств, как ведущий признак заболевания.

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, дисфункция микроциркуляторного русла, профилактика, энцефалопатия.

## PSYCHOEMOTIONAL ASPECTS AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN CNS CIRCULAR DISEASE: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

Jurabekova A.T.,<sup>2</sup> Aynur Feyzioglu,<sup>1</sup> Sulaymonova M.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Medical Sciences (Turkey)

<sup>2</sup>Samarkand State Medical University (Uzbekistan)

**Abstract:** There are many controversies and disagreements around the fundamental problem of neurology: vascular brain disorders, primarily regarding the terminology reflecting the increase in focal and cognitive processes, where the term "cerebrovascular insufficiency" is traditionally used, which does not reflect the specific causes of the disorders. In this regard, many authors emphasize the clinical forms of vascular diseases and their interaction with chronic cerebral ischemia (or chronic cerebrovascular accident) associated with perfusion insufficiency, against the background of microcirculatory dysfunction. In addition, literary sources highlight the main basis of cerebrovascular disorders, the syndrome of cognitive disorders, as the leading symptom of the disease.

**Key words:** cerebral ischemia, dysfunction of the microcirculatory bed, prevention, encephalopathy.

### ВВЕДЕНИЕ

Большое количество информации, за последние десятилетия представлены для глубокого понимания особенностей механизма когнитивных нарушений различного генеза и чаще всего это смешанные клинических варианты или коморбидные заболевания, которые со временем трансформируются в фенотип когнитивного дефекта с декортикацией и как следствие, развитием вторичных нарушений памяти. Практические врачи часто сталкиваются с проблемой несоответствия между клиническими признаками и дополнительными диагностическими показателями в понимании механизма когнитивных

дисфункций, так, например, в белом веществе гиперинтенсивность рисунка по нейровизуализации отмечается как «болезнь мелких сосудов», в то же время эти показатели указывают на связь с альцгеймеровской патологией или отложением амилоида. (Лихачев С.А., Сидорович Э.К., Павловская Т.С., 2023), а значимым сосудистым фактором риска, который взаимосвязан с процессом образования амилоида, является повышенный уровень холестерина в мозге. (Stacha F.I., Reumers et al., 2024). Соответственно, профилактика когнитивных нарушений — это соблюдение правил профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, однако, несмотря на то что возможности профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний значительно улучшились, профилактический потенциал деменций существенно не изменился за последние два десятилетия. В связи с этим, актуальным остается дальнейшее изучение патофизиологических механизмов сосудистых когнитивных нарушений.

**Цель исследования,** изучить характер клинико-неврологического течения когнитивных дисфункций при хронической ишемии головного мозга.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На базе Многопрофильной Клиники Самаркандского государственного медицинского университета, в отделениях неврологии, терапии, реабилитации, поликлиники за период 2023-2024 годы, проведено исследование, пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения (дисциркуляторной энцефалопатии) различные по степени тяжести, в возрасте от 45 до 70 лет. Кроме того, основным критерием включения, было наличие синдрома когнитивного нарушения (по критериям DSM-V, и NIA-AA); всего участников 110 из них мужчин 67 и женщин 43, по мимо этого отобрана группа относительно здоровых, без видимых причин когнитивных расстройств, идентичного возраста и пола (32). Основными методами исследования: анализ результата клинико-неврологического осмотра (стандартный метод); нейропсихологический анализ с применением шкал: MMSE, FAB, MoCa; шкалы оценки психоэмоционального состояния: Гамильтона, HADS, опросник функциональной активности FAQ. Инструментальные методы исследования: нейровизуализация головного мозга (проводили МРТ головного мозга с напряженностью 1 Т и 1,5 Тс использованием стандартного режима визуализации: T1, T2, (FLAIR). Экстракраниальное и транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головы на ультразвуковых аппаратах. В зависимости от уровня тяжести когнитивной недостаточности, пациенты были разделены на три группы: 1 группа пациенты с умеренной когнитивной недостаточностью (48), 2 группа пациенты со средней степенью нарушения когнитивности (41), 3 группа пациенты имеющие тяжелые отклонения, отмечены как начальные признаки деменции (21). Основанием постановки диагноза хроническое нарушение мозгового кровообращения, послужило несколько причин в соответствии с классификацией МКБ (10), однако в данном исследовании, отталкивались от показателя артериального давления и длительности артериальной гипертензии у пациентов. Так в 1 и 2 группах артериальная гипертензия соответствовало первой степени, только во 2 группе длительность заболевания превышала три года, в тоже время в 3 группе длительность заболевания превышала 10 лет, и степень артериальной гипертензии соответствовало второй / третьей степени.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ, где для оценки статистической значимости различий количественных признаков при нормальном распределении сравнительный анализ между группами проводился с

