

На правах рукописи

**АЛЕКСАНДРОВА
НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**НИЗКОДОЗИРОВАННАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ
ИНСУЛЬТОМ**

14.01.11- НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ОРЕЛ - 2015

Работа выполнена на кафедре психиатрии и неврологии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Орловский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Евзельман Михаил Адольфович

Официальные оппоненты:

Вознюк Игорь Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе «Санкт-Петербургский НИИ Скорой помощи им. И.И. Джанелидзе».

Шварцман Григорий Исаакович - доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», член ассоциации неврологов СПб.

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета ПСПГМУ им. И.П. Павлова, Д 208.090.06

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8) и на сайте www.spb-gmu.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук,
профессор

Матвеев Сергей Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Проблема церебрального инсульта не теряет своей актуальности и в настоящее время в силу своей масштабности, тенденции к омоложению и тяжелых последствий, как для отдельных людей, так и для экономики страны в целом (Скворцова В. И., Шамалов Н.Н с соавт., 2006; Скворцова В. И., Стаховская Л.В. с соавт., 2006; Вознюк И.А. с соавт., 2010; Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., 2013; Суслина З.А., Пирадов М.А. с соавт., 2014).

ВОЗ, Всемирная федерация инсульта и Всемирный конгресс по проблеме инсульта (Ванкувер, Канада, 2004 г.) объявили инсульт глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. По данным Национального регистра инсульта, до 1/3 пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, к прежней работе возвращаются не более 10– 15% пациентов (Гусев Е.И., 2003; Скворцова В.И., Евзельман М.А., 2006; Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., 2007; Скоромец А.А. с соавт., 2007; Стаховская Л.В. с соавт., 2014). Уровень инвалидизации после инсульта занимает лидирующие позиции (3,2 на 10 000 населения) (Гусев Е.И., 2003; Скворцова В.И., 2007; Vogels R.L., 2007; Суслина З.А. с соавт., 2009; Ковальчук В.В., 2014). Известно, что последствия инсульта представлены такими нарушениями, как двигательные, чувствительные, координаторные, речевые и когнитивные (КН).

Создание в Российской Федерации региональных сосудистых центров при медицинских учреждениях с внедрением блоков интенсивной терапии и палат ранней реабилитации для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) (по федеральной программе «Комплекс мероприятий по профилактике, диагностике и лечению больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации»), оказывающих специализированную помощь по стандартам ведения больных с ОНМК, способствовало улучшению качества предоставляемых медицинских услуг, что привело к снижению летальности и постинсультных осложнений (реабилитационные технологии для восстановления двигательных функций и логопедические методики для коррекции речевых нарушений). При этом недостаточное внимание уделяется реабилитации базовых высших мозговых функций (ВМФ) (память, внимание, мышление), несмотря на то, что КН являются распространенным осложнением инсульта (трудности диагностики когнитивных расстройств возникают среди пациентов с нарушенным сознанием или речью), что, в свою очередь, оказывает негативное влияние на

весь процесс реабилитации (Скворцова В.И., Киспаева Т.Т., 2008; Шамалов Н.Н. с соавт., 2010; Мартынов М.Ю., с соавт., 2013; Ковальчук В.В., 2014). Таким образом, все пациенты, перенесшие инсульт, относятся к группе риска по развитию КН.

Недостаточно решенным остается вопрос реабилитации больных с постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) в восстановительном периоде на протяжении года за пределами стационара, когда КН приобретают устойчивый характер и нередко трансформируются в деменцию. Своевременная диагностика и коррекция когнитивной дисфункции позволяют предотвратить прогрессирование КН, уменьшить их выраженность и влияние на реабилитационные мероприятия, улучшить качество жизни у значительного числа больных (Сорокоумов В.А., 2002; Захаров В.В., Вахнина Н.В., 2013 и др.).

Степень разработанности темы исследования

В лечении пациентов с ОНМК особое место занимает нейропротекция (Федин А.И., Румянцева С.А., 2004; Скоромец А.А., Дьяконов М.М., 2005; Шамалов Н.А., Скворцова В.И. с соавт., 2010 и др.; Камчатнов П.Р., 2014; Стаховская Л.В. с соавт., 2014). Перспективным направлением в нейропротективной терапии является применение препаратов пептидной группы. Отечественный низкодозированный нейропротектор (кортексин [полипептиды коры головного мозга скота 10 мг и 12 мг – аминокислота глицин – стабилизатор]) за последнее десятилетие прошел многочисленные клинические исследования в лечении ишемического и геморрагического инсультов, доказал свою эффективность и безопасность как в острых случаях ишемического инсульта, так и при повторных курсах терапии в раннем восстановительном периоде (Скороходов А.П., 2006, 2008, 2014; Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А., 2007; Стаховская Л.В. с соавт., 2012; Новикова Л.Б., 2014). Препарат обладает доказанным энергетически сберегающим действием для нейронов головного мозга, при этом он активизирует нейропластические, нейрорепаративные процессы, восстанавливает функциональную организацию церебральных структур, межнейрональные связи (Михалевич С.А., 2007; Шабанов П.Д., Дьяконов М.М., 2011; Скоромец А.А. с соавт., 2012.; Ковальчук В.В. с соавт., 2013), обладает экономизирующим действием на высшие мозговые функции (Танашян М.М. с соавт., 2012). Однако возможности нейропротективной терапии отечественным низкодозированным нейропептидным препаратом полностью не раскрыты, недостаточно, крайне мало изучено влияние препарата кортексин на ПИКН в течение острого, раннего и позднего восстановительного периодов (практически не встречается информации о длительном курсовом

применении препарата, исследования ограничивались применением препарата до 70 дней).

