

Медицинский институт
ФГБОУ ВО «Орловского государственного университета им. И. С. Тургенева»

На правах рукописи

АЛЕКСАНДРОВА
НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ВЛИЯНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО
НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ДИНАМИКУ
КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И
НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С
ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

14.01.11- НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор
Евзельман М.А.

Орел 2017

<i>ВВЕДЕНИЕ</i>	4
<i>ГЛАВА 1. КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ. НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</i>	12
§ 1.1 <i>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ (ПИКН)</i>	12
1.1.1. <i>ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА</i>	16
1.1.2. <i>КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ</i>	21
1.1.3. <i>ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ</i>	33
<i>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</i>	47
§ 2.1 <i>ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА</i>	47
§ 2.2 <i>ОСНОВНЫЕ БАЗИСНЫЕ И ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ</i>	54
2.2.1. <i>ВОЗРАСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ</i>	55
2.2.3. <i>ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОЧАГА ПОРАЖЕНИЯ</i>	63
<i>ГЛАВА 3. НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ НЕЙРОПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ И ИХ КОРРЕКЦИЯ</i>	69
§ 3.1 <i>ДИНАМИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА КОРТЕКСИН</i>	69
3.1.1. <i>ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПО NIHSS</i>	69
3.1.2. <i>ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПО ОРГОГОЗО</i>	77
3.1.3. <i>ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПО ШКАЛАМ BARTEL, ГУСЕВА– СКВОРЦОВОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЭНКИНА</i>	79
§ 3.2 <i>ДИНАМИКА КОГНИТИВНОГО СТАТУСА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО НЕЙРОПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА КОРТЕКСИН</i>	81
3.2.1. <i>ОЦЕНКА КОГНИТИВНОГО СТАТУСА ПО ТЕСТУ МОСА</i>	83
3.2.3. <i>ОЦЕНКА КОГНИТИВНОГО СТАТУСА ПО MMSE</i>	101

3.2.4. ОЦЕНКА УРОВНЯ ВНИМАНИЯ ПО ШУЛЬТЕ.....	106
3.2.5. ОЦЕНКА КОГНИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ПОМОЩИ ТЕСТА РИСОВАНИЯ ЧАСОВ.....	109
3.2.6. ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПО ТЕСТУ БЛД.....	111
3.2.7. ОЦЕНКА КОГНИТИВНОГО СТАТУСА ТЕСТОМ 10 СЛОВ	112
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	114
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ.....	124
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВНЕДРЕНИЮ	126
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Инсульт – наиболее значимая медико-социальная проблема в силу своей масштабности и тяжелых последствий для каждого конкретного человека и для страны в целом. Статистические данные указывают на лидирующие позиции, которые занимают сосудистые заболевания в структуре общей смертности населения (23,4%) [129, 133]. Показатели ежегодной смертности от инсультов среди россиян (особенно трудоспособного возраста) продолжают оставаться на высоком уровне [27–29].

За последнее десятилетие изменилось отношение к инсульту, который стал рассматриваться как неотложное состояние, требующее ранних и экстренных мероприятий [134, 136]. Разработаны новые подходы к лечению пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) (реперфузионная и нейропротективная терапия), что способствовало снижению показателей смертности от инсультов. Однако увеличение количества выживших пациентов требует решения новых вопросов, связанных с улучшением качества жизни после перенесенного инсульта, дополнительным финансированием реабилитационных мероприятий [55, 108, 110], снижением инвалидизации.

Уровень инвалидизации пациентов является серьезной проблемой не только отдельного человека, но и любого государства, потому как только 20% пациентов полностью восстанавливаются после инсульта и могут продолжить свою трудовую деятельность [26, 98]. По данным национального регистра инсульта, до 1/3 пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, к прежней работе возвращаются не более 10–15% пациентов [19, 178]. Осложнения ОНМК (двигательные, чувствительные, речевые и др. нарушения) отмечаются примерно у 2/3 больных, из них у 50% пациентов диагностируются когнитивные расстройства [2, 14, 27, 118, 149], которые ограничивают социальную адаптацию, трудовую деятельность и бытовое обслуживание, снижают мотивацию к восстановлению нарушенных функций даже в отсутствие значительных

двигательных нарушений. Когнитивный дефект, как следствие перенесенного инсульта, может проявляться остро или носить отсроченный характер, что определяется «церебральным резервом», т.е. компенсаторными возможностями головного мозга, возрастным фактором и сопутствующей патологией. Поэтому только комплексная оценка состояния двигательной, речевой, когнитивной и эмоциональной сфер деятельности пациента реально может определить качество жизни [55, 152, 176, 178].

Несмотря на то, что в настоящее время нет достоверных данных, подтверждающих взаимозависимость состояния когнитивных функций и исходов инсульта [132], рядом крупных исследований доказано, что когнитивные расстройства – предиктор функциональных исходов (с учетом возрастной категории и физических нарушений) [128].

Чтобы минимизировать воздействие таких «постинсультных осложнений», как когнитивные нарушения (КН), необходимо их своевременно диагностировать, назначать адекватную терапию, а также периодически наблюдаться у врача-специалиста. Чаще всего встречаются легкие и умеренные когнитивные нарушения, которые в большинстве случаев поддаются коррекции и восстановлению при своевременной адекватной терапии [23, 48, 57, 70].

В свою очередь, большая профессиональная ответственность лежит на врачах-специалистах, занимающихся лечением сосудистых заболеваний головного мозга, потому как когнитивный дефицит является проявлением неврологических нарушений, указывает на дисфункцию коры головного мозга. Важными моментами в предупреждении развития и/или прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) являются коррекция сосудистых факторов риска (артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и др.) и применение нейропротективных препаратов, обладающих нейротрофическим, нейрометаболическим, вазоактивным действием, влияющих на холинергическую систему [10, 20, 34]. При когнитивных дисфункциях среди пациентов с ОНМК наиболее часто применяют цитиколин по 1000–2000 мг в сутки, винпоцетин по 15–30 мг/сут., гинкго билоба по 120–160 мг/сут.,

церебролизин по 20–30 мл в/в на физиологическом растворе ежедневно в течение месяца, глиатилин по 1200 мг/сут. и другие лекарственные средства [18]. Среди существующего в настоящее время огромного разнообразия лекарственных препаратов, предлагаемых дилерами и аптечными сетями, врач должен предложить пациенту высококачественный, клинически проверенный и безопасный нейропротектор с возможной индивидуальной схемой лечения (с учетом возраста пациента, степени выраженности когнитивной дисфункции, наличия сопутствующей патологии).

Актуальным и перспективным направлением в лечении пациентов с ОНМК в настоящее время является возможность применения нейропротективных препаратов с нейротрофическими свойствами, что в совокупности с базисной терапией способствует снижению риска развития постинсультных осложнений (в том числе и когнитивных расстройств) [55, 59, 67, 80, 87, 111, 112]. Наиболее безопасными и эффективными в остром периоде инсульта в нашей стране являются нейропептидные нейропротективные препараты семакс, церебролизин, кортексин (В.И. Скворцова с соавт., 2007 г.).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время проблеме постинсультных когнитивных нарушений посвящено огромное количество российских и зарубежных исследований, активно обсуждаются вопросы нейропротективной терапии ОНМК и КН. Несмотря на широкий спектр рекомендуемых нейропротективных препаратов, предпочтение отдается нейропептидам (церебролизин и кортексин) благодаря их высокой эффективности при повреждении церебральных структур [116–120, 126, 127, 142, 143]. Многочисленные клинические исследования показывают высокий лечебный потенциал отечественного нейропептидного препарата Кортексин при различных этиопатогенетических механизмах развития патологического процесса в головном мозге (острого и хронического течения) [84]. Однако в настоящее время практически не встречается информации о длительном курсовом применении препарата у больных с ишемическим инсультом (результаты

исследований подтверждали эффективность и безопасность препарата за период наблюдения, длительность которого не превышала 70 дней, т.е. острый и ранний восстановительный периоды инсульта). В нашем исследовании мы попытались частично восполнить пробел и получить достоверные научные знания об эффективности и безопасности препарата Кортексин при лечении постинсультных когнитивных расстройств у лиц с впервые перенесенным ишемическим инсультом на фоне курсового четырехкратного применения препарата в течение года.

Цель работы

Оптимизация лечебных подходов по коррекции постинсультных когнитивных расстройств путем изучения клинико-неврологических и нейропсихологических показателей у больных с впервые перенесенным ишемическим инсультом на фоне длительной курсовой нейропротективной терапии.

Задачи исследования

- 1) оценить состояние когнитивной сферы и неврологического статуса на момент поступления пациентов в стационар с впервые выявленным ишемическим инсультом;
- 2) определить влияние возрастных критериев, локализации и размера очага поражения головного мозга на когнитивный статус больных с ишемическим инсультом и его динамику в основной и контрольной группах;
- 3) выявить наиболее информативные нейропсихологические методы ранней диагностики постинсультных когнитивных нарушений;
- 4) изучить влияние препарата Кортексин на характер изменений в когнитивной сфере и на динамику неврологического дефицита у пациентов с ишемическим инсультом на фоне длительной (ежеквартально, в течение года) курсовой нейропротективной терапии;

5) разработать схему длительного курсового применения препарата Кортексин в период ранней и поздней реабилитации пациентов с впервые перенесенным ишемическим инсультом.

Научная новизна исследования

Проведен сравнительный анализ клинико-нейропсихологических показателей у пациентов с впервые перенесенным ИИ в зависимости от предлагаемого варианта нейропротективной терапии. Уточнены и проанализированы взаимосвязи между возрастом, полом, локализацией и размером очага ишемии, результатами нейропсихологического тестирования и приверженностью пациентов к определенной терапии. Детально изучено состояние основных когнитивных функций (гнозис, память, праксис, исполнительные функции) на фоне проводимой терапии в течение года.

Установлено, что длительная (в течение года) поэтапная (ежеквартальная) нейропротективная терапия эффективна и безопасна при коррекции и лечении постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН). Доказана возможность предупреждения развития, прогрессирования ПИКН у больных с впервые выявленным ишемическим инсультом (ИИ) на фоне длительной нейропротективной терапии препаратом Кортексин.

Предполагаемая схема нейропротективной терапии способствует более быстрому и выраженному регрессу когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде ИИ с последующей стабилизацией показателей когнитивных функций в позднем восстановительном периоде, снижает риск развития когнитивных нарушений в реабилитационном периоде у пациентов с исходно нормальными нейропсихологическими показателями.

Теоретическая и практическая значимость

Учитывая, что в 68–80% случаев среди пациентов с впервые возникшим ИИ в остром периоде выявляются КН (в анамнезе без признаков когнитивной дисфункции до инсульта), которые с течением времени прогрессируют, влияют на качество жизни и отношение к лечебному процессу, имеются основания для

разработки программы реабилитации пациентов с ПИКН и контроля эффективности лечения. Своевременное выявление и коррекция ПИКН позволяет снизить риск развития и предупредить прогрессирование постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), тем самым улучшить реабилитационный потенциал и качество жизни пациентов.

Предложенная схема четырехкратного (курсового) применения отечественного нейропептида в течение года с интервалом в 3 месяца является эффективной и безопасной для предупреждения и коррекции когнитивной дисфункции.

Полученные результаты исследования будут способствовать улучшению качества ранней диагностики, назначению адекватной терапии, своевременному предупреждению отрицательной динамики и коррекции ПИКН, а также улучшению качества жизни пациентов.

Гипотеза исследования данного исследования строится на предположении о том, что длительная курсовая (четырежды в течение года) нейропротективная терапия препаратом Кортексин будет способствовать предупреждению развития и дальнейшему регрессу постинсультных когнитивных нарушений у пациентов с ИИ.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты, перенесшие ИИ, подвергаются риску развития когнитивных нарушений, которые с течением времени прогрессируют, что обосновывает целесообразность применения длительной (четырежды в течение года) нейропротективной терапии препаратом Кортексин для профилактики и лечения постинсультных когнитивных нарушений;
2. Применение отечественного нейропептидного препарата Кортексин в остром и восстановительном периодах ИИ (10 мг в/м инъекций однократно ежедневно в течение 10 дней с повторным интервалом введения через 3 месяца в течение года) позволяет уменьшить выраженность когнитивных нарушений в раннем

- восстановительном периоде ишемического инсульта и препятствует их дальнейшему прогрессированию в позднем восстановительном периоде;
3. В остром и восстановительном периодах ИИ регресс неврологического дефицита и когнитивных нарушений на фоне применения препарата Кортексин происходит за более короткие сроки (с разницей в 3 месяца) по сравнению с группой контроля, тем самым повышается реабилитационный потенциал пациентов;
 4. Апробированная схема лечения (10 мг Кортексина однократно в/м ежедневно №10 с повторным курсом введения через 3, 6, 9 месяцев) в остром, раннем и позднем восстановительных периодах является эффективной и безопасной при её назначении пациентам с впервые перенесенным ИИ.

Личный вклад автора

Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, разработан дизайн исследования, организован сбор материала исследования. Осуществлена обработка первичного материала, создана база данных, получены результаты исследования, которые изложены в диссертационной работе. Анализ данных, формулирование выводов, научное обоснование результатов, практические рекомендации по материалам исследования выполнены непосредственно самим автором. Результаты проведенного исследования отражены в научных публикациях. В ходе работы также непосредственно автор принимала участие в лечении 80 случаев больных с ишемическим инсультом от первых часов заболевания до конечного этапа наблюдения (на протяжении 12 месяцев).

Апробация работы

Основные практические положения и выводы исследования доложены на научных конференциях аспирантов и преподавателей МИ ОГУ «Неделя науки» (Орел, 2011-2012 гг.), в Трудах II Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2011 г.), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Н. Новгород, 2012 г.), на VII Международной

научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2013 г.), V Международном конгрессе «Нейрореабилитация» (Москва, 2013 г.), на заседаниях кафедры психиатрии и неврологии МИ ОГУ (Орел, 2014 г.), III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины и фармации» (Орел, 2014 г.), научно-практической конференции врачей неврологов, ангиохирургов и «скорой помощи» Северо-Западного федерального округа России «Актуальные проблемы ангионеврологии» (успехи и трудности в оказании помощи больным с мозговыми инсультами в Санкт-Петербурге, 2014 г.), III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы практической неврологии XXI века: диагностика, лечение, медицинская реабилитация» (Орел, 2016 г.).

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность региональных и первично-сосудистых центров г. Орла.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, 8 из них в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 234 источников, в том числе 153 отечественных и 81 зарубежных. Диссертация изложена на 154 страницах, иллюстрирована 22 рисунками и 15 таблицами.

ГЛАВА 1. КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ. НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§ 1.1 Эпидемиология постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН)

Церебральный инсульт является глобальной проблемой настоящего времени в силу своей масштабности, тенденции к омоложению и тяжелыми последствиями, как для отдельных людей, так и для экономики страны в целом [24–28]. Среди причин общей смертности в экономически развитых странах острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает третье место после смертности от болезней сердца и опухолей. Смертность от цереброваскулярной патологии в России в 5 раз выше, чем в европейских странах. В нашей стране инсульт происходит у лиц более молодого возраста (средний возраст развития инсульта 63,1 года у мужчин и 66,3 у женщин), чем на Западе (72,9 у мужчин и 77,7 у женщин) (Feigin V. et al., 1995), соответственно и умирают пациенты более молодого возраста по сравнению с зарубежными странами (Суслина З.А. с соавт., 2009) [129].

По мнению ученых США, инсульт происходит каждые 45 сек., в год регистрируется до 700 тыс. случаев, каждые три минуты один пациент умирает, а 4,7 млн. оставшихся в настоящее время в живых становятся инвалидами. Реабилитационные мероприятия для пациентов требуют огромных финансовых затрат (более 50 млрд. долларов ежегодно) [19, 27, 209, 225]. В 2005 г. число умерших от инсульта в мире составило 5,7 млн., а в 2030 г. может достичь 7,1 млн. В Российской Федерации среди причин общей смертности ОНМК составляют 21,4%, а заболеваемость инсультом 1,8–5,2 случая на 1000 человек в год, из которых не менее 35% умирают в остром периоде заболевания [109].

Внедрение блоков интенсивной терапии, современного технологического обеспечения для больных с ОНМК способствует улучшению диагностики и снижению летальности. Новые патогенетические подходы к терапии, основанные на изученных механизмах ишемического каскада, профилактические мероприятия в

условиях стационара, реабилитационных центров и амбулаторного наблюдения способствуют улучшению качества лечения [140]. Однако актуальными остаются вопросы эффективности современных препаратов в разные периоды заболевания, подбора оптимальной схемы нейропротективной терапии [178, 179].

Последствия инсульта приводят к нарушению повседневной активности из-за стойких неврологических нарушений. Учитывая, что половина больных после первого инсульта проживает более 5 лет и около 30% из них нуждаются в постоянном уходе, этот факт ложится тяжким бременем на родственников, наносит ущерб экономике страны (Hankey G.J., Jamrozik K., 2002 г.). Уровень инвалидизации после перенесенного инсульта занимает лидирующие позиции среди всех причин первичной инвалидности, достигая 3,2 на 10 000 населения [19, 27, 78, 86, 209, 225].

Основная причина инвалидизации – это осложнения инсульта: двигательные постинсультные дефекты, которые отмечаются у 60% пациентов, чувствительные, речевые и когнитивные расстройства (КР) (снижение внимания, нарушение памяти, замедленность психических процессов, эмоционально-волевые расстройства) [57].

Реабилитационные центры для больных с ОНМК позволяют обучить пациента и его родственников приспособиться к окружающим условиям после перенесенной сосудистой катастрофы, применить основные технологии для восстановления двигательных функций и логопедические методики для коррекции речевых нарушений, однако недостаточно внимания уделяется базовым высшим мозговым функциям (ВМФ) (память и внимание), несмотря на то, что когнитивные нарушения (КН) являются распространенным осложнением инсульта (трудности диагностики КР возникают среди пациентов с нарушенным сознанием или речью) [57, 125], что в свою очередь оказывает негативное влияние на течение реабилитационного процесса.

Известно, что когнитивные дисфункции (как и любое патологическое состояние) со временем прогрессируют и переходят в тяжелое, с трудом поддающееся коррекции заболевание, деменцию. Так у 5–15% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) уже через год будут определяться тяжелые когнитивные нарушения (деменция), а через 5 лет деменция будет

диагностирована у 100% пациентов с УКН [66, 71, 92]. Таким образом, все пациенты, перенесшие инсульт, относятся к группе риска по развитию КН.

Российские исследования показывают, что КР отмечаются в 70% случаев после перенесенного инсульта, а постинсультная деменция развивается в 25% случаев. Другие источники утверждают, что уже через 6 месяцев после перенесенного ОНМК у 45–80% пациентов определяются УКН, даже при наличии незначительного неврологического дефицита [204], у 10–18% – деменция, которая уже через 5 лет достигает 20–25% [179, 205]. По данным зарубежных авторов, в первые 3 месяца после сосудистой катастрофы в 25–30% случаев деменция развивается у лиц старше 60 лет [156, 198, 203, 222, 225], т.е. у каждого 4-го пожилого пациента, перенесшего инсульт, выявляются тяжелые когнитивные нарушения (Hershey L., 1989). По возрастному критерию, определяющему вероятность развития постинсультной деменции, прослеживается следующая взаимосвязь: у лиц возрастной группы 60–69 лет – в 15% случаев, 70–79 лет – в 26%, среди пациентов старше 80 лет – в 36% [145]. Непосредственной причиной деменции в 50% случаев считается инсульт, у 10% пациентов деменция выявляется до первого инсульта и у 10% возникает сразу после первого инсульта [198, 203].

Имеются данные, что в 30% случаев постинсультная деменция рассматривается как декомпенсация или активация предшествующего ранее нейродегенеративного процесса, что позволяет говорить о развитии смешанной деменции [12, 151]. Поэтому возникновение когнитивных нарушений в остром периоде инсульта не исключает роль дегенеративного процесса как ведущего или дополнительного патогенетического механизма.

Учитывая вышеизложенное, для определения ведущей причины развития когнитивной дисфункции необходимо изучить анамнез, выявить сосудистые факторы риска, сопоставить клиническую картину с данными нейровизуализации (сосудистые когнитивные нарушения (СКН) характеризуются наличием значительного по объему лейкоареоза и многоочаговых изменений мозгового вещества, инфарктов мозга), провести нейропсихологическое обследование (для уточнения степени выраженности когнитивной дисфункции), что поможет

разработать дальнейшую тактику лечения и профилактики КР [151, 180, 207]. Многие исследователи предполагают, что частота сосудистых когнитивных расстройств с каждым годом будет возрастать из-за омоложения сосудистых факторов риска (АГ, курение, ожирение и т.д.), увеличения количества пациентов с хронической ишемией головного мозга (особенно среди лиц в возрасте 30–40 лет) и с латентными инсультами [4, 5, 121].

Проблема инсульта в молодом возрасте стала актуальной с 60-х годов прошлого столетия, и за последние годы распространенность инсульта у лиц данной категории продолжает увеличиваться [174]. По данным ВОЗ, ишемический инсульт (ИИ) в возрастной категории от 15 до 45 лет составляет 1% от всех инсультов в популяции и 4–12% – в специализированных отделениях. Этиология заболевания остается неизученной, нет алгоритма обследования «молодых» пациентов, что сказывается на проведении профилактических мероприятий среди лиц трудоспособного возраста, а последствия инсульта имеют большую медико-социальную значимость [100].

По данным исследователей, средняя ежегодная заболеваемость инсультом у лиц 15–49 лет составляет 11,4 на 100 тыс., преобладает ишемический характер инсульта, отмечается быстрое увеличение заболеваемости у пациентов старше 30 лет [98]. В то же время ежегодно увеличивается численность пациентов пожилого возраста с когнитивными расстройствами [75]. Учитывая выше сказанное, обосновывается причина названия сосудистых когнитивных расстройств (СКР) немой эпидемией [34, 36].

На ранних стадиях сосудистой патологии изменения мозгового кровообращения, биохимические и нейромедиаторные нарушения носят обратимый характер, что доказывают исследования российских ученых: анализ данных показал, что у пациентов среднего возраста недементные КН носили преходящий характер, несмотря на обширность объема поражения и соответствующую локализацию, что в очередной раз подтверждает состоятельность концепции о «церебральном резерве» и длительное отсутствие клинических проявлений при поражениях головного мозга различного генеза [58].

В свою очередь, диффузные морфологические изменения мозга способствуют прогрессированию недостаточности мозгового кровообращения и служат основой для развития инсульта [12, 19, 26]. Истощение компенсаторных возможностей головного мозга свидетельствует о значительном поражении вещества головного мозга и изменениях в сосудистой системе, что проявляется расстройствами когнитивных функций и часто наблюдается после перенесенного инсульта [58, 139, 153, 198, 203, 204, 211, 219, 232]. Длительные (годовые) наблюдения российских исследователей показывают, что ПИКН с течением времени, медленно прогрессируя, приобретают устойчивый характер [55, 57, 115, 116]. Чаще всего у таких пациентов отмечается ослабление памяти (частичная утрата способности сохранять или воспроизводить имеющуюся информацию) [206, 221].

1.1.1. Факторы риска ишемического инсульта

В настоящее время достаточно хорошо изучены патологические процессы, лежащие в основе цереброваскулярной недостаточности, такие как артериальная гипертензия, атеросклероз, васкулиты, носительство гена апоЕ4, ишемическая болезнь сердца, кардиальные аритмии, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, курение, ожирение, гиподинамия, а также женский пол, пожилой возраст, низкий уровень образования [33, 75, 153, 181].

Самой распространенной причиной когнитивной дисфункции является артериальная гипертензия (АГ), которая, комплексно воздействуя на организм, приводит к нейрогуморальному, гемодинамическому и метаболическому дисбалансу, вызывает поражение сосудистой стенки, нарушая структуру и функцию эндотелия, способствуя пролиферации коллагеновых волокон и развитию фиброглиноза [129]. Вышеперечисленные события приводят к диффузному поражению белого вещества головного мозга и глубинным лакунарным инфарктам [73]. Для гипертонических малых глубинных (лакунарных) инфарктов характерна определенная локализация: белое вещество полушарий мозга, внутренняя капсула, чечевицеобразное и хвостатое ядра, зрительный бугор и мост. Множественные лакунарные инсульты часто приводят

к деструктивным изменениям белого вещества головного мозга, причиной деструкции нервных волокон являются непосредственно инфаркт (прерывается ход волокон, происходит вторичной деструкции), гибель нейронов коры и подкорковых структур, гипоксия (неполный некроз белого вещества) [16, 125, 131]. При этом на КТ и МРТ обнаруживаются признаки диффузных изменений мозга: демиелинизация, глиоз, отек и дегенерация аксонов, расширение периваскулярных пространств и образование кист, внеклеточный и внутриклеточный отек, инфаркты, ангиоэктазии, очаги в виде снижения плотности белого вещества, расширения желудочков и субарахноидальных пространств. [16, 73].

Доказано, что риск развития сосудистых когнитивных расстройств на фоне АГ возрастает на 40%, особенно среди лиц старшей возрастной группы [125, 153]. Исследования показывают, что у пожилых пациентов с нелеченой АГ существует прямая зависимость выраженности когнитивного дефицита (КД) от уровня систолического АД [147, 159], к тому же и высокое диастолическое АД является независимым фактором риска КН [70, 91, 108, 125, 167]. Кризовое течение АГ также способствует более раннему развитию когнитивного дефицита и более тяжелому течению КР [134, 225, 226]. Такие пациенты имеют более низкие результаты показателей всех нейропсихологических тестов (время реакции, пространственная и зрительная память, непосредственное и отсроченное воспроизведение запоминаемых слов, скорость реакции выбора, анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, программирование действий, умозаключение, произвольное внимание) [131].

По данным Старчиной Ю.А. и соавт., КН встречаются не менее чем у 73,7% пациентов с АГ. Утяжеляет характер течения и выраженность КР сочетание инсульта и АГ: результаты исследований показывают, что у пациентов с АГ и инсультом умеренные КН преобладали над легкими (72,7 против 18,2%) [98, 125] с нарушением преимущественно исполнительных функций

(устойчивость внимания, переключаемость), которые развиваются раньше других КН.

Адекватная медикаментозная терапия снижает вероятность развития инсульта на 45–50% [96, 102, 107, 129]. Однако артериальная гипотензия также оказывает неблагоприятное влияние на когнитивные функции: чрезмерное снижение АД приводит к развитию гипоперфузии головного мозга (синдром «нищенской перфузии») преимущественно в лобных отделах головного мозга [124, 129].

Значимые гемодинамические стенозы брахиоцефальных артерий в условиях хронической гипотонии способствуют прогрессированию когнитивных расстройств, в таких случаях ишемия развивается в зонах кровоснабжения дистальными отделами артерий головного мозга. Кроме того, атеросклеротическое поражение сосудистой стенки приводит к снижению способности сосудистой сети к перераспределению кровотока, что крайне важно при резких колебаниях АД [66, 129, 167, 181, 186, 191].

Результаты одного из крупнейших международных исследований MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) показали, что классические факторы риска развития атеросклероза не могут полностью объяснить развитие сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность составляет около 15% у женщин и 40% у мужчин [90, 108].

Имеется группа «новых» факторов риска, к которым относят увеличение уровня гомоцистеина в крови. Свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что гипергомоцистеинемия является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза [66, 83, 90, 106] и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может быть прогностическим маркером летального исхода [160, 161, 226, 230]. Полученные достоверные доказательства послужили основанием для создания гомоцистеиновой теории патогенеза развития атеросклероза [3, 43, 146] и выделения ее отдельной строкой в классификации тромбофилий [2].

Поражения мозга отмечаются и при заболеваниях сердца, основными механизмами которых являются недостаточность кровоснабжения и гипоксия головного мозга, обусловленная снижением сердечного выброса [70]. У пожилых больных с сердечной недостаточностью когнитивные нарушения выявляются в 50–60% случаев [91]. Особое внимание уделяется фибрилляции предсердий (ФП), распространенность которой с возрастом увеличивается по сравнению с любой другой аритмией и характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности. Кардиальная дисфункция является независимым фактором развития церебральных изменений на МРТ [225, 226].

Таким образом, риск развития постинсультной деменции выше у больных с АГ, мерцательной аритмией и гиперхолестеринемией [7].

Многие исследования показывают, что возраст пациента является основным и независимым фактором риска развития КН. Инволютивные изменения в веществе головного мозга, уменьшение объема головного мозга и количества нейронов у пожилых сами по себе способствуют развитию когнитивных расстройств [147]. Лица среднего возраста в меньшей степени подвержены риску развития деменции, а когнитивные нарушения у них носят преходящий характер, что объясняется концепцией «церебрального резерва» (компенсаторными возможностями головного мозга, основой которых являются нейроны, способные устанавливать новые связи, объединяться для выполнения определенных функций), поэтому различные заболевания головного мозга (сосудистого и нейродегенеративного генеза) длительное время могут не беспокоить пациентов. Однако при истощении компенсаторных возможностей головного мозга и при обширных очагах поражения когнитивный дефект имеет клинические проявления [96, 150, 182, 199, 203, 204, 211, 232].

Инволютивные изменения вещества головного мозга влияют и на степень выраженности постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), чаще всего такие КР (когнитивные расстройства) некоторыми авторами считаются продромальным периодом деменции, т.к. у 32% пациентов с ПИКН отмечаются нарушения консолидации следа памяти (нарушение перехода информации из

кратковременной в долговременный блок памяти). В таких случаях не исключается смешанный компонент (сосудистый и нейродегенеративный) поражения головного мозга [12, 93, 94].

Известно, что макро- и микроангиопатии вследствие атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертонии (АГ) приводят к морфологическим изменениям белого вещества головного мозга (демиелинизация и глиоз), что со временем способствует нарушениям связей между корой и подкорковыми структурами и развитию когнитивного дефицита. Сахарный диабет считается предиктором деменции после инсульта, т.к. увеличивает риск ее развития в 2 раза [55, 175, 178, 198, 199, 204, 213]. В исследованиях авторы указывают, что КН обнаружены у 71% пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа независимо от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, при этом среди них 51% имели умеренные когнитивные нарушения (УКН), а 20% – легкие (ЛКН) [124].

По данным исследования PROGRESS, КН и инсульт являются риском развития деменции (оценка тестирования по MMSE показала, что риск развития деменции гораздо выше при первом инсульте, чем при повторном) [49, 71, 92, 154, 155], и чаще всего острое развитие сосудистой дисфункции оказывает влияние на динамику других уже существующих нейропатологических изменений [161–167].

Таким образом, анализируя полученные результаты исследования, необходимо отметить, что пациентам, перенесшим первый инсульт и имеющим высокий балл по результатам MMSE, необходимо проводить профилактические мероприятия по предупреждению развития когнитивных нарушений и повторного инсульта, а среди пациентов с низкими показателями тестирования - постоянное мониторингирование состояния когнитивных функций на фоне нейропротективной терапии [170, 172, 174, 175, 207].

1.1.2. Клинические проявления и диагностика когнитивных нарушений у больных с ишемическим инсультом

Когнитивные нарушения – это субъективное и/или объективное ухудшение высших мозговых функций по сравнению с исходным уровнем (индивидуальной нормой) вследствие органической патологии головного мозга, влияющее на эффективность обучения, профессиональную, бытовую и социальную деятельность (Лурия А.Р., 1969; Яхно Н.Н., 2003) [76, 148].

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) должны иметь временную связь с инсультом, т.е. выявляться в первые 3 мес. после инсульта или в более поздние сроки, но обычно не позднее 1 года [150].

Тяжесть ПИКН зависит от выраженности неврологической симптоматики и размера очага поражения головного мозга [63, 171, 191, 199, 204].

Чаще всего причиной инсульта является поражение сосудистого русла (крупного и мелкого калибра) с микроциркуляторными нарушениями [8, 101]. Размер очага ишемии зависит от уровня поражения церебральных артерий (большие размеры очагов ишемии возникают при патологических изменениях крупных мозговых артерий). В свою очередь, от зоны ишемии и размера очага поражения зависят характер и выраженность КН (разнородные КН определяются при поражении мозговых артерий крупного калибра, поражение мелких артерий дает более однородную нейропсихологическую картину) [80, 186].

Исследователи отмечают, что на выраженность когнитивного дефекта определенно влияет уровень поражения церебральных структур: чем ниже зона поражения, тем тяжелее когнитивный дефицит. Легкие когнитивные нарушения наблюдаются при вовлечении в патологический процесс сложно организованных структур головного мозга [22, 56, 57]. Кроме того, на исход церебральной патологии оказывают влияние не только размер и локализация очага ишемии, но и возрастной фактор, состояние компенсаторной системы вещества головного мозга (церебральный резерв, нейропластичность), сосудистого русла до развития инсульта, зрелость нервных клеток [156, 174, 186, 187, 191, 202].

По А. Р. Лурии (1962), высшие психические функции – сложные функциональные системы, которые не могут быть локализованы в узких зонах мозговой коры или в изолированных клеточных группах, а должны опираться на сложные системы совместно работающих зон, располагающихся в различных, иногда далеко отстоящих друг от друга участках мозга, каждая из которых вносит свой вклад в осуществление психических процессов. То же подтверждают своими исследованиями и другие ученые (Филимонов И. Н., 1940, 1974; Павлов И. П., 1951), которые защищали положение о функциональной многозначности мозговых структур и считали, что определенные мозговые структуры при необходимости могут выполнять новые функции, что легло в основу развития теории о нейропластичности (динамичности и изменчивости локализации высших психических функций, взаимозаменяемости звеньев функциональной системы) [76]. Зарубежные ученые поясняют, что функцию любой церебральной области нельзя понять, рассматривая ее изолировано, не учитывая ее связи с другими отделами головного мозга [177].

Инсульт, как и любая патология головного мозга, способен активировать процессы нейропластичности и нейрорепарации, что играет огромную роль в компенсаторных возможностях головного мозга. Происходит своего рода структурно-функциональная реорганизация церебральных структур: сохранившиеся в зоне поражения нейроны образуют новые межнейрональные связи, при этом нейроны освобождаются от других функциональных нагрузок (с их поверхности исчезают афферентные синапсы и замещаются глиальными клетками), к тому же перестраиваются ранее не задействованные нейроны, расположенные вокруг очага [24, 68, 69, 105, 195, 222]. В основе этого процесса лежат спраутинг аксонов, синаптогенез и гипервозбудимость корковых нейронов, что является результатом ингибирования тормозящих ГАМК-ергических влияний и усиления глутаматергической нейротрансмиссии [149, 165]. Именно глутаматергическая система играет важную роль в регуляции процессов нейропластичности и репарации (глутамат осуществляет синаптическую передачу возбуждающих нейрональных разрядов, формируя новые связи между

нейронами и новые функциональные системы). Однако избыточность глутаматергической активности приводит к нарушению физиологического паттерна синаптической передачи, что препятствует процессам обучения и репарации, приводит к повреждению и преждевременной гибели нейронов из-за истощения энергетических ресурсов клетки [26]. Поэтому исследователи считают, что уменьшение глутаматергической активности головного мозга должно быть строго дозированным, иначе при полной блокаде глутаматергической передачи не произойдет формирования новых нейрональных функциональных систем, невозможным будет осуществление процессов обучения и репарации [51]. В настоящее время имеются данные о наличии генетически обусловленных специализированных нейронов, которые принимают непосредственное участие в осуществлении когнитивных функций, активация которых уже predetermined генетически и не может быть заменена активацией других групп нейронов [39].

Выше описанная реорганизация работы мозга после ОНМК происходит на протяжении всего восстановительного периода, поэтому процесс нейропластичности и потенциал восстановления зависят от времени, прошедшего после инсульта [38]. Необходимо отметить, что имеются различия в структурно-функциональной реорганизации нейронов при инсультах, которые зависят от размера ишемического очага [149, 165]. При повреждениях 5–15% полушария головного мозга активируется частично сохранившаяся ткань в периинфарктной зоне, которая изначально обладала аналогичной функцией, как и у погибшей ткани. Данный процесс ограничивается лишь периинфарктной зоной и является оптимальным для функционального восстановления [149]. При обширных очагах ишемии процессы реорганизации распространяются на отдаленные зоны коры. Существуют генетически детерминированные стимулирующие нейротрофические факторы (нейромодулин, фактор роста и др., которые могут усиливать процессы ремоделирования в периинфарктной зоне) и ингибирующие (нейропилин 1, семафорин 3А и др.), баланс между которыми обеспечивает восстановление нарушенных функций как при инсульте, так и при других повреждениях нервной системы, к тому же восстановление утраченных функций зависит от характера и

объема очага поражения, времени, прошедшего после начала инсульта, природы когнитивного дефекта и индивидуальных компенсаторных возможностей головного мозга. Однако клиническое значение изменений, сопровождающих церебральную пластичность, требует дальнейшего изучения, что позволит увеличить эффективность восстановительного лечения и процесса нейрореабилитации у пациентов после инсульта. Исследования показали, что наибольшее восстановление когнитивных и двигательных функций возможно только в первые месяцы после перенесенного инсульта – ранний восстановительный период (3-я нед. – 6 мес.), когда происходит активация репаративных процессов в мозге в условиях сохраняющегося оксидантного стресса (именно в этот период целесообразно назначение нейрометаболический, нейропротективных препаратов) [59, 69]. В настоящее время с целью активации нейропластичности после перенесенного ОНМК применяют различные нейропротекторы: актовегин, кортексин, церебролизин, милдронат, нейромидин, карнитина хлорид, мексидол, пиридоксин и другие препараты [37, 47, 57, 201].

Выделяют три основных клинико-патогенетических варианта ПИКН:

1. КН вследствие единичного инсульта в «стратегической» для когнитивных функций зоне (характеризуются монофазным течением заболевания: острое начало и регрессирующее или стационарное течение).