помощью критериев Стьюдента, достоверными считались показатели при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленной целью, пациенты во время стандартного опроса при сборе анамнеза выявили следующие особенности: что изначально среди преобладали мультифункциональные варианты когнитивных нарушений (КН), по сравнению с монофункциональными, практически 80%. Оценка неврологического статуса, выявила характер определенных симптомов, чаще выявляющихся, так это: экстрапирамидный синдром, в комплекс неврологических дефицита, вошли псевдобульбарный синдром и нарушение функции ходьбы (походки, уменьшение скорости ходьбы) и нарушение равновесия, с так называемой апраксией нижней половины тела, или сосудистого паркинсонизма, что скорее всего свидетельствует о вовлечении в патогенез заболевания глубинных лобно-подкорковых структур. Жалобы при первичном осмотре пациентов находились в зависимости от уровня когнитивных расстройств, так в 1 группе пациентов преобладали жалобы на головную боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна, снижение внимания и работоспособности; во второй группе жалобы имели схожие с первой группой, однако преобладали по частоте, снижение памяти, внимания, нарушения сна, кроме того в данной группе присоединились жалобы на депрессию (чаще безосновательно), тревогу, потерю интереса к активной жизни, эмоциональную лабильность. В третьей группе, жалобы озвучивали как сами пациенты, так родные и близкие (со стороны пациента), так если со стороны пациентов жалобы были на нарушение сна, отсутствие аппетита, то со стороны родных, жалобы отличались, чаще это затруднение вспомнить предыдущие события, агрессивность, невнятная речь, шаткость при ходьбе, снижение активности, заторможенность при движениях.

Важным составляющим аспектом, в решении постановки диагноза, когнитивной дисфункции является, характер уровня психоэмоционального восприятия, тревоги и депрессии. На момент осмотра, разницу которой в группах в исходном периоде можно определить по наличию жалоб. При этом уровень по степени сложности депрессии с использованием шкал показал, что по степени тяжести весь диапазон больных, отобранных для исследования варьировал в легкой и среднем состоянии, так по шкале МАРЭ в депрессия составила в среднем 27,9 баллов, по шкале HADS показатель тревожности находился в среднем пределе 14,1, тогда как по шкале Гамильтона уровень в среднем отмечен 21,7 балла, кроме того в основном эти показатели имели больше значение для третьей группы пациентов. На этапе скрининга наличие депрессии явилось критерием не отбора. Контрольный анализ, зависимости когнитивных расстройств от характера и степени тревоги /депрессии выявил взаимосвязь. Не смотря на относительно легкие и средние тяжелые симптомы тревоги/депрессии, у всех пациентов выявлялось понижение по скорости мышления, процесса заучивания и запоминания информации (не запоминали содержание сюжета просмотренного фильма, затруднялись в приеме ежедневного приема лекарств (например, гипотензивных), выявлены признаки снижения внимания и запоминания по шкале MMSE, снижение исполнительных функций по шкале FAB. Результат скрининга по опроснику FAQ (где изучены ограничения повседневной активности), пациентов с депрессией и когнитивной недостаточностью выявлены проблемы в выполнении счета текущих (бытовых) финансовых операций (приход /расход, покупка продуктов в магазине), при этом средний балл по опроснику FAQ составил 12,5, снижение повседневной активности находилось в пределах 16, 8 балла. Таким образом,