Цель работы

Исследовать динамику восстановления неврологического статуса и когнитивных функций у больных с впервые перенесенным ишемическим инсультом на фоне длительной низкодозированной нейропротективной терапии отечественным нейропептидным препаратом (кортексин) в остром и восстановительном периодах.

Задачи исследования

- 1) разработать схему длительного применения препаратом кортексин в период ранней и поздней реабилитации пациентов с ишемическим инсультом;
- 2) оценить динамику неврологического дефицита на фоне длительной (в течение года) курсовой низкодозированной нейропротективной терапии;
- 3) изучить влияние препарата кортексин на характер изменений в когнитивной сфере у пациентов с ишемическим инсультом;
- 4) определить влияние возрастных критериев, локализации и размера очага поражения головного мозга на когнитивный статус больных с ишемическим инсультом;
- 5) выявить наиболее информативные нейропсихологические методы для ранней диагностики постинсультных когнитивных нарушений.

Объект исследования

Когнитивные нарушения у больных с острым ишемическим инсультом на фоне длительной низкодозированной нейропротективной терапии препаратом кортексин.

Предмет исследования

Динамика когнитивного статуса на фоне отечественным нейропептидным препаратом кортексин у больных с ишемическим инсультом.

Гипотеза

На фоне применения препарата кортексин (10 мг в/м один раз в сутки №10) с повторным курсом через 3, 6, 9 месяцев ожидается, что в течение года регресс когнитивных нарушений будет более выражен по сравнению с группой пациентов, получающих только базовую терапию. Низкодозированная нейропротекция препаратом кортексин позволит уменьшить выраженность имеющихся когнитивных нарушений и предупредить их появления на более поздних стадиях реабилитации после инсульта.

Научная новизна исследования

Впервые в ходе длительных наблюдений доказана возможность предупреждения развития и/или прогрессирования постинсультных

когнитивных нарушений (ПИКН) у больных с ишемическим инсультом (ИИ) на фоне низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин.

Показана высокая эффективность и безопасность длительной поэтапной (четырёхкратной в течение года) нейропротективной терапии с применением отечественного нейропротективного препарата пептидной группы при внутримышечном способе введения один раз в день №10 в остром периоде ишемического инсульта с повторным курсом по аналогичной схеме в раннем и позднем восстановительном периодах (через 3, 6, 9 месяцев от момента развития сосудистой катастрофы) в лечении и профилактике ПИКН.

Показана высокая эффективность и безопасность длительной поэтапной (четырёхкратной в течение года) нейропротективной терапии с применением отечественного нейропротективного препарата пептидной группы при внутримышечном способе введения один раз в день №10 в остром периоде ишемического инсульта с повторным курсом по аналогичной схеме в раннем и позднем восстановительном периодах (через 3, 6, 9 месяцев от момента развития сосудистой катастрофы) в лечении и профилактике ПИКН.

Теоретическая и практическая значимость

Среди пациентов с первым ИИ в остром периоде выявлены 68–80% случаев КН (анамнестически без признаков когнитивной дисфункции до инсульта). На основании анализа показателей неврологических и нейропсихологических шкал в течение 12 месяцев наблюдения сделаны выводы о флюктуирующем течении КН с тенденцией к прогрессированию без нейропротективной помощи. Показано, что длительное курсовое применение низкодозированной нейропротекции способствует снижению риска развития и регрессу КН. Предложена схема четырёхкратного (курсового) применения отечественного низкодозированного нейропептида в течение года с интервалом в 3 месяца для предупреждения развития и коррекции когнитивной дисфункции. Полученные результаты исследования будут способствовать улучшению качества ранней диагностики, адекватной терапии, своевременному предупреждению и коррекции ПИКН.

Методология и методы исследования

Применялись методы научного познания, основанного на методах доказательной медицины. В исследовании применены клинические, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования для оценки состояния неврологического, нейропсихологического и соматического статусов пациентов, а также анализ и обобщение литературных источников.

Положения, выносимые на защиту

1) у пациентов, перенесших ИИ, развиваются и/или прогрессируют когнитивные нарушения, что обосновывает целесообразность применения длительной (четырёхкратной в течение года) низкодозированной

нейропротективной терапии препаратом кортексин для профилактики и лечения постинсультных когнитивных нарушений;

2) применение отечественного низкодозированного препарата пептидной природы в остром и восстановительном периодах ИИ по схеме (10 мг в/м инъекций с интервалом в 3 месяца в течение года) позволяет уменьшить выраженность когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и препятствует прогрессированию когнитивных нарушений в позднем восстановительном периоде;

3) в остром и восстановительном периодах ИИ регресс неврологического дефицита и когнитивной дисфункции 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 в/м ежедневно, №10 с повторным курсом через 3, 6, 9 месяцев в остром, раннем и позднем восстановительных периодах) доказывает свою эффективность и безопасность при её назначении пациентам с впервые перенесенным ИИ.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов исследования определяется соответствием его дизайна