В клинической практике редко встречаются пациенты с изолированным повреждением головного мозга, затрагивающим одну функциональную зону (не более чем в 5% случаев) [151, 164]. Соответственно, редко встречаются специфические КН, проявления которых определяются локализацией очага: поражения зрительного бугра сопровождаются значительными нарушениями памяти (по выраженности напоминают корсаковский синдром), снижением активности и инициативы, галлюцинациями; при поражении головки хвостатого ядра имеет место быть феномен корково-подкоркового разобщения (нарушается связь между полосатыми телами и лобными долями), что приводит к дисфункции передних отделов головного мозга, нарушаются процессы

запоминания и воспроизведения зрительных образов [19, 27, 29, 33, 163, 183, 200, 221].

2. КН как результат декомпенсации ранее существовавшего сосудистого поражения головного мозга (наиболее распространенный клинико-патогенетический вариант постинсультных КН).

Данный вариант характеризуется преимущественно нарушением «управляющих» функций, отмечались также нарушения памяти. По данным некоторых авторов, вышеперечисленные расстройства наблюдались у 40% больных, перенесших инсульт [205].

Считается, что нарушение «управляющих» функций – основное когнитивное расстройство не только при постинсультных, но и при иных сосудистых КН, в основе которых лежит разобщение лобной коры и других церебральных структур вследствие диффузного поражения белого вещества головного мозга (лейкоареоза).

Таким образом, ПИКН при данном варианте возникают не только в результате очагового поражения (инсульта), но и при участии хронического цереброваскулярного процесса [32, 68, 79, 101, 148, 149].

3. КН вследствие смешанного (сосудисто-дегенеративного) поражения головного мозга (встречается в 10–30% случаев ПИКН). Имеются определенные трудности в диагностике смешанных форм ПИКН (чаще всего это пациенты с доказанным цереброваскулярным заболеванием, и КН могут выявляться после перенесенного инсульта). Однако прогрессирующий характер КН имеет важное диагностическое значение (ряд исследований показывают: «чистые» ПИКН чаще всего в первые месяцы регрессируют, только у 10% пациентов со временем отмечается прогрессирование КН) [180, 186].

Случаи «чистых» форм ПИКН встречаются редко, т.к. во время дебюта когнитивных расстройств у пациентов с впервые возникшим инсультом по данным нейровизуализационного исследования выявляются «немые» инфаркты,

лейкоареоз, атрофические изменения головного мозга, что говорит о сочетании сосудистого процесса с нейродегенеративным [12, 95, 100].

Считается, что временная связь не всегда имеет отношение к причинно-следственной связи (например, нарушение памяти у больных после инсульта не столь выражены, как при болезни Альцгеймера). В таких случаях необходимо учитывать анамнез заболевания, имеющиеся факторы риска сосудистой патологии, характер заболевания и его течение, данные нейровизуализации [12, 95, 100].

Повреждение любого количества областей мозга может приводить к похожему КН или к комплексу поведенческих нарушений (Henry J. Riordan, 2011). Есть данные, что даже при небольших по объему поражениях высокоспециализированных зон коры дефект носит более распространенный характер, захватывая и белое вещество, и близкорасположенные зоны коры [224]. Таким образом, многие авторы отмечают, что при ишемическом и геморрагическом инсульте височной коры и прилежащих медиальных структур височной доли могут наблюдаться разнообразные клинические проявления когнитивных нарушений, но к наиболее часто встречаемым расстройствам относят нарушение слухового, зрительного восприятия и нарушение памяти [218].

Сложности возникают при оценке когнитивных функций: не все из применяемых нейропсихологических тестов могут объединить значимую сферу обследования, т.е. не являются универсальными [46, 147].

Диагностические критерии сосудистых когнитивных расстройств

В развитии сосудистых когнитивных нарушений выделяют следующие этапы [147]:

- 1) сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга;
- 2) клинически бессимптомные сосудистые поражения головного мозга;
- 3) легкие сосудистые когнитивные нарушения;
- 4) умеренные сосудистые когнитивные нарушения;

5) сосудистая деменция.

О сосудистом генезе КР можно говорить при:

- наличии ФР цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ),
- анамнестически, клинически или инструментально подтвержденных признаках поражения мозговых сосудов и/или вещества мозга,
- наличие неравномерного (ступенчатого) прогрессирования с чередованием периодов резкого ухудшения, частичного регресса и относительной стабилизации [69].

Имеются и другие критерии, позволяющие говорить о КН сосудистого генеза, основанные на морфологических изменениях вещества головного мозга по данным нейровизуализации [78]:

- очаговые изменения головного мозга (постишемические кисты вследствие перенесенного лакунарного инсульта);
- диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз);
- церебральная атрофия (коры больших полушарий и гиппокампа).

В свою очередь, малые сосудистые повреждения головного мозга (микроинфаркты, лакуны) являются предикторами развития когнитивного дефицита (КД) [189, 191].

По мнению ведущих экспертов, диагностика недементных СКН должна базироваться на следующих признаках [153]:

- наличие когнитивных нарушений, выходящих за пределы возрастной нормы;
- наличие цереброваскулярного поражения (инсультов в анамнезе, хронической сосудистой мозговой недостаточности);
- наличие причинно-следственной связи между когнитивными расстройствами и сосудистым поражением головного мозга.

Зарубежные авторы утверждают, что на выраженность КН влияет сторона поражения головного мозга. Например, левополушарный инсульт в 10 раз увеличивает риск развития деменции [219]. Данные российских исследований

показывают, что деменция имеет одинаково равный шанс развития при поражении правого и левого полушарий у больных с ИИ (1:1,5) [29].

По выраженности когнитивного дефекта КН делятся на легкие, умеренные и деменцию.

Клинические проявления ЛКН минимальны, носят нейродинамический характер, что отражается в жалобах пациента на снижение памяти, отмечается снижение скорости психических процессов, концентрации внимания, повышенную отвлекаемость. Имеются определенные трудности при выявлении легких когнитивных нарушений (ЛКН), т.к. стандартные скрининговые тесты нечувствительны к данному виду расстройств [46–49, 178].

Р. Petersen и соавт. (1999) предложили критерии ЛКН, основу которых составляет нарушение памяти при сохранности других когнитивных функций:

- жалоб на нарушения памяти;
- нормального общего состояния когнитивных функций;
- нормальной активности в повседневной жизни;
- наличия объективно выявляемых нарушений памяти с учетом возраста и уровня образования больного;
- отсутствия деменции.

Диагностические критерии ЛКН были предложены Н.Н. Яхно с соавт. (2005 г.), которые включали жалобы на нарушение памяти, отсутствие КН по результатам скрининговых шкал деменции и MMSE, вторую стадию по общей шкале нарушений (GDS), отсутствие нарушений повседневной активности, отсутствие синдрома умеренных когнитивных нарушений. ЛКН чаще всего связывают с начальным проявлением недостаточности мозгового кровообращения.

При умеренных когнитивных нарушениях (УКН) клинически выявляются нарушения одной или нескольких когнитивных функций, показатели которых выходят за рамки возрастной нормы, но не достигают степени деменции (не ограничивают повседневную деятельность). Сосудистые УКН определяются у 30–70% больных, перенесших инсульт [154], чаще всего проявляют себя

нарушениями исполнительных функций [151] (снижение беглости речи, присутствие вербальных стереотипов и эхоталии, персевераций, трудности концентрации внимания, нарушения адаптации и социального поведения), что их и отличает от первично-дегенеративных (проявления начинаются с речевых и мнестических нарушений) [172]. К тому же сосудистый генез УКН подтверждается сочетанием нейровизуализационных (наличие лакун) и нейропсихологических (дефект исполнительных функций) признаков, что объясняется синдромом разобщения кортикальных и субкортикальных структур. Сосудистые УКН чаще имеют флюктуирующее течение [45].

Сосудистые УКН большинство авторов относят к преддементной форме когнитивных расстройств, которые редко регрессируют [34–36, 131, 163, 198]. Однако некоторые авторы отмечают, что только у 12% пациентов сосудистые УКН переходят в деменцию в течение 3 лет, а когнитивный статус (КС) 88% остается стабильным [196]. Треть пациентов с ПИКН, в том числе и пациенты с УКН, имеют шанс на восстановление КС до нормальных показателей, поэтому прогноз данной категории пациентов считается более благоприятным по сравнению с пациентами с УКН дегенеративного генеза. В то же время, если СКН возникают остро, прогноз заболевания неблагоприятный, что усугубляется такими факторами риска, как возраст и сопутствующая патология [180].

Таким образом, условиями развития деменции являются совокупность сосудистых ФР, структурно-морфологических и индивидуальных особенностей (возраст, интеллект), состояние когнитивных функций до заболевания и компенсаторных возможностей головного мозга [34, 46, 147, 150, 153]. Считается, что в основе развития сосудистой деменции в большинстве случаев лежит не первичное поражение определенных корковых зон, а нарушение связей между различными корковыми отделами, а также корковыми образованиями и субкортикальными структурами, приводящих к их разобщению. Ведущая роль при этой патологии принадлежит поражению белого вещества головного мозга, особенно связей лобных отделов с другими структурами центральной нервной системы. Клиническим выражением патологического процесса является

возникновение не изолированного синдрома, а комплекса неврологических и нейропсихологических синдромов, при этом некоторые из них до определенного момента протекают субклинически и выявляются лишь при использовании специальных тестов и проб [76, 140].

По определению МКБ-10, деменция – это снижение по сравнению с исходным уровнем памяти и других когнитивных способностей, обычно в сочетании с другими психическими нарушениями (эмоциональными, поведенческими), определяемое на фоне ясного сознания, которые развиваются в результате органического поражения головного мозга и сохраняются не менее 6 месяцев [176]. Одним из условий развития деменции является утрата мозгового вещества более чем 50 мм³. Пациенты с множественными лакунарными инфарктами имеют наиболее высокий риск развития сосудистой деменции, вызывая так называемый «паттерн когнитивных нарушений», что объясняется утратой связей префронтальной области субкортикальными инфарктами (синдром разобщения) [227, 230]. Авторы указывают, что среди пациентов с нормальным КС до заболевания после перенесенного инсульта сосудистая деменция (СД) может развиваться остро, однако имеет стабильное течение и со временем не регрессирует [163].

Церебральная атрофия, лейкоареоз по данным нейровизуализации является важным предиктором развития постинсультной деменции [7, 145, 164, 198]. Есть мнение, что даже значительная выраженность лейкоареоза не приводит к грубым нарушениям памяти, поэтому выявления изменений вещества головного мозга с помощью метода нейровизуализации недостаточно для постановки диагноза СД.

Выделяют основные факторы риска развития деменции [29]:

- общий объем поврежденной мозговой ткани (меньшее значение имеет количество очагов поражения);
- наличие повреждения белого вещества;
- билатеральные очаги;
- локализация очагов в стратегически важных зонах.

Со стороны нейропсихологических признаков заболевания у лиц с СД отмечается преобладание лобной симптоматики (трудности программирования действий, переключения внимания, расстройства мышления, поведения) над нарушениями памяти (отмечается снижение возможности запоминать и длительно удерживать новую информацию при относительно хорошем воспроизведении старой) [29]. Такие когнитивные функции, как память и речь относят к комплексным функциям (они рассматриваются как комбинация множества простых операций), для осуществления которых необходимы связи между различными отделами головного мозга, при этом определенное значение имеет поражение не только коры головного мозга, но и подкорковых структур [160]. Мыслительная деятельность (выполнение заданий, принятие решений) требует одновременной работы нескольких областей головного мозга, и огромное значение придается связям коры лобных долей с базальными ядрами [157, 166, 177].

При сосудистой деменции нарушаются связи между различными отделами головного мозга [190, 215, 216]. К когнитивным нарушениям приводит не только дисфункция передних отделов головного мозга, что учитывается при дифференциальной диагностике СД с БА. Когнитивный дефект возникает и при нарушениях связей мозжечка с базальными ганглиями и с корой больших полушарий головного мозга [219, 225], потому как кроме координации движений, мозжечок отвечает за активность лимбической системы, процесс обучения и двигательный компонент речевых функций [190, 210]. Таким образом, функционирование головного мозга во многом определяется наличием связей между отдельными участками коры, а также корой и подкорковыми структурами, что и обеспечивает сохранность двигательных, когнитивных и эмоционально-поведенческих функций [170].

Для постановки диагноза «деменция» в соответствии с критериями МКБ-10 должны отмечаться:

- множественный дефицит высших корковых функций, включая нарушение памяти и одной из следующих функций: речи, праксиса, гнозиса, мышления;
- ухудшение профессионального или социального функционирования;
- длительность не менее 6 мес.;
- прогрессирующее течение;
- отсутствие расстройств сознания.

Отличить сосудистую деменцию от болезни Альцгеймера (БА) можно, придерживаясь следующего момента характеристики: острое начало, ступенеобразное прогрессирование и флюктуирующее течение, инсульт в анамнезе, выявление очаговой неврологической симптоматики, наличие анамнестических, клинических и нейровизуализационных (выраженный лейкоареоз, множественные мелкие инфаркты) данных, свидетельствующих о сосудистом заболевании [32, 33, 154, 155].

К тому же БА считается заболеванием преимущественно пожилого и старческого возраста, первые признаки этого заболевания появляются после 65–70 лет [32, 33, 219].

Данные нейровизуализации, наличие неврологической симптоматики являются обязательным признаком у пациентов с сосудистой патологией. У пожилых лиц кроме сосудистой патологии имеет место снижение пластичности и церебрального резерва головного мозга, что делает головной мозг наиболее уязвимым для повреждающих факторов и определяет развитие когнитивной дисфункции [44, 80, 151, 158, 186, 202].

Основным диагностическим методом для КН является нейропсихологическое обследование пациентов группы риска, что позволяет не только выявить когнитивные расстройства, но и оценить динамику высших психических функций в определенные периоды заболевания. Необходимо отметить, что нейропсихологическое тестирование часто выявляет более широкую симптоматику, что говорит о большей зоне поражения головного мозга, чем это показывают нейровизуализационные методы. Подобные расхождения

указывают на то, что нейропсихологические симптомы выявляются даже при незначительных функциональных изменениях состояния мозговой ткани (Хомская Е.Д., 2005). Автор указывает, что в таких случаях нейропсихологические методы исследования «чувствительны» к самым разным изменениям функционального состояния мозга (например, к перифокальным нарушениям кровообращения), информативны не только при возникновении грубых органических очаговых поражений мозга (более тонко, чем технические средства диагностики, отражают патологическое состояние мозговых структур) [139, 140]. Методы нейропсихологического исследования показали свою эффективность и во время контроля за ходом лечебных мероприятий, при подборе лекарственной терапии, что также отражалось на динамике высших психических функций [139].

1.1.3. Профилактика и лечение когнитивных нарушений

Известно, что церебральный инсульт является острым неотложным состоянием, приводящим к срыву компенсаторных возможностей головного мозга. Чаще всего встречается ишемический инсульт. Некоторые авторы указывают, что по характеру течения ишемический инсульт может быть ремитирующим, перманентным, прогрессирующим, и поэтому необходимо учитывать возможные эпизоды декомпенсации кровоснабжения после стабилизации состояния. Эпизоды срыва компенсации могут длиться годами и повлечь за собой необратимые изменения вещества головного мозга, снижение его функциональной активности [69, 87, 134, 223].

С течением времени был изучен ишемический каскад этого патологического процесса и разработан алгоритм ведения больных с ишемическим инсультом (ИИ). Доказано, что острый период инсульта имеет две последовательные фазы: нейропатию, которая длится до 6 часов, и нейрорепарацию, появляется спустя 6 часов и продолжается в течение нескольких месяцев, иногда лет, что оказывает влияние на выбор медикаментозной терапии при лечении пациентов с ОНМК [6, 80, 102, 103, 112, 136–139].

Новые возможности в лечении ишемического инсульта открыла тромболитическая терапия с применением фибринолитических средств (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена), однако эта методика имеет ограничения и не стала общедоступной [6, 87, 88, 178, 218]. К тому же в исследованиях применение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) не показало положительного влияния на когнитивную сферу и функциональные исходы по истечении 6 месяцев после перенесенного инсульта [178].

Ведущим направлением в лечении больных с ОНМК является нейропротективная терапия, направленная на защиту пострадавших клеток нервной ткани в условиях гипоксии, обеспечивая тем самым их дальнейшее функционирование, что крайне важно в критические моменты сосудистой катастрофы, когда снижаются компенсаторные возможности головного мозга, истощается церебральный резерв. К тому же нейропротекторы способствуют ускорению репаративных процессов в нервной ткани [59, 77, 85, 88, 103, 136, 138]. Этот современный метод ведения пациента с церебральным инсультом дает положительные результаты (увеличилась выживаемость больных, улучшилось качество жизни пациентов), и все-таки сохраняется некая неудовлетворенность результатами исследований, требующая уточнений и корректив.

В настоящее время существует множество фармакологических средств, которые считаются эффективными при назначении пациентам с ОНМК, исследователи предлагают определенные схемы лечения с учетом патогенеза событий и фазности процессов в остром периоде инсульта.

По-новому взглянуть на возможности терапии больных с ОНМК позволило открытие процесса нейропластичности, который сопровождает любое повреждение головного мозга (экспериментально доказано его участие в структурном и функциональном восстановлении нервных клеток) и является реакцией сохранившихся нейронов и компенсаторно-восстановительных механизмов на патологический процесс [102, 105, 195, 202]. Учитывая, что для большинства неврологических заболеваний характерна стадийность

патологических процессов, клинической картины, механизмы нейропластичности способны компенсировать проявления очаговой неврологической симптоматики на ранних этапах [61, 105, 214, 218]. Известно, что церебральный инсульт сам по себе является катализатором нейропластических процессов. Нервная ткань способна перестраиваться под влиянием повреждающих факторов с целью восстановления деятельности головного мозга, когда связи между нейронами нарушены (синаптическая пластичность). Однако существуют ограничения процесса реорганизации мозговой ткани: возраст, степень выраженности сосудистой мозговой недостаточности до инсульта и др. [69, 80, 186, 187, 202, 222, 223].

Таким образом, компенсаторные возможности головного мозга, обратимость функциональных и морфологических изменений зависят не только от наличия факторов риска и сопутствующей патологии, но и от размеров очага поражения, возрастной категории пациента и исходного состояния вещества головного мозга [58, 59, 158, 159, 174, 191].

Активно стала изучаться нейропротективная терапия пептидными препаратами, которая является универсальной защитой головного мозга от повреждающих факторов, способствует уменьшению выраженности неврологического дефицита и восстановлению утраченных функций путем реорганизации нейрональных связей и уменьшает энергозатраты головного мозга в условиях гипоксии. Доказано, что органопрепараты (вытяжки сердца, коры головного мозга, печени животных) содержат активные вещества (например, головной мозг – нейропептиды), которые органотропны (тканеспецифичны) при определенном патологическом процессе и максимально эффективны при их малой концентрации в организме [142, 143]. Нейротрофические факторы, которые необходимы нейронам в период острого патологического процесса, оказывают влияние на пролиферацию, выживаемость, миграцию и дифференциацию клеток нервной системы, что обеспечивает выживаемость и адекватное функционирование клеток нервной системы [61, 86, 142, 143].

К тому же нейропротективная терапия является общедоступной, что позволяет применять ее на догоспитальном этапе при различных подтипах ОНМК, и при своевременном ее назначении способна повысить реабилитационный потенциал пациентов.

В методических рекомендациях по ОНМК Министерства здравоохранения РФ (МЗ РФ) от 2000 г. описаны принципы лечения пациентов, которые включают базисную и дифференцированную (с учетом характера и патогенетического подтипа инсульта) терапию. Патогенетическая терапия состоит из следующих этапов: реперфузии (восстановление кровотока в ишемизированном участке головного мозга), что достигается с помощью тромболитической терапии, вазодилатации, увеличения перфузионного давления и улучшения реологических свойств крови, и нейропротекции (медикаментозной защиты мозговых структур от повреждений и поддержания метаболизма на оптимальном уровне). В настоящее время пересмотрен перечень рекомендованных ранее препаратов для лечения больных с ОНМК.

Согласно приказу МЗ РФ от 29 декабря 2012 г. №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» рекомендованы другие психостимуляторы и ноотропные препараты (глицин, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, полипептиды коры головного мозга скота, церебролизин, цитиколин), другие парасимпатомиметики (холина альфосцерат), препараты для устранения головокружения (бетагистин), препараты для лечения заболеваний нервной системы (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, этилметилгидрокси – пиридина сукцинат).

Множество препаратов охарактеризовано как универсальные нейропротекторы, способные стимулировать обменные процессы в нервной ткани, позволяя клеткам адаптироваться к новым условиям в результате ее структурных повреждений [56, 77, 92, 109, 112, 142, 214, 229]. Однако клинически эффективность современных лекарственных препаратов не всегда убедительна [197, 198, 236].

Наиболее активно назначаемыми в неврологии и терапии являются препараты пептидной структуры церебролизин — гидролизат белковой вытяжки из мозга молодых свиней, содержащий 15% нейропептидов и 85% свободных аминокислот (комплекс пептидов молекулярной массой 10 кДа), и актовегин (депротеинизированный гемодериват из крови телят с низкомолекулярными пептидами и дериватами нуклеиновых кислот) [1, 142].

Многие исследователи отмечают нейротрофическое действие церебролизина [35, 214, 229]. Однако клиническая эффективность препарата отмечалась только через 4 недели его применения, результат терапии носил временный характер при менее длительном курсе применения [6, 9, 20, 25, 26, 135]. Некоторые авторы утверждают, ссылаясь на личный опыт применения препарата, что церебролизин оказывает в большей степени ноотропный эффект, к тому же дозы препарата 1–2 мл и 10 мл в сутки не оказывали значимой положительной динамики при развитии мозгового инсульта. Отдельные исследования по церебролизину показали эффективность препарата в суточной дозе 10–30 мл и более при лечении острого каротидного ИИ различной степени тяжести заболевания в течение 10–21 суток терапии и более [9, 20, 25, 135, 214, 229]. В настоящее время ведется работа по изучению эффективности больших доз церебролизина (более 50 мл внутривенно-капельно один раз в сутки в течение 2–3 недель) в остром периоде инсульта [6].

Широкое применение актовегина (депротеинизированный гемодериват) отмечается не только в неврологии, что связано в большей степени с его комплексным воздействием на организм, основной эффект которого заключается в увеличении утилизации глюкозы клетками, антиоксидантном эффекте. Предпочтение отдают парентеральному способу введения: при остро возникшем заболевании головного мозга эффективной является доза 1000–2000 мг/сут. [138] и при хронических – по 250 мл 20% р-ра 15 дней [102, 113]. При этом для коррекции КН рекомендована курсовая терапия по 250 мл (2000 мг) в течение 10 дней [31, 92].

Данные медицинской литературы отмечают присутствие побочных эффектов на фоне применения церебролизина и актовегина, что обосновывается несбалансированным составом препаратов или неадекватной дозой применения для конкретного пациента [72].

Учитывая рекомендуемые дозировки препаратов при лечении больных с ИИ (актовегин 20–50 мл в/в в течение 2 недель [1], церебролизин 10–50 мл в/в до 20 дней [142], Кортексин 10 мг в/м в течение 10 дней [62], Кортексин 10 мг утро+10 мг день в/м в течение 10 дней [118]) при прохождении полного курса лечения (для актовегина 280–700 мл, церебролизина 200–1000 мл, Кортексина– 0,2–0,4 г), исследователи пришли к выводу, что актовегин и церебролизин в большей мере используются как средства «заместительной» (белково-пептидной) терапии, тогда как фармакодинамические свойства Кортексина проявляются в конкретном, адресном нейропротективном и нейрорепаративном воздействии на область поврежденного нейрона, зоны пенумбры [142, 143].

Доказанной эффективностью в комплексной терапии при ишемическом инсульте (до 6 часов с момента развития) атеротромботического и кардиоэмболического вариантов обладает мексидол в дозе 300 мг в сутки курсом 14 дней [109], к адекватно подобранным дозам при лечении ишемического и геморрагического инсультов относят 800 мг в сутки в-в/кап в течение 14–15 дней [103], цераксон в дозе 2000 мг/сут курсом 45 дней [102].

Семакс эффективен в суточных дозах 6 мг, 12 мг и 18 мг при легком, среднем и тяжелом течении инсультов соответственно с 5- и 10-дневным курсом лечения [9].

В исследовании Н.А. Беляевой и А.А. Потаповой (2007 г.) при сравнительном анализе препаратов нейропептидной природы – семакса (суточная доза 6 мг при легких и 12 мг в сут. при инсультах средней тяжести в течение 10 дней, препарат вводили по 5 и 10 капель в каждый носовой ход 12 раз в сутки с интервалом не менее 30 мин.) и Кортексина (10 мг/сут. в/м в течение 10 дней), применяемых в остром периоде ишемического инсульта, оба препарата показали высокую эффективность, однако при оценке неврологического статуса показатель

был несколько лучше в группе с семаксом, восстановление внимания и памяти происходило быстрее в группе с Кортексином [9].

Аналогичное исследование провели Д.В. Дмитриенко и С.А. Шетекаури (2007 г.) (сравнивалось действие отечественного нейропептидного препарата Кортексин в дозе 10 мг/сут. в/м в течение 10 дней и церебролизин – 15 мл в/в-кап. ежедневно в течение 10 дней) на динамику неврологического статуса у больных в остром периоде ишемического инсульта, по результатам которого Кортексин был признан лидером за эффективность по быстрой коррекции острых мозговых нарушений, за отсутствие побочного действия, минимальную фармакологическую нагрузку и экономическую составляющую курса терапии [40]. В раннем восстановительном периоде ишемического инсульта аналогичная доза и схема лечения способствует уменьшению выраженности неврологических симптомов (головная боль, головокружение, нарушение сна), улучшает показатели мозгового кровотока (по данным ТКДГ) в виде увеличения ЛСК, нормализации показателей ауторегуляции и коэффициентов цереброваскулярной реактивности [122].

Таким образом, нейропептиды оказывают влияние на метаболизм нейрона (клеточный уровень) и регулируют нейромедиаторные системы (центральный уровень), что обеспечивает включение компенсаторных механизмов нервной клетки в ответ на повреждение, отличаются высокой эффективностью в малых дозах, быстрым наступлением эффекта и отсутствием негативных последствий [59, 63, 86, 87, 110].

Отечественный препарат нейропептидной группы (Кортексин) – один из числа немногих предлагаемых лекарственных средств в настоящее время, который прошел многочисленные клинические испытания и доказал свою эффективность и безопасность при многих неврологических заболеваниях, что позволяет применять его не только при лечении пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами [84, 113, 115]. Опыт использования Кортексина в лечении ишемического и геморрагического инсультов насчитывает около 10 лет [11, 41, 81, 112, 114, 132].

Особого внимания заслуживает многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование (научно-исследовательская работа «Эскорт»): применение препарата в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ) в дозе 20 мг/сут.; в остром периоде отмечались выраженный регресс неврологической очаговой симптоматики среди пациентов с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом по сравнению с плацебо и улучшение когнитивных функций с первых дней терапии; ранний восстановительный период отличался полной независимостью пациентов в повседневной сфере деятельности и 100-процентным восстановлением когнитивных функций у пациентов с низкими первоначальными показателями по MMSE. Таким образом, была доказана высокая эффективность и безопасность применения низкодозированного нейропротективного отечественного препарата Кортексин с повторным десятидневным курсом по сравнению с однократным и плацебо у пациентов с ОНМК. Два курса терапии отечественным нейропептидным препаратом обеспечили стойкую положительную динамику неврологического статуса (NIHSS), восстановление повседневной функциональной активности (Ренкин, Бартел, Ривермид), улучшение когнитивных функций (MMSE), вследствие чего отмечался высокий реабилитационный потенциал у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (Стаховская Л.В. и др. 2012) [126, 127].

В исследованиях А.П. Скороходова и соавт. (2007 г.) показана эффективность Кортексина в дозе 20 мг/сут. при внутримышечном (в/м) способе введения в остром периоде ишемического инсульта, что способствовало снижению летальности и более лучшей динамике восстановления неврологического статуса по сравнению с меньшей дозой данного препарата (10 мг/сут. в/м) и 10 мл церебролизина, вводимого внутривенно-капельным способом (в/в-кап). При геморрагическом инсульте 10 мг/сут. в/м в течение 10 дней нейропротектора Кортексин способствовало снижению летального исхода, более

выраженному эффекту восстановления двигательных, речевых, чувствительных нарушений по сравнению с плацебо [113–117].

Применение Кортесина у реанимационных больных независимо от этиологии повреждения головного мозга в дозе 10–30 мг/сут в/в-кап в утренние часы способствовало повышению уровня сознания на 1,2 балла через 2,5 суток от начала лечения, более быстрому выходу из состояния сосудистого психоза и алкогольного делирия (в среднем на 2,3 сут.). На фоне препарата отмечалось уменьшение выраженности психомоторной расторможенности, негативизма, больные раньше возвращались к профессиональной деятельности по сравнению с группой контроля [131]. Авторы отмечают, что при хронических нарушениях мозгового кровообращения применение 10 мг в/м в течение 10 дней оказывает эффект на 3–5-й день терапии в виде улучшения в двигательной (уменьшалась выраженность поструральной неустойчивости) и когнитивной сферах [5].

Таким образом, исследования подтверждают нейропротективные, ноотропные, ГАМК-ергические, нейротрофические свойства препарата Кортексин. В острый период повреждения клеток нервной системы Кортексин обеспечивает нейропротекцию, улучшает метаболизм клеток, в ранний восстановительный период ускоряет репаративные процессы нервной ткани, организацию межклеточных контактов, в поздний восстановительный период и при хронически протекающих патологических процессах головного мозга способствует поддержанию метаболизма нервных клеток и процессу ремиелинизации [41, 123, 131], снижает уровень апоптоза и активирует процесс естественного восстановления АТФ в митохондриях нервных клеток: факт энергосберегающего действия препарата доказан с помощью функциональной МРТ и психологическими тестами [109, 133].

Кортексин был разработан в 1989 г. в Военно-медицинской академии, внедрен в клиническую практику с 1999 г., представляет собой лиофилизат, полученный из мозга телят, содержит низкомолекулярные пептиды с молекулярной массой не более 10 кДа, что позволяет препарату проникать через гемато-энцефалический барьер, обеспечивая адресность (клеточный уровень

воздействия), метаболическую поддержку и инфекционную безопасность [41, 63, 84, 118, 119].

Принципы лечения постинсультных когнитивных расстройств аналогичны, как и при КН другой этиологии. Для поддержания адекватного функционирования когнитивной сферы необходимы достаточная тканевая перфузия и оксигенация тканей головного мозга, которые являются наиболее чувствительными к повреждающим факторам, в противном случае развивается хроническая гипоксия или острая ишемия, приводящие к функциональной недостаточности клеток головного мозга [29, 134]. Открытым остается вопрос ведения больных с ПИКН в дальнейшем, в восстановительный период на протяжении года за пределами стационара [14, 44, 55]. Учитывая, что отечественный нейропептид запускает процесс нейропластичности (потому как воздействует на 2 функционально независимых пути – нейропротекцию и нейрорегенерацию, как и естественные нейротрофические факторы [101]), оказывает положительное влияние не только на неврологический дефицит, но и на когнитивные функции пациента [128], что особенно важно в ранний восстановительный период, когда уже сформировались очаговые изменения в веществе головного мозга [58, 61, 86, 87, 110], препарат следует принимать курсами на протяжении всего восстановительного периода после перенесенного ОНМК.

Считается, что показанием для назначения нейропротективной терапии при ПИКН является деменция, которая может быть установлена в большинстве случаев через 6 месяцев после перенесенного ОНМК. Однако в первые месяцы после инсульта у пациентов без выраженной очаговой неврологической симптоматики уже определяются негрубые КР, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие деменции. Ожидая развитие клинических проявлений деменции, «золотое» время нейропротективной терапии будет упущено, а ее результаты останутся низкими по эффективности [14, 77].

Известно, что с течением времени КН приобретают устойчивый характер и не поддаются коррекции, поэтому необходимы ранняя диагностика и

своевременные профилактика и лечение когнитивных расстройств не только в остром, но и в реабилитационном периодах инсульта [45], что обусловлено хорошим ответом на проводимую терапию и замедлением перехода когнитивного дефекта в деменцию, длительным сохранением социальной, бытовой и трудовой адаптации [22].

Назначаемые лекарственные препараты по-разному влияют на динамику КН: эффективные при деменции не повлияют на недементные КР, и наоборот [48, 163, 226, 230]. Например, ингибиторы ацетилхолинэстеразы неэффективны при УКН (длительный прием донепезила, ривастигмина или галантамина не замедляет прогрессирование КН), что доказано в проспективных рандомизированных исследованиях [155].

К тому же морфологические изменения вещества головного мозга, связанные с возрастом, определяют течение острого и восстановительного периодов церебрального инсульта [80, 173, 174, 175, 186, 202]. Пациенты преклонного возраста чаще страдают КР, которые имеют тенденцию к быстрому прогрессированию, а у лиц среднего возраста более благоприятные прогнозы ПИКН, которые редко достигают степени деменции и носят преходящий характер в большинстве случаев, несмотря на объем и локализацию патологического очага [8, 58, 150, 182, 198, 204, 205, 211, 232, 235].

Существует и другая проблема. Известно, что первостепенной задачей в лечении пациентов с постинсультными КН является коррекция сосудистых факторов риска, им кроме сосудистой и нейропротективной терапии назначают антигипертензивные препараты, антиагреганты, статины и прочие лекарства. Среди пожилых пациентов многочисленный прием таблетированных лекарственных средств (полипрагмазия) вносит непонимание и неправильное отношение к процессу лечения (несоблюдение режима и схем приема препаратов) [29, 203]. Дополнительная лекарственная нагрузка у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга и другой сопутствующей патологией нежелательна из-за возможных лекарственных взаимодействий [92].

Учитывая вышеизложенное, необходимо отметить, нейропротектор Кортексин удобен в применении не только в стационаре, но и в поликлинике, форма введения и доза позволяют соблюдать схему лечения даже при условии приема нескольких лекарственных средств одновременно, курсовая терапия экономически выгодна, к тому же препарат оказывает нейропротективный, корригирующий и профилактический эффекты на нервную ткань головного мозга, что позволяет его применять не только при лечении острых патологических процессов головного мозга, но и при хронических гипоксических состояниях, сопровождающихся мнестическими расстройствами [63, 132].

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что в большинстве случаев в повседневной врачебной деятельности сосудистые когнитивные нарушения подвержены гипердиагностике: пациентам с когнитивными расстройствами при наличии сосудистых факторов риска автоматически приписывается сосудистая этиология [49]. Однако диагноз считается обоснованным лишь при наличии специфических изменений в когнитивной сфере, неврологическом статусе и в картине нейровизуализационных данных (очаговые и диффузные изменения белого вещества головного мозга) [52]. Поэтому, перспективным направлением является разработка алгоритмов комплексного нейropsychологического, нейровизуализационного и нейрохимического обследования, что позволит выявлять этиологию ПИКН, провести дифференцированную медикаментозную терапию и когнитивную реабилитацию [139].

Учитывая, что постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) отрицательно влияют на функциональное восстановление после церебрального инсульта, увеличивая уровень инвалидизации, препятствуя профессиональной и социальной адаптации, вызывая зависимость в быту [38], целесообразно проведение ранней диагностики ПИКН с последующей ранней фармакологической и нефармакологической коррекцией и профилактикой дальнейшего их прогрессирования.

Начиная с первых часов заболевания происходит активация нейропластичности, в процесс реорганизации могут вовлекаться области, прилегающие к очагу поражения, а также расположенные на отдалении, что подтверждают данные функциональной магнитно-резонансной томографии [188]. Однако компенсаторные возможности головного мозга зависят от локализации и объема очага поражения, возраста больного (с возрастом происходит снижение пластических возможностей мозговой ткани), степени сосудистой мозговой недостаточности, предшествовавшей инсульту [161]. Именно поэтому в первые часы сосудистой катастрофы большое значение имеет восстановительная терапия с применением препаратов, усиливающих регенераторно-репаративные процессы, направленная на улучшение пластичности здоровой ткани, активацию образования синаптических связей, увеличение плотности рецепторов. Терапия ПИКН, как и вторичная профилактика инсульта, направлена на коррекцию сосудистых факторов риска [96]. Однако назначение нейропротективных препаратов позволяет рассчитывать на более благоприятный прогноз для пациентов, перенесших инсульт. Оптимальным периодом для восстановления таких пациентов считается период от 3 недель до 6 месяцев, когда активность процессов нейропластичности и реорганизации находятся на достаточно высоком уровне, и нейропротективная терапия в этот временной промежуток позволит повысить эффективность восстановительного лечения и реабилитационный потенциал.

В настоящее время продолжают исследования нейропротекторов, имеющих на отечественном и международном рынке, с целью доказательства их эффективности при определенной неврологической патологии [89, 130, 137].

В связи с чем возникла необходимость исследовать эффективность и безопасность длительной четырехкратной (в течение года) нейропротективной терапии с применением препарата Кортексин у пациентов с ишемическим инсультом в остром, раннем и позднем восстановительных периодах, оценить влияние препарата на динамику

неврологического и когнитивного статусов в течение 12 месяцев от момента развития сосудистой катастрофы).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 2.1 Общая характеристика, дизайн клинического исследования, методы статистического анализа

Проанализировано 80 случаев собственных клинических наблюдений больных с ишемическим инсультом на базе БУЗ ОО БСМП им. Н.А. Семашко регионального сосудистого центра г. Орла, неврологическое отделение для больных с ОНМК укомплектовано и работает согласно приказу от 06.07.2009 г. № 389н, дополненному приказом от 15.11.2012 г. № 928н.

Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 12 месяцев от момента развития сосудистой катастрофы (острый, ранний и поздний восстановительный периоды). Пациенты методом простой рандомизации были распределены в две группы, сопоставимые по полу и возрасту, тяжести состояния на момент включения, фоновым заболеваниям и патогенетическому подтипу инсульта. Пациентам обеих групп (1 группа – основная, n=40 и 2– контрольная, n=40) проводилась комплексная терапия, направленная на восстановление нарушенных функций согласно медико-экономическим стандартам оказания медицинской помощи больным с ОНМК (назначались гипотензивные, антиагрегатные, гиполипидемические, антикоагулянты, сахароснижающие, антиаритмические, нейрометаболические препараты, ЛФК, массаж). Пациенты основной группы дополнительно к стандартной терапии получали нейропептидный препарат Кортексин в дозе 10 мг в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней. Диагноз «ишемический инсульт» (ИИ) был выставлен на основании анамнеза, клинических и нейровизуализационных (КТ/МРТ) данных. В восстановительном периоде за всеми пациентами осуществлялся контроль по выполнению назначений, направленных на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики, вторичную профилактику инсульта. Пациенты основной группы дополнительно продолжали получать нейропротективный препарат Кортексин в дозе 10 мг в

сутки внутримышечно №10 в течение года (в остром периоде, через 3, 6, 9 месяцев).