прослеживается связь когнитивных нарушений и психо-эмоционального состояния, в частности тревоги и депрессии, что предполагает смешанный характер нарушений, кроме того у пациентов с синдромом легкой депрессией (по уровню жалоб и диагностических шкал) когнитивный дисфункция составило 51%, со средней тяжестью депрессии - 69%, а у пациентов не имеющих в анамнезе признаков тревоги /депрессии всего лишь процент составил 13,5, что в сравнение статистически имеет показатель,  $p < 0,01$ , значит, депрессивное состояние ускоряет развитие тяжелых когнитивных расстройств.

Помимо выше перечисленных особенностей, когнитивных нарушения зависят от структурных изменений в головном мозге по уровню локализации и объема поражения вещества мозга на фоне сосудистой недостаточности, выявляемых с помощью метода нейровизуализации (МРТ/МСКТ) головного мозга. Всем пациентам в момент осмотра (в некоторых случаях в динамике), проведены исследования нейровизуализации головного мозга, отражающие состояние структурного повреждения вещества мозга. При этом, особенность которого выявлены поражения структуры головного мозга по шкале Fazekas, в среднем составило диапазон от 3 до 6 баллов, по шкале ARWMC - от 6 до 15 баллов. Корреляционный анализ связи между структурными компонентами нарушения головного мозга и когнитивным дефицитом и уровнем тревожности /депрессии (психоэмоциональным изменением), обнаружил, что у пациентов имеющих только когнитивные расстройства без признаков тревоги/депрессии уровень очаговых изменений базировался преимущественно в базальных ганглиях и стволе, в то время как в смешанных случаях, совокупности когнитивных отклонений и тревожности/депрессии, очаги ишемии локализовались преимущественно в теменно-затылочных, височной, лобной областях. Коэффициент статистических отклонений выявлен, при этом у пациентов, с более выраженным объемом ишемического повреждения, где по шкале Fazekas составило  $>5$  баллов, а по шкале ARWMC составило  $>10$  баллов. Результат анализа пациентов по показателям взаимосвязи длительности артериальной гипертензии обнаружено, нарастание ишемического процесса, оценка по шкале Fazekas составила 6 баллов у пациентов с длительностью заболевания выше 10 лет, и по шкале ARWMC составило 20 баллов соответственно. При этом шкала Fazekas по балльной оценке 3-5 баллов соответствует пациентам с легкой и средне тяжелой степени когнитивной недостаточностью и низким уровнем тревожности /депрессии (66%); шкала ARWMC находилась в диапазоне в среднем 12 баллов (38,5%); в то время как у пациентов с деменцией и высоким уровнем тревожности /депрессии, шкала Fazekas соответственно имели 5-6 баллов - до 79% ( $p < 0,05$ ), шкала ARWMC в данной категории больных соответственно равна была в среднем 24 балла (70%), ( $p < 0,05$ ).

Пациенты с умеренной и средне тяжелой когнитивной недостаточностью были разделены на две группы, для дальнейшего проведения исследования по уровню оптимизации терапии. Сложность задачи заключалась в разделении групп по идентичным признакам, так это артериальная гипертензия, уровень тревоги и депрессии, гендерное различие, показатели МРТ данных, выявленные нарушения когнитивности по шкалам. Для стандартизации лечения учитывали спектр принимаемых препаратов, длительность курса и комплаентность пациентов к назначаемой терапии. Стандартное лечение, проводимое пациентам, это разрешенные препараты: гипотензивные препараты, препараты метаболического свойства, препаратов с сосудистым эффектом, запрещены были препараты угнетающие когнитивную функцию (нейролептики), кроме того в исследовании не были включены пациенты с явными признаками деменции. В связи с этим, в следующий

этап исследования были включены пациенты имеющие психоэмоциональные расстройства, тревожность/депрессию, разделение было рандомизированное, при этом, А группа пациентов получали препарат Алзепил (донепезил) 5 мг в начальной дозе первый месяц, последующие два месяца пациенты принимали 10 мг, вечером перед сном (36 пациентов). Вторая группа Б, пациенты оставались на стандартном лечении (31). Через три месяца проводился повторный контроль по ранее проводимым шкалам (опросникам), этапа интегративного системного анализа нейропсихологического, неврологического статуса пациентов. На сегодня препараты, селективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы считаются ведущими в качестве препаратов «первой линии» в лечение пациентов с когнитивными расстройствами, так как, после высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей аксонов большая его часть утилизируется именно этим ферментом, что образует кратковременно действие ацетилхолина на постсинаптические рецепторы. Алзепил второй после такрина, центральный ингибитор ацетилхолинэстеразы, введенный в клиническую практику. При использовании препарата Алзепил повышается уровень экстрацеллюлярного ацетилхолина в гиппокампе и коре головного мозга намного больше, при этом, уровень серотонина не меняется. Анализ экспериментальных исследований, указывает на высокий уровень улучшения когнитивных функций и внимания (И.В.Дамулин, 2024). Обоснованность применения данного препарата, в особенности у пациентов со смешанной деменцией продиктовано наличием ацетилхолинэргического дефицита и нейротрансмиттерного дефицита в формировании когнитивных нарушений, поражение в результате лейкоареоза перивентрикулярного белого вещества, где проходят основные ацетилхолинэргические проводники в кору головного мозга из ядра Мейнерта (Васенина Е.Е., 2015). Кроме того, важно отметить что препарат уменьшает выраженность психотических нарушений (агрессию, возбуждение, тревогу, депрессию) которые являются, предиктором эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы при деменции и назначение на ранних этапах позволяет отсрочить развитие тяжелых поведенческих осложнений, помимо этого уменьшает необходимость приема нейролептиков (Rockwood K., Mitnitski A., Black S.E. et al., 2014). Таким образом, когнитивные искажения оценивали по шкалам MMSE и FAB. В исходных показателях в среднем по MMSE в различных группах не имели статистических различий. К 3-му месяцу наблюдения отмечена значимая разница в состоянии когнитивных функций у пациентов группы сравнения и пациентов, получавших дополнительно препарат Алзепил: средний балл по шкале MMSE в группе Б составил  $20 \pm 1$ , в группе А получавших дополнительное лечение  $25 \pm 1$  ( $p < 0,01$ ). Такая же тенденция отмечалась при оценке по FAB. Исходный балл по FAB разных группах не отличался статистически, через 3 месяца в группе сравнения (Б) равен  $13 \pm 1$ , в группе А, получавших дополнительно лечение Алзепил составил ( $p < 0,01$ ) по сравнению с  $16 \pm 1$ .

Клиническое определение депрессии (средний балл по шкале Гамильтона) в группах диагностированы у 29% пациентов. Дальнейшее наблюдение показало, что к 3-му месяцу в группах, тяжесть депрессии в группе сравнения (Б) оценивалось в среднем в  $(10 \pm 4)$  балла по шкале Гамильтона, а в группе (А), где пациенты принимали дополнительно к стандартному лечению препарат Алзепил составило  $-17,1 \pm 3$  балла ( $p < 0,01$ ).