Алгоритм наблюдения за динамикой восстановления неврологического статуса и высших корковых функций был одинаков для пациентов обеих групп на протяжении всего периода исследования. Оценивали соматический, неврологический и нейропсихологический статусы с применением известных (нижеперечисленных) шкал, проводили контроль витальных функций (АД, ЭКГ, температура) и лабораторных показателей (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, креатинин, билирубин, мочевины, глюкоза, АСТ, АЛТ, общий белок крови) для оценки нежелательных явлений и побочных эффектов по следующей схеме: в остром периоде ИИ (визит 0), через 3 месяца (визит 1), через 6 месяцев (визит 2), через 9 месяцев (визит 3), через 12 месяцев (визит 4).

Для оценки тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовались: балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, Brott T., Adams H.P., 1989) [154], Оригинальная шкала Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1990) [24], степень функционального восстановления определялась по модифицированной шкале Рэнкина (UKTIA Study Group, 1988) [211], Оргогозо (Orgogozo J. M., Dartigues J.F., 1986) [202] и индексу Бартел (Mahoney F.I., Bartel D.W., 1965) [198], патогенетический подтип ишемического инсульта определяли согласно критерию TOAST (Adams H.P. et al., 1993) [154]. С целью исключения депрессивного состояния применяли шкалу депрессии Бека (Beck A. T. et al., 1961) [159]. Для оценки состояния когнитивных функций и в целях выявления наиболее информативного метода диагностики ПИКН применялись следующие шкалы: MMSE, МОСА – тест (Z. Nasreddine MD и соавт., 2004.) [47], тест 10 слов, тест рисование часов, батарея лобной дисфункции, таблица Шульте (Мищенко Т.С. с соавт., 2009) [82].

Оценивались следующие когнитивные функции:

- восприятие информации – гнозис;

- обработка и анализ информации – так называемые «исполнительные» функции, которые включают произвольное внимание, обобщение, выявление сходств и различий, формально-логические операции, установление ассоциативных связей, вынесение умозаключений;
- запоминание и хранение информации – память;
- навыки целенаправленной двигательной активности (праксис).

Материалом исследования являлись истории болезни, амбулаторные карты, субъективные данные (жалобы пациентов), данные физикального обследования, результаты нейропсихологического тестирования, протоколы КТ/МРТ головного мозга, данные УЗДГ БЦА.

На протяжении всего исследования проводился постоянный (по аналогичной схеме исследования) контроль витальных функций (АД, ЭКГ, Т) и лабораторных показателей (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, креатинин, билирубин, мочевины, глюкоза, печеночные трансаминазы, белок) для оценки нежелательных явлений и побочных эффектов препарата.

Все больные получали базисную терапию согласно федеральным стандартам, разработанными МЗ РФ, направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики, вторичную профилактику ОНМК.

Критериями включения больных в исследование являлись:

- пациенты в возрасте от 30 до 70 лет;
- готовность больного выполнять все условия исследования и требования исследователя;
- впервые возникший ишемический инсульт в остром периоде заболевания;
- доказанный ишемический очаг в головном мозге КТ или МРТ данными;
- соматическая, гемодинамическая стабильность на момент включения.

Критериями невключения являлись:

- установленная деменция (ранее диагностированные нарушения памяти и других когнитивных функций до настоящего инсульта);
- нарушенное сознание;

- афазия;
- повторный инсульт;
- геморрагический характер инсульта;
- наличие клинически значимых неврологических или психических заболеваний, таких как эпилепсия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, опухоль головного мозга, нейроинфекция, шизофрения, алкоголизм, нормотензивная гидроцефалия;
- участие в другом фармакологическом или интервенционном исследовании в то же самое время или в течение 3 месяцев до рандомизирования, а также если пациент уже отобран в данное исследование.

За период наблюдения исключались пациенты с повторным ОНМК в течение года наблюдения (2 чел.), нежелающие продолжать дальнейшее сотрудничество (5 чел.), принимающие параллельно другие ноотропные препараты (1 чел.).

Методы статистической обработки

Статистический анализ проведен при помощи специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics Version 21, STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc.), а также программного обеспечения из стандартного Microsoft Office (пакет Excel) со встроенным модулем анализа статистической информации AtteStat. Для характеристики распределения проведен анализ данных с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде количества наблюдений в группе, среднего арифметического значения, стандартного отклонения. При сравнении двух групп зависимых выборок использовали парный t-критерий Стьюдента и / или его непараметрический аналог – критерий Вилкоксона, в случае независимых выборок использовали непарный t-критерий Стьюдента и / или его непараметрический аналог – критерий Манна-Уитни. Показатель p для категоризованных данных рассчитывался с помощью критериев хи-квадрат. В некоторых случаях показатели сравнивались по приросту суммарного балла с использованием критерия Стьюдента или Манна-

Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона и Спирмена. Все тесты являлись двусторонними, различия между сравниваемыми группами признаны статистически значимыми при уровне $p < 0,05$, статистическая мощность критериев составляла не менее 0,80.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Визиты пациентов	Визит М0, первый день лечения, рандомизация	Визит М1, через 3 месяца	Визит М2, через 6 месяцев	Визит М3, через 9 месяцев	Визит М4, через 12 месяцев
Исходная информация о пациенте (демографические данные, анамнез)	+				
Оценка критериев включения/исключения	+				
Рандомизация, присвоение номера пациенту	+				
Проведение КТ/МРТ	+				
Оценка неврологического статуса по шкале Гусева-Скворцовой	+	+	+	+	+
Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS	+	+	+	+	+
Оценка нарушений жизнедеятельности по шкале Rankin	+	+	+	+	+
Оценка уровня социальной адаптации по индексу Бартел	+	+	+	+	+
Оценка депрессии по шкале Бека	+	+	+	+	+
Оценка динамики восстановления элементарных двигательных и коммуникативных функций по баллу Оргогозо	+	+	+	+	+
Оценка когнитивных функций по тестам MMSE, МОСА	+	+	+	+	+
Тест 10 слов	+	+	+	+	+
Оценка внимания по таблице Шульте	+	+	+	+	+

Продолжение таблицы Дизайн исследования

Батарея лобной дисфункции	+	+	+	+	+
Тест рисования Часов	+	+	+	+	+
Оценка витальных функций (АД, ЧД, PS, T°)	+	+	+	+	+
Клинический анализ крови	+	+	+	+	+
Проведение электрокардиографии (ЭКГ)	+	+	+	+	+
Назначение и учет препарата	+	+	+	+	+
Оценка наличия и выраженности нежелательных явлений		+	+	+	+
УЗДГ	+				

§ 2.2 Основные базисные и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

На момент включения в исследование обе выборочные группы оказались сопоставимы по демографическим критериям, уровню образования, факторам риска (за исключением лиц с сахарным диабетом: их существенно больше в основной группе) (таблица 1).

Таблица 1. Базисные и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (чел.)	Контрольная группа (чел.)
<i>Количество больных</i>	40	40
<i>Пол</i>		
Муж.	23 (57,5%)	28 (70 %)
Жен.	17 (42,5%)	12 (30 %)
<i>Возраст, среднее ± стандартное отклонение</i>	57,3±7,69	59,3±6,58
<i>Уровень образования</i>		
Высшее профессиональное	9 (22,5%)	5 (12,5 %)
Среднее профессиональное	22 (62,5 %)	26 (65 %)
Основное	6 (15 %)	9 (22,5%)
<i>Факторы риска</i>		
Артериальная гипертония	36 (90%)	39 (97,5 %)
Сахарный диабет	7 (17,5%)	3 (7,5%)
Мерцательная аритмия	4 (10%)	4 (10%)
Гиперхолестеринемия	10 (25 %)	8 (20 %)
Стеноз БЦА	22 (55%)	16 (40 %)
Курение	13 (32,5 %)	13 (32,5 %)
<i>Депрессия (опросник Бека)</i>	Отсутствует	Отсутствует
<i>Данные КТ – диагностики (локализация очага ишемии)</i>		
Правое полушарие	18 (45%)	13 (32,5%)
Левое полушарие	12 (30%)	16 (40%)

Продолжение таблицы 1.

Подкорковая локализация очага	10 (25%)	11 (27,5%)
Вертебро - базилярный бассейн	2 (5%)	2 (5%)
<i>Размеры очагов ишемии:</i>		
малый (5–15 мм)	15 (37%)	16 (40%)
средний (16–30 мм)	17 (43%)	14 (35%)
большой (31–70 мм)	8 (20 %)	10 (25%)
<i>Критерий TOAST</i>		
Атеротромботический подтип	4 (10%)	3 (7,5%)
Кардиоэмболический подтип	3 (7,5%)	2 (5%)
Лакунарный подтип	6 (15%)	8 (20%)
Неуточненный подтип	27 (67,5%)	27 (67,5%)

2.2.1. Возрастные показатели

Интересными представляются результаты анализа, полученные путем сопоставления выборок, сформированных в зависимости от принадлежности к той или иной возрастной группе. На момент включения в исследование (острый период ИИ) все пациенты (исследуемые выборки) были сопоставимы: по возрастному показателю и наличию когнитивных нарушений (КН) ($p=0,5$) (рисунок 1), по выраженности неврологического дефицита ($p=0,7$), по размерам очагов поражения (в возрастных группах от 61 и старше лет с большим, средним и малым очагами $p=0,34$, $p=0,19$, $p=0,42$ соответственно; от 51 до 60 лет – $p=0,1$, $p=0,2$; $p=0,3$; до 50 лет – $p=0,2$, $p=0,3$, $p=0,1$). Градация по размерам очагов ишемии соответствовала классификации НИИ неврологии РАМН: малый очаг – 5–15 мм, средний – 16–30 мм, большой – 31–70 мм, массивный – 71–100 мм [15, 17].

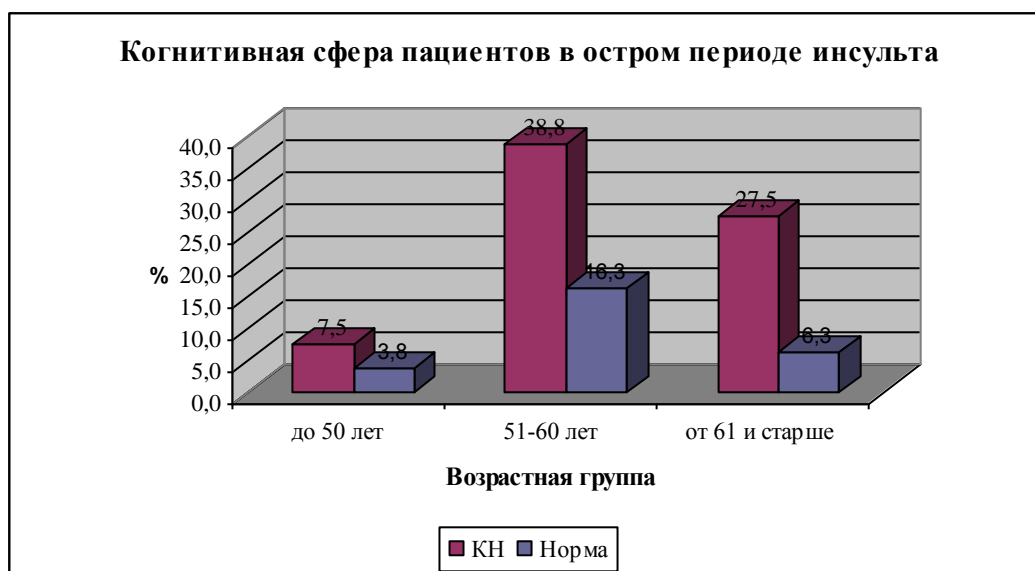


Рисунок 1. Когнитивная сфера в остром периоде инсульта

Исследование не показало достоверной разницы между пациентами, сгруппированными по принципу отношения к определенному возрасту (до 50 лет, 51–60 лет, 61 и более лет), по количеству выявленных КН в остром периоде ИИ. Нельзя с полной уверенностью сказать, что большему риску развития ПИКН подвержены пациенты старшей возрастной группы, показатель статистической значимости по критерию хи-квадрат при повизитном сравнении сформированных по возрастному принципу групп превышал заданный уровень ($p=0,3$). Однако возрастные выборки, сформированные по принципу принадлежности к основной и контрольной группам, выявили статистически значимую разницу в динамике восстановления КФ у пациентов основной группы в возрастной категории старше 50 лет (рисунок 2, 3), что говорит о влиянии на развитие КН такого фактора риска, как инсульт, и разной эффективности проводимой терапии. Кроме того, у пациентов данной возрастной категории возможен регресс когнитивного дефекта на фоне нейропротективной поддержки, что подтверждается при межгрупповом сравнении динамики когнитивных показателей обеих групп.

Отдельный анализ показателей состояния КФ у пациентов в возрасте от 61 и старше лет (в остром периоде инсульта выборки сопоставимы, критерий Манна-Уитни, $p=0,75$) не показал статистически значимой разницы при межгрупповом сравнении (критерий Манна-Уитни) (на визите 4 $p=0,05$), однако наблюдалась

клиническая положительная динамика восстановления КФ среди пациентов преимущественно основной группы (среднее значение балла по нейропсихологическому тесту на визите 0 в основной группе $\mu=18,3\pm3,8$, в контрольной – $\mu=20,4\pm3,0$, на визите 4 в основной группе $\mu=22,4\pm5,3$, в контрольной – $\mu=22,6\pm2,2$) (таблица 2). Из рисунка 2 видно, что пациенты основной группы показывают более высокие результаты выполнения нейропсихологического тестирования, несмотря на отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в динамике восстановления КФ. При категоризации данных по критерию хи-квадрат определялись достоверные статистически значимые межгрупповые различия в раннем и позднем восстановительном периодах (визит 2–3 $p=0,03$, визит 4 $p=0,013$). Внутригрупповые повизитные сравнения (парный критерий Стьюдента) показывали статистически значимую динамику в раннем восстановительном периоде в основной группе, $p1=0,04$ (в контрольной – $p1=0,3$). Статистическая значимость определялась при внутригрупповом сравнении (парный критерий Вилкоксона) визита 0 с каждым последующим визитом (визит 1 $p=0,05$, визит 2 $p=0,02$, визит 3–4 $p=0,01$), что подтверждает положительную динамику восстановления КФ на визитах 2–4 в основной группе и более слабую в контрольной в позднем восстановительном периоде (визит 4) $p=0,01$.

Таблица 2. Показатели динамики когнитивной сферы возрастной группы от 61 и старше лет.

Показатели динамики когнитивной сферы по МОСА-тесту (среднее значение \pm стандартное отклонение), μ					
Возраст от 61 и старше	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Основная	21 \pm 5,0	22,7 \pm 4,7	22,9 \pm 4,7	23,8 \pm 5,1	23,9 \pm 4,8
Контрольная	20,7 \pm 3,1	21,8 \pm 4,0	21,8 \pm 3,4	22,2 \pm 3,2	22,8 \pm 2,2

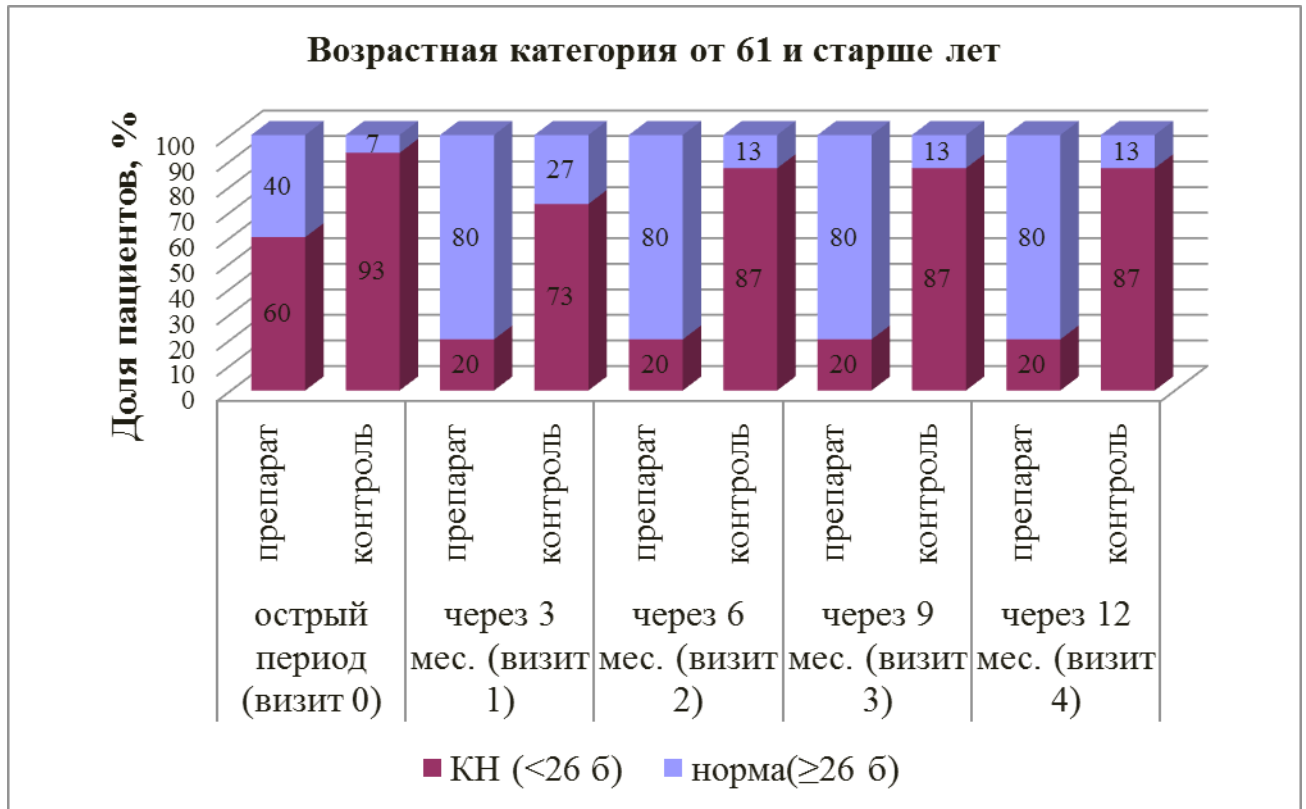


Рисунок 2. Динамика КН среди пациентов в возрасте от 61 и старше по МОСА тесту ($p=0,75$ – визит 0; $p=0,4$ – визит 1; $p=0,14$ – визит 2; $p=0,1$ – визит 3; $p=0,05$ – визит 4, критерий Манна-Уитни, по критерию хи-квадрат – на визитах 2–3 $p=0,03$, визите 4 $p=0,013$)

В возрастной категории от 51 до 60 лет наблюдалась следующая динамика (по критерию Манна-Уитни выборки сопоставимы по выраженности КН в остром периоде $p=0,5$): межгрупповые сравнения показали статистически значимые различия в раннем и позднем восстановительном периодах ($p_1=0,07$, $p_2=0,007$, $p_3=0,004$, $p_4=0,0015$). Анализ данных по критерию хи-квадрат подтверждал межгрупповые статистически значимые различия на визитах 2–4 ($p_2=0,003$, $p_3=0,005$, $p_4=0,003$ соответственно). При внутригрупповом повизитном сравнении (парный критерий Вилкоксона) в основной группе достоверная статистически значимая динамика отмечалась в раннем восстановительном периоде (визит 1 $p=0,004$), хотя клинически значимая динамика результатов тестирования наблюдалась на протяжении всего периода исследования (достоверность восстановления КФ внутри группы при сравнении визита 0 с каждым последующим имела статистическую значимость по парному критерию

Вилкоксона на протяжении всего периода реабилитации: $p_{0-1}=0,004$, $p_{0-2}=0,001$, $p_{0-3}=0,003$, $p_{0-4}=0,001$) (рисунок 3; таблица 3). В контрольной группе внутригрупповая повизитная достоверная статистически значимая динамика (применялся парный критерий Вилкоксона) определялась на визите 2 ($p=0,03$), что было связано с низкими результатами показателей теста по сравнению с визитами 0 и 1, сравнения визита 0 с каждым последующим не показали достоверных статистически значимых различий в динамике восстановления КФ ($p>0,05$).

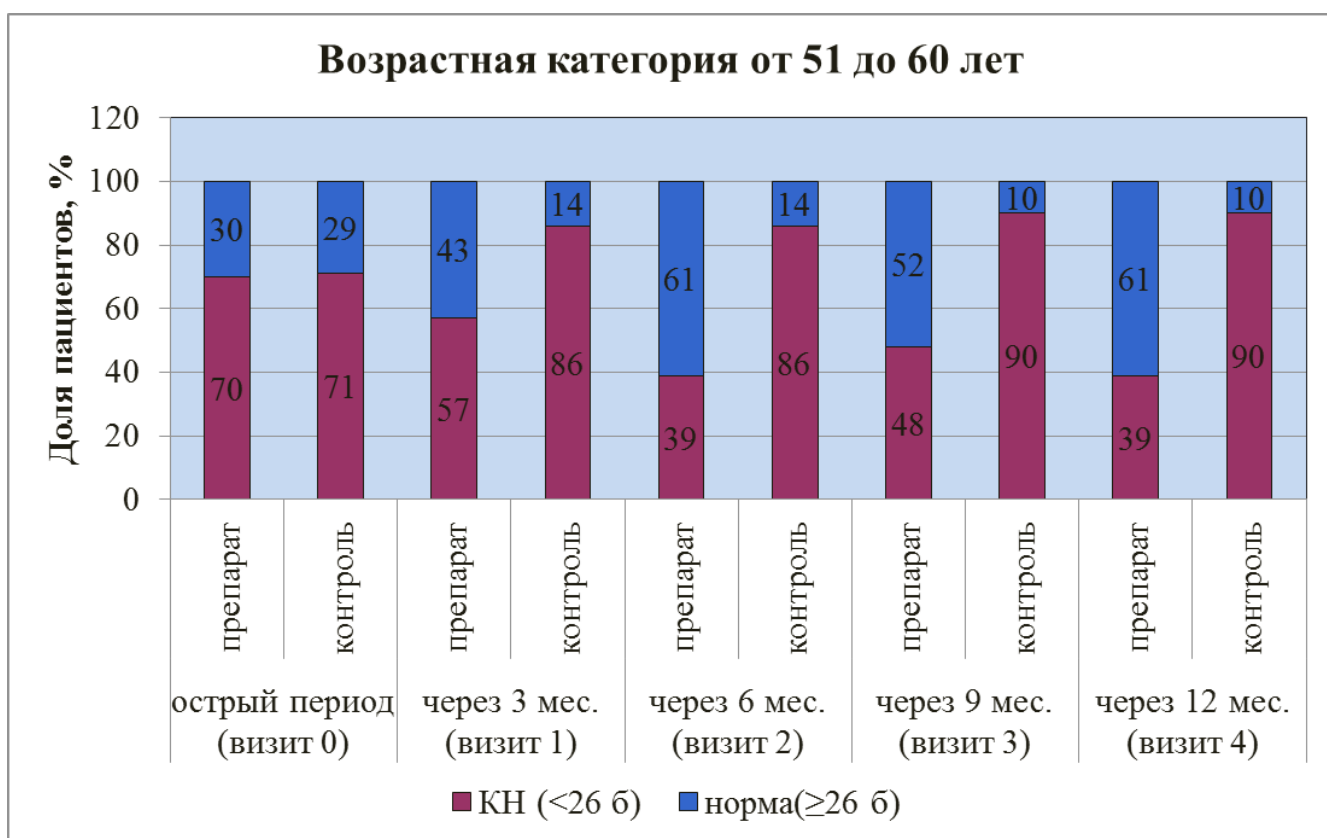


Рисунок 3. Динамика КН среди пациентов в возрасте от 51 до 60 лет по МОСА-тесту (критерий хи-квадрат: $p=0,1$ – визит 0; $p=0,03$ – визит 1; $p=0,001$ – визит 2; $p=0,002$ – визит 3, $p=0,0004$ – визит 4)

Таблица 3. Показатели динамики когнитивной сферы возрастной группы от 51 до 60 лет

Показатели динамики когнитивной сферы по МОСА тесту (среднее значение \pm стандартное отклонение), μ					
Возраст от 51 до 60 лет	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Основная	22,7 \pm 3,1	24,8 \pm 2,7	24,7 \pm 3,5	24,8 \pm 3,6	25,1 \pm 4,1
Контрольная	22,3 \pm 4,0	23,0 \pm 3,5	22,1 \pm 3,8	22,3 \pm 3,3	22,1 \pm 3,8

Анализ данных нейропсихологических шкал пациентов с КН в остром периоде показал, что к концу периода наблюдения восстановление КФ по результатам тестирования отмечалось у 8% пациентов основной группы ($p=0,01$) и 3% контрольной ($p=0,01$) в возрасте от 61 и старше лет, что говорит об эффективности нейропротективной терапии. Динамика восстановления когнитивных функций в возрастной группе от 51 до 60 лет отличалась увеличением количества пациентов с низкими показателями тестирования в контрольной группе на 10% к концу периода наблюдения ($p=0,03$) и регрессом когнитивного дефицита у 18% пациентов основной группы ($p=0,004$).

В целом восстановление КФ у пациентов возрастных групп от 51 до 60 лет и от 61 и старше имело достаточно схожую динамику (рисунок 2, 3), значимые улучшения показателей в когнитивной сфере отмечались на фоне нейропротективной терапии.

В возрастной группе до 50 лет динамика нейропсихологических показателей когнитивной сферы имела более выраженный положительный результат, однако вследствие малого количества пациентов в данной группе полученные при межгрупповом сравнении данные оказались статистически незначимыми (рисунок 4) ($p=0,05$ на визите 2 по хи-квадрату).

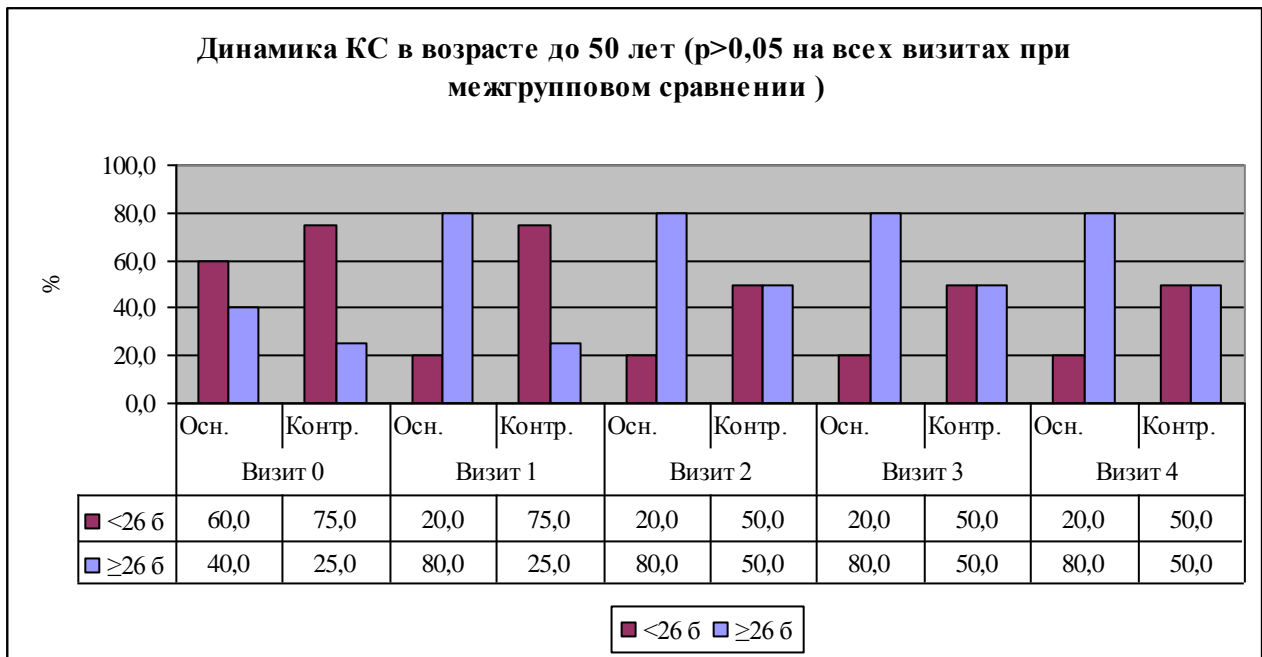


Рисунок 4. Динамика когнитивного статуса в возрастной категории до 50 лет

В то же время пациенты «молодого» возраста с когнитивной дисфункцией в остром периоде ИИ за более короткий временной промежуток (в течение 3 месяцев) восстанавливались преимущественно на фоне нейропротективной терапии, когнитивный статус (КС) которых оставался стабильным на протяжении года. Пациенты контрольной группы нуждались в более длительном временном промежутке для восстановления когнитивных функций (6 месяцев), отмечалась слабая положительная динамика с последующей стабилизацией показателей состояния когнитивной сферы. Тенденция к полному восстановлению КФ (в основной и контрольной группах) прослеживалась только среди пациентов в возрасте до 50 лет, чего не отмечалось в более старших возрастных группах.

Однако, учитывая данные некоторых авторов [6, 18, 118, 121, 142], можно предположить, что при увеличении выборки удастся подтвердить гипотезу о более быстрой положительной динамике в когнитивной сфере у лиц возрастной группы моложе 50 лет, что говорит о достаточных компенсаторных возможностях «церебрального резерва».

«Старшая» возрастная группа имела следующие особенности:

- когнитивная сфера пациентов 51–60 лет контрольной группы имела отрицательную динамику, КН постепенно прогрессировали и к концу года

составили 90%, в основной группе отмечалось постепенное улучшение когнитивных функций (к концу года 60% пациентов имели нормальные показатели по нейропсихологическим шкалам);

— пациенты от 61 года и старше отличались более стойким когнитивным дефицитом, интенсивность восстановления КФ была ниже, отрицательной динамики не отмечалось среди пациентов основной группы, но для коррекции КН потребовалось в 2 раза больше времени при аналогичной схеме применения препарата Кортексин (к концу года показатели КС были в пределах нормы у 58% пациентов основной группы и только у 13% пациентов – контрольной).

Таким образом, изучение эффективности препарата Кортексин при коррекции КН в разных возрастных категориях (сравнивались нейропсихологические показатели тестирования среди пациентов основной и контрольной групп) показало: на фоне длительной курсовой нейропротективной терапии пациенты восстанавливаются быстрее, имеют более высокие баллы по оценочным шкалам, отсутствует отрицательная динамика в когнитивной сфере. Результаты межгруппового сравнения в разных возрастных группах представлены в таблице 4.

Таблица 4. Р-значение при межгрупповом сравнении (пациенты основной и контрольной групп) в различных возрастных категориях.

	визит 0	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4
до 50 лет (по Фриману–Холтону)	0,52	0,2	0,17	0,17	0,17
от 51 до 60 лет (по хи-квадрат)	0,1	0,002	0,03	0,04	0,0004
61 и более (по хи-квадрат)	0,08	0,29	0,04	0,04	0,01

2.2.2. Сравнительный анализ когнитивных функций (корреляционный метод)¹

Проведен анализ взаимосвязи возрастного фактора с результатами нейропсихологического тестирования в обеих группах. В контрольной группе выявили обратную зависимость показателей памяти на визите 1 (3 месяца после перенесенного ИИ, $-0,35^*$)², мышления (беглость речи) на визитах 2–4 ($-0,31^*$, что соответствует 6–12 месяцам) от возраста: чем выше возраст, тем труднее анализ материала, память и мышление. В основной группе определяется также обратная зависимость памяти и мышления от возраста, но в более поздние сроки (в конце года после перенесенного ИИ, визит 4 ($-0,35^*$) и визитах 3–4 ($-0,34^*$) соответственно), что говорит о более высоких показателях тестирования у пациентов старше 60 лет на фоне нейропротективной терапии.

Учитывая вышеизложенное, необходимо отметить, что нейропротективная терапия должна проводиться всем пациентам, перенесшим ИИ, на протяжении всего периода реабилитации непрерывными курсами с целью сохранения и улучшения функциональной активности головного мозга, предупреждения развития такого осложнения ОНМК, как постинсультные когнитивные нарушения.

2.2.3. Локализация очага поражения

Группы были сопоставимы по наличию КН в зависимости от размеров очага поражения (большой – $p=0,8$, средний – $p=0,07$, малый – $p=0,7$). Распределение пациентов с разными размерами очагов поражения головного мозга происходило с учетом классификации НИИ неврологии РАМН, что соответствовало следующим критериям: малый очаг – 5–15 мм, средний – 16–30 мм, большой – 31–70 мм, массивный – 71–100 мм [15, 17].

Исследование показало отсутствие статистически значимых различий между наличием / отсутствием КН в зависимости от зоны локализации

¹ И. Горбачева. Краткий курс по методам математической статистики. URL: http://medstatistic.ru/articles/kratkiy_kurs.pdf

² * Статистическая значимость $p < 0,05$

ишемического очага, его размеров. Повизитные межгрупповые различия динамики КН у пациентов с зоной поражения правого полушария на визитах 1–4 ($p_1=0,03$, $p_2=0,01$, $p_3=0,001$, $p_4=0,003$) и подкорковой локализацией инфаркта на визите 1 ($p=0,008$) (по тесту МОСА) имели статистическую значимость ($p<0,05$ по хи-квадрат и Фриману-Холтону), наблюдалось более интенсивное восстановление КФ среди пациентов основной группы. Межгрупповые различия результатов тестирования основной и контрольной групп с другими зонами локализации очага не демонстрировали статистической значимости, но все же разница при выполнении тестирования отмечалась, что в своей совокупности показало статистическую значимость при оценке когнитивного статуса по МОСА–тесту (параграф 3.1).

Анализ динамики КН у пациентов с большим очагом поражения не выявил статистически значимой разницы при межгрупповом сравнении (по непараметрическому критерию Манна-Уитни $p=0,4$) на протяжении всего периода наблюдения. Внутригрупповые повизитные сравнения (непараметрический парный критерий Вилкоксона) показали достоверную статистически значимую положительную динамику при анализе показателей нейропсихологического тестирования у пациентов основной группы на визитах 3 и 4 КС (сравнивали визит 0 с каждым последующим ($p_3=0,01$, $p_4=0,01$)), чего не отмечалось в контрольной ($p=0,6$).

Пациенты со средним размером очага ишемии были сопоставимы между собой по выраженности КН в остром периоде инсульта (критерий Манна-Уитни, $p=0,4$), межгрупповые статистически значимые различия в динамике восстановления когнитивных функций определялись среди пациентов основной группы в раннем и позднем восстановительных периодах (на визитах 2–4: $p_2=0,03$, $p_3=0,02$, $p_4=0,009$), что также подтверждалось при категоризации данных (критерий хи-квадрат: $p_1=0,006$, $p_2=0,01$, $p_3=0,006$, $p_4=0,006$). Внутригрупповое повизитное сравнение динамики КН показало статистически значимое различие в раннем и позднем восстановительных периодах (непараметрический парный

критерий Вилкоксона при сравнении визита 0 с каждым последующим ($p_{0-2}=0,02$, $p_{0-3}=0,03$, $p_{0-4}=0,01$), чего не отмечалось в контрольной группе.

Анализ показателей нейропсихологического тестирования у пациентов с малым очагом поражения показал, что выборки были сопоставимы в остром периоде инсульта (параметрический критерий Стьюдента для независимых выборок, $p=0,8$). Статистически значимые межгрупповые различия в динамике восстановления когнитивных функций отмечались на визите 3–4 ($p_2=0,05$, $p_3=0,006$, $p_4=0,006$), т.е. в поздний восстановительный период; то же подтверждалось при сравнении категоризованных данных по критерию хи-квадрат ($p_2=0,04$, $p_3=0,0002$, $p_4=0,007$). В основной группе внутргрупповые повизитные сравнения (параметрический критерий Стьюдента для парных выборок) показали статистически значимую динамику уже на визите 1 ($p=0,009$, сравнения показателей тестирования в остром периоде с каждым из последующих визитов подтвердили эффективное влияние препарата на восстановление когнитивных функций ($p_{0-2}=0,004$, $p_{0-3}=0,0008$, $p_{0-4}=0,002$), в контрольной группе отмечалась положительная динамика в первые 3 месяца (визит 1), в последующем нарастания статистической значимости не происходило ($p=0,5$).

Анализ зависимости (корреляционная связь) состояния таких КФ, как праксис и внимание среди пациентов контрольной группы показали прямую связь с локализацией очага ишемии (пациенты с очагом инфаркта в левом полушарии имели более высокие результаты тестирования, по сравнению с группой, имеющих очаг ишемии в правом полушарии в остром периоде ИИ) (+ 0,37*), а через 3–6 месяцев определялась аналогичная корреляционная среднего уровня связь локализации очага с состоянием памяти (визиты 1–2) и внимания (визиты 1–4). В основной группе определяется статистически значимая среднего уровня обратная корреляционная зависимость состояния памяти от локализации очага ишемии через 3, 6, 9 месяцев после перенесенного ИИ (–0,44*): у пациентов с правополушарным очагом результаты тестирования достоверно оказались выше, чем у левополушарных (пациенты с левополушарными очагами имели низкий показатель отсроченной памяти). Таким образом, пациенты с очагом ишемии в

правом полушарии имеют небольшие шансы для восстановления КФ без своевременной нейропротективной помощи.