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Помимо этого, наличие тревоги при разнице между группами А и Б к концу периода наблюдения по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, на 3-м месяце наблюдения в

группе сравнения составляло  $5 \pm 0,5$  балла, в то же время в группе с дополнительным лечением в сравнении составило  $18 \pm 0,1$  балла ( $p < 0,01$ ). Таким образом, лечение ацетилхолинергическими препаратами оказывает более выраженный эффект именно при смешанной деменции, при этом следует отметить тревожность/депрессия очень распространена при цереброваскулярных заболеваниях и является фактором риска развития цереброваскулярной патологии и непосредственным симптомом сосудистого поражения головного мозга, депрессия (психоэмоциональные расстройства) усугубляет когнитивную недостаточность и снижает повседневную активность пациента. Результат анализа клинической эффективности Алзепил у пациентов ХНМК базируется не только на улучшении психопатологического статуса, но и на нейропластичности головного мозга, что позволяет добиться более быстрого и полного восстановления неврологических функций, и для достижения положительного результата в динамике необходимо назначать эффективные дозы и проводить длительные курсы лечения.

### Литература

1. Вахнина, Н.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии // Медицинский совет. -2015.-№ 5.-С.34-39.
2. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Емелин Андрей Юрьевич.- СПб., 2010.-37 с.
3. Котов, А.С. Сосудистая деменция / А.С. Котов, Ю.В. Елисеев, Е.В. Мухина // Медицинский совет.-2016.-№ 5.-С.39-41.
4. Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г., Стефанова Н.А. Анализ вклада изменения нейротрофического обеспечения в развитие признаков болезни Альцгеймера у крыс ОХYS // Биохимия.-2017.-Т. 82, вып. 3.-С.460-469.
5. Щукин, И.А. Хронические цереброваскулярные заболевания (патогенетическая коррекция) / И.А. Щукин, А.В. Лебедева, М.С. Фидлер // Медицинский совет.-2016.-№ 8.-С.68-75.
6. Acute single channel EEG predictors of cognitive function after stroke / A. Aminov, J.M. Rogers, S.J. Johnstone [et al.] [Электронный ресурс]. // PLoS One.- 2017.-Vol. 12, № 10.-P0185841.-Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/oupubmed/28968458>
7. Adverse influence of pre-stroke Dementia on short-term functional outcomes in patients with acute ischemic stroke: the Fukuoka stroke registry / Y. Wakisaka, R. Matsuo, J. Hata [et al.] // Cerebrovasc. Dis.-2017.-Vol. 43.-P82-89.
8. Candesartan ameliorates brain inflammation associated with Alzheimer's disease / N. Torika, K. Asraf, R.N. Apte [et al.] // CNS Neurosci. Ther.-2018.-Vol. 24, № 3.- P231-242
9. Differential associations of metabolic risk factors on cortical thickness in metabolic syndrome / N.F. Schwarz, L.K. Nordstrom, L.H.G. Pagen [et al.] // Neuroimage. Clinical. -2018.-Vol. 17.-P98-108.
10. Салохиддинова Ш.Ш., Юсупова Н.Н., & Джурабекова А.Т. (2015). Современный подход к диагностике когнитивных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Инновационная наука, (6-2), 240-243.
11. Старчина Ю.А. (2017). Когнитивные нарушения после инсульта. Медицинский совет, (0), 27-32.
12. Aziza Jurabekova, Shohsanam Eshimova, Janna Nazarova, Nargiza Abdullaeva Clinical and

- Diagnostic Indices of Cerebral Blood Flow in Patients with Cervical Spine Diseases // International Journal of Medical Toxicology and Legal Medicine, Vol. 27 No. 2 (2024), p. 0972-0448
13. Kenjaeva D.K., Abdullayeva N.N., Kurbanova Z.X. THE NEUROPSYCHIATRIC STATE OF HEALTH OF MODERN TEENAGE GIRLS. // International Journal of Cognitive Neuroscience and Psychology, vol. 2, no. 10, Oct. 2024, pp. 75-78, <https://medicaljournals.eu/index.php/IJCNP/article/view/1085>.
  14. Джурабекова А.Т., Абдуллаева Н.Н., Абдуллаева А.Ф. Влияние психосоциального стресса на цереброваскулярные заболевания: пути к хронизации и прогрессированию // Research Focus International Scientific Journal, Uzbekistan, 2024, № 3 (11), <https://refocus.uz/>