В контрольной группе размер очага поражения коррелирует с локализацией очага ишемии в остром периоде, чаще всего большой очаг поражения характерен для корковой локализации (чем глубже очаг, тем меньше его размеры – 0,45*), и влияет на показатели серийного счета (чем больше очаг, тем ниже результаты тестирования + 0,34*). В основной группе в остром периоде ИИ определилась обратная среднего уровня зависимость мышления от размера очага (более высокие результаты тестирования показывают пациенты с малыми размерами очагов ишемии) и прямая среднего уровня связь мышления с расположением очага ишемии (имеется в виду корковая или подкорковая локализация) в остром и раннем восстановительном периодах ИИ (+ 0,36*), т.е. подкорковое расположение очага ишемии у пациентов основной группы не привело к снижению уровня мышления (что подтверждает влияние препарата на проводящие пути), но отразилось на возможности совершать целенаправленные движения в позднем восстановительном периоде (– 0,31*).

Своевременное применение нейропротективной терапии способствует более быстрому восстановлению когнитивной функций, особенно при наличии малых и средних размеров очагового поражения. Пациентам с большими очагами ишемии, возможно, необходимо подобрать иную схему терапии (увеличить дозу препарата) для большей эффективности результата лечения.

При подкорковой локализации очага ишемии (независимо от его размера) происходит «разобщение» коры больших полушарий с другими церебральными структурами (Новикова Л.Б. с соавт., 2008; Дамулин И.В., 2009). КН сосудистого генеза характеризуются прежде всего нарушением «управляющих» функций, мнестическими расстройствами. В нашем исследовании на фоне нейропротективной терапии пациенты с субкортикальным инсультом показали хорошие результаты при выполнении нейропсихологических тестов, результаты имели достоверное статистически значимое межгрупповое различие в раннем и

позднем восстановительных периодах (критерий хи-квадрат: визит 1 $p=0,008$, визит 2 $p=0,1$, визит 3–4 $p=0,04$) (рисунок 5).

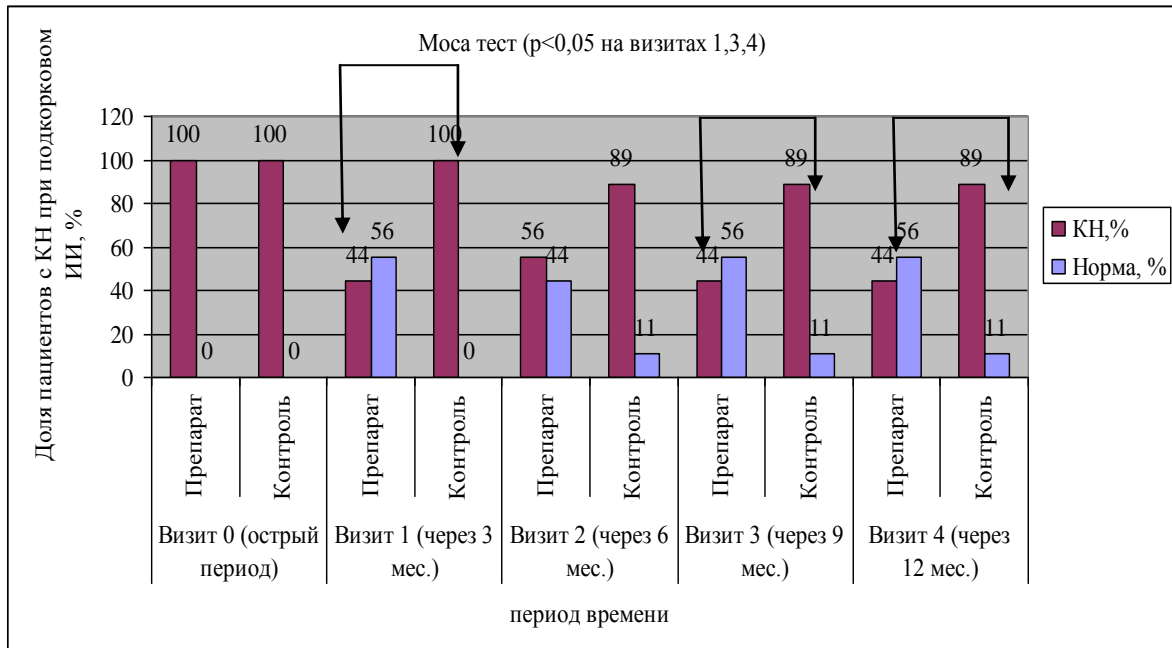


Рисунок 5. Восстановление когнитивного статуса у пациентов с подкорковым ишемическим инсультом под влиянием нейропротективной терапии

Анализируя показатели результатов нейропсихологического тестирования (МОСА–тест) у пациентов с такими дополнительными морфологическими изменениями, как постишемические кисты и диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз), выявили, что пациенты с лейкоареозом (сопоставимы по выраженности КН в остром периоде инсульта, критерий Манна-Уитни $p=0,6$, хи-квадрат $p=0,1$) имели достоверную статистически значимую разницу в динамике восстановления КФ в раннем и позднем восстановительных периодах (критерий хи-квадрат $p_{1-2}=0,01$, $p_{3-4}=0,006$, критерий Манна-Уитни $p_3=0,04$, $p_4=0,02$). К концу года у 85% пациентов основной группы восстановились показатели когнитивных функций до нормы, у пациентов контрольной группы положительной динамики не отмечалось.

Пациенты с кистозными полостями (группы сопоставимы по выраженности КН в остром периоде, $p=0,4$) показывали достоверную межгрупповую статистически значимую разницу в динамике восстановления когнитивных функций в течение всего периода наблюдения (критерий хи-квадрат на визите 2–4

$p=0,02$, критерий Манна-Уитни визит 1 $p=0,03$, визит 2,4 $p=0,05$, визит 3 $p=0,04$). В совокупности у 40% пациентов основной группы отмечалось восстановление КФ к концу периода наблюдения и у 11% в контрольной – отрицательная динамика (при сравнении категоризованных данных по критерию хи-квадрат $p=0,0004$).

**ГЛАВА 3. НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ
ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
ОТЕЧЕСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ НЕЙРОПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ
И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

**§ 3.1 Динамика неврологического дефицита на фоне применения
нейропептидного препарата Кортексин**

Оценка неврологического дефицита (среднее значение \pm стандартное отклонение) по исследовательским шкалам приведена в таблице 5.

Таблица 5. Оценка неврологического дефицита (среднее значение \pm стандартное отклонение) по исследовательским шкалам

<i>Оценка по NIHSS</i>	<i>Визит 0</i>	<i>Визит 1</i>	<i>Визит 2</i>	<i>Визит 3</i>	<i>Визит 4</i>
Основная	3,3 \pm 2,1	1,48 \pm 1,1	0,95 \pm 1,1*	0,7 \pm 0,89	0,4 \pm 0,81
Контрольная	3,5 \pm 2,8	2,4 \pm 2,2	1,78 \pm 2	1,1 \pm 1,9	0,8 \pm 1,67
<i>Оценка по BARTEL</i>	<i>Визит 0</i>	<i>Визит 1</i>	<i>Визит 2</i>	<i>Визит 3</i>	<i>Визит 4</i>
Основная	95,6 \pm 11,6	99,3 \pm 4,01*	99,4 \pm 3,23	99,5 \pm 2,5	99,5 \pm 2,5
Контрольная	91,4 \pm 19,2	95,3 \pm 13,2	95,8 \pm 13,0	95,9 \pm 13,1	96,1 \pm 12,9
<i>Оценка по Гусев-Скворцова</i>	<i>Визит 0</i>	<i>Визит 1</i>	<i>Визит 2</i>	<i>Визит 3</i>	<i>Визит 4</i>
Основная	45,9 \pm 1,5	46,8 \pm 0,7	47 \pm 0,7	47,1 \pm 0,7	47,1 \pm 0,7
Контрольная	45,9 \pm 1,9	46,7 \pm 1,4	47 \pm 1,07	47,3 \pm 1,1	47,5 \pm 1,1
<i>Оценка по Оргогозо</i>	<i>Визит 0</i>	<i>Визит 1</i>	<i>Визит 2</i>	<i>Визит 3</i>	<i>Визит 4</i>
Основная	94,3 \pm 12,1	99,1 \pm 3,9*	99,6 \pm 1,7	99,6 \pm 1,7	99,6 \pm 1,7
Контрольная	93,3 \pm 15	95,5 \pm 11,9	96,5 \pm 11,2	96,9 \pm 11,1	97,1 \pm 10,6
<i>Оценка по Рэнкину</i>	<i>Визит 0</i>	<i>Визит 1</i>	<i>Визит 2</i>	<i>Визит 3</i>	<i>Визит 4</i>
Основная	2 \pm 0,8	1,1 \pm 0,7	0,6 \pm 0,6	0,4 \pm 0,5	0,3 \pm 0,5
Контрольная	1,9 \pm 1,1	1,1 \pm 1,05	0,8 \pm 1	0,6 \pm 1	0,4 \pm 0,9

* Статистическая значимость $p < 0,05$ (межгрупповое сравнение по критерию Манна-Уитни)

3.1.1. Оценка неврологического статуса по NIHSS

По выраженности неврологического дефицита пациенты условно были разделены на следующие группы: 0 баллов – полный регресс неврологического

дефицита, легкий инсульт (малый неврологический дефицит) – неврологический дефицит менее 4 баллов по NIHSS, среднетяжелый инсульт (умеренный неврологический дефицит) – неврологический дефицит от 4 до 8 баллов по NIHSS, тяжелый инсульт (выраженный неврологический дефицит) – неврологический дефицит от 8 до 12 баллов по NIHSS [13, 140].

В выборке пациентов преобладали случаи с малым неврологическим дефицитом (70% в основной и 60% в контрольной группах), умеренный неврологический дефицит отмечался у 25% пациентов основной и 30% контрольной групп, 5% и 10% соответственно составляли пациенты с выраженным неврологическим дефицитом, не было больных, не способных самостоятельно передвигаться и обслуживать себя.

Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS пациентов как контрольной, так и основной группы показала наличие статистически значимой динамики в обеих группах. Однако регресс очаговой неврологической симптоматики отмечался в более ранние сроки у пациентов на фоне нейропротективной терапии (таблица 5). Внутригрупповые повизитные сравнения (парный критерий Вилкоксона) показывают более быстрое восстановление неврологического статуса и эффективность назначенной нейропротективной терапии с каждым последующим визитом ($p=0,03$ соответственно на визите 3 по сравнению с визитом 2 и на визите 4 по сравнению с визитом 3), в контрольной группе статистическая значимость определяется несколько позже, на визите 4 ($p=0,001$) по сравнению с визитом 3 (рисунок 6).

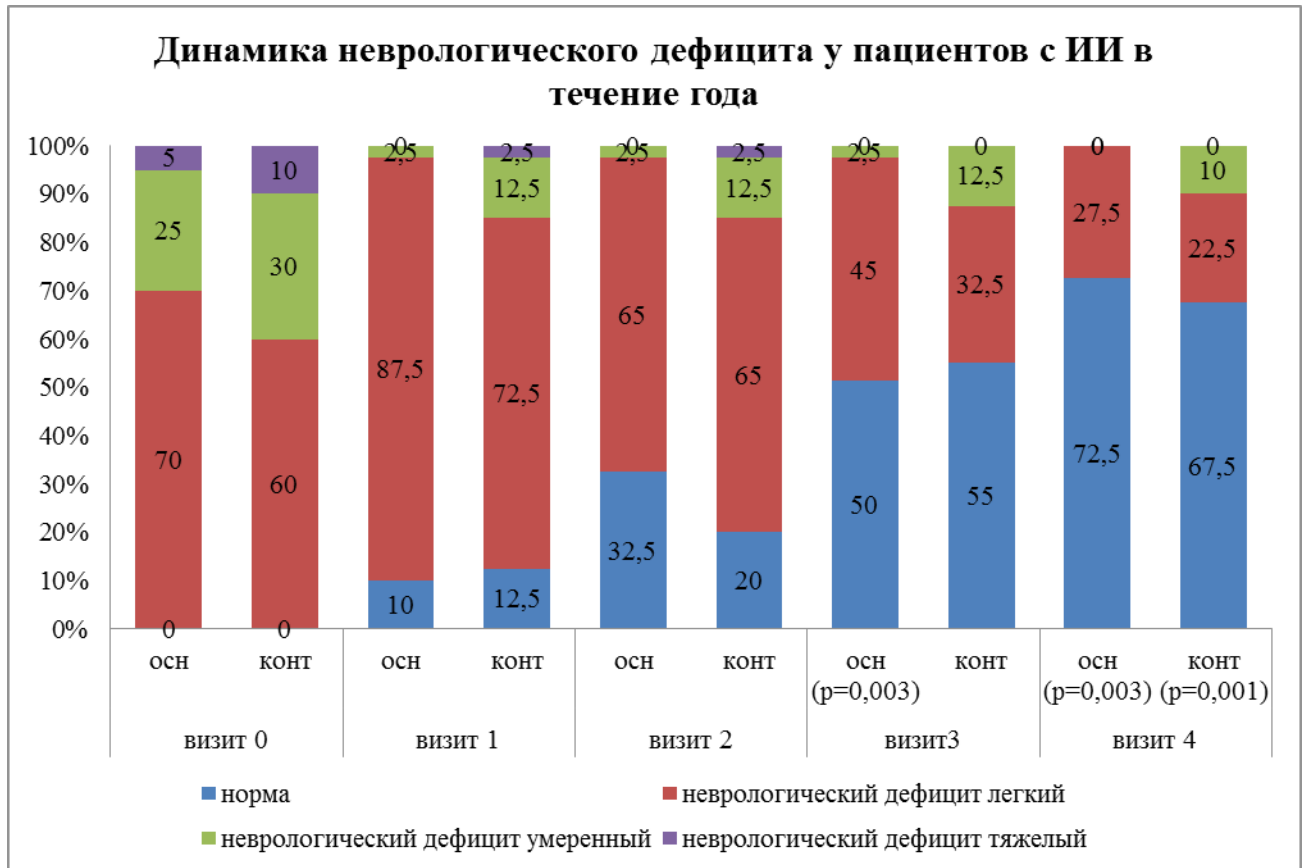


Рисунок 6. Восстановление неврологического статуса, p – значимость при внутригрупповом повизитном сравнении (критерий Вилкоксона для сопряженных выборок)

Межгрупповые сравнения визитов на основе категоризованных данных не выявили статистически значимых различий, несмотря на наличие различий клинических, которые проявлялись более ранним регрессом неврологического дефицита среди пациентов основной группы.

Сравнение динамики некатегоризованных данных с помощью критерия Манна-Уитни у пациентов обеих групп на 1-м и 2-м визитах (в ранний восстановительный период) демонстрировало приближенное к статистически значимому межгрупповому различию ($p_1=0,086$, $p_2=0,051$).

У лиц с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом (более 4 баллов в первые 7 дней) при межгрупповом сравнении (непараметрический критерий Манна-Уитни, независимый Вилкоксона) статистическая значимость определялась на 1-м и 2-м визитах ($p=0,002$ и $p=0,013$ соответственно), т.е. в ранний восстановительный период ИИ. Доля пациентов с умеренным и

выраженным неврологическим дефицитом значительно уменьшилась в основной группе по сравнению с контрольной за более короткий промежуток времени (в первые 3 месяца) (рисунок 7). В контрольной группе значимой динамики среди пациентов в течение 3–6 месяцев с умеренным неврологическим дефицитом не наблюдалось (рисунок 7, 8).

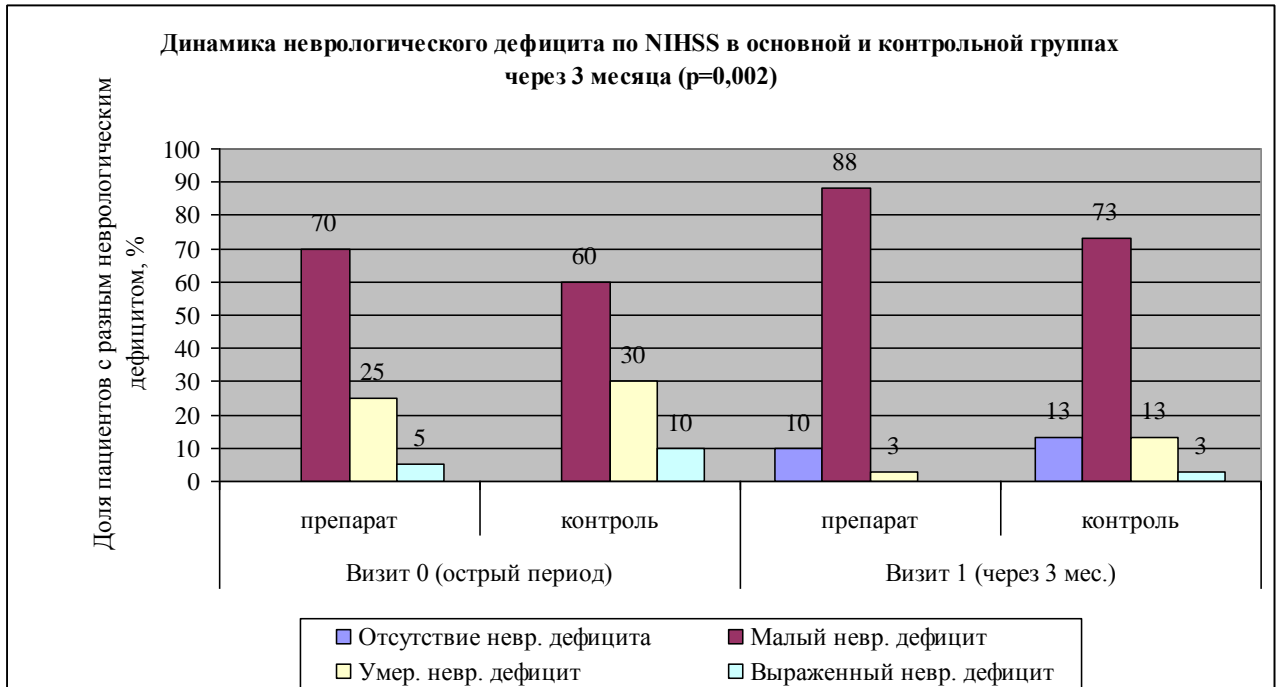


Рисунок 7. Динамика неврологического дефицита пациентов основной и контрольной групп через 3 месяца (по NIHSS)

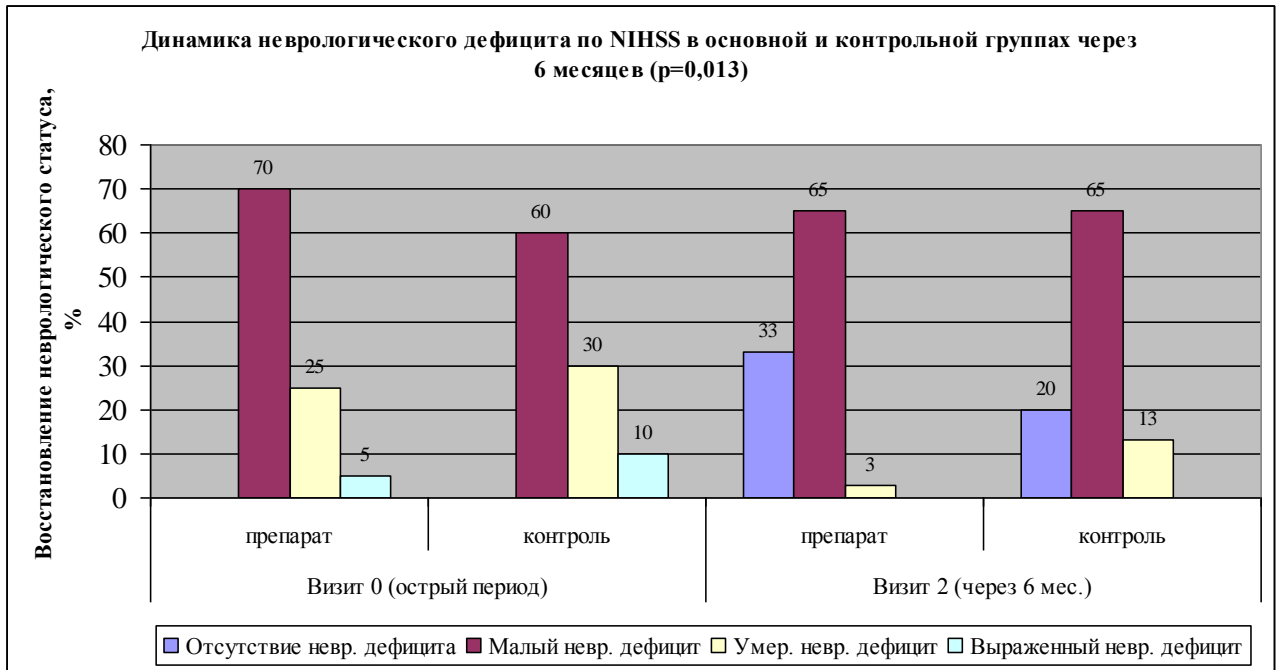


Рисунок 8. Динамика неврологического дефицита пациентов основной и контрольной групп через 6 месяцев (по NIHSS)

Проведя дихотомическую категоризацию полученных в результате исследования данных на группы менее 4 и 4 и более баллов по шкале NIHSS на визите 0 (рисунок 9), достаточно четко прослеживается наличие статистически значимых различий между основной и контрольной группами (таблица 6, р – значения межгруппового повизитного сравнения по шкале NIHSS).

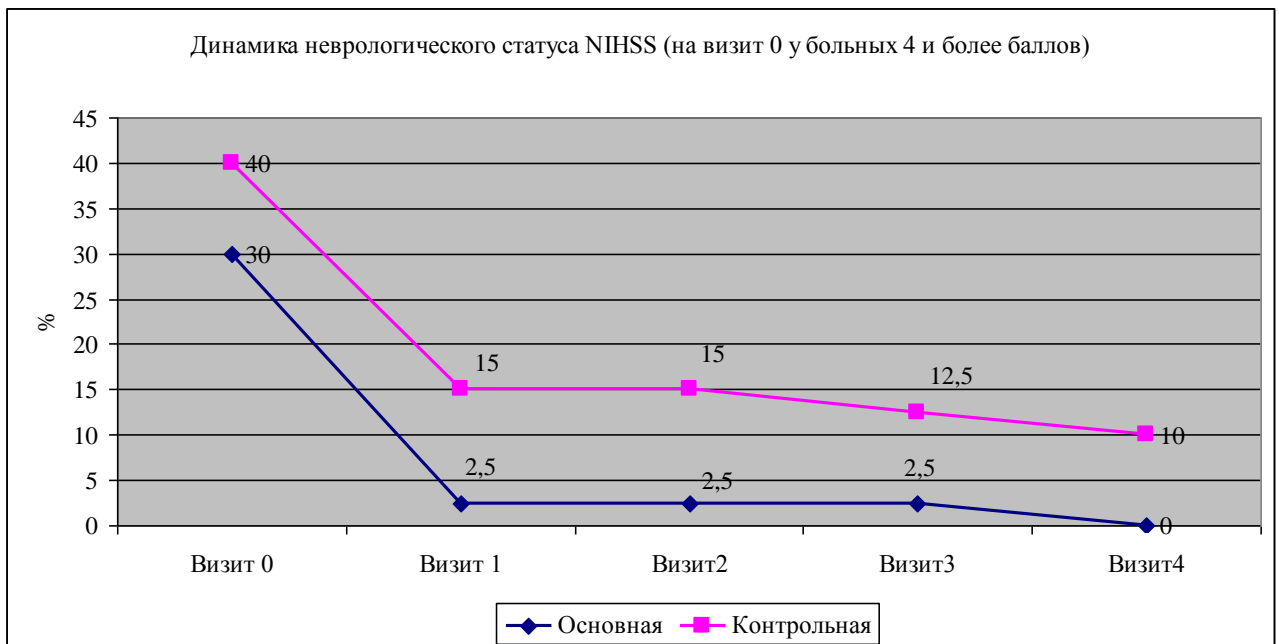


Рисунок 9. Динамика неврологического статуса по шкале NIHSS у лиц с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом

Таблица 6. Статистическая значимость (р – значимость) межгруппового по визитного сравнения по шкале NIHSS у лиц с умеренным и выраженным неврологическим статусом

	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Р-значимость	0,34	0,048	0,048	0,09	критерий хи-квадрат 0,04 (потенциальная проблема аппроксимации) близок к 0 по Фриману–Холтону

К концу периода наблюдения (через 12 месяцев) у 73% пациентов основной и 68% контрольной групп отсутствовала очаговая неврологическая симптоматика, 28% и 23% соответственно отличались наличием симптоматики, характерный для критерия малого неврологического дефицита, и 10% пациентов контрольной группы имели умеренно выраженный неврологический дефицит.

Таким образом, нейропротективная терапия стимулирует работу нейронов головного мозга, что способствует более быстрому регрессу очаговой неврологической симптоматики.

В своем исследовании Л.В. Стаховской [126, 127] также были выявлены статистически значимые различия между группами в степени регресса дефицита у лиц именно с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом по шкале NIHSS, который оценивался в 8 и более баллов, а его среднее значение \pm стандартное отклонение соответствовали $7,03 \pm 3,6$ и $7,94 \pm 4,6$ балла. В группах настоящего исследования средний балл по NIHSS значительно ниже (таблица 5) в связи с небольшим процентом участия в исследовании лиц, неврологический статус которых имеет умеренный и выраженный характер, поэтому значения по шкале NIHSS можно охарактеризовать как однородные, и, как следствие, найденные различия получились статистически не значимыми в общей совокупности выборок. Однако статистическая значимость четко проявляется при группировке выборочных совокупностей по признаку выраженности неврологического дефицита, а также при анализе некатегоризованных данных.

Из вышеизложенного следует, что на фоне нейропротективной терапии отечественным нейропептидным препаратом регресс неврологической симптоматики, особенно в ранний восстановительный период, происходит интенсивнее в сравнении с группой лиц, лечение которых ограничивалось базовой терапией.

При неоднозначной методологии применения теста NIHSS в исследовании особую значимость приобретают расчеты на основе суммарного ишемического балла (СИБ).

Отметим, что оценка по суммарному ишемическому баллу не дала статистически значимых различий между группами, сформированными по признаку размерности ишемических очагов (таблица 7).

Таблица 7. Оценка по суммарному ишемическому баллу (СИБ)

<i>СИБ подкорковое поражение</i>	<i>Визит 0-1</i>	<i>Визит 1-2</i>	<i>Визит 2-3</i>	<i>Визит 3-4</i>
Основная	2±2,5	0,6±0,5	0,1±0,3	0,2±0,4
Контрольная	1,4±1,3	0,7±0,7	0,7±0,8	0,5±0,5
<i>СИБ большой очаг</i>	<i>Визит 0-1</i>	<i>Визит 1-2</i>	<i>Визит 2-3</i>	<i>Визит 3-4</i>
Основная	2,3±2*	0,6±0,7	0,4±0,7	0,3±0,5
Контрольная	1,1±0,7	0,6±0,8	0,7±0,7	0,6±0,5
<i>СИБ средний очаг</i>	<i>Визит 0-1</i>	<i>Визит 1-2</i>	<i>Визит 2-3</i>	<i>Визит 3-4</i>
Основная	1,6±1**	0,6±0,7	0,5±0,7	0,1±0,4
Контрольная	1,0±0,8	0,5±0,8	0,6±0,7	0±0,45
<i>СИБ малый очаг</i>	<i>Визит 0-1</i>	<i>Визит 1-2</i>	<i>Визит 2-3</i>	<i>Визит 3-4</i>
Основная	1,5±1,4	0,3±0,5	0,1±0,4	0,4±0,5
Контрольная	1,0±0,8	0,5±0,8	0,5±0,3	0,3±0,5

*, ** Статистически значимые различия в приросте суммарного ишемического бала.

Однако необходимо обратить внимание на приближение к статистически значимым различиям между основной и контрольной группами с большим и средним очагами ишемии при сравнении визитов 0 и 1. Так, уровень p – значимости по критерию Стьюдента при сравнении групп с большим очагом на данных визитах составил $0,1^*$, со средним очагом $-0,13^{**}$. Можно предположить, что при увеличении объема выборки будет наблюдаться статистическая значимость.

3.1.2. Оценка неврологического статуса по Оргогозо

Оценивая неврологический дефицит по шкале Оргогозо, снова столкнулись с особенностью обеих выборок (малый неврологический дефицит, высокая восстанавливаемость). Найти статистически значимые различия между двумя целыми количественными выборками, используя критерий Манна-Уитни, не удалось. Вследствие этого были сгруппированы данные по признаку наличия неврологического дефицита (95 и менее баллов) и его отсутствия (более 95). Результаты представлены на рисунке 10, p – значимость определялась на визите 1 при межгрупповом повизитном сравнении (критерий Манна-Уитни), а на визите 2 статистическая значимость достаточно близка к задаваемому уровню достоверности (0,05).

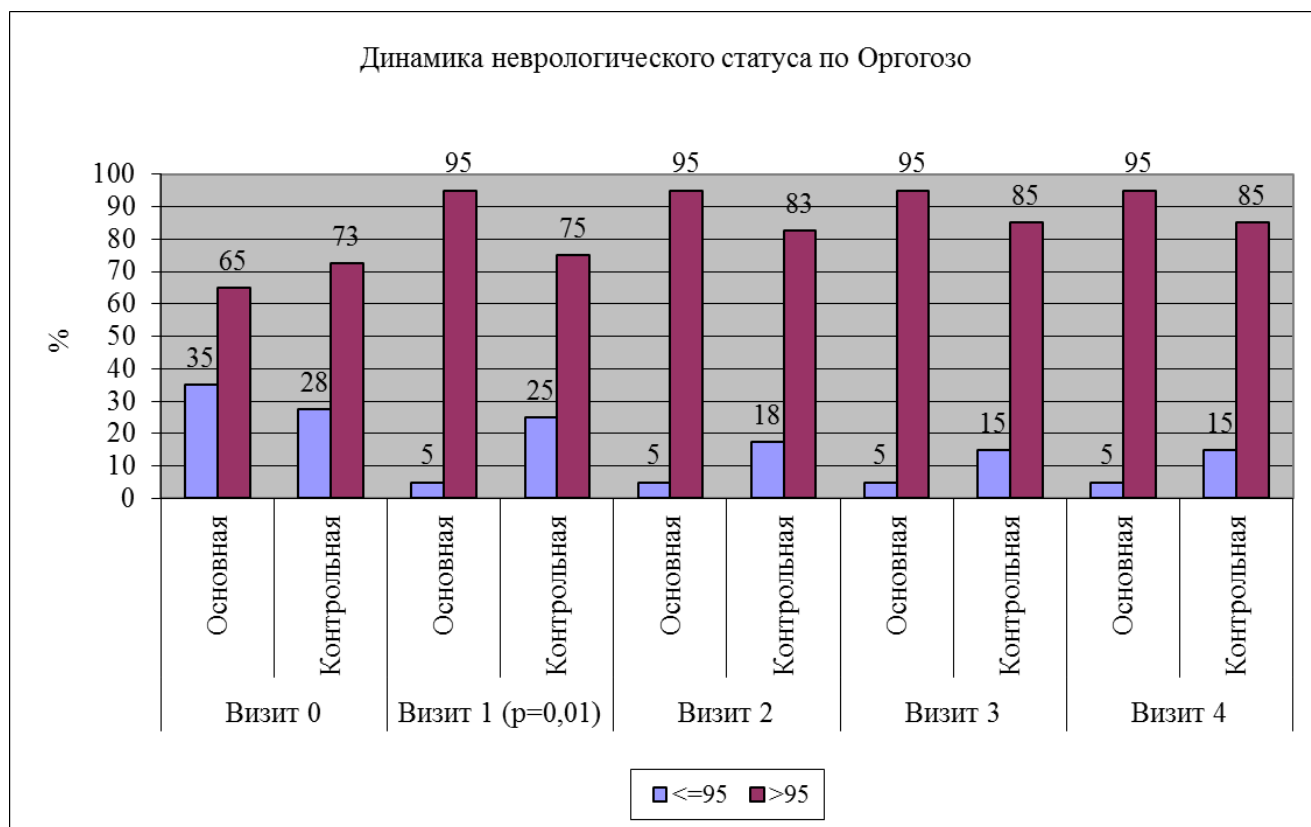


Рисунок 10. Динамика неврологического статуса по Оргогозо

Наиболее интересными являются результаты обработки данных, сгруппированных по признаку наличия неврологического дефицита на визите 0 (в остром периоде ИИ) с целью отслеживания динамики восстановления

неврологического статуса на последующих визитах, статистическая значимость показателя p определялась на визитах 1 ($p=0,003$) и 2 ($p=0,029$) при межгрупповых сравнениях, что свидетельствует о более интенсивном восстановлении неврологического статуса в основной группе в ранний восстановительный период. Данное умозаключение подтверждается проведением категоризации данных по признаку наличия или отсутствия неврологического дефицита (рисунок 11).

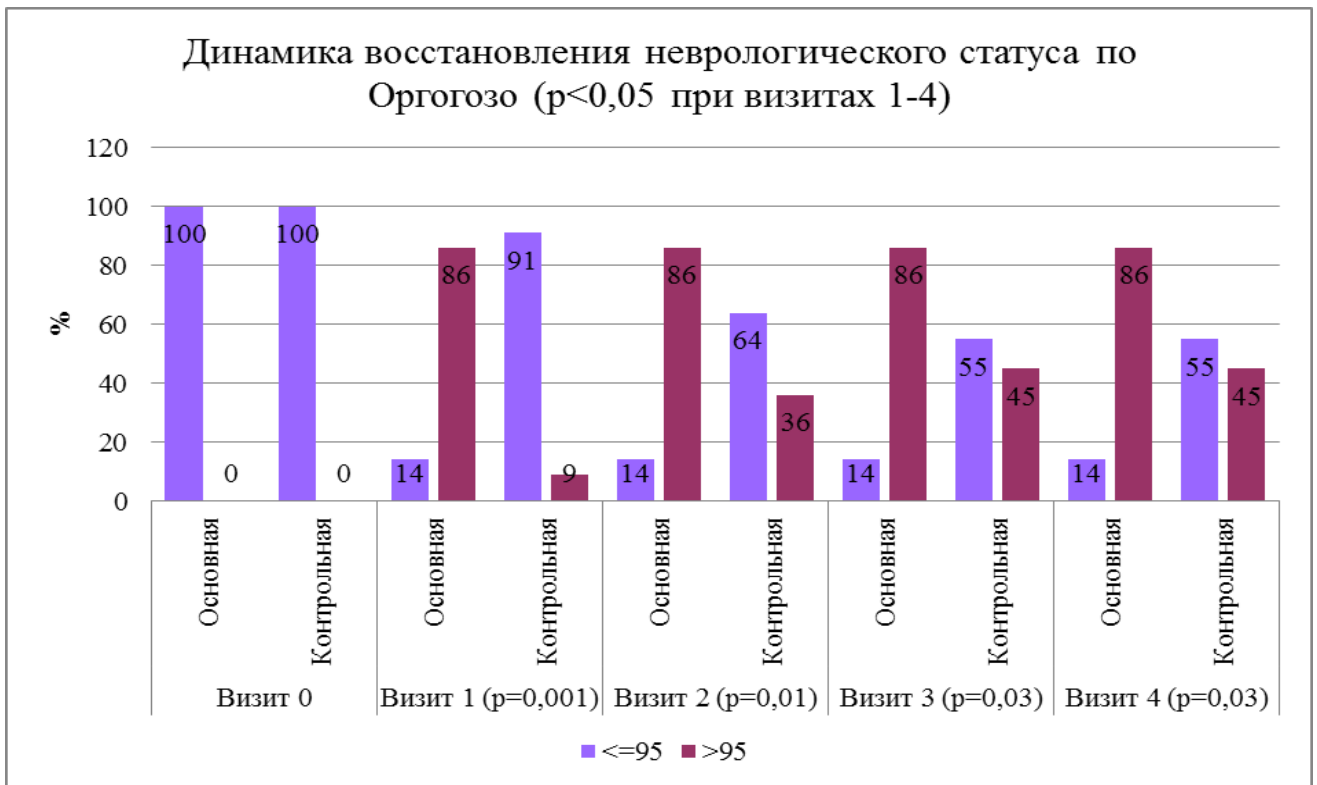


Рисунок 11. Динамика восстановления неврологического статуса по Оргогозо (на визит 0 неврологический дефицит)

Из рисунка 11: динамика восстановления неврологического статуса по Оргогозо в основной группе происходила интенсивней, а полученный результат имел заметную тенденцию к стабилизации, p -значимость межгрупповых сравнений по критерию хи-квадрат определялась в раннем и позднем восстановительных периодах (визит 1–4). В контрольной группе столь значимая динамика отсутствовала.

Данные показывают, что имеется положительная динамика и более выраженная тенденция к восстановлению неврологического статуса у лиц основной группы.

Таким образом, можно констатировать, что восстановление неврологического статуса по шкале Оргогозо достоверно лучше в основной группе, чем в группе контроля. Особенно данное обстоятельство проявлялось при сравнении групп на визите 1, т.е. в ранний восстановительный период.

3.1.3. Оценка неврологического дефицита по шкалам BARTEL, Гусева–Скворцовой и функционального восстановления Рэнкина

Значимых статистически достоверных различий по шкале неврологического дефицита BARTEL между основной и контрольной группами обнаружить не удалось, у большинства пациентов сохранялись основные неврологические функции, отмечались легкие последствия инсульта.

Однако при категоризации количественных данных по признаку наличия (менее 95 баллов) или отсутствия (более 95 баллов) неврологического дефицита имеется статистически значимое различие (метод хи-квадрат) на визите 1 ($p=0,04$) и приближенное к статистически значимому на визите 2 ($p=0,07$) (рисунок 12). Можно предположить, что при увеличении объемов выборки, а также при превалировании в ней больных с выраженным неврологическим дефицитом данный тест демонстрировал бы наличие статистически значимых межгрупповых различий.

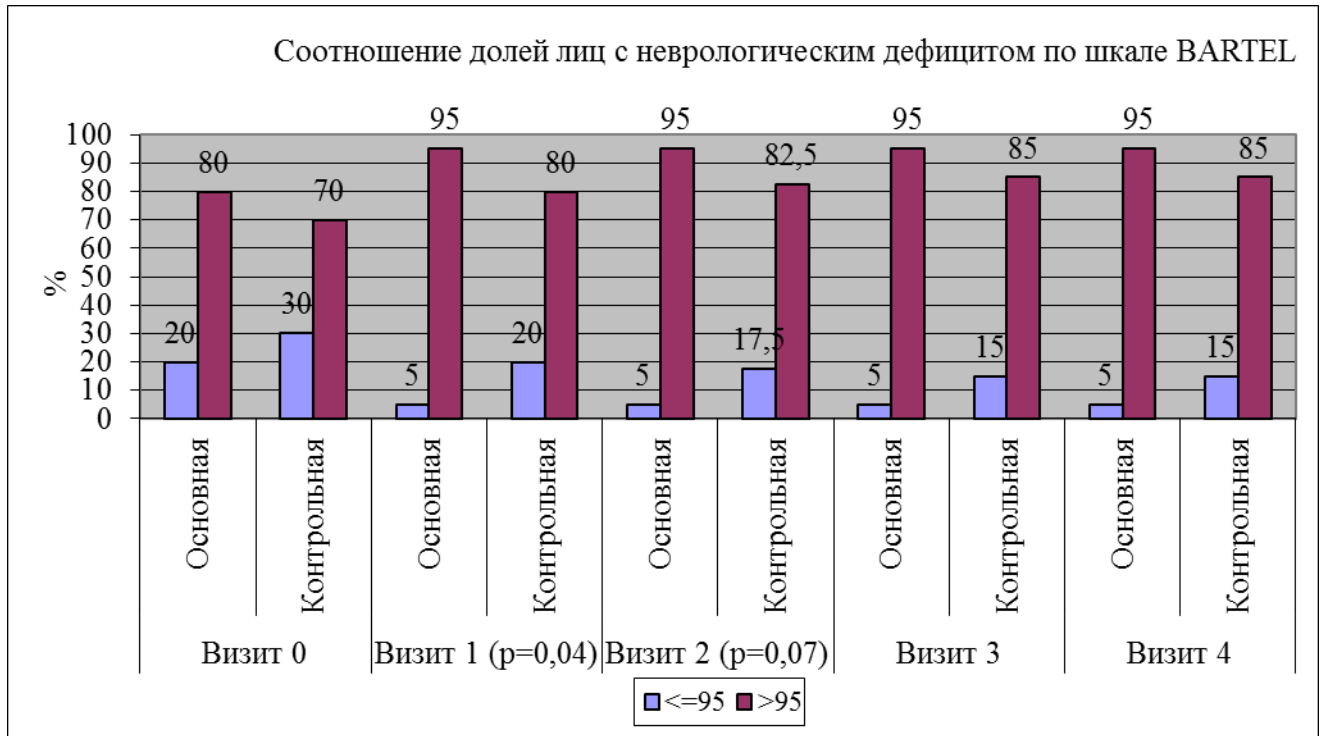


Рисунок 12. Динамика неврологического дефицита по шкале BARTEL

В результате проведения вычислительных операций не выявлено статистически значимых различий между группами по шкалам неврологического дефицита Гусева–Скворцовой, Рэнкина. Данное обстоятельство можно объяснить теми же вышеназванными обстоятельствами (суммарный клинический балл по шкалам был высоким, пациенты не нуждались в постороннем уходе).

§ 3.2 Динамика когнитивного статуса на фоне применения отечественного нейропептидного препарата Кортексин

Когнитивный статус (КС) пациентов оценивался в течение года по нейропсихологическим шкалам (MMSE, МОСА, БЛД, тест рисования часов, таблица Шульте, тест заучивания 10 слов). Отдельно проанализировано состояние 5 основных когнитивных функций (КФ): гнозис, память, мышление, праксис (зрительно-пространственные функции), регуляторные (исполнительные) функции. Следующим образом оценивались исполнительные функции: назвать как можно больше слов, начинающихся на определенную букву (однокоренные слова не допускались), путь соединения цифр и букв. За норму принималось название не менее 11 слов [181]. В качестве меры связи использовали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (оценка степени связи двух качественных признаков). Степень, сила или теснота корреляционной связи определяется по величине коэффициента корреляции [54, 99, 104].

Общая классификация корреляционных связей:

сильная, или тесная при коэффициенте корреляции $r > 0,70$;

средняя при $0,50 < r < 0,69$;

умеренная при $0,30 < r < 0,49$;

слабая при $0,20 < r < 0,29$;

очень слабая при $r < 0,19$.

Основные описательные статистики (среднее значение + стандартное отклонение) приведены в таблице 8.

Таблица 8. Оценка когнитивного статуса (среднее значение \pm стандартное отклонение) по исследовательским шкалам

Оценка по MMSE		Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Основная		26,9 \pm 2,7	27,8 \pm 2,3	27,8 \pm 2,6*	27,8 \pm 2,6*	26,9 \pm 2,7*
Контрольная		26,6 \pm 2,9	26,7 \pm 2,8	26,7 \pm 2,5	26,5 \pm 2,6	26,3 \pm 2,8
Оценка по МОСА		Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Основная		22,5 \pm 4,8	24,4 \pm 3,4*	24,4 \pm 4,0*	24,9 \pm 4,03*	27,6 \pm 2,6*
Контрольная		21,9 \pm 3,7	22,7 \pm 3,4	22,4 \pm 3,6	22,6 \pm 3,2	22,6 \pm 3,2
Оценка по БЛД		Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Основная		16,9 \pm 1,3	17,4 \pm 1,05	17,4 \pm 1,1	17,3 \pm 1,4	17,4 \pm 1,5
Контрольная		15,8 \pm 2,9	16,7 \pm 2,4	17,0 \pm 2,4	16,9 \pm 2,4	17,0 \pm 2,2
Оценка Часы		Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Основная		6,9 \pm 3,1	7,9 \pm 2,5	8,05 \pm 2,8*	7,5 \pm 2,9*	7,6 \pm 2,8
Контрольная		6,5 \pm 2,8	7,2 \pm 2,8	7,3 \pm 2,4	7,1 \pm 2,6	7,5 \pm 2,6
Оценка по Шульте		Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Основная		55,8 \pm 19,7	53,9 \pm 20,05	53,1 \pm 19,7	52,8 \pm 22*	52,8 \pm 21,6*
Контрольная		65,6 \pm 39,5	66,4 \pm 40,7	65,9 \pm 40,9	66,7 \pm 40,7	67,1 \pm 38,5
Оценка по тесту 10 слов		Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Основная	Кратко-временное воспроизведение	4,2 \pm 2,1	4,8 \pm 2,2	5,0 \pm 2,1	5,0 \pm 2,0	4,9 \pm 1,9
	Отсроченное воспроизведение	4,5 \pm 2,31	5,8 \pm 2,2*	5,9 \pm 2,1*	5,6 \pm 2,13*	5,9 \pm 1,9*
Контрольная	Кратко-временное воспроизведение	3,4 \pm 1,6	4,0 \pm 1,3	4,0 \pm 1,2	4,2 \pm 1,4	4,2 \pm 1,3
	Отсроченное воспроизведение	4,1 \pm 1,4	4,3 \pm 1,4	4,7 \pm 1,5	4,7 \pm 1,4	4,6 \pm 1,5

* межгрупповое сравнение, р значимость <0,05

3.2.1. Оценка когнитивного статуса по тесту МОСА

Оценка динамики когнитивного статуса по шкале МОСА показала эффективность нейропротективной терапии с отечественным нейропептидным препаратом при восстановлении когнитивных функций. Данная методика оценки состояния когнитивных функций положительно зарекомендовала себя при диагностике когнитивных нарушений умеренной и незначительной степени выраженности (по сравнению с MMSE тестом) [32, 47, 123], оказалась наиболее чувствительной и показала информативный, соответствующий действительности результат обследования пациентов, принимающих участие в исследовании. Эффективность теста МОСА можно обосновать превалированием в нем заданий на оценку исполнительных навыков и внимания, тогда как тест MMSE содержит значительный блок заданий на ориентацию (10 из 30 баллов), нарушения которой развиваются в большей степени при выраженных когнитивных расстройствах (деменции), чем при легких и умеренных.

Категоризация полученных данных по признаку наличия (менее 26 баллов) и отсутствия когнитивного дефицита (26 и более баллов) в остром (визит 0), раннем (визит 1 и 2) и позднем (визит 3 и 4) восстановительных периодах показала следующие результаты (рисунок 13).

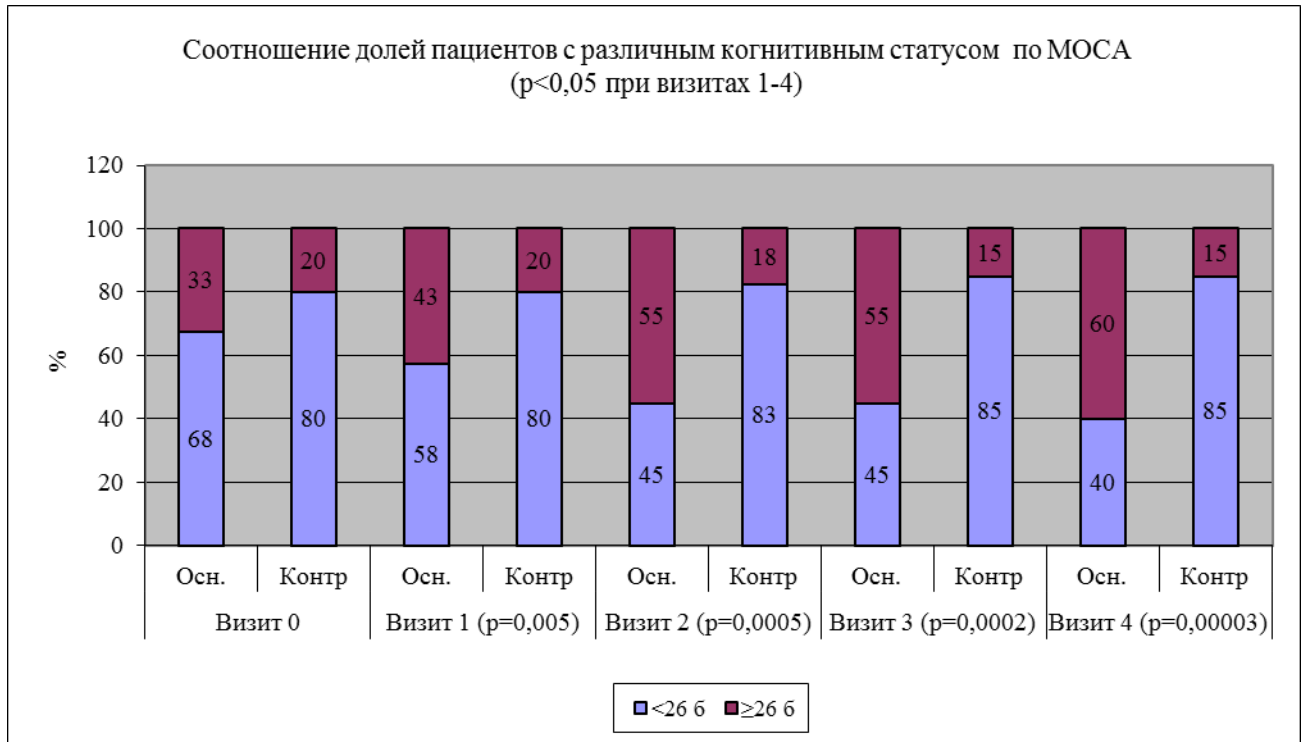


Рисунок 13. Соотношение долей пациентов с различным КС по МОСА-тесту (показатель статистической значимости (p) по критерию хи-квадрат)

Наблюдался четко выраженный регресс когнитивных нарушений в основной группе по сравнению с группой контроля, который проявился уже в раннем восстановительном периоде, в позднем восстановительном периоде отмечалась стабилизация показателей состояния КФ (результаты тестирования не снижались, продолжали оставаться на прежнем уровне до конца года). Достоверные статистически значимые межгрупповые различия в динамике восстановления КФ определились уже на визите 1 (ранний восстановительный период) с последующим увеличением статистически значимой разницы между группами на визитах 2–4 (рисунок 13).

Анализ количественных переменных показал статистически значимую разницу в динамике регресса когнитивных нарушений, рассчитанную по критерию Манна-Уитни, где четко прослеживалась тенденция к увеличению уровня статистической достоверности различий между основной и контрольной группами с каждым последующим визитом ($p_1=0,03$, $p_2=0,002$, $p_3=0,0006$, $p_4=0,0002$).

Показатели СКБ (суммарный когнитивный балл) по тесту МОСА представлены в таблице 9. Статистическая значимость по СКБ проявлялась в основной группе при сравнении визитов 0 и 2, а также в последующем (происходит стабилизация КС). К тому же абсолютный прирост среднего значения показателя (СКБ) в основной группе значительно больше, чем в контрольной за аналогичный период времени, что определилось при сравнении СКБ уже с визитов 0 и 1.

Таблица 9. СКБ по МОСА-тесту

<i>СКБ</i>	<i>Визит 0-1</i>	<i>Визит 0-2</i>	<i>Визит 0-3</i>	<i>Визит 0-4</i>
Основная	1,9±2,9	1,9±2,4	2,4±2,7	2,2±2,5
Контрольная	0,9±2,6	0,45±2,7	0,7±2,9	0,7±2,9
Р-значимость (по Манну-Уитни)	0,1	<u>0,015</u>	<u>0,005</u>	<u>0,014</u>

Интересным представился повизитный внутригрупповой анализ по Мак-Немару, который демонстрировал динамику когнитивного статуса отдельно в каждой рассматриваемой выборке. Статистическая значимость повизитных различий в контрольной группе отсутствует (сравнивали визит 0 с каждым последующим, $p > 0,05$ на визитах 1-4) тогда, как в основной имеет выраженную тенденцию к росту (визит 0-1 $p=0,3$, визит 0-2 $p=0,004$, визит 0-3 $p=0,012$, визит 0-4 $p=0,001$).

С целью подтверждения вышесказанного при анализе количественных данных применяли метод Вилкоксона для парных выборок: р-показатель в контрольной группе при сравнении визита 0 с визитом 1 имеет приближенное к статистически достоверному показателю значение ($p=0,085$), что объясняется прежде всего прохождением пациентами курса базовой терапии. В последующем рост уровня р – показателя свидетельствует об однородности данных контрольной выборки, чего не отмечено в основной группе, максимальный лечебный эффект в которой также пришелся на период прохождения курса базовой терапии (визит 0–

1 $p=0,0003$). Кроме того, в основной группе зафиксировано наличие p -значимости при сравнении визитов 2 и 3 ($p=0,04$). Однако к значимому регрессу когнитивного дефекта это не привело, т.к. абсолютный прирост значений происходил внутри групп с наличием когнитивного дефицита (менее 26 баллов) и отсутствием когнитивного дефицита (26 и более баллов).

Для формирования целостной картины динамики когнитивного статуса необходимо было сгруппировать полученные данные в каждой из обследуемых совокупностей пациентов по признаку наличия и отсутствия когнитивного дефицита на визит 0 с целью отслеживания дальнейшей динамики КС на визитах 1–4. Результаты обработки представлены на рисунке 14.

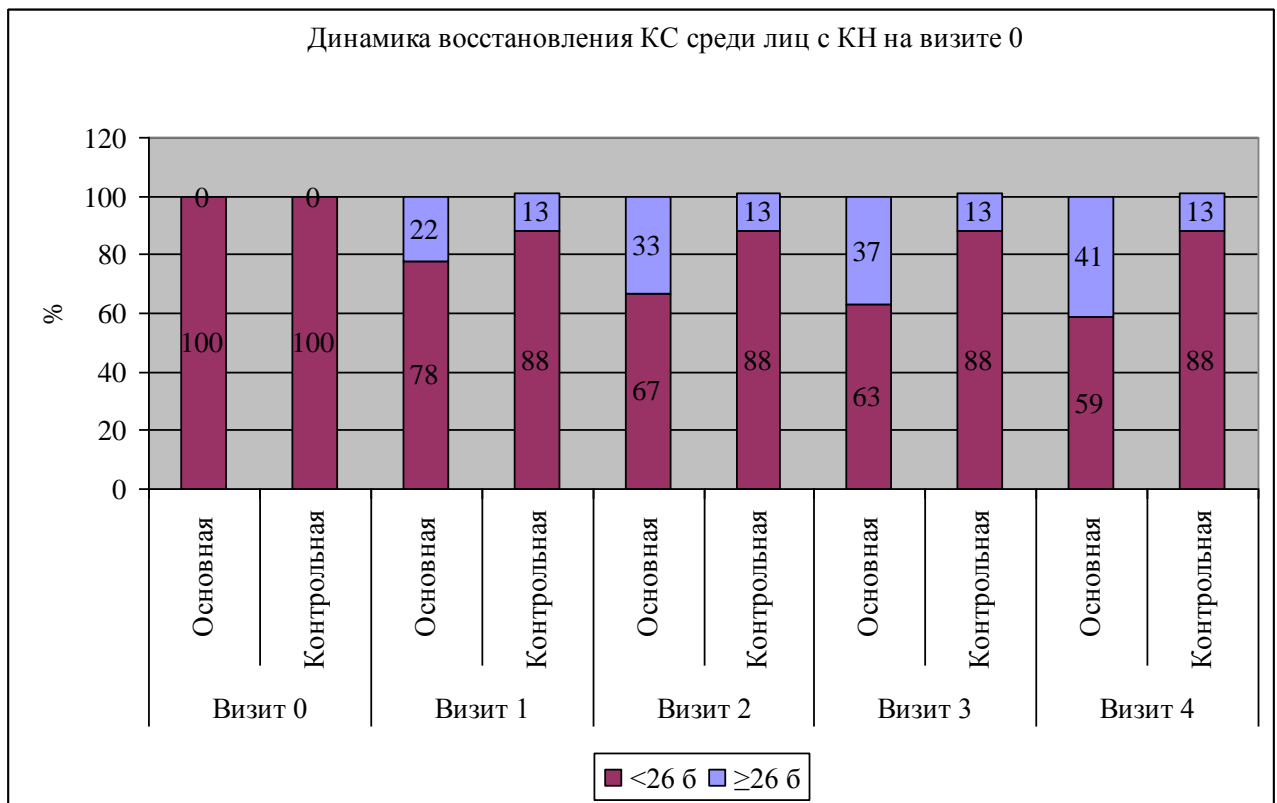


Рисунок 14. Динамика когнитивного статуса среди пациентов с наличием КН на визите 0

Из рисунка 14 следует, что регресс когнитивного дефицита у пациентов основной группы с ПИКН в остром периоде ишемического инсульта имел очевидную достаточно выраженную тенденцию к положительной динамике (из 27 пациентов с выявленными КН в остром периоде ИИ у 11 через год показатели состояния КФ соответствовали норме); в группе контроля произошли

незначительные, статистически не значимые движения в сторону восстановления КФ (из 32 пациентов за аналогичный период времени у 4 когнитивные показатели восстановились до нормы). Динамика p – значимости по критерию Мак-Немара имела следующие показатели: основная группа – визит 0–1 $p=0,03$, визит 0–2 $p=0,004$, визит 0–3 $p=0,002$, визит 0–4 $p=0,001$, в контрольной – $p>0,05$ за аналогичный период времени (визит 0–1 и последующие $p=0,125$).

Среди пациентов с показателями результатов тестирования соответствующих норме в остром периоде ИИ (визит 0) отмечались динамические межгрупповые различия (рисунок 15).

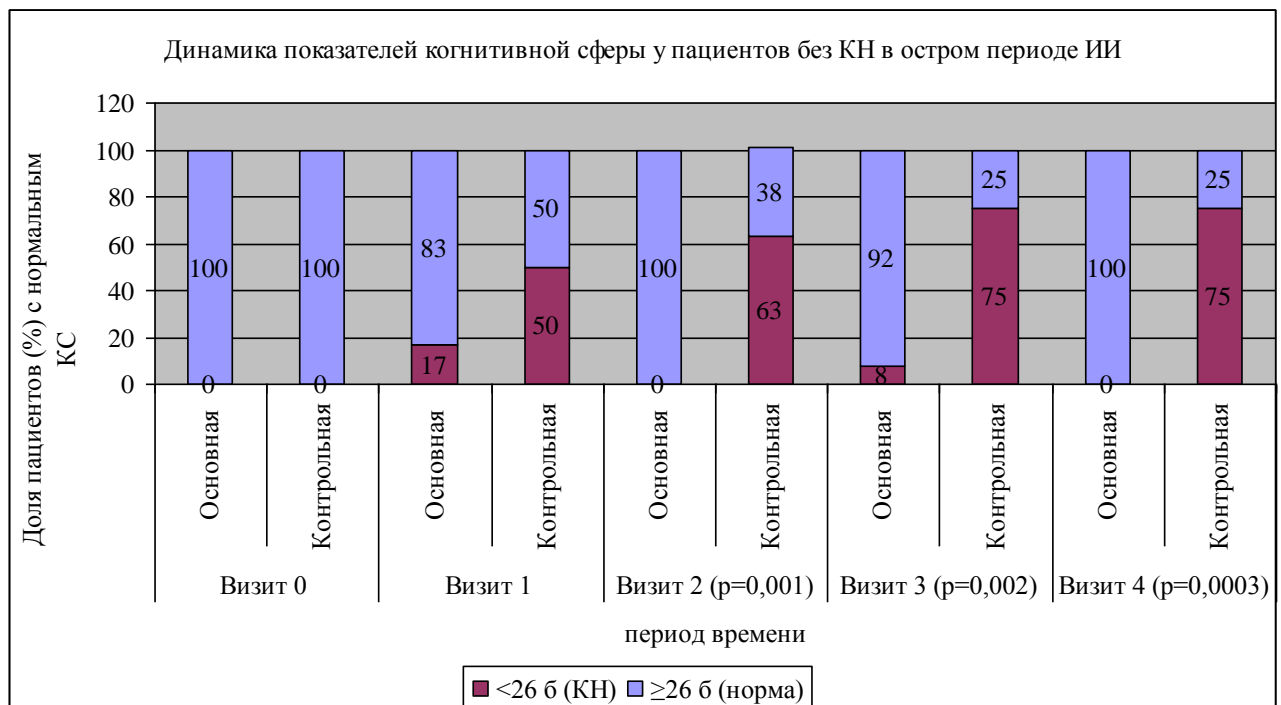


Рисунок 15. Динамика КС среди пациентов без КН (на визите 0 КС в норме)

В основной группе фактически не развивались ПИКН (отмечался небольшой регресс в нормальном КС на визитах 1 и 3, однако далее последовало восстановление когнитивных показателей), что говорит о риске возникновения КН у пациентов с ИИ; в контрольной группе наблюдалась отрицательная динамика (прирост КН) у лиц с нормальными показателями КС на визите 0 (!). Динамика показателя p -значимости по Мак-Немару: в основной группе – визит 0–1 $p=0,03$, визит 0–2 $p=0,004$, визит 0–3 $p=0,002$, визит 0–4 $p=0,001$, в контрольной – $p>0,05$ за аналогичный период времени (визит 0–1 и последующие $p=1$).

Таким образом, при диагностике ПИКН с помощью шкалы МОСА: КН выявлены у 68% и 80% (27 чел. в основной и 32 чел. в контрольной группах соответственно) от общего числа лиц в острый период ИИ, наблюдавшихся в основной и контрольной группах соответственно. Регресс КН на фоне нейропротективной терапии наблюдался на протяжении года, более интенсивно – в ранний восстановительный период (через 6 месяцев наблюдения восстановление когнитивных функций определялось у 20% пациентов основной (достоверная межгрупповая разница в динамике на визите 2 $p=0,002$) по сравнению с пациентами контрольной группы, которые в 10% случаев имели достоверно значимые нормальные показатели в когнитивной сфере только к концу года (внутригрупповое сравнение в контрольной группе визитов 0–4 $p=0,02$).

Отсроченный процесс развития КН в остром периоде ИИ (период стационарного лечения, эффективность лечебного процесса), появление и прогрессирование когнитивных нарушений у пациентов контрольной группы в период амбулаторного лечения (ранний и поздний восстановительные периоды ИИ) по сравнению с основной, заставляет задуматься о необходимости назначения длительной курсовой нейропротективной терапии для предотвращения развития и коррекции ПИКН.

Нейропротективная терапия препаратом Кортексин в течение года способствует стабилизации КС (на фоне применения препарата отсутствовала отрицательная динамика в когнитивной сфере), минимальному риску развития ПИКН в течение восстановительного периода (на визит 4 **вероятность развития ПИКН 0%** у пациентов, КС которых на визит 0 соответствовал норме). У пациентов, прошедших курс лечения только базовой терапией **вероятность развития ПИКН на визит 4 составила 75%** (среди пациентов без КН на визит 0) ($p=0,0003$).

Следует отметить, что, несмотря на преобладание в контрольной группе пациентов с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом, данный факт не оказывал определяющего влияния на восстановление когнитивных функций при межгрупповом сравнении. Чтобы нивелировать возможные

сомнения, уравнили количество пациентов в обеих выборках по выраженности неврологического и когнитивного дефицита в остром периоде ($p=0,1$). Межгрупповые статистически значимые различия в динамике КН определялись на визитах 3, 4 ($p_3=0,03$ и $p_4=0,02$ по критерию Манна-Уитни и непарному критерию Вилкоксона), критерий хи-квадрат показывал приближенную к статистической значимость на визите 2 ($p=0,05$), т.е. в раннем восстановительном периоде.

Анализ результатов тестирования по шкале МОСА у пациентов с разным патогенетическим подтипом ИИ показал достоверное межгрупповое отличие в динамике восстановления КФ у пациентов с лакунарным и неуточненным патогенетическим вариантом ИИ (таблица 10).

Таблица 10. Показатели состояния КФ у пациентов с лакунарным и неуточненным патогенетическим подтипом ИИ по МОСА тесту, $\mu \pm$ стандартное отклонение

период	Патогенетический подтип ИИ			
	лакунарный		неуточненный	
	основная	контрольная	основная	контрольная
визит 0	23,3±4,1	24,2±2,7	23,1±4,4	21,2±3,0
визит 1	26,0±3,7	24,3±1,8	24,9±2,2*	22,5±3,8
визит 2	26,5±3,2	25,1±3,7	25,0±3,1*	21,8±4,0
визит 3	26,5±3,9*	23,6±2,1	25,3±3,0*	22,2±3,6
визит 4	26,8±3,1*	23,6±2,3	25,2±3,8*	22,4±3,5

* межгрупповая разница в динамике достоверна, значение $p<0,05$

Сложно подвергнуть достоверному статистическому анализу состояние КФ у пациентов, принадлежавших к атеротромботическому и кардиоэмболическому подтипам ИИ вследствие небольшого количества человек с указанными подтипами (атеротромботический: 4 пациента в основной и 3– в контрольной, кардиоэмболический: 3 человека в основной и 2– в контрольной группах соответственно) (таблица 11). Нарушения когнитивных функций отмечались у пациентов обеих групп (результаты теста были ниже нормы) на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 11. Распределение пациентов в зависимости от локализации очага ишемии и принадлежности к определенному патогенетическому подтипу

патогенетический подтип ИИ		локализация, к-во чел.										итого
		правое полушарие					левое полушарие					
		лоб.	вис.	тем.	смеж.	субкор	лоб.	вис.	тем.	смеж.	субкор	
основная	неуточненный	2	5	3	5	1	1	0	1	6	3	27
	лакунарный	3					3					6
	кардиоэмболический				1			1	1			3
	атеротромботический	1			1		1			1		4
итого		3	5	3	7	4	2	1	2	7	7	40
контрольная	неуточненный	3	1	1	6	2	2	3	2	6	1	27
	лакунарный	2					6					8
	кардиоэмболический	1								1		2
	атеротромботический				1		2					3
итого		4	1	1	7	4	4	3	2	7	7	40

У пациентов контрольной группы (8 человек) лакунарного патогенетического подтипа показатели нейропсихологического тестирования оказались достоверно ниже по сравнению с основной (6 человек) в позднем восстановительном периоде (межгрупповая разница по независимому критерию Стьюдента и критерию хи-квадрат на визитах 3 $p=0,03$ и 4 $p=0,04$, 5 пациентов основной и 2 контрольной групп имели нормальные когнитивные показатели). Внутригрупповое сравнение (парный критерий Стьюдента) показало положительную динамику у пациентов основной группы в течение всего периода наблюдения (значительный прирост показателей отмечался на визите 1) (визит 0–1 $p=0,03$, визит 0–2 $p=0,01$, визит 0–3 $p=0,05$, визит 0–4 $p=0,03$).

У пациентов основной группы неуточненного патогенетического подтипа межгрупповое сравнение по независимому критерию Стьюдента показало достоверное различие в динамике восстановления КФ в течение всего периода наблюдения ($p_1=0,007$, $p_2=0,002$, $p_3=0,0015$, $p_4=0,007$) (таблица 10). В позднем восстановительном периоде ИИ (через 6 месяцев) в основной группе достоверно уменьшилось количество пациентов с КН (у 62% показатели КФ соответствовали норме, $p=0,0002$, в контрольной – только у 14%) (критерий хи-квадрат), данный

показатель состояния КФ сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (визит 3 $p=0,0007$, визит 4 $p=0,0001$). Внутригрупповые повизитные сравнения показали следующее: в контрольной группе отмечалась положительная динамика только в первые 3 месяца (визит 0–1 $p=0,02$), за остальной период наблюдения достоверной значимой динамики не прослеживалось ($p=0,06$), в основной – на протяжении всего реабилитационного периода (визит 0–1 $p=0,007$, визит 0–2 $p=0,0009$, визит 0–3 $p=0,0006$, визит 0–4 $p=0,0007$).

Субкортикальные очаги ишемии определялись у 10 пациентов основной (4 из них с локализацией в базальных ядрах, 2– в таламусе, 4– в стволе) и 11 пациентов контрольной (у 9 человек очаги располагались в базальных ядрах и у 2 – в стволе головного мозга) групп. При межгрупповых сравнениях (независимый критерий Стьюдента) значимой разницы в динамике восстановления КФ не отмечалось, однако результаты тестирования были выше у пациентов основной группы (таблица 12) и внутригрупповая положительная динамика достоверно отличалась от контрольной (сравнивали визит 0 с каждым последующим: $p_{0-1}=0,004$, $p_{0-2}=0,01$, $p_{0-3}=0,01$, $p_{0-4}=0,017$).

Таблица 12. Показатели результатов тестирования по шкале Моса у пациентов с подкорковыми очагами ИИ, $\mu \pm$ стандартное отклонение

Период наблюдения	Основная группа	Контрольная группа
Визит 0 (острый период)	22,7 \pm 4	24,0 \pm 3,0
Визит 1 (3 мес.)	25,2 \pm 3,2	24,3 \pm 2,7
Визит 2 (6 мес.)	26,0 \pm 3,1	24,5 \pm 3,9
Визит 3 (9 мес.)	25,5 \pm 3,3	23,6 \pm 2,5
Визит 4 (12 мес.)	25,6 \pm 3,1	23,9 \pm 2,6

Таким образом, динамика восстановления когнитивных функций наблюдалась в обеих группах, но с разной интенсивностью и в разный временной период: наибольший процент пациентов и за более короткий промежуток времени имели достоверно высокие результаты тестирования, которые сохранялись в течение года на фоне непрерывной курсовой нейропротективной поддержки.

3.2.2. Сравнительный (корреляционный) анализ нейропсихологических показателей

В контрольной группе сравнительный анализ взаимосвязи между показателями отсроченной памяти и полом выявил прямую зависимость (+ 0,37*) и обратную между отсроченной памятью и возрастом (- 0,35) в течение 6 месяцев после перенесенного ИИ, т.е. более низкие показатели долговременной памяти определялись в возрасте старше 61 года и у пациентов мужского пола (о чем было сказано ранее), у женщин сохранялись хорошие способности запоминать новый материал на протяжении полугода после инсульта. В основной группе подобных корреляционных связей не было выявлено.

В контрольной группе также выявили прямую зависимость от состояния отсроченной памяти в остром периоде показателей мышления, интеллекта (+0,64*) в течение всего периода наблюдения (чем выше показатели памяти в остром и последующих восстановительных периодах, тем лучше результаты тестирования остальных показателей когнитивных функций). Однако наиболее сильная достоверно значимая прямая зависимость состояния памяти на визитах 2, 3, 4 (+ 0,93*) определялась от показателей состояния памяти на визите 1. Основная группа также показала положительную среднего уровня корреляционную связь памяти с мышлением и исполнительными функциями на протяжении всего периода наблюдения (в течение года).

Иначе говоря, от показателей памяти в остром периоде ИИ зависит состояние КФ в целом, что подтверждается следующими данными: в контрольной группе состояние памяти прямо коррелирует с показателями мышления, и с течением времени корреляция расширяет границы своей связи с другими показателями когнитивных функций. К тому же, память положительно коррелирует (средний уровень связи) на визите 1 (через 3 месяца) с полом (у женщин результаты тестирования выше, чем у мужчин) и локализацией очага ишемии (пациенты с левополушарными очагами ишемии имели более высокие показатели отсроченной памяти). В основной группе в остром периоде ИИ определялась обратная среднего уровня связь памяти с возрастом (- 0,31*), а на

визитах 1 отмечалась достоверная положительная сильного уровня (+ 0,74*) и среднего уровня на визитах 2–4 связь памяти с количеством воспроизводимых слов на определенную букву за минуту (беглость речи).

У пациентов обеих групп в остром периоде ИИ при анализе взаимосвязи исполнительных функций и праксиса от показателей тестирования, отвечающих за мышление, определялась прямая корреляционная связь среднего (+0,62*) и сильного (+0,80*) уровня соответственно, а в восстановительном периоде наблюдалась прямая зависимость показателей мышления от состояния мышления (беглость речи, счет) в остром периоде ИИ.

В остром периоде инсульта в обеих группах результаты тестирования, отвечающие за праксис, показали положительную сильного уровня зависимость данного вида КФ от исполнительных функций (+0,78*), в дальнейшем (восстановительный период) определялась взаимосвязь праксиса с мышлением (преимущественно с показателями беглости речи и счета). В контрольной группе праксис имел прямую средней степени корреляционную связь с локализацией очага ишемии: в остром периоде пациенты с левополушарными инсультами показали хорошие результаты тестирования на целенаправленные действия по определенному выработанному плану, а через 6 месяцев показатели результатов тестирования данного вида КФ оказались выше у пациентов с подкорковой локализацией очага. Состояние исполнительных функций в контрольной и основной группах имели положительную корреляционную среднего и сильного уровня связь с отсроченной памятью, мышлением, праксисом.

Корреляционный анализ по методу Спирмена объединенных групп показал: слабую отрицательную связь пола с размером очага (у женщин чаще всего отмечается малый ишемический инсульт, $- 0,23^*$), возраста с локализацией (подкорковая локализация очага ишемии чаще всего наблюдалась у пациентов более молодого возраста; чем старше пациент, тем более вероятна корковая локализация, $- 0,26^*$); положительную среднего уровня связь локализации очага поражения с размером (в подкорке чаще всего локализуются малые очаги ишемии, $- 0,38^*$). Размер очага имел обратную корреляционную связь с

мышлением, памятью, праксисом и исполнительными функциями (-0,31*): чем больше размер очага ишемии, тем меньше слов воспроизводит пациент, ниже показатели серийного счета и хуже выполняет целенаправленные действия (праксис).

Таким образом, к факторам риска ПИКН без длительной курсовой нейропротективной поддержки можно отнести возраст, пол, правостороннюю локализацию и размер очага ишемии, состояние памяти в остром и раннем восстановительном периоде ИИ (первые 3 месяца).

Оценивали состояние определенных КФ у пациентов в каждой из групп (анализ данных осуществляли по методу U-Манна-Уитни).

В контрольной группе анализ данных результатов МОСА теста у пациентов разновозрастных групп (до 50 лет, 51-60 лет, от 61 и старше лет) не показал межгрупповой достоверной разницы в остром периоде инсульта (ПИКН были выявлены в каждой возрастной группе). Однако, анализируя результаты тестирования по данному методу на визитах 2 и 3, выявили достоверную разницу в динамике ПИКН между пациентами в возрасте до 50 и от 61 и старше лет ($p_2=0,03$ и $p_3=0,04$), к тому же пациенты в возрасте до 50 лет имели достоверно более высокие показатели отсроченной памяти ($p=0,01$) (что говорит о хороших компенсаторных возможностях церебральных структур головного мозга у пациентов «молодого» возраста).

Основная группа отличалась тем, что в остром периоде ИИ хорошие результаты по МОСА тесту наблюдались у всех пациентов в возрасте до 61 года ($p=0,04$): возрастные группы до 50 лет и 51-60 лет имели более высокие показатели по сравнению с группой от 61 и старше лет ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно), на последующих визитах (визиты 1, 2, 3 соответствуют восстановительному периоду) показатели тестирования достоверно отличались только у пациентов до 50 и пациентов от 61 и старше лет ($p_1=0,03$, $p_{2-3}=0,02$ соответственно). Таким образом, положительная динамика восстановления КФ отмечалась у пациентов обеих групп (основной и контрольной), но на фоне нейропротективной терапии хорошие показатели тестирования отмечались уже в

остром периоде ИИ и у пациентов в возрасте до 50 лет и 51-60 лет, а в контрольной только через 6 месяцев и у пациентов в возрасте до 50 лет. Необходимо отметить, что стимуляция и поддержка церебрального резерва у пациентов в возрасте до 50 и 51–60 лет происходила более эффективно, чем у пациентов старше 61 лет, что отразилось на описанных ниже результатах тестирования.

По результатам тестирования в остром периоде ИИ показатели беглости речи достоверно выше у пациентов до 50 лет. Через полгода (визит 2) анализ беглости речи у группы пациентов в возрасте 51-60 лет показал межгрупповые достоверные различия по сравнению с пациентами в возрасте от 61 и старше лет ($p=0,04$), а показатели отсроченной памяти у пациентов моложе 50 лет в этот же временной промежуток достоверно отличались от показателей пациентов в возрасте 51-60 лет ($p=0,02$). К концу года определялась межгрупповая статистически значимая разница между пациентами моложе 50 и старше 61 лет при выполнении тестов на отсроченную память ($p=0,01$) и беглость речи ($p=0,002$), между пациентами в возрасте 51–60 и 61 и старше лет – на беглость речи ($p=0,02$).

В контрольной группе имел значение фактор, определяющий отношение к определенному полу: при выполнении некоторых заданий у мужчин показатели отсроченной памяти были выше, чем у женщин на визитах 1–2 ($p_1=0,02$, $p_2=0,04$), что соответствует раннему восстановительному периоду. Определялись различия при выполнении тестирования у пациентов контрольной группы в зависимости от локализации очага ишемии. Так, пациенты с локализацией очага ишемии в левом полушарии имели результаты тестирования по МОСА выше по сравнению с правополушарными очагами на визитах 1–3 ($p_1=0,03$, $p_2=0,005$, $p_3=0,03$), чего не отмечалось в основной группе. *Данный факт подтверждает стимулирующее влияние препарата на очаг ишемии, расположенного в правом полушарии, и улучшение таких когнитивных функций, как праксис, память, внимание.*

Пациенты контрольной группы с расположением очага ишемии в коре полушарий головного мозга имели более высокие результаты тестирования по

методу МОСА, чем пациенты с подкорковой локализацией ($p=0,03$). Межгрупповая статистически значимая разница при выполнении теста МОСА определялась среди пациентов с малым очагом по сравнению с группой пациентов со средним очагом на визитах 1–4 ($p_1=0,02$, $p_2=0,02$, $p_3=0,01$, $p_4=0,04$). Также у пациентов контрольной группы с малым очагом ишемии отмечались более высокие показатели отсроченной памяти на всех визитах ($p=0,02$) при сравнении с группой пациентов со средним очагом, при анализе беглости речи более высокие результаты были у пациентов с большим очагом ишемии по сравнению с группой со средним очагом на визитах 2–3 ($p=0,04$).

В основной группе, как и в контрольной, на результаты тестирования по МОСА оказывали влияние и размер очага ишемии, и его локализация. Например, анализ состояния мышления у пациентов в остром периоде ИИ с очагом ишемии в коре больших полушарий головного мозга показал достоверно более высокий результат, чем у пациентов с подкорковым очагом (визит 0 $p=0,03$). Результаты тестирования по МОСА у пациентов с малым очагом ишемии оказались выше по сравнению с группой пациентов со средним очагом (визит 3 $p=0,02$), а также при выполнении теста на оценку мышления (визит 0 $p=0,01$, визит 1 $p=0,03$), отсроченной памяти (визит 0 $p=0,04$, визит 4 $p=0,02$). Однако пациенты с локализацией очага в правом полушарии имели более высокие результаты при выполнении теста на отсроченную память на протяжении большей части восстановительного периода (визит 1 $p=0,005$, визит 2 $p=0,006$, визит 3 $p=0,04$).

Межгрупповые сравнения пациентов основной и контрольной групп (критерий хи-квадрат) на визитах 2–4 с локализацией очага ишемии в коре головного мозга показали достоверные статистически значимые межгрупповые различия при выполнении теста МОСА ($p_2=0,005$, $p_3=0,003$, $p_4=0,001$), у пациентов с подкорковой локализацией межгрупповой статистически значимой разницы при выполнении теста МОСА не определялось. Однако внутригрупповые повизитные сравнения результатов теста МОСА в остром периоде ИИ с каждым последующим визитом восстановительного периода у пациентов основной группы с подкорковым очагом (парный критерий Вилкоксона) показал

статистически значимую положительную динамику восстановления КФ (визит 0–1=0,007, визит 0–2=0,005, визит 0–3=0,01, визит 0–4=0,01), чего не наблюдалось в контрольной группе при аналогичной проверке значимости результатов выполнения теста на всех визитах. Данный факт позволяет предполагать влияние препарата Кортексин на межнейрональные связи и улучшением функций проводящих путей вещества головного мозга.

Оценка состояния долговременной памяти среди пациентов основной и контрольной групп с корковой локализацией инсульта показала межгрупповое различие (независимый критерий Стьюдента) в динамике ее восстановления: визит 0 $p=0,3$, визит 1 $p=0,1$, визит 2 $p=0,02$, визит 3–4 $p=0,01$. При этом внутригрупповое сравнение (парный критерий Стьюдента) показал достоверную динамику в обеих группах: в контрольной – только на визите 0–1 $p=0,007$, в основной – на визите 0–1 $p=0,0001$ и визите 1–2 $p=0,007$, что позволяет предполагать истощение церебрального резерва в контрольной группе и положительный эффект длительной нейропротективной терапии.

Оценка показателей состояния отсроченной памяти у пациентов с подкорковой локализацией очага ишемии не показал значимой межгрупповой разницы, но при анализе внутригрупповых показателей в основной группе прослеживалась достоверная положительная динамика (сравнивали визит 0 с каждым из последующих: визит 0–1 $p=0,02$, визит 0–2 $p=0,03$, визит 0–3 $p=0,02$, визит 0–4 $p=0,003$), причем значительный прирост показателей произошел на визите 1 (наиболее эффективный период лечения), что подтверждает необходимость раннего и длительного курсового нейропротективного лечения.

Анализ состояния других КФ среди пациентов с корковым поражением в основной и контрольной группах показал статистически значимую межгрупповую разницу (критерий хи-квадрат) при выполнении тестов на отсроченную память (тест запоминания 10 слов, визит 1 $p=0,01$, визит 3, 4 $p=0,02$), внимание (визит 4 $p=0,03$), сравнение (обобщение) (визит 1 $p=0,03$, визит 3 $p=0,03$), серийный счет (визит 3 $p=0,04$), среди пациентов с подкорковой ишемией достоверная межгрупповая разница отмечалась при выполнении заданий на сравнение

(обобщение) (визит 2 $p=0,01$). В основной группе у пациентов с подкорковыми очагами внутригрупповые повизитные сравнения (парный критерий Вилкоксона) показали положительную динамику отдельных КФ: отсроченная память (визит 0-1 $p=0,008$, визит 0 – 2 $p=0,008$, визит 0 – 3 $p=0,009$, визит 0 – 4 $p=0,006$), исполнительные функции (визит 0-2 $p=0,04$, визит 0-3 $p=0,06$, визит 0-4 $p=0,04$), чего не отмечалось у пациентов контрольной группы.

Отдельно анализировались исполнительные функции. Пациенты основной и контрольной групп с корковой локализацией очага ишемии не показали межгрупповой достоверной разницы в динамике восстановления КФ (критерий Манна-Уитни $p=0,09$). Внутригрупповые сравнения острого периода ИИ с каждым последующим показали достоверную разницу в динамике восстановления исполнительных функций преимущественно в основной группе (парный критерий Вилкоксона: визит 0-1 $p=0,004$, визит 0-2 и 0-3 $p=0,002$, визит 0-4 $p=0,001$, в контрольной- визит 0-1 $p=0,047$, визит 0-2 и 0-3 $p=0,002$, визит 0-4 $p=0,009$, по критерию хи-квадрат динамика в основной группе следующая: визит 0-2 $p=0,04$, визит 0-3 и 0-4 $p=0,01$, в контрольной не определялось статистически значимой динамики в течение всего периода ($p=0,2$).

Таблица 13. Показатели основных видов когнитивных функций в динамике, среднее \pm стандартное отклонение

ПАМЯТЬ, среднее \pm стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	6,4 \pm 2,4	7,9 \pm 3,0	8,8 \pm 3,1*	8,9 \pm 3,2*	9,2 \pm 3,2
контрольная	5,7 \pm 3,6	6,9 \pm 3,4	7,2 \pm 3,4	7,1 \pm 3,4	7,0 \pm 3,5
ГНОЗИС, среднее \pm стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	4,8 \pm 0,6	4,9 \pm 0,3	4,9 \pm 0,3	4,9 \pm 0,3	4,9 \pm 0,3
контрольная	4,3 \pm 1,2	4,6 \pm 0,9	4,9 \pm 0,1	4,9 \pm 0,1	4,9 \pm 0,1
ПРАКСИС, среднее \pm стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	3,4 \pm 0,8	3,8 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3	3,8 \pm 0,3
контрольная	3,5 \pm 0,6	3,7 \pm 0,5	3,7 \pm 0,4	3,7 \pm 0,4	3,7 \pm 0,4
БЕГЛОСТЬ РЕЧИ, стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	13,9 \pm 5,5	16,4 \pm 3,8	16,5 \pm 4,2	16,6 \pm 4,4	16,9 \pm 4,3
контрольная	13,0 \pm 5,4	15,1 \pm 5,2	15,6 \pm 4,8	15,6 \pm 4,8	15,3 \pm 4,8
АЛЬТЕРНИРУЮЩИЙ ПУТЬ, стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	0,5 \pm 0,5	0,6 \pm 0,4	0,6 \pm 0,4	0,7 \pm 0,4	0,7 \pm 0,4
контрольная	0,4 \pm 0,5	0,4 \pm 0,5	0,5 \pm 0,5	0,5 \pm 0,5	0,5 \pm 0,5
АБСТРАКЦИЯ, среднее \pm стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	4,0 \pm 1,0	4,5 \pm 1,0*	4,5 \pm 0,9*	4,5 \pm 1,0*	4,5 \pm 1,0*
контрольная	3,7 \pm 1,0	3,9 \pm 1,1	4,1 \pm 1,1	4,1 \pm 1,0	4,1 \pm 1,0

Продолжение таблицы 13.

СЕРИЙНЫЙ СЧЕТ, среднее \pm стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	4,0 \pm 1,2	4,4 \pm 1,0	4,4 \pm 1,0	4,5 \pm 0,9	4,4 \pm 1,1
контрольная	4,0 \pm 1,2	4,1 \pm 1,3	4,1 \pm 1,3	4,2 \pm 1,1	4,2 \pm 1,1
ВНИМАНИЕ (РИТМ), среднее \pm стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	5,6 \pm 0,6	5,7 \pm 0,5	5,8 \pm 0,7	5,8 \pm 0,7	5,8 \pm 0,7
контрольная	5,1 \pm 1,6	5,4 \pm 1,4	5,4 \pm 1,4	5,4 \pm 1,3	5,4 \pm 1,3
ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ, среднее \pm стандартное отклонение					
ВИЗИТ	0	1	2	3	4
основная	28,0 \pm 7,1	31,7 \pm 5,4	32,2 \pm 5,9	32,2 \pm 6,0	32,2 \pm 6,0*
контрольная	26,5 \pm 7,7	29,05 \pm 7,9	30 \pm 7,3	29,9 \pm 7,3	29,7 \pm 7,2

*Межгрупповое сравнение по критерию Стьюдента (Манна-Уитни) имело статистическую значимость, $p < 0,05$

Межгрупповая статистически значимая разница в динамике восстановления КФ отмечалась при выполнении тестов (таблица 13) на память, мышление (абстракция), исполнительные функции. Остальные показатели отличались динамикой при внутригрупповом сравнении или значимой динамики не определялось. Например, внутригрупповое сравнение результатов беглости речи по парному критерию Вилкоксона показало в основной группе положительную динамику на протяжении всего периода наблюдения (визит 0–1 $p=0,003$, визиты 0–2, 0–3 и 0–4 $p=0,003$; в контрольной – только в течение полугода (визит 0–1 $p=0,01$, визит 0–2 $p=0,003$), а также по результатам метода серийного счета в основной группе определялись достоверные значения на визитах 0–1 $p=0,003$, 0–2 $p=0,02$, 0–3 $p=0,001$, чего не отмечалось в контрольной.

3.2.3. Оценка когнитивного статуса по MMSE

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) широко применяется во всем мире для анализа состояния когнитивных функций. В нашем исследовании оценка когнитивного статуса по MMSE-тесту показала наличие статистически значимых различий между группами. Необходимо отметить, что эффективность данной методики зависит от выраженности когнитивного дефицита, т.е. она недостаточно чувствительна к когнитивным нарушениям легкой и умеренной степени выраженности (параграф 3.1).

Полученные данные категоризовали следующим образом: 28 и более баллов – норма; 25–27 баллов – преддементные нарушения; 24 и менее баллов – дементные КН. Результаты данной операции представлены на рисунке 16.

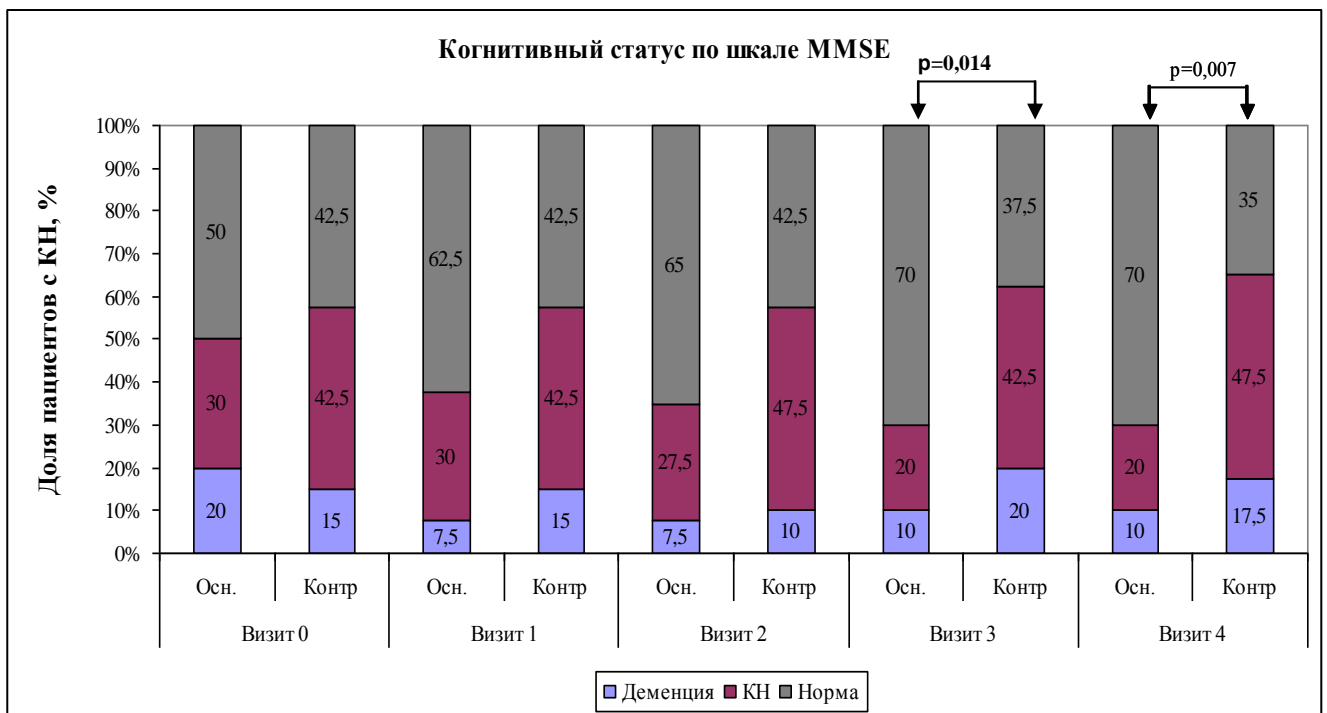


Рисунок 16. Когнитивный статус пациентов по шкале MMSE.

Статистическая значимость ($p < 0,05$) при межгрупповом сравнении (критерий хи-квадрат) категоризованных данных по тесту MMSE проявилась только на третьем визите (через полгода) (рисунок 16).

При повизитном сравнении с помощью критерия Вилкоксона для сопряженных выборок, а также межгрупповом сравнении (критерий Манна-

Уитни) динамика р-значимости имела следующие показатели: статистическая значимость определялась только в основной группе при сравнении визитов 0 и 1 ($p=0,03$), именно в данный момент времени произошел наиболее существенный прирост баллов по тесту. При сравнении визита 0 с каждым последующим статистическая значимость повизитных различий увеличивалась (визит 0– 1 $p=0,03$, визит 0– 2 $p=0,026$, визит 0– 3 $p=0,004$, визит 0– 4 $p=0,04$). Чем раньше осуществляется нейропротективная терапия препаратом Кортексин, тем быстрее отмечается положительная динамика в остром периоде, более длительный прием препарата способствовал в дальнейшем более стойкой положительной динамике (закрепление достигнутого результата).

Сравнение количественных данных по критерию Манна-Уитни демонстрировало приближенное к статистически значимому различию между группами на визите 1 ($p=0,068$), а на последующих визитах – значительную статистическую значимость различий (визит 2 $p=0,02$, визит 3 $p=0,007$, визит 4 $p=0,01$).

Анализ данных обследуемых пациентов с выраженными когнитивными нарушениями на визите 0 показал клинически положительную динамику восстановления КС в основной группе, однако ввиду малого объема сравниваемых выборок мы можем только предполагать о возможном наличии статистической значимости при увеличении объема выборок (рисунок 17).

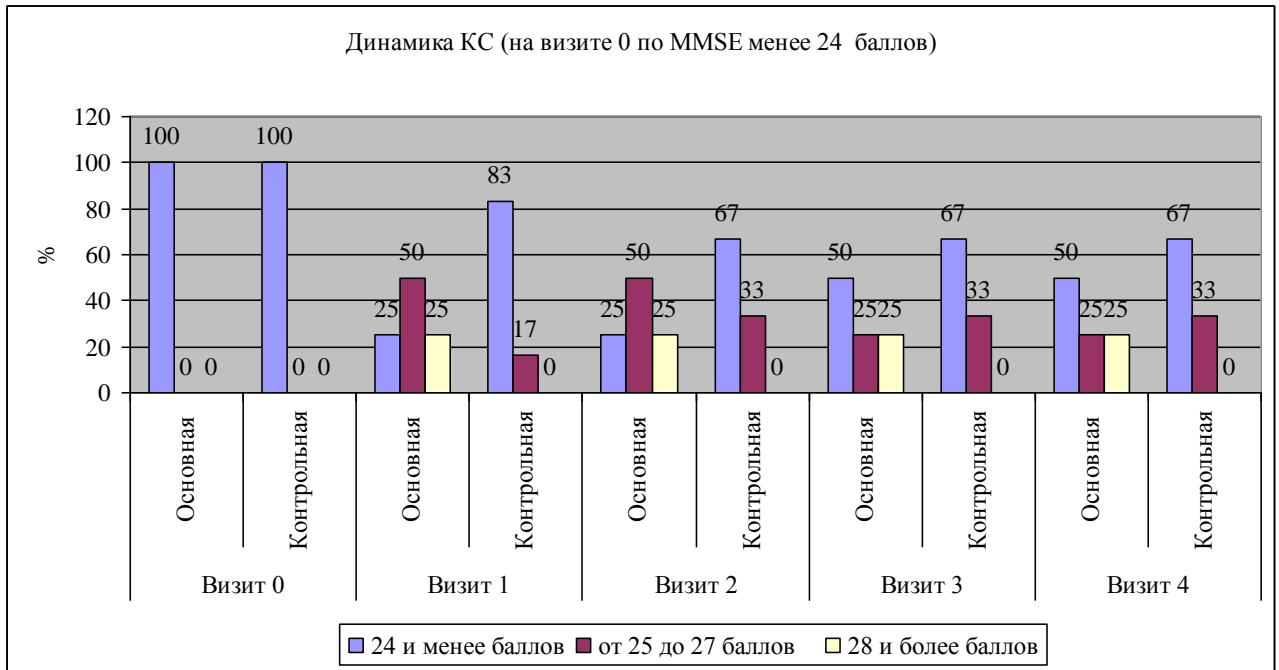


Рисунок 17. Динамика КС (на визите 0 дементные нарушения)

Динамика КС у пациентов с умеренными КН по данным MMSE теста (на визите 0 когнитивный балл от 25 до 27) представлена на рисунке 18.

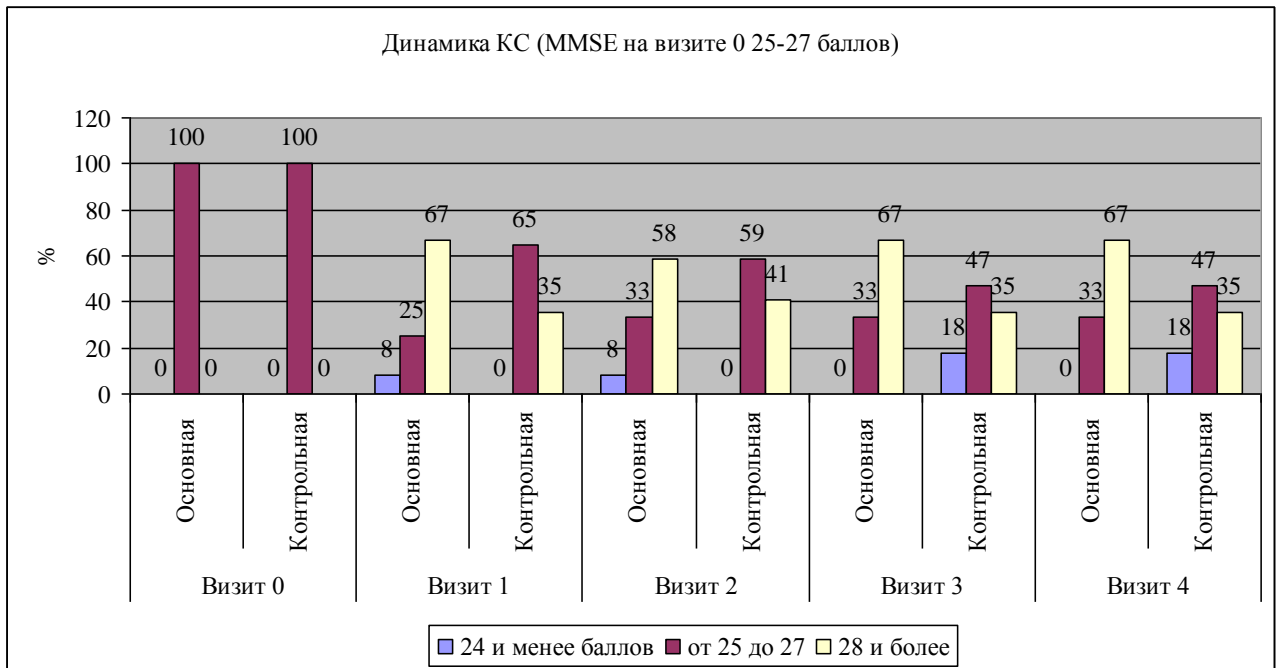


Рисунок 18. Динамика КС (на визите 0 предметные нарушения)

Статистическая значимость различий между группами на визите 1 составило 0,04 (по Фриману-Холтону). Отметим, что на визитах 3 и 4 в основной группе отсутствовали пациенты с деменцией, тогда как в контрольной процент пациентов с тяжелыми КН возрастал до 18% (3 человека). В то же время среди

пациентов основной группы за данный период времени показатель выполнения нейропсихологического теста MMSE значительно улучшился (на 67%).

Наибольшую статистическую значимость показало сравнение групп с нормальными показателями теста MMSE на визите 0 (рисунок 19).

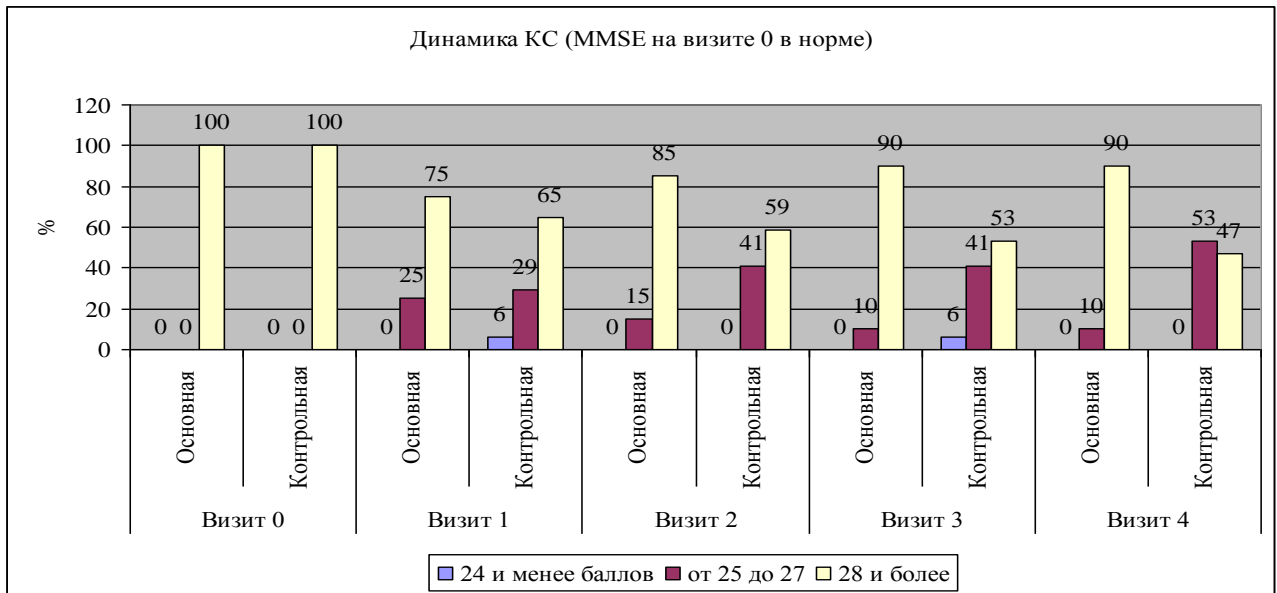


Рисунок 19. Динамика КС (на визите 0 без КН)

Наблюдалась очевидная динамика стабилизации КС у лиц, которые применяли нейропротективную терапию препаратом Кортексин по апробированной схеме. В контрольной группе отмечалось прогрессирование КН (на визите 4 при сравнении с визитом 0 на 53%). Статистическая значимость межгрупповых различий на визитах 3 и 4 составила 0,03 и 0,009 (по Фриману – Холтону).

Таким образом, анализ вышесказанного подтверждает, что у половины пациентов в остром периоде ИИ выявляются КН, которые на протяжении всего периода реабилитации имеют нестабильность, в лучшем случае закрепляются на уровне умеренных КН.

Сравнивая динамику степеней выраженности КН в группах (по шкале MMSE), можно отметить:

— среди лиц с выраженными КН (24 балла и менее) основной группы в 50% случаев ($p=0,02$) отмечался регресс до умеренных КН (25%) и восстановление до

нормы (25%), в группе контроля 33% случаев регрессировали только до уровня умеренных КН;

— умеренные КН, выявленные у пациентов основной группы в начале периода наблюдения по шкале MMSE, регрессировали к концу года: у 67% определялись нормальные показатели тестирования, 33% – без значимых динамических изменений ($p=0,004$), в группе контроля 35% пациентов показатели КФ восстановились до нормы, у 47% сохранялись умеренные КН и 18% перешли в деменцию;

— пациенты без КН на визите 0 к концу периода наблюдения в основной группе в 90% случаев оставались с показателями в пределах нормы (28 баллов и выше), у 10% наблюдалось прогрессирование КН до степени умеренных, среди пациентов группы контроля за аналогичный период времени 47% имели нормальные показатели по шкале MMSE, и у 53% отмечались умеренные КН (межгрупповые различия по непараметрическому критерию Манна-Уитни $p=0,012$, регресс нормальных показателей в контрольной группе имел статистическую значимость $p=0,003$ при внутригрупповом сравнении по непараметрическому парному критерию Вилкоксона).

Наиболее отчетливое влияние нейропротективной терапии препаратом Кортексин сказывалось на стабилизации показателей нейропсихологического тестирования в когнитивной сфере (у пациентов с нормальным КС на визите 0) в период реабилитации пациентов с ИИ. Вероятность развития ПИКН среди пациентов основной группы минимальна (у 10% лиц с нормальным КС на визите 0 развиваются КН в позднем восстановительном периоде), тогда как в контрольной группе у более 50% лиц с нормальным КС в остром периоде ИИ выявлялись КН за аналогичный период времени ($p=0,017$).

3.2.4. Оценка уровня внимания по Шульте

Достаточно интересными представляются результаты обработки данных по тесту Шульте. Методика применяется для исследования темпа сенсомоторных реакций и характеристик внимания, уровня умственной работоспособности. Среднее время выполнения задания по одной таблице в норме составляет 30–40 сек. [17, 78, 82].

Как видно из таблицы 8, описательные статистики (среднее \pm стандартное отклонение) достаточно различны между исследуемыми группами. Тест Шульте не предполагает вариативную оценку когнитивного статуса. Исследователю представляется, что именно вследствие этого, а также из-за небольших объемов выборок результаты обработки не обладают р-значимостью (рисунок 20).

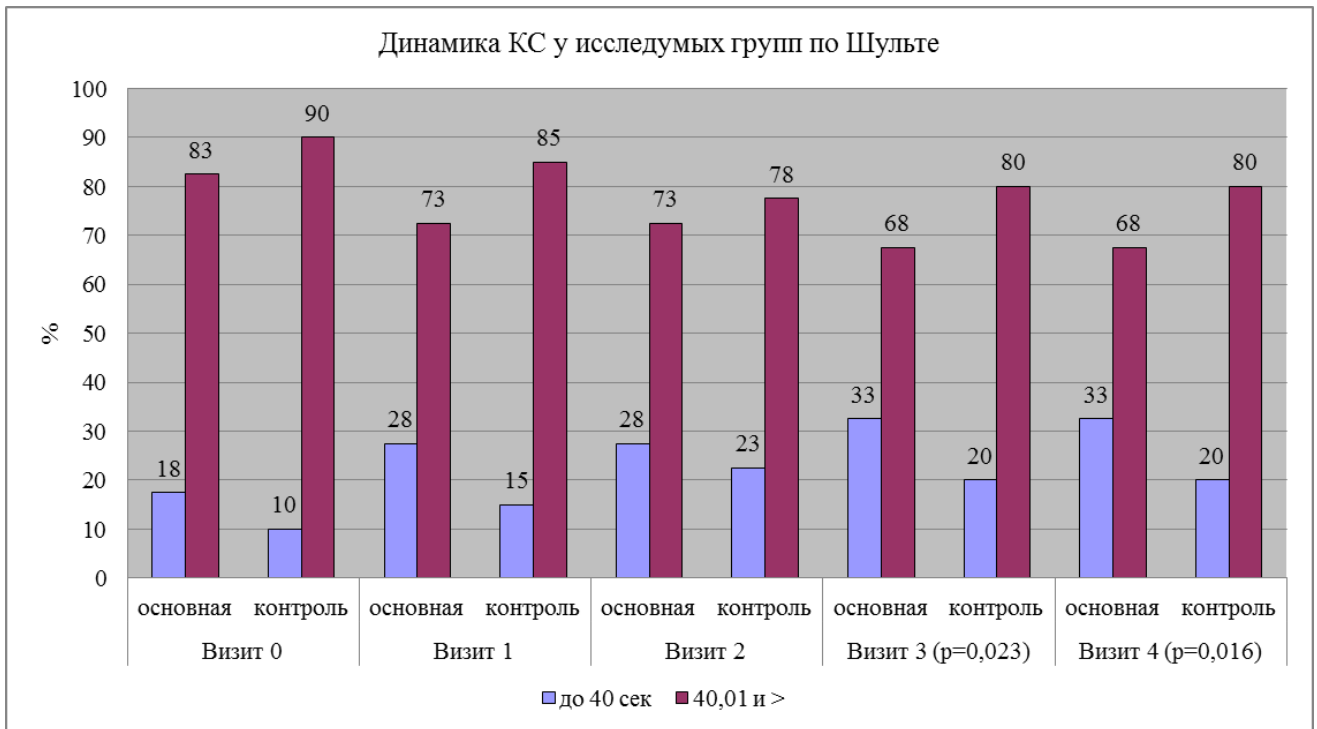


Рисунок 20. Динамика КС по Шульте

При по визитном сравнении двух исследуемых совокупностей (критерий Манна-Уитни) наблюдалось близкое к критическому значению количественного показателя степени недоверия к выводу о наличии связи ($p=0,05$) на визитах 1 и 2, на визитах 3 и 4 статистическая достоверность увеличивается до 0,023 и 0,016 соответственно.

Однако наиболее интересными представляются повизитные внутригрупповые сравнения (Т-критерий Вилкоксона). В контрольной группе не наблюдается статистически значимых различий, как при пошаговом сравнении (визит 0–1 $p=0,49$, визит 0–2 $p=0,834$, визит 0–3 $p=0,366$, визит 0–4 $p=0,257$), так и при попарном сопоставлении первичных данных визита 0 с каждым последующим (визит 0–1 $p=0,49$, визит 0–2 $p=0,743$, визит 0–3 $p=0,675$, визит 0–4 $p=0,224$). В основной группе при парном сравнении визита 0 с последующими статистическая значимость имеет выраженную тенденцию к стабилизации (визит 0–1 $p=0,026$, визит 0–2 $p=0,237$, визит 0–3 $p=0,773$, визит 0–4 $p=0,576$), а при пошаговом сравнении приобретает достоверное статистическое значение показателя p (визит 0–1 $p=0,026$, визит 0–2 $p=0,008$, визит 0–3 $p=0,01$, визит 0–4 $p=0,009$).

Сравнение групп по СКБ (суммарному когнитивному баллу) также демонстрировало наличие статистической значимости (таблица 14).

Таблица 14. СКБ по Шульте

СКБ	Визит 0–1	Визит 0–2	Визит 0–3	Визит 0–4
Основная	$-1,8 \pm 8,5$	$-2,6 \pm 6,6$	$-3 \pm 7,7$	$-3, \pm 7,6$
Контрольная	$0,8 \pm 9,8$	$0,3 \pm 10,8$	$1,1 \pm 10,8$	$1,5 \pm 11,6$
Р-значимость (по Манну-Уитни)	0,037	0,034	0,027	0,006

Таким образом, уровень внимания по тесту Шульте, несмотря на отсутствие статистически значимых различий при сравнении категоризованных данных (выполнение теста за 40 сек. и более 40 сек.), в основной группе имел значительно более выраженную положительную динамику, чем в группе контроля. Это подтверждается результатом сравнения количественных данных (рисунок 20, таблица 14). Отсюда следует, что снижение внимания, истощаемость при выполнении теста отмечались в обеих группах у большинства пациентов. Выявленные нейропсихологические признаки заболевания, которые выражались в снижении внимания, инертности, снижении запоминания, наблюдавшихся в

начале исследования, имеют тенденцию к флюктуации, что говорит о нарушении функционирования нейронов головного мозга в условиях ишемии. Однако в основной группе было зафиксировано некоторое улучшение концентрации внимания, скорости реакции, снижение утомляемости при выполнении теста по сравнению с группой контроля. Достигнутые результаты в когнитивной сфере были более устойчивыми и сохранялись на всем протяжении курса нейропротективной терапии. Восстановление нарушенных функций, уменьшение последствий ишемического повреждения свидетельствуют об эффективности проводимой нейропротективной терапии [6, 49, 57, 81, 85, 95, 112, 126, 128, 170, 171].

3.2.5. Оценка когнитивного статуса при помощи теста рисования часов

Статистически значимыми оказались результаты, полученные при выполнении теста рисования часов в диагностике КН (рисунок 21). Межгрупповая статистически значимая разница при выполнении теста пациентами определялась на 2-м ($p=0,006$) и 3-м ($p=0,007$) визитах (критерий хи-квадрат). В поздний восстановительный период произошло некоторое (статистически незначимое) ухудшение когнитивных функций в основной группе, в контрольной группе значимого регресса КН не наблюдалось на всем протяжении исследования.

Категоризация количественных переменных по данному тесту происходила по следующему ключу: 10 – норма, 9 – легкие КН, 8 и менее значительные КН.

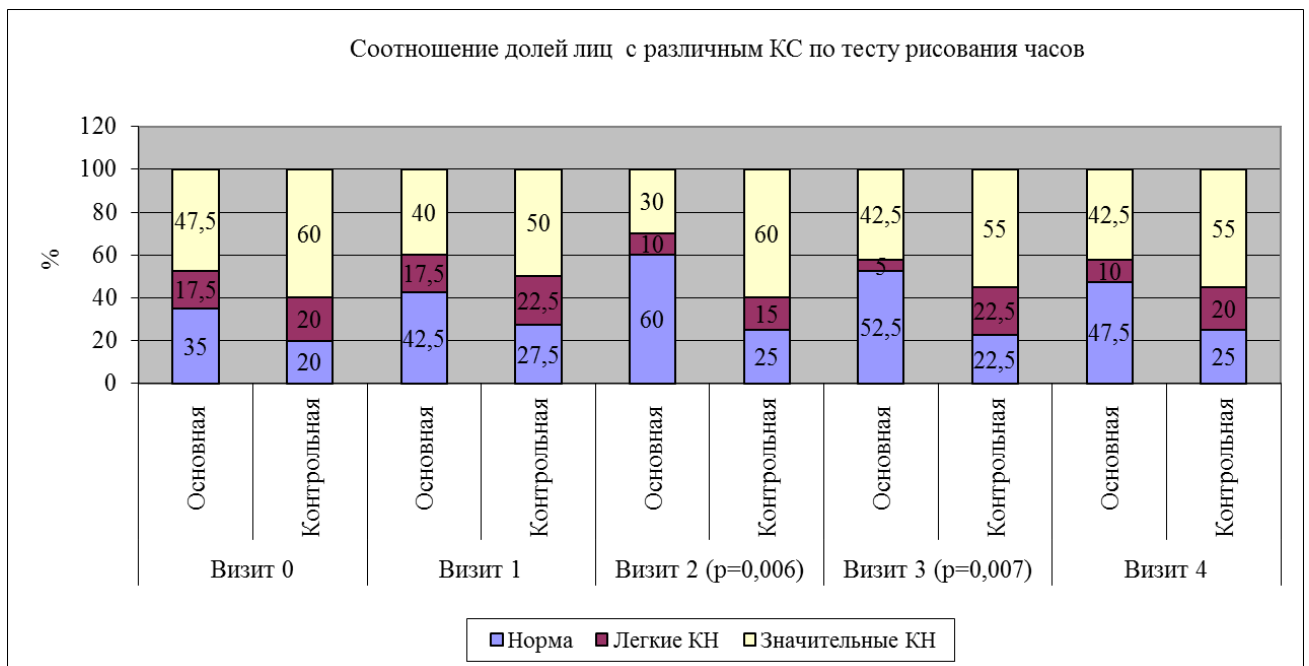


Рисунок 21. Соотношение долей лиц с различным КС по тесту рисования часов

Внутригрупповые сравнения некатегоризованных данных (применяли Т-критерий Вилкоксона), пошаговое сравнение визита 0 с каждым последующим, показали хороший результат выполнения теста у пациентов основной группы на визите 1 ($p=0,05$) и 2 ($p=0,047$). В контрольной группе статистическая значимость проявляется лишь при сравнении визита 0–2 ($p=0,047$).

Учитывая, что данный тест отвечает за конструктивный праксис, зрительно-пространственные функции, вероятно, эти показатели снижаются в более ранние

сроки, еще на доклиническом этапе мозгового нарушения у лиц с такими факторами риска, как «немые инсульты», преходящие нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, сахарный диабет и т.д., поэтому влияние препарата на них минимально. Необходимо проводить профилактику когнитивной дисфункции у лиц с сосудистыми факторами риска, потому как после происшедшей сосудистой катастрофы КН становятся более выраженными и с трудом поддаются коррекции.

3.2.6. Оценка когнитивных функций по тесту БЛД

Тест БЛД в нашем исследовании был не показательным. Он не выявил значимых различий между основной и контрольной группами. Это можно объяснить следующей аргументацией. Если принять позицию группы медицинских научных сотрудников [153], то тест БЛД наиболее эффективен при выявлении КН преимущественно с лобными очагами поражения (деменция лобного типа). В настоящем исследовании локализация очагов поражения преимущественно происходила в височно-теменных областях, доля лиц с поражениями в лобных долях в обеих группах составило 22,5%.

Оценка результатов проводилась по следующему ключу: 17–18 – норма, 12–16 – легкие когнитивные расстройства, 11 баллов и менее – деменция лобного типа [78].

3.2.7. Оценка когнитивного статуса тестом 10 слов

Интересные результаты были получены при обработке теста запоминания 10 слов (данный тест отражает состояние памяти, процесс запоминания слов и сохранение заученной информации). Показатель кратковременной памяти не демонстрировал межгрупповых статистически значимых различий. Показатель отсроченного воспроизведения в основной группе имел более выраженную статистически значимую положительную динамику, что подтверждает эффективное влияние нейропротективной терапии на мнестические функции. Отмечалось увеличение количества воспроизведенных слов, улучшилось качество отсроченной памяти (на 25%) ($p=0,02$).

При категоризации данных на менее и более 7 ± 2 заученных слов (показатель нормы – 5 слов) были получены следующие результаты (рисунок 22).

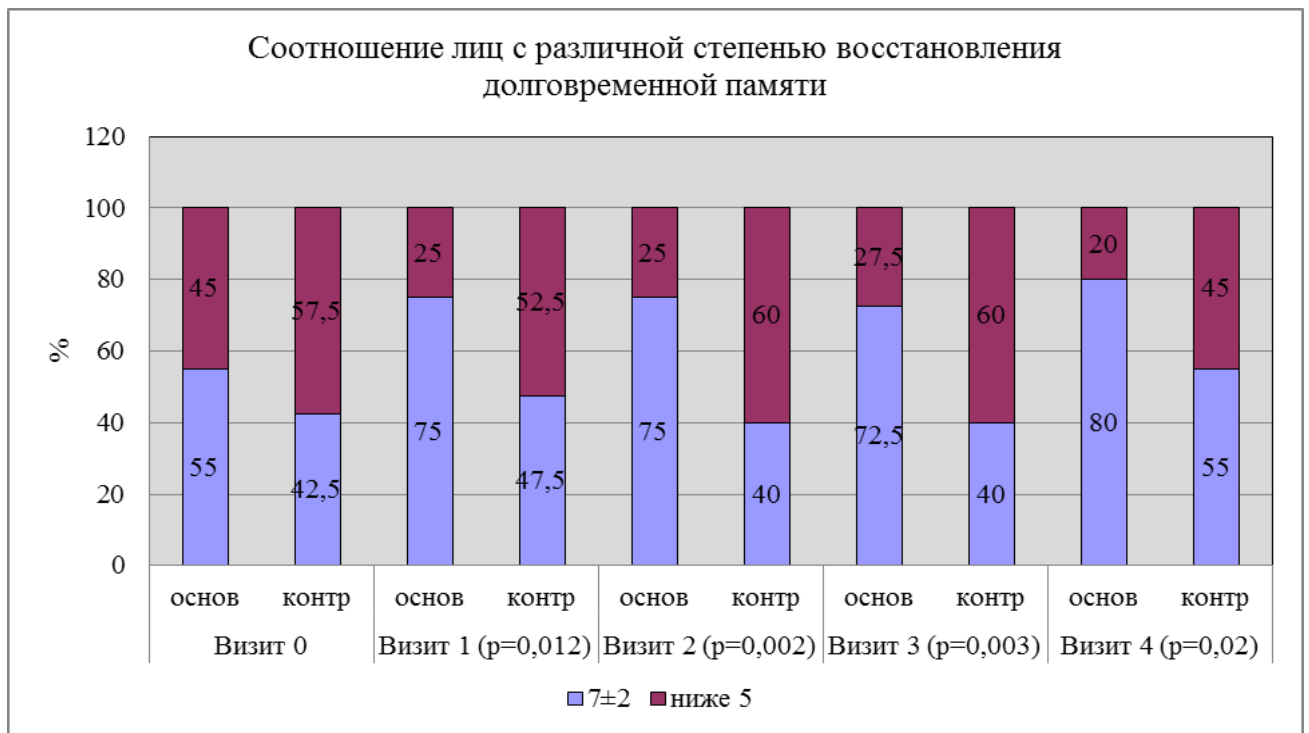


Рисунок 22. Соотношение долей лиц с различной степенью восстановления долговременной памяти (показатель статистической значимости межгруппового сравнения по критерию хи-квадрат)

Статистическая значимость межгрупповых различий определяется на визите 1 и всех последующих по критерию хи-квадрат (рисунок 22) и на визитах 1 ($p=0,047$), 4 ($p=0,015$) по критерию Манна-Уитни.

Оценивались межгрупповые различия, применялся критерий суммарного когнитивного балла (база сравнения – значения показателя на визите 0 (таблица 15)), достоверная статистически значимая динамика проявлялась при сравнении визитов 0–3 и 0–4.

Таблица 15. Динамика СКБ по тесту запоминания 10 слов

<i>СКБ</i>	<i>Визит 0–1</i>	<i>Визит 0–2</i>	<i>Визит 0–3</i>	<i>Визит 0–4</i>
Основная	1,28±1,68	1,4±1,95	1,1±1,5	1,48±1,5
Контрольная	0,65±2,08	0,8±1,8	0,2±1,4	0,5±1,52
Р-значимость (по Манну-Уитни)	0,095	0,13	0,015	0,0002

Из вышеизложенного в данном параграфе следует, что выявленные межгрупповые различия носят статистически значимый характер. Восстановление долговременной памяти происходит интенсивнее в основной группе по сравнению с группой контроля. Изменения в когнитивном статусе носили волнообразный характер улучшение — ухудшение — улучшение с нарастанием позитивной динамики, которая в дальнейшем закреплялась и приобретала устойчивый характер. Учитывая, что процесс перехода информации из кратковременной памяти в долговременную сопровождается функциональными и структурными изменениями при поддержке ацетилхолинергической системой, то можно предположить, что нейропротективная терапия с препаратом Кортексин оказывает прямое нейротрофическое, нейрометаболическое воздействие на клетки и медиаторы центральной нервной системы, а также влияние на зрительную память, что можно связать с улучшением связей коры лобно-теменных долей с подкорковыми структурами [76].

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Российские исследования показывают, что когнитивные расстройства отмечаются в 70% случаев после перенесенного инсульта, а постинсультная деменция развивается в 25% случаев. Другие источники утверждают, что уже через 6 месяцев после перенесенного ОНМК у 45–80% пациентов определяются УКН, даже при наличии незначительного неврологического дефицита [182]. Не вызывает сомнений не только факт важности ранней диагностики КН (на додементных стадиях), но и своевременная их коррекция, что обусловлено хорошим ответом на раннее начало терапии и замедлением перехода таких нарушений в деменцию, более длительным сохранением социальной, бытовой и трудовой адаптации [21]. В нашем исследовании не было пациентов с выраженным неврологическим дефицитом, не способных себя обслуживать, однако ПИКН отмечались в остром периоде ишемического инсульта в 68-80% случаев, у 30-43% пациентов наблюдались УКН.

По мнению некоторых авторов, в большинстве случаев в повседневной врачебной деятельности сосудистые когнитивные нарушения подвержены гипердиагностике: пациентам с когнитивными расстройствами при наличии сосудистых факторов риска автоматически приписывается сосудистая этиология [49]. В таких случаях необходимо учитывать не только имеющиеся факторы риска сосудистой патологии, но и анамнез заболевания, клинические проявления, характер заболевания и его течение, данные нейровизуализации. Поэтому в настоящее время перспективным направлением является разработка алгоритмов комплексного нейropsychологического, нейровизуализационного и нейрохимического обследования, что позволит выявлять этиологию ПИКН, провести дифференцированную медикаментозную терапию и когнитивную реабилитацию [139].

В своих работах Хомская Е.Д. указывает, что нейropsychологические методы исследования «чувствительны» к самым разным изменениям состояния мозга (например, к перифокальным нарушениям кровообращения) и

информативны не только при возникновении грубых органических очаговых поражений (более тонко, чем технические средства диагностики, отражают патологическое состояние мозговых структур), но и при функциональных нарушениях работы мозга [139, 140]. Необходимо отметить, что в настоящее время не разработано универсальной скрининговой шкалы, чувствительной не только к умеренным и выраженным когнитивным нарушениям сосудистого генеза. Известно, что ранняя диагностика заболевания определяет тактику своевременного лечения и имеет более благоприятные шансы на восстановление когнитивных функций. В нашем исследовании шкала МОСА оказалась наиболее информативной и чувствительной для ранней диагностики КН, ее можно рекомендовать для применения в повседневной деятельности врачам – специалистам в качестве скрининговой шкалы. Эффективность теста МОСА можно обосновать превалированием в данной шкале заданий на оценку исполнительных навыков и внимания, тогда как тест MMSE содержит значительный блок заданий на ориентацию (10 из 30 баллов), нарушения которой развиваются в большей степени при выраженных когнитивных расстройствах (деменции), чем при легких и умеренных нарушениях в когнитивной сфере. Однако по шкале MMSE можно провести градацию пациентов по тяжести выраженности КН.

Исследования показывают, что на ранних стадиях сосудистой патологии изменения мозгового кровообращения, биохимические и нейромедиаторные нарушения носят преходящий характер (например, у пациентов среднего возраста недементные КН могут быть обратимы, несмотря на обширность объема поражения и соответствующую локализацию), что доказывает состоятельность концепции о «церебральном резерве» и длительное отсутствие клинических проявлений при поражениях головного мозга различного генеза [58]. Авторы считают, что на исход церебральной патологии оказывают влияние не только размер и локализация очага ишемии, но и возрастной фактор, состояние компенсаторной системы вещества головного мозга (церебральный резерв,

нейропластичность), сосудистого русла до развития инсульта, зрелость нервных клеток [156, 174, 186, 187, 191, 202].

Наилучшим периодом для восстановления когнитивных и двигательных функций многие исследователи считают только первые месяцы после перенесенного инсульта – ранний восстановительный период (3-я нед. – 6 мес.), когда происходит активация репаративных процессов в мозге в условиях сохраняющегося оксидантного стресса (именно в этот период целесообразно назначение нейрометаболический, нейропротективных препаратов [59, 69], что подтверждается и в нашем исследовании (глава 3). Своевременная нейропротективная поддержка крайне важна всем пациентам, перенесшим инсульт, особенно в возрасте старше 50 лет, когда компенсаторные возможности головного мозга ограничены: по результатам исследования значимый достоверный положительный эффект нейропротективной терапии на динамику восстановления КФ происходит в первые 3 месяца (в раннем восстановительном периоде, визит 1 $p=0,004$), по истечению которого наблюдается прогрессирование КН у лиц без нейропротективного препарата.

Нами исследовалась эффективность низкодозированной нейропротективной терапии при длительном курсовом назначении в течение года (10 мг препарата кортексин один раз в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней с повторным курсом через 3, 6, 9 месяцев) у пациентов с впервые перенесенным ишемическим инсультом для коррекции и предупреждения развития ПИКН, что отличает наше исследование от проведенных ранее (Д.А. Нургужаев с соавт., 2011 г. применяли аналогичную дозу в раннем восстановительном периоде ИИ).

Исследование показало, что ПИКН имеют одинаковый шанс развития у пациентов молодого и пожилого возрастов с тем лишь отличием, что в пожилом возрасте компенсаторная система головного мозга несостоятельна, к тому же имеется ряд сопутствующей патологии, которые к моменту развития клинической картины ОНМК уже оказали влияние на состояние сосудистой и метаболической систем головного мозга. Поэтому в исследовании у молодых

пациентов за короткий промежуток времени (1-2 недели) восстанавливаются когнитивные функции, и не определяется межгрупповой статистически значимой разницы в динамике регресса КН. Чем старше возраст пациента, перенесшего инсульт, тем более длительной должна быть медикаментозная помощь (см. рисунок 2, 3). Особую когорту составили пациенты старше 61 года, состояние их когнитивной сферы отличалось более стойким когнитивным дефицитом, для коррекции которого потребовалось в 2 раза больше времени, чем для пациентов в возрасте от 51 до 60 лет, при аналогичной схеме нейропротекции. Несмотря на трудности при коррекции когнитивного дефекта у лиц старше 61, течение ПИКН было более стабильным (не прогрессировали) по сравнению с пациентами возрастной группы от 51 до 60 лет (у данной категории пациентов на фоне нейропротекции КФ восстанавливаются и быстро прогрессируют без нее). Таким образом, нейропротективная терапия при коррекции ПИКН должна быть непрерывной и длительной.

По данным исследования ПИКН развиваются у пациентов не зависимо от размера очага и его локализации. Достоверно отличалась динамика восстановления КФ у пациентов основной группы по сравнению с контрольной при локализации очага ишемии в правом полушарии головного мозга и подкорковых структурах, что объясняется восстановлением межнейрональных связей в веществе головного мозга. Межгрупповые различия между основной и контрольной группами с другими зонами локализации очага не демонстрировали статистическую значимость.

Анализ динамики КН у пациентов с большим очагом поражения не выявил статистически значимой разницы при межгрупповом сравнении на протяжении всего периода наблюдения (возможно, данной категории пациентов необходимо корректировать дозу препарата для большей эффективности результата лечения). Пациенты со средним размером очага ишемии основной группы достоверно отличались динамикой регресса КН от пациентов контрольной на протяжении всего реабилитационного периода (ранний и поздний восстановительные периоды). У пациентов с малым очагом ишемии в обеих

группах в первые 3 месяца после перенесенного инсульта отмечалась положительная динамика восстановления когнитивных функций, поэтому статистически значимой разницы между группами за данный период времени не выявили, достоверная межгрупповая разница в динамике появилась позже на визите 3–4 (поздний восстановительный период), когда у пациентов контрольной группы результаты тестирования оказались ниже по сравнению с основной. Данный факт наводит исследователя на мысль о прогрессировании ПИКН с течением времени даже у пациентов с малым очагом поражения и эффективности длительной курсовой нейропротективной терапии в целях предупреждения развития КН после инсульта.

Анализ показателей результатов нейропсихологических шкал у пациентов с такими дополнительными морфологическими изменениями вещества головного мозга, как постишемические кисты и диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз), показал достоверную статистически значимую межгрупповую разницу в динамике восстановления КФ в раннем и позднем восстановительных периодах (на фоне проводимой нейропротективной терапии соответственно у 40% пациентов с постишемическими кистами и 85% с лейкоареозом к концу периода наблюдения восстановились показатели когнитивных функций до нормы, у пациентов контрольной группы положительной динамики не отмечалось), что доказывает нейрорепаративную направленность терапии.

Наблюдения за пациентами с нормальными показателями по нейропсихологическим тестам в остром периоде ИИ (визит 0) показали, что КН развиваются после инсульта в течение года, носят флюктуирующий характер и без нейропротективной помощи имеют четкую тенденцию к прогрессированию, что подтвердили динамические межгрупповые различия (рисунок 15). В основной группе фактически не развивались ПИКН (отмечался небольшой регресс в нормальном КС на визитах 1 и 3, однако далее последовало восстановление когнитивных показателей), что говорит о риске возникновения КН у пациентов с

ИИ; в контрольной группе наблюдалась отрицательная динамика (прирост КН) у лиц с нормальными показателями КС на визите 0 (!).

Таким образом, при диагностике ПИКН с помощью шкалы МОСА: КН выявлены у 68% и 80% от общего числа лиц в острый период ИИ, наблюдавшихся в основной и контрольной группах соответственно. Регресс КН на фоне нейропротективной терапии наблюдался на протяжении года, более интенсивно – в ранний восстановительный период (через 6 месяцев наблюдения восстановление когнитивных функций определялось у 20% пациентов основной (достоверная межгрупповая разница в динамике на визите 2 $p=0,002$) по сравнению с пациентами контрольной группы, которые в 10% случаев имели достоверно значимые нормальные показатели в когнитивной сфере только к концу года (внутригрупповое сравнение в контрольной группе визитов 0– 4 $p=0,02$). Нейропротективная терапия препаратом Кортексин в течение года способствует стабилизации КС (на фоне применения препарата отсутствовала отрицательная динамика в когнитивной сфере), минимальному риску развития ПИКН в течение восстановительного периода (на визит 4 **вероятность развития ПИКН 0%** у пациентов, когнитивная сфера которых на визит 0 соответствовала норме). У пациентов, прошедших курс лечения только базовой терапией **вероятность развития ПИКН на визит 4 составила 75%** (среди пациентов без КН на визит 0) ($p=0,0003$).

Анализ показателей теста MMSE подтверждает, что у половины пациентов в остром периоде ИИ выявляются КН, которые на протяжении всего периода реабилитации имеют нестабильность, в лучшем случае закрепляются на уровне умеренных КН (рисунок 17– 19). Снижение внимания, истощаемость при выполнении теста отмечались в обеих группах у большинства пациентов, что говорит о функциональных нарушениях работы головного мозга в условиях ишемии. Сравнивая динамику степеней выраженности КН в группах (по шкале MMSE), можно отметить: на фоне нейропротективной терапии пациенты с выраженными КН (24 балла и менее) имеют в 50% случаев шанс на улучшение КФ (регресс КН), с умеренными КН – в 67% (регресс КН к концу года), пациенты

без КН на визите 0 к концу периода наблюдения в 90% случаев показывали хорошие результаты (28 баллов и выше).

Отмечалось интенсивное восстановление долговременной памяти на фоне нейропротективной терапии препаратом Кортексин. Изменения в когнитивном статусе при выполнении теста запоминания 10 слов носили волнообразный характер улучшение — ухудшение — улучшение с нарастанием позитивной динамики, которая в дальнейшем закреплялась и приобретала устойчивый характер. Учитывая, что процесс перехода информации из кратковременной памяти в долговременную сопровождается функциональными и структурными изменениями при поддержке ацетилхолинергической системой, можно предположить, что нейропротективная терапия препаратом Кортексин оказывает нейротрофическое, нейрометаболическое воздействие на клетки и медиаторы центральной нервной системы, а также влияние на зрительную память, что можно связать с улучшением связей коры лобно-теменных долей с подкорковыми структурами [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные расстройства возникают при поражении головного мозга различного генеза, в то же время наиболее яркие нарушения наблюдаются у больных с ишемическим инсультом в остром и отдаленном периодах, не позже года от момента развития сосудистой катастрофы. В нашем исследовании четкой зависимости выраженности КН от зоны локализации очага не выявилось, любая локализация (полушарная и/или подкорковая) дает нейропсихологическую симптоматику, что проявляется в нарушении речевых, двигательных, мнестических, интеллектуальных функций. Однако была выявлена четкая достоверная связь состояния определенных КФ (праксис, память, внимание, мышление, исполнительные функции) от расположения ишемического очага, показатели которых были выше у пациентов с левополушарным инсультом. Нейропротективная терапия оказала стимулирующее влияние на полушария головного мозга и, указанные ранее, показатели КФ стали достоверно выше у пациентов с правополушарным очагом ишемии по сравнению с пациентами, имеющих очаг ИИ в левом полушарии головного мозга. К тому же и у пациентов с подкорковой локализацией инсульта нейропротективная терапия способствовала положительной динамике восстановления КФ (отмечался значительный прирост показателей, отвечающих за мышление), по сравнению с контрольной группой. Сосудистая катастрофа сама по себе является фактором риска, снижает компенсаторные возможности головного мозга и способствует развитию когнитивной дисфункции. Именно поэтому КН проявляются и/или усиливаются в острый период инсульта, в большинстве случаев сохраняются на протяжении восстановительного периода, имея флюктуирующее течение, чаще всего прогрессируют с формированием стойкого когнитивного дефицита умеренной степени выраженности, что имеет отрицательное значение для дальнейшей реабилитации пациентов (снижает мотивацию к восстановлению) и ухудшает качество жизни. Несомненно, важной задачей является своевременное

выявление КН у лиц молодого и среднего возраста с последующей разработкой программы реабилитационных мероприятий для предупреждения развития и прогрессирования когнитивных расстройств, когда терапевтические мероприятия наиболее эффективны.

Исследование показало, что у 68–80% пациентов, перенесших инсульт, развиваются когнитивные нарушения, которые в большинстве случаев носят умеренный характер даже при отсутствии выраженных двигательных ограничений. Данные проведенного исследования, его результаты и анализ полученной достоверной информации позволили отнести к факторам риска ПИКН без длительной курсовой нейропротективной поддержки возраст, пол, правостороннюю локализацию ишемического инсульта и размер очага ишемии, а также состояние памяти в остром и раннем восстановительном периодах ИИ (первые 3 месяца).

В остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта отмечались жалобы на снижение памяти и внимания, умственной работоспособности, трудности усвоения новой информации. Период наблюдения характеризовался флюктуирующим течением когнитивных расстройств, однако на фоне нейропротективной терапии когнитивный статус имел четкую положительную динамику (восстановление показателей когнитивной сферы до нормы, стабилизация состояния когнитивных функций), в группе контроля прослеживалась тенденция к прогрессированию когнитивного дефицита. Данные исследования показали, что от состояния памяти в остром периоде ИИ зависят показатели КФ в целом (например, праксис, мышление), и с течением времени корреляция расширяет границы своей связи с другими показателями когнитивных функций (внимание, исполнительные функции).

Наиболее эффективным периодом коррекции ПИКН является ранний восстановительный период (первые 3 месяца после инсульта), когда, по данным исследования, произошел значительный прирост основных показателей КФ. Длительность и непрерывность лечебного процесса на фоне нейропротективной поддержки в течение последующих 9 месяцев привела к стабилизации состояния

КФ и препятствовала прогрессированию ПИКН по сравнению с контрольной группой за аналогичный период времени, что доказывает необходимость раннего и длительного курсового нейропротективного лечения.

В нашем исследовании длительная курсовая (4-кратная в течение года) нейропротективная терапия нейропептидным препаратом Кортексин подтвердила свою эффективность и безопасность у больных с ишемическим инсультом по апробированной схеме лечения: отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе и когнитивной сфере пациентов, улучшились показатели нейропсихологических тестов, уровня внимания и памяти, по сравнению с группой контроля. Раннее и своевременное назначение нейропротективной терапии в острый период ОНМК способствует быстрому регрессу неврологической симптоматики и стабилизации когнитивного статуса. В раннем и позднем восстановительных периодах отмечается улучшение когнитивных функций при условии постоянного и длительного (курсового) применения препарата, повышается реабилитационный потенциал пациентов. Нейропротекция отечественным препаратом нейропептидной группы оказывает значительный профилактический эффект постинсультных когнитивных нарушений.

Апробированная схема назначения препарата является приемлемой по фармакологической нагрузке (что особенно важно среди пациентов в возрастной категории старше 60 лет), способу введения (возможность применения в амбулаторных условиях), экономически оправданной для длительного курсового применения (эффективность 10 мг кортексина в сутки доказана и не требует увеличения дозы для достижения выраженных нейропротективных свойств).

Таким образом, подтверждая мнение многих исследователей, препарат эффективен как для первичной нейропротекции (прерывает каскад глутамат-кальциевой реакции), так и для вторичной (уменьшает последствия ишемии) [59, 84]. Эффективность препарата при восстановлении двигательных и когнитивных функций обосновывается улучшением микроциркуляции, межнейронной и межполушарной передачи, ускорением обмена и восполнением дефицита

нейромедиаторов [81, 85]. Не было выявлено непереносимости препарата, побочных эффектов со стороны органов и систем и нежелательных явлений, отказа пациентов от повторного курса проведения терапии и жалоб.

Наиболее информативной комплексной шкалой диагностики КН показал себя МОСА–тест в силу его чувствительности к легким и умеренным когнитивным нарушениям. Данную методику можно рекомендовать для мониторингования состояния когнитивных функций в повседневной практике врачей неврологических отделений и сосудистых центров с целью раннего выявления КН.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что когнитивные нарушения определяются у 68– 80% пациентов в остром периоде ишемического инсульта, которые без адекватной нейропротективной терапии прогрессируют в течение последующих 6 месяцев ($p=0,03$). Доказано, что нейропротективная терапия замедляет дальнейшее развитие когнитивных расстройств в первые 3 месяца реабилитационного периода ($p=0,004$).

2. Нейропротективная терапия препаратом Кортексин позволяет уменьшить влияние возраста на развитие когнитивных нарушений в течение года после перенесенного ИИ (регресс КН в возрасте 51–60 лет отмечался с визита 1, $p=0,002$, у пациентов от 61 года и старше –с визита 2, $p=0,03$), локализации очага ишемии и его размера (восстановление КФ происходит более эффективно у пациентов с правополушарной ($p=0,03$) и подкорковой локализацией ($p=0,008$), с малым (с визита 2, $p=0,04$) и средним (с визита 1, $p=0,006$) размерами очагов ишемии), а также способствует улучшению показателей отсроченного воспроизведения группы слов ($p=0,02$) на протяжении всего периода наблюдения.

3. Наиболее информативной комплексной шкалой ранней диагностики когнитивных нарушений является МОСА – тест, который целесообразно применять в остром и в последующем в восстановительном периодах ишемического инсульта.

4. Пролонгированная нейропротективная терапия препаратом Кортексин способствует предупреждению отрицательной динамики и коррекции ПИКН в течение года ($p_1=0,005$, $p_2=0,0005$, $p_3=0,0002$, $p_4=0,00003$, МОСА – тест), позволяет уменьшить выраженность очаговой неврологической симптоматики за более короткое время (в первые 3 месяца) у пациентов с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом ($p=0,002$).

5. Доказана высокая эффективность и безопасность коррекции постинсультных когнитивных нарушений отечественным нейропептидным препаратом Кортексин. Апробирована схема четырехкратного в течение года применения препарата у больных с ишемическим инсультом в дозе 10 мг внутримышечно, один раз в сутки №10 с повторным курсом через 3, 6, 9 месяцев.

Рекомендации по внедрению

1) Ведение и лечение больных с ПИКН требует комплексного подхода. Необходимо своевременно выявлять и корректировать когнитивные нарушения, проводить разъяснительную работу с пациентами, обучать их правильному отношению к проблеме ПИКН и проводимому лечению.

2) Нейропротективную терапию препаратом кортексин целесообразно осуществлять на этапе оказания первой медицинской помощи в стационаре (первичная и вторичная нейропротекция) и продолжать в условиях поликлинической службы;

3) Нейропсихологическое обследование пациентов с ОНМК необходимо проводить в течение острого и во время реабилитационного периодов (периоды стационарного и амбулаторного наблюдения) врачам-специалистам с целью мониторинга состояния когнитивных функций (ранней диагностики ПИКН и контроля эффективности проводимой терапии).

4) МОСА-тест можно рекомендовать для применения в повседневной практике врачей неврологических отделений и сосудистых центров с целью раннего выявления когнитивных расстройств и контроля эффективности терапии последующих постинсультных когнитивных нарушений.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

БЛД – батарея лобной дисфункции

ВМФ– высшие мозговые функции

ИИ – ишемический инсульт

КД– когнитивный дефицит / когнитивные дисфункции

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

КР – когнитивные расстройства

КС – когнитивный статус

ЛКН– легкие когнитивные нарушения

ЛСК– линейная скорость кровотока

ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения

ПИКН – постинсультные когнитивные нарушения

СИБ – суммарный ишемический балл

СД– сосудистая деменция

СКБ – суммарный когнитивный балл

СКН– сосудистые когнитивные нарушения

СКР– сосудистые когнитивные расстройства

ТКДГ– транскраниальная доплерография

УКН– умеренные когнитивные нарушения

УЗДГ БЦА–ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

ФР – факторы риска

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination)

МОСА – монреальская шкала оценки когнитивных функций

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актовегин [Электронный ресурс] // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М., 2010. С.Б-225. URL: www.webvidal.ru/201/drug/LP_23354htm
2. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе / З.С. Баркаган // Консилиум. – 2000. – №6. – С. 61–65.
3. Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – №1. – С. 65–71.
4. Батышева Т.Т. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения и нейропротекция. Новое в диагностике. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Т.Т. Батышева, П.С. Билецкий, А.Н. Бойко [и др.] / Сборник научных статей под редакцией Скоромца А.А., Дьяконова М.М. – СПб.: Наука, 2007. – С.98–114.
5. Батышева Т.Т. Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихологии ЦАО Москвы / Т.Т. Батышева, Е.В. Костенко, К.А. Зайцев, А.Н. Бойко // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – №11(350). – С. 784–788.
6. Беленичев И.Ф. Современные подходы к терапии острого нарушения мозгового кровообращения, основные стратегии нейропротекции [Электронный ресурс] / И.Ф. Беленичев, Н.В. Бухтиярова, Д.А. Середа // Газета «Новости медицины и фармации». – 2008. – №5(237) URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4629>.
7. Боголепова А.Н. Критерии диагностики и прогноза ишемического инсульта (клинико-нейропсихологическое исследование) : дисс. докт. мед. наук : 14.00.13 / Анна Николаевна Боголепова – Москва, 2003. –289 с.

8. Боголепова А.Н. Солкосерил в терапии цереброваскулярной патологии (обзор литературы) [Электронный ресурс] / А.Н. Боголепова // Инсульт.– 2007. – №20. – С. 66–71. URL: www.mif-ua.com/archive/article/16487
9. Беляева Н.А. Комплексное лечение острого периода ишемического инсульта с применением нейропептидов / Н.А. Беляева, А.А. Потапова // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Сборник научных статей под редакцией А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова – СПб.: Наука, 2007. – С. 31–41.
10. Белоусов Ю.Б. Особенности применения лекарства в гериатрической практике / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова // Фарматека. – 2008. – №8. – С. 13–19.
11. Бронников В.А. Практика применения кортексина в нейрореабилитации: реальная возможность и перспективы / В.А.Бронников, С.В. Щенникова // Terra Medica Nova.– 2007. – №5. – С. 40–44.
12. Вахнина Н.В. Постинсультные когнитивные нарушения / Н.В.Вахнина, Л.Ю. Никитина, В.А. Парфенов, Н.Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Инсульт. Приложение к журналу.– 2008. – Вып. 22. – С. 16–21.
13. Васильченко Н.О. Неврологические исходы у пациентов, перенесших реконструктивные операции на сонных артериях, выполненных в остром периоде ишемического инсульта: дисс. канд. мед. наук : 14.01.11 / Наталья Олеговна Васильченко. – Санкт-Петербург, 2012 г. – 149 с.
14. Вербицкая С.В. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции / С.В. Вербицкая, В.А. Парфенов // Неврологический журнал. – 2008. – Т. 13. – №.4. – С. 45–47.
15. Верзакова И.В. Компьютерная томография в оценке клинического течения ишемического инсульта [Электронный ресурс] / И.В. Верзакова, Э.И. Сайфуллина, Р.Г. Давлетов. URL.: lab.xmedtest.net/?q=node/4921.
16. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии [Электронный ресурс] / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская URL:

<http://lekmed.ru/info/arhivy/patologiya-golovnogo-mozga-pri-ateroskleroze-i-arterialnoy-gipertonii-23.html>.

17. Виберс Давид О. Инсульт : клин. рук. / Давид О. Виберс, Валерий Фейгин, Роберт Д. Браун ; Пер. с англ. и ред. В. Л. Фейгина. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : Бином ; Спб. : Диалект, 2005 (ГУП ИПК Ульян. Дом печати). - 607 с.

18. Видаль – специалист: Справочник. Сер. Неврология и психиатрия. М., 2005.– 672 с.

19. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б.С. Виленский – 2-е изд., доп.– СПб.: ФОЛИАНТ, 2002.– 397 с.

20. Виленский Б.С. Препараты нейротрофического действия в лечении инсульта. Качество жизни / Б.С. Виленский // Медицина. Болезни сердечно-сосудистой системы.– 2003. – №2. – С. 53–56.

21. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б. [и др.]. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение) / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Я.Б. Федорова, Я.Б. Калын [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.– 2013.– №113(3).– С. 45-53. Doi: 10.1007/s11055-014-9963-9.

22. Гранстрем О. К. Последние новости о Кортексине (нейропротекция на молекулярном уровне) / О. К. Гранстрем, Е. Г. Сорокина, Т. П. Сторожевых, Г. В. Штучная [и др.] // Terra Medica Nova (Психоневрология).– 2008. – №5. – С. 1–4.

23. Григорьева В. Н. Когнитивная нейрореабилитация больных с очаговыми поражениями головного мозга. Учебное пособие / В. Н. Григорьева, М. С. Ковязина, А. Ш. Тхостов // М.: УМК «Психология»; Московский психолого-социальный институт, 2006. – 256 с.

24. Гусев Е.И. Карта обследования и лечения больных с ишемическим инсультом / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова— М., 1990. — 44 с.

25. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С. Неврология и нейрохирургия / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, Г.С. Бурд. – М: Медицина, 2000.– 656с.

26. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова.– М.: Медицина, 2001. – 327 с.
27. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Журн неврол и психиатр (Приложение «Инсульт»).– 2003.– №9.– С. 3–5.
28. Гусев Е.И. Проблемы инсульта в Российской Федерации: время активных действий / Е.И Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журн неврол и психиатр. – 2007. –№107(8). – С.4–10.
29. Гусев Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова – М.: МЕДпресс – информ. – 2013. – 160 с.
30. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. [и др.]. Церебральный инсульт [Электронный ресурс] / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов [и др.] // Consilium Medicum. – 2014. – №12. – С. 13-17. URL: http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2014/tserebralnyy_insult/.
31. Гудкова В.В. Многофактерность формирования когнитивных нарушений у пациентов в постинсультном периоде / В.В. Гудкова, Т.В. Шанина, Т.Т. Киспаева, Н.П. Черных // Современный журнал поликлинического врача iDOCTOR. Неврология. – 2012. – №9. – С. 1–3.
32. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И.В. Дамулин. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. – 85 с.
33. Дамулин И.В. Постинсультная деменция: некоторые диагностические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2005. – № 7(1). – С. 28–32.
34. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Труд.пациент. –2006. – №7. – С. 34–37.
35. Дамулин И.В. Влияние церебролизина на умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза / И.В. Дамулин, Н.Н. Коберская, Э.А. Мхитарян [Электронный ресурс] // Журнал

неврологии и психиатрии. – 2007. – № 2. URL: <http://www.health-ua.org/archives/neuro/36.html>.

36. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии / И.В. Дамулин // Медицинский совет. Психоневрология. – 2012. – №4. – С. 4–11.

37. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта / И.В. Дамулин, Е.В. Екушева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014.–№3.– С. 69–74.

38. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при поражении мелких церебральных сосудов [Электронный ресурс] / И.В. Дамулин // Consilium Medicum. – 2014.– №9.– С. 10-16.
URL: http://www.conmed.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-092014/kognitivnye_narusheniya_pri_porazhenii_melkikh_tserebralnykh_sosudo/

39. Дамулин И.В. Корковые связи, синдром «разобщения» и высшие мозговые функции / И.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.–2015.–№11.– С.107-111.

40. Дмитриенко Д.В. Церебропротекция нейропептидами острейшего периода ишемического инсульта. / Д.В. Дмитриенко, С.А. Шетекаури //Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей под редакцией А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова – СПб.: Наука, 2007. – С. 42–46.

41. Дьяконов М.М. К вопросу о нейропротективном действии пептидных препаратов / М.М. Дьяконов, П.Д. Шабанов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – №1(33). – С. 255-258.

42. Екушева Е.В., Дамулин И.В. Реабилитация после инсульта: значение процессов нейропластичности и сенсомоторной интеграции / Е.В. Екушева, И.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013.– №113(12–2).–С. 35–41.

43. Ефимов В.С. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза / В.С. Ефимов, А.К. Цакалов // Лаб. мед. – 1999. – №2. – С. 44–48.
44. Захаров В.В. Инсульт и когнитивные нарушения / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина [Электронный ресурс] URL: <http://medi.ru/doc/a792721.htm>.
45. Захаров В.В. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Рус мед журн. – 2004. – №10. – С. 573–576.
46. Захаров В.В. Диагностика сосудистых когнитивных нарушений / В.В. Захаров, А.Ю. Ковтун – М., 2011. – С.16.
47. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В.В. Захаров // Consillium medicum. – 2011. – №13(2). – С. 98–106.
48. Захаров В.В. Недементные когнитивные нарушения / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Медицинский совет. Психоневрология. – 2012. – №4. – С. 23–28.
49. Захаров В.В. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Нервные болезни. Атмосфера. – 2013. – №3. – С. 16–21.
50. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Дифференциальный диагноз и лечение когнитивных нарушений [Электронный ресурс] / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина // Рус. мед. журн. – раздел: неврология – 2013.– №10. URL: http://www.rmj.ru/numbers_628.htm
51. Захаров В.В. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта [Электронный ресурс] / В.В. Захаров // Эффективная фармакотерапия. Неврология.– 2014.– №4(42). URL: http://umedp.ru/articles/glutamatergicheskaya_terapiya_v_vosstanovitelnom_periode_posle_ishemicheskogo_insulta.html
52. Зозуля И.С., Мартыненко В.Ю., Майструк О.А. Нейропротекторы, ноотропы, нейрометалоболиты в интенсивной терапии поражений нервной

ситстемы. [Электронный ресурс] / И.С. Зозуля, В.Ю. Мартыненко, О.А. Майструк Киев: Интермед, 2005. – 132с. URL: https://docviewer.yandex.ru/?url=yaserp%3A%2F%2Fbelmapo.by%2Fdownloads%2Fn eurology%2F2011%2Fplastic_of_brain.doc&name=plastic_of_brain.doc&c=56081897 e472.

53. Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ эффективности кортексина у больных с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде в условиях специализированных сосудистых центров / С.К. Зырянов, Л.В. Стаховская, Г.Н. Гильдеева, К.С. Мешкова // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2012. – № 3 (39). – С. 69–74.

54. Кочетов А.Г. [и др.] Методы статистической обработки медицинских данных. [Электронный ресурс]: учебное пособие по статистике / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко, И.В. Жиров, С.Н. Наконечников, С.Н. Терещенко–М.: РКНПК, 2012–42 с. URL: http://medstatistic.ru/articles_guides.html

55. Киспаева Т.Т. Ранние критерии диагностики когнитивной дисфункции у больных с первым церебральным инсультом / Т.Т. Киспаева, В.И. Скворцова // Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Инсульт: приложение к журналу. – 2008. – Вып. 23. – С.7–9.

56. Киспаева Т.Т. Принципы и методы когнитивной реабилитации больных в остром периоде церебрального инсульта / Т.Т. Киспаева, Г. Е. Иванова, О.В. Волченкова, О.М. Самсыгина // Научно-практический журнал «Лечебная физкультура и спортивная медицина». – 2009. – № 7 (67). – С. 48–57.

57. Киспаева Т.Т. К вопросу о когнитивной реабилитации пациентов, перенесших острый церебральный инсульт / Т.Т. Киспаева // Лечащий врач. – 2010. – №9. – С. 42–46.

58. Климов Л.В. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта / Л.В. Климов, В.А. Парфенов // Неврол журн. –2006. – №11(прил. 1). – С. 53–6.

59. Кобанцев Ю.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилом / Ю.А. Кобанцев // Неврол. вест. (Казань). – 2001. – № 33(6). – С. 59–60.
60. Ковальчук В.В. Функциональное состояние пациентов после инсульта: возможности современных подходов к терапии / В.В. Ковальчук, Т.В. Лалаян, Д.Г. Смолко // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. –2013. –Т. 15. – № 2. – С. 8–13.
61. Ковальчук В.В. Особенности реабилитации пациентов после инсульта. Сборник статей «Актуальные вопросы терапии цереброваскулярной патологии» / В.В. Ковальчук – М.: Медиа Сфера, 2013. – С. 65–72.
62. Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова, СПб.: Наука, 2006. – 224 с.
63. Кортексин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2010. – С.Б–712.
64. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Зайцев К.А. [и др.]. Опыт применения антиоксидантной терапии (Мексиприм) при лечении больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта полушарной локализации / Е.В. Костенко, Л.В. Петрова, К.А. Зайцев, Т.Т. Батышева, А.Н. Бойко // РМЖ. 2010. № 26. С. 1619–1624.
65. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляционная патология// В кн.: Дизрегуляционная патология / Под ред. Г.Н. Крыжановского.-М.: Медицина, 2002.- С.18-78.
66. Кули Д.А. Сердечно – сосудистые заболевания; устранение факторов риска и другие профилактические мероприятия / Д.А. Кули // Междунар. мед. ж. – 1999. – №1. – С. 15–19.
67. Куренкова Н.А. Эффективность кортексина при ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом / Н.А. Куренкова, М.С. Филатова, Д.В. Попов [и др.] // РМЖ. Неврология, психиатрия. – 2014. – №10. – С.748–750.
68. Левин О.С. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции / О.С. Левин, И.В. Дамулин // Достижения в

нейрогериатрии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. –М.: Изд-во ММА, 1995. – С. 189–231.

69. Левин О.С. Когнитивные расстройства. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты / О.С. Левин, Л.В. Голубева // *Consilium medicum*. – 2006. – №2. – С. 106–110.

70. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы / О.С. Левин // *Cosilium medicum*. – 2009. – Т. 11. – № 2. – С. 55–61.

71. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.

72. Левин О.С. Постинсультные когнитивные нарушения / О.С. Левин, Н.И. Усольцева, Н.А. Юнищенко // *Трудн. пациент*. – 2007. – №8. – С. 29–36.

73. Левин О.С. Патология белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии: диагностические и терапевтические аспекты [Электронный ресурс] // *Трудный пациент*, 2011. URL: <http://t-pacient.ru/articles/6716/>.

74. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций / В.Ю. Лобзин // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 2015. – Т.115. – №11. – С.72-79.

75. Локшина А.Б. Недементные когнитивные расстройства в пожилом возрасте: современные подходы к диагностике и лечению / А.Б. Локшина // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. – 2013. – Т. 15. – №2. – С. 34–40.

76. Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / А. Р. Лурия // М.: Изд-во МГУ, 1969. – 504 с.

77. Максимишин С.В. Кортексин и Глиатилин — оптимизация терапии ишемического инсульта / С.В. Максимишин, В.А. Королук, В.В. Семченко, Ю. В. Затворницкая // *Terra Medica Nova (Неврология)*. – 2006. – № 3. – С. 1–5.

78. Маркин С.П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике. Методическое пособие / С.П. Маркин // Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко. – 42 с.

79. Мартынов А.И. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией / А.И. Мартынов, В.И. Шмырев, О.Д. Остроумова [и др.] // Клини. мед.–2000.–№6.–С. 11–5.
80. Мартынов М.Ю. Цитопротективная и нейротрофическая терапия при церебральном инсульте / М.Ю. Мартынов, А.Н. Ясаманова, И.А. Щукин [и др.] // Клиницист. – 2013. – №1. – С. 3–9.
81. Минеев В.Н. Кортиксин как отражение тенденции современной медицины к междисциплинарному подходу к совместному лечению / В.Н. Минеев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2009. – №1. – С. 70–73.
82. Мищенко Т.С. Клинические шкалы и психологические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга [Электронный ресурс] / Т.С. Мищенко, Л.Ф. Шестопалова, М.А. Трещинская // Газета «Новости медицины и фармации» Неврология и психиатрия.–2009.–277.–С. 62–74. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8234>
83. Мухин Н.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно – сосудистой системы / Н.А. Мухин, С.В. Моисеев, В.В. Фомин // Клиническая медицина. – 2001. – №6. – С. 7–13.
84. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения // Сборник научных статей под редакцией А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова.– СПб.: Наука, 2007. – 200 с.
85. Новикова Л.Б. Лечение церебрального инсульта с применением нейропротекции на догоспитальном этапе / Л.Б. Новикова, Э.И. Сайфуллина, Г.Г. Валитова // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2008. – №2.– Т.22. – С. 51– 56.
86. Нургужаев Е.С. Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести / Е.С. Нургужаев, Д.А. Митрохин, А.Ш. Избасарова [и др.] // Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. – 2009(7). – Т. 109. – С. 66–69.

87. Одинак М.М. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход / М.М. Одинак, Н.А. Вознюк, С.Н. Янишевский – С-Петербург, ВМедА, 2002.–75 с.

88. Одинак М.М. Роль экзогенного холина в защите и восстановлении мозгового вещества при инсульте / М.М. Одинак, И.А. Вознюк // Качество жизни. Медицина. – 2007. – №4 (21). – С. 2–8.

89. Одинак М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. [и др.]. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, М.А. Пирадов, С.А. Румянцева, А.Н. Кузнецов, С.Н. Янишевский, С.Ю. Голохвастов, Н.В. Цыган // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. –2010. – Т.4. –№1. – С.20–28.

90. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Огороков, – М.: Мед. лит., 2003. – 464 с.

91. Ольбинская Л.И. Хроническая сердечная недостаточность / Л.И. Ольбинская, Ж.М. Сизова – М.: Реафарм. –2001. –344 с.

92. Остроумова О.Д. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных с гипертонической болезнью / О.Д. Остроумова, Н.Ю. Галева, Е.И. Первичко // Медицинский алфавит. Больница – все для ЛПУ. – 2012. – №4. – С. 22–26.

93. Парфенов В.А. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином / В.А. Парфенов, Н.В. Вахнина, Л.Ю. Никитина // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11. – №8. – С. 49–52.

94. Парфенов В.А. Доинсультные когнитивные нарушения / В.А. Парфенов, Л.Ю. Никитина // В кн. «IX Всероссийский съезд неврологов. Тезисы докладов». Ярославль. –2006. – С. 440.

95. Парфенов В.А. Причины и диагностика постинсультных когнитивных нарушений. Применение Омарона [Электронный ресурс] / В.А. Парфенов // Русский медицинский журнал.– 2010.– №16.– Т.18.

URL:<http://www.farmanotes.ru/lechenie-postinsultnyx-kognitivnyx-narushenij-primenenie-omaronu>.

96. Парфенов В.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение / В.А. Парфенов, Ю.А. Старчина // Неврол., нейропсихиатр., психосомат. – 2011. – № 1. – С. 27–34.
97. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Корягина Т.Д. [и др.]. Когнитивные нарушения после инсульта: происхождение, выявление, лечение / М.М. Петрова, С.В. Прокопенко, Т.Д. Корягина, Т.В. Дядюк, М.В. Родикова // Consilium Medicum–2014.– №5.– Т.16.– С. 100-104. URL: http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-05-2014/kognitivnye_narusheniya_posle_insulta_proiskhozhdenie_vyyavlenie_lechenie/
98. Пизова Н.В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение / Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. ИМА ПРЕСС. – 2012. – №4. – С. 1–5.
99. Понятие корреляционной связи– Студопедия [Электронный ресурс] URL: http://studopedia.ru/17_39598_ponyatie-korrelyatsionnoy-svyazi.html
100. Преображенская И.С. Сосудистые когнитивные расстройства: клинические проявления, диагностика, лечение / И.С. Преображенская, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2007. – Т.12. – №5. – С. 45–50.
101. Путилина М.В. Концепция патогенетического воздействия на процессы нейропластичности и нейротрофичности у пациентов пожилого возраста с нарушениями мозгового кровообращения: возможности нейропротективных препаратов / Путилина М.В. , Е.Н. Донгак, М.А. Солдатов // Consilium medicum. – 2009. – Т.11. – №9. – С. 6–12.
102. Румянцева С.А. Нейропротекция при сосудистых заболеваниях мозга / С.А. Румянцева, Е.В. Силина – М., 2008. – С. 20.
103. Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия ишемических поражений головного мозга / С.А. Румянцева, А.И. Федин, О.Н. Сохова // Журн неврол и психиатр. Инсульт. – 2011. – Вып. 2 (№4). – С. 28–31.

104. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике [Электронный ресурс] Обнинск: ГУ РМНЦ РАМН URL: http://medstatistic.ru/articles_guides.html
105. Семченко В.В. [и др.]. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты) / В.В. Семченко, С.С. Степанов, Н.Н. Боголепов // Омск: Омская областная типография, 2008. – 408 с.
106. Сидоренко Г.И. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно – сосудистых заболеваний / Г.И. Сидоренко, А.Г. Мойсеенок, М.Г. Колядко [и др.] // Кардиология. – 2001. – №1. – С. 6–11.
107. Симоненко В.Б. Превентивная кардионеврология [Электронный ресурс] / В.Б. Симоненко // Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». – М., 2008. – С. 30–34. URL: angology.com.ua/article/225.html
108. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта / В.И. Скворцова // Качество жизни. – 2004. – Т.4. – №2. – С. 10–12.
109. Скворцова В.И. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Я.Р. Нарциссов [и др.] // Журн неврол и психиат. Инсульт (Приложение к журналу). – 2006. – Вып. 18. – №106. – С. 47–54.
110. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсульта в РФ / В.И. Скворцова // Журнал неврол и психиат (Спецвыпуск «Цереброваскулярная патология и инсульт»). – 2007. – С. 25–27.
111. Скворцова В.И. Развитие нейропротективных стратегий в лечении острого периода ишемического инсульта / В.И. Скворцова // РЛС. Доктор. Неврология и психиатрия. – 2008. – № 11. – С. 528–530.
112. Скворцова В.И. Развитие нейропротективных стратегий в лечении острого ишемического инсульта / В.И. Скворцова, К.С. Мешкова // Регистр лекарственных средств России (неврология и психиатрия). Научно-информационные материалы. – 2008. – №11. – С. 528–530.

113. Скороходов А. П. Кортексин в консервативном лечении геморрагического инсульта / А.П. Скороходов, В.В. Белинская // Материалы Юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы восстановительной медицины в клинике и санаторнокурортных учреждениях». Воронеж, 2002. – С. 96–98.

114. Скороходов А. П. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилем / А.П. Скороходов, Ю.А. Кобанцев // Неотложные состояния в неврологии. Тр. Всероссийского совещания неврологов России. Орел–М., 2002. – С. 312–316.

115. Скороходов А. П. Кортексин в лечении ишемического и геморрагического инсультов / А.П. Скороходов, В.В. Белинская, Ю.А. Кобанцев [и др.] // «Кортексин». Приложение к журналу «TERRA MEDICA nova». – 2004. – № 1. – С. 10–12.

116. Скороходов А.П. Опыт нейропротекции при терапии ишемического и геморрагического инсультов / А.П. Скороходов, В.В. Белинская, Е.А. Колесникова [и др.] // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей под редакцией А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова – СПб.: Наука, 2007. – С.17–30.

117. Скороходов А.П. Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте / А.П. Скороходов, А.А. Дудина, Е.А. Колесникова // Consilium medicum (Неврология / Ревматология). – 2014. – Том 16. – №2. – С. 30–34.

118. Скоромец А.А. И.П. Павлов, мозг и...кортексин / А.А. Скоромец, М.М. Дьяконов // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2004. – №2(12). – С. 29–30.

119. Скоромец А.А. [и др.]. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец, Л.В. Стаховская, А.А. Белкин [и др.] // Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: 2007. – С. 7–16.

120. Скоромец А.А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец, Л.В. Стаховская, А.А. Белкин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – № 22. – С. 32–38.

121. Смирнова И.М. Влияние нейропротекции на регресс цереброваскулярной недостаточности и когнитивной дисфункции в терапии ишемического инсульта / И.М. Смирнова, А.Н. Кадочникова, А.Н. Нехорошева // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей под редакцией А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова– СПб.: Наука, 2007. – С. 132–142.

122. Сорокоумов В.А. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Представления о патогенезе и повседневная практика / В.А. Сорокоумов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2001. – №2. – С. 21–25.

123. Сосина В.Б. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом II типа / В.Б. Сосина, В.В. Захаров, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2010. – Т.15. – №4. – С. 25–30.

124. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией / Ю.А. Старчина [и др.] // Журн неврол и психиатр. – 2008. – №4. – С. 4–19.

125. Старчина Ю.А. Антигипертензивная терапия в профилактике инсульта и когнитивных нарушений / Ю.А. Старчина // Медицинский совет. Психоневрология. – 2012. – №4. – С. 37–42.

126. Стаховская Л.В. Доказательная база низкодозированной нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения: результаты мультицентрового исследования / Л.В. Стаховская, М.М. Дьяконов, О.С. Кетлинская, Ю.Б. Степанчук, Н. А. Шамалов // МЕДЛАЙН-ЭКСПРЕСС. – 2012. – №2 (210). – С. 43–48.

127. Стаховская Л.В. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде

ишемического инсульта / Л.В. Стаховская, К.С. Мешкова, М.Н. Дадашева [и др.] // Вестник Российской Военно- медицинской академии. – 2012. – №1(37). – С. 238–244.

128. Суслина З.А., Федотова Т.Н., Масксимова М.Ю. [и др.]. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте / З.А. Суслина, Т.Н. Федотова, М.Ю. Масксимова [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. – 2000. – №100 (190). – С. 34–38.

129. Суслина З.А. [и др.]. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин // М: МЕДпресс-информ, 2009. – 359 с.

130. Суслина З.А., Бокерия Л.А., Пирадов М.А. [и др.]. Нейропротекция в кардиохирургии / З.А. Суслина, Л.А. Бокерия, М.А. Пирадов [и др.]. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. –2009. – Т.3. – №1. – С. 4–8.

131. Сычева М.А. [и др.] Фармакоэкономическая оценка использования нейропептидов в интенсивной терапии острой церебральной недостаточности / М.А. Сычева, В.С. Астраков, Н.Е. Иванова [и др.] // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей под редакцией А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова– СПб.: Наука, 2007. – С. 89–97.

132. Танашан М.М. [и др.] Терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях: новые факты / М.М. Танашан, Д.Ю. Барханов, Н.А. Глотова [и др.] // Неотложные состояния в неврологии: Труды II Национального конгресса / под. ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: 2011. – С. 131–135.

133. Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. Руководство для врачей / Тул Дж.Ф. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 590 с.

134. Федин А.И. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения / А.И. Федин, С.А. Румянцева // М., 2002. – С. 6–30.

135. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р., Евсеев В.Н. Антиоксидантная и энергопротективная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие / А.И. Федин, С.А. Румянцева, О.Р. Кузнецов, В.Н. Евсеев // М., 2004. – 48 с.
136. Федин А.И. Принципы антигипоксической терапии у больных с инсультом. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Рук-во для врачей / А.И. Федин, С.А. Румянцева // М.: Медицинская книга, 2004; 160–250 с.
137. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.Ю. [и др.]. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование) / А.И. Федин, С.А. Румянцева, М.Ю. Пирадов [и др.]. // Врач. – 2006. – №13. – С. 52–58.
138. Федин А.И. Нерешенные вопросы профилактики и лечения инсульта / А.И. Федин // Медицинский форум. II Национальный конгресс «Кардионеврологии». – 2013. – №1. – С. 62–65.
139. Хомская Е. Д. Нейропсихология: 4-е издание / Е. Д. Хомская – СПб.: «Питер», 2005. – 496 с.
140. Чефранова Ж.Ю. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом / Ж.Ю. Чефранова, Т.А. Макотрова, В.А. Удачин, Е.В. Колединцева // Журн. неврол. и психиат. – 2012. – №112(4). – С. 49–52.
141. Церебролизин // Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2010. – С.Б–1396.
142. Шабанов П.Д. Доказательность нейропротективных эффектов полипептидных препаратов: нерешенные вопросы / П.Д. Шабанов // Нервные болезни. – 2011. – №1(4). – С. 17–20.
143. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов / П.Д. Шабанов // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т.8. – №4. – С. 3–24.

144. Шавловская О.А. Когнитивные нарушения в практике невролога и врача общей практики [Электронный ресурс] / О.А. Шавловская // Газета невролога. –2014. –№ 4.–С. 1

URL: http://www.con-med.ru/magazines/gazeta_nevrologa/gazeta_nevrologa-04-2014/kognitivnye_narusheniya_v_praktike_nevrologa_i_vracha_obshchey_praktiki/

145. Шахпаронова Н.В. Нейропротективная терапия в реабилитации больных с постинсультными когнитивными нарушениями и в профилактике деменции при хронических сосудистых заболеваниях мозга / Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков // Атмосфера. Нервные болезни. –2011. – №1. – С. 23–26.

146. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз / В.М. Шмелева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №4. – С. 26–29.

147. Яхно Н.Н. Изменения центральной нервной системы при старении. Нейродегенеративные болезни и старение / Н.Н. Яхно, А.Ю. Лавров // Рук-во для врачей. Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. М., 2001; 242–61.

148. Яхно Н.Н. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клинико-компьютер-но-томографические сопоставления / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин, Л.Г. Бибиков // Клин. Геронтол. –1995. –№1. – С. 32–6.

149. Яхно Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // Неврол. журн. – 2001. –№ 6(3). – С.10–9.

150. Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Невролог. журн. – 2006. – №11(прил. 1). – С. 4—12.

151. Яхно Н. Н. [и др.] Ноопепт в лечении дисциркуляторной энцефалопатии с умеренными когнитивными нарушениями [Электронный ресурс] / Н. Н. Яхно, И.В. Дамулин [и др.] // Лечащий врач. – 2009. – №5. URL: <http://www.lvrach.ru/2009/05/9228688/>

152. Яхно Н.Н. [и др.]. Деменция. Руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина [и др.] // М.: МЕДпресс-информ. –2010. –272 с.

153. Яхно Н.Н. [и др.]. Деменция: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, А.Б. Локшина, Н.Н. Коберская [и др.] // М.: МЕДпресс-информ, 2010.–133 с.

154. Adams H. Jr. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial / H. Jr. Adams, B.H. Bendixen, L. J. Kappelle [et all.] //Stroke. –1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
155. Ballard C. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age / C. Ballard, E. Rowan, S. Stephens [et all.] //Stroke. – 2003. – Vol. 34. –P. 2440–4.
156. Barba R. Poststroke dementia: clinical features and risk factors / R. Barba, S. Martinez-Espinosa, E. Rodriguez- Garcia [et all.] // Stroke. – 2000. – Vol.31. – P. 1494-1501.
157. Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease / DS. Bassett, ET. Bullmore // Curr Opinion Neurol.–2009.– Vol. 22– P. 340-347.
158. Bertrand A. Micro-MRI study of cerebral aging: ex vivo detection of hippocampal subfield reorganization, microhemorrhages and amyloid plaques in mouse lemur primates / A. Bertrand, A. Pasquier, A. Petiet [et all.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(2). – e56593.
159. Beck A. T. An Inventory for Measuring Depression / A. T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // Archives of General Psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – P. 561– 571.
160. Cacciatore F., Abete P., Ferrara N. [et all.] The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population / F. Cacciatore, P. Abete, N. Ferrara [et all.] // J. of Hypertension 2002. — Vol. 15. — P. 0135—0142.
161. Dallongeville J, Marecaux N, Fruchart JC and Amouyel P. Cigarette smoking is associated with unhealthy patterns of nutrient intake: a meta-analysis / J. Dallongeville, N. Marecaux, JC. Fruchart and P. Amouyel // J Nutr 1998— Vol. 128.–P. 1450–1457.
162. Dancause N. Vicarious function of remote cortex following stroke: recent evidence from human and animal studies / N. Dancause // Neuroscientist.–2006.–Vol. 12(6).–P. 489–99. URL: <http://dx.doi.org/10.1177/1073858406292782.17>

163. de Jong SC, Stehouwer CD, van den BM, Geurts TW, Bouter L M and Rauwerda J.A. Normohomocysteinaemia and vitamintreated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. A prospective cohort study / SC de Jong, CD Stehouwer, BM van den, TW Geurts, LM Bouter and J.A. Rauwerda // *J Intern Med.*–1999.– Vol. 246.–P. 87–96.

164. Desmond D.W., Tatemichi T.K., Figueroa M. et al. Disorientation following stroke: frequency, course and clinical correlated / D.W. Desmond, T.K. Tatemichi, M. Figueroa et al. // *J Neurol.* – 1994. – Vol. 241. – P. 585–591.

165. Dijkhuizen RM, Van der Marel K, Otte WM et al. Functional MRI and diffusion tensor imaging of brain reorganization after experimental stroke / RM. Dijkhuizen, K. Van der Marel, WM. Otte et al. // *Transl Stroke Res.*–2012.–Vol. 3 (1).– P. 36–43. URL: http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2014/tserebralnyy_insult/

166. Ding L., Gold JJ. The basal ganglia's contributions to perceptual decision making / L. Ding, JJ. Gold // *Neuron.*– 2013.–Vol. 79.–P. 640-649.

167. Elias P.K., Elias M.F., Robbins M.A. et al. Blood pressure-related cognitive decline. Does age make a difference? / P.K. Elias, M.F. Elias, M.A. Robbins et al. // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 44. – P. 631–636.

168. Firbank M., Burton E.J., Barbur R. et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predicts cognitive decline in stroke survivors / M. Firbank, E.J. Burton, R. Barbur et al. // *Neurobiol Aging.*–2007.–Vol. 28(11).–P. 1664–9.

169. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. / G.B. Frisoni, S. Galluzzi, L. Bresciani et al. // *J Neurol.*–2002.–Vol. 249.–P. 1423–1432.

170. Gamaldo A., Moghekar A., Kilada S., Resnick S.M., Zonderman A.B., O'Brien R. Effect of clinical stroke on the risk of dementia in a prospective cohort / A.

Gamaldo, A. Moghekar, S. Kilada, S.M. Resnick, A.B. Zonderman, R. O'Brien // *Neurology*.–2006.–Vol. 67.–P. 1363–1369.

171. Grachev I.D., Arkarian A.V. Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo ¹H-MRS study of young versus middle-aged subjects / I.D. Grachev, A.V. Arkarian // *J Neurochem*.–2001.–Vol. 76(2).–P. 582-93.

172. Geroldi C., Ferrucci L., Bandinelli S. et al. Mild cognitive deterioration with subcortical features. Prevalence, clinical characteristics, and association with cardiovascular risk factors in community-dwelling older persons (The InCHIANTI Study) / C. Geroldi, L. Ferrucci, S. Bandinelli et al. // *J. Am. Ger. Soc.* – 2003. –Vol. 51. – P. 1064–1071.

173. Gottesman R.F., Hillis A.E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke / R.F. Gottesman, A.E. Hillis // *Lance Neurol*.–2010.–Vol. 9.–P. 895–905.

174. Gulyas B., Halldin C., Sandell J. et al. PET studies on the brain uptake and regional distribution of [¹¹C] vinpocetine in human subjects / B. Gulyas, C.Halldin, J. Sandell et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 2002. –Vol. 106. – P. 325–332.

175. Haapaniemi H., Hillbom M., Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age / H. Haapaniemi, M.Hillbom, S. Juvela // *Stroke*.–1997.–Vol. 28.–P. 26-30.

176. Haga K., Khor Y., Farrall A., Wardlaw J.M. A systematic review of brain metabolite changes, measured with ¹H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging / K. Haga, Y. Khor, A. Farrall, J.M. Wardlaw // *Neurobiol Aging*.–2009.–Vol. 30(3).– P. 353-63.

177. He BJ, Shulman GL, Snyder AZ., Corbetta M. The role of impaired neuronal communication in neurological disorders / BJ. He , GL. Shulman , AZ. Snyder, M. Corbetta // *Curr Opin Neurol*.–2007.–Vol. 20.–P. 655-660.

178. Henderson A.S. Dementia / A.S. Henderson. World Health Organization, Geneva.–1994.–70 p.

179. Henon H. Neuroimaging predictors of dementia in stroke patients / H. Henon // *Clin Exp Hypertens*.–2002.–Vol. 24(7–8).–P. 677–86.

180. Henry J. Riordan, Laura A. Flashman, Dartmouth Medical School, USA. Влияние инсульта на когнитивную сферу [Электронный ресурс] / J. Henry Riordan, A. Laura Flashman // Международный неврологический журнал.—2011.—№ 2(40). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/16487>.
181. Jellinger K.A. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia / K.A. Jellinger // *Acta Neuropathol.* – 2007.- Vol. 113(4).- P. 349-388.
182. Jellinger K.A., Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia / K.A. Jellinger, J. Attems // *J Neurol Sci.* – 2007. – Vol. 257(1-2). – P. 80–87.
183. Kase C.S., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Intellectual decline after stroke. The Framingham study / C.S. Kase, P.A. Wolf, M. Kelly-Hayes et al. // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 805–812.
184. Kipps C.M., Hodges J.R. Cognitive assessment for clinicians / C.M. Kipps, J.R. Hodges // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 76. — i22-i30.
185. Kittner S. J., McCarter R.J., Sherwin R.W. et al. Black-white differences in stroke risk among young adults / S. J. Kittner, R.J. McCarter, R.W. Sherwin et al. // *Stroke.*—1993.—Vol. 24(1).—P. 13-5.
186. Klimkowicz A., Dziedzic T., Polezyk R. et al. Factors associated with pre-stroke dementia / A. Klimkowicz, T. Dziedzic, R. Polezyk et al. // *J. Neurol.*—2004.—Vol. 251.—P. 599–603.
187. Kooten F., Koudstaal PJ. Epidemiology of post-stroke dementia / F. Kooten, PJ. Koudstaal // *Haemostasis.*—1998.—Vol. 28(3—4).—P. 124—3341.
188. Kwa V.I., Linburg M., de Haan R.J. The role of cognitive impairment in the quality of life after ischaemic stroke / V.I. Kwa, M. Linburg, R.J. de Haan // *J. Neurol.*—1996.—Vol. 243.—P. 599–604.
189. Ladurner G., Kaivach P., Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial / G.Ladurner, P. Kaivach, H. Moessler // *J. Neural Transm.*—2005.—Vol. 112.—P. 415–428.
190. Larner AJ. Neuropsychological Neurology. The Neurocognitive Impairments of Neurological Disorders / AJ. Larner. Cambridge etc.: Cambridge University Press.—2008.—244 p.

Doi: 10.1017/cbo9780511545009.003.

191. Larrieu S., Letenneur L., Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort / S. Larrieu, L.Letenneur, JM. Orgogozo // *Neurology*.–2002.–Vol. 59.–P. 1594–1599.

192. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia / D. Leys, H. Henon, M.A. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier // *Lancet Neurol*.–2005.–Vol. 4.–P. 752–759.

193. Liu H, Song L, Zhang T. Changes in brain activation in stroke patients after mental practice and physical exercise: a functional MRI study / H. Liu, L. Song, T. Zhang // *Neural Regan Res*.–2014.–Vol. 9 (15).–P. 1474–84. URL:http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-122014/tcerebralnyy_insult/

194. Lo E.H. Experimental models, neurovascular mechanisms and translational issues in stroke research / E.H. Lo // *Br J Pharmacol*.–2008.–Vol. 153(Suppl 1).–P. 396–405.

195. Lu T., Pan Y., Kao S.Y. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain / T. Lu, Y. Pan, S.Y. Kao et al. // *Nature*.–2004.–Vol. 429(6994).–P. 883–91.

196. Madinier A., Bertrand N., Mossiat C. et al. Microglial involvement in neuroplastic changes following focal brain ischemia in rats / A. Madinier, N. Bertrand, C. Mossiat et al. // *PLoS One*.–2009.–Vol. 4(12).–P. 8101–9.

197. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke / S. Madureira, M. Guerreiro, J.M. Ferro // *Eur J Neurol*.–2001.–Vol. 8(6).–P. 621–7.

198. Mahoney F.I., Barthel D.W. Functional evaluation: the Barthel index / F.I. Mahoney, D.W. Barthel // *Md State Med J*. — 1965. — Feb;14: P. 61—5.

199. Marrone D.F., LeBoutillier J.C., Petit T.L. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus / D.F. Marrone, J.C. LeBoutillier, T.L. Petit // *Brain Research*. – 2004. – Vol. 1005. –P. 124–136.

200. Meyer J.S., Xu G., Thornby J. et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? / J.S. Meyer, G. Xu, J. Thornby et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P.1981–1985.

201. Murphy T.H, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Rev Neurosci*. 2009; 10: 861–72. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2735>.

202. Orgogozo J.M., Capildeo R., Anagnostou C.N., Juge O.,PereJ.J., Dartigues J.F., Steiner T.J., Yotis A., Rose F.C. Development of a neurological score for the clinical evaluation of sylvian infarctions. *Presse Med*. – 1983. – 12(48): 3039–3044.

203. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // *J Neurol*. – 1997. – Vol. 244. – P. 135–142.

204. Pasquier F., Henon H., Leys D. Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia. *Rev Neurol* 1999; 155(9): 749—53.

205. Patel M.D., Coshall G., Rudd A.G. et al. Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its association with long-term stroke outcomes. *J. Amer. Geriatr. Soc*. 2002; 50: 700–706.

206. Pearson-Fuhrhop K.M., Kleim J.A., Cramer S.C. Brain plasticity and genetic factors. *Top Stroke Rehabil* 2009; 16(4): 282–99.

207. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8(11). – P. 1006–1018.

208. Pohjasvaara T. Clinical determinants of post-stroke dementia / T. Pohjasvaara, T. Erkinjuntti, R. Ylikoski [et al.] // In: *Research and Practice in Alzheimer's disease*. Ed by B.Vellas, L.J.Fitten. Paris, New York: Serdi Publisher, Springer Publishing Company. – 1999. – P. 192–5.

209. Pohjasvaara T. Dementia three months after stroke: baseline frequency and effect of different definitions for dementia in the Helsinki Aging Memory Study (SAM) cohort / T. Pohjasvaara, T. Erkinjuntti, R.Vataja, M. Kaste // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 785–792.

210. Raj A, Kuceyeski A, Weiner M. A network diffusion model of disease progression in dementia. *Neuron*. 2012;73:1204-1215.
211. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis / J. Rankin // *Scott Med J*. –1957. – Vol. 2. – P. 200–15.
212. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies / M. Rijntjes // *Curr Opin Neurol*. –2006.–Vol.19(1).–P. 76–83. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/01>
213. Rist P.M. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke / P.M. Rist, J. Chalmers, H. Arima, C. Anderson, S. MacMahon, M. Woodward, T. Kurth, C. Tzourio // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44(7). – P.1790–1795.
214. Roman GC. Clinical Forms of Vascular Dementia / GC. Roman // In: *Vascular Dementia: Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Ed. by Paul RH, [et al.]. –Totowa Humana Press. –2005. – P. 7–21.
215. Sporns O. *Networks of the Brain* / O. Sporns. Cambridge, London: The MIT Press.–2011.– 412 p.
216. Sporns O. *Discovering the Human Connectome* / O. Sporns. Cambridge, London: The MIT Press.–2012.–248 p.
Doi: 10.1007/s11023-013-9334-2.
217. Strong K. Preventing stroke: saving lives around the world / K. Strong [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2007. – Vol. 6 (2). – P. 182 – 187.
218. Sachdev P.S. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischemic stroke: the Sydney stroke study / P.S. Sachdev, H. Brodaty, M. Valenzuela [et al.] // *Dement Ger Cogn Dis*. – 2006. – Vol. 21(5–6). – P. 275–83.
219. Sachdev P.S. Hippocampal size and dementia in stroke patients: the Sydney stroke study / P.S. Sachdev, X. Chen, A. Joscelyne // *J Neurol Sci*. – 2007. – Vol. 260(1–2). – P. 71–7.

220. Satou T. Morphological observation of effects of Cerebrolysin on cultured neural cells / T. Satou , M. Imano, F. Akai [et al.] // *Adv Biosci.* – 1993. – Vol. 87. – P. 195–196.
221. Skoog I. Epidemiology of vascular dementia in Europe / I. Skoog, O. Aevansson // In: *Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia.* Edited by O'Brien J., Ames D., Gustafson L. [et al.]–Martin Dunitz–2004. – P. 35–48.
222. Stephens S. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia / S. Stephens, R.A. Kenny, E. Rowan [et al.] // *J. Am. Ger. Soc.* – 2005. – Vol. 53(1). – P. 103–107.
223. Tamam B. The prevalence of dementia 3 months after stroke and it's risk factors / B. Tamam, N. Tasdemir, Y. Tamam // *Turk Psikiatri Derq.* – 2008. – Vol. 19(1). – P. 46—56.
224. Tham W. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients / W. Tham, A.P. Auchus, M. Thong [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2002. – Vol. 203–4. P. 49–52.
225. Tang W.K. Frequency and clinical determinants of poststroke cognitive impairment in nondemented stroke patients / W.K. Tang, S.S. Chan, H.F. Chiu [et al.] // *J. Geriatr. Psyhiatr. Neurol.* –2006. – Vol. 19. – P. 65–71.
226. Tatemichi T.K. Dementia after stroke:baseline frequency, risks and clinical features in a hospitalized cohort / T.K. Tatemichi, D.W. Desmond, R. Mayeux [et al.] // *Neurology.* –1992. –Vol. 42. – P. 1185–1193.
227. Tatemichi T.K. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort / T.K. Tatemichi, M. Paik, E. Bagiella [et al.] // *Neurology.* –1994. – Vol. 44. – P. 1885–1891.
228. Tatemichi T.K. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities / Tatemichi T.K., Desmond D.W., Stern Y. [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* –1994. – Vol. 57. – P. 202–207.

229. Tool J.F. Progressive cognitive impairment after stroke / J.F. Tool, R. Bhadelia, J.D. Williamson // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 3. – P. 99–103.
230. Vogels R.L. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure / R.L. Vogels, W.M. Flier van der, B.Harten van [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2007a. – Vol. 9(10). – P. 1003–1009.
231. Vogels R.L. Neuroimaging and correlates of cognitive function among patients with heart failure / R.L. Vogels, J.M. Oosterman, B. Harten van [et al.] // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2007c. – Vol. 24(6). – P. 418–423.
232. Vermeer S.E. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study / S.E. Vermeer, T. Den Heijer, P.J. Koudstaal [et al.] // *Stroke.* – 2003a. – Vol. 34. – P. 392–396.
233. Windisch M. Neurotrophic effects of the nootropic drug cerebrolysin – a summary / M. Windisch, E. Albrecht, U. Eggenreich, B. Paier // In: *Third Int. Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders.* – Padova. – 1992. – P. 4-5.
234. Wolfe N. Frontal systems impairment following multiple lacunar infarcts / N. Wolfe, R. Linn, V.L. Babikian [et al.] // *Arch Neurol.* – 1990. – Vol. 47. – P. 129–132.
235. Woolford H.J. Cognitive assessment in the elderly: a review of clinical methods / H.J. Woolford, J. George // *QJM.* – 2007. – Vol. 100. – P. 469–484.
236. Xu A. The prevalence and risk factors for cognitive impairment following ischemic stroke / A. Xu, Y. Lin, J.L. Genq [et al.] // *Zhanghua Nei Za Zhi.* – 2008. – Vol. 12. – P. 981–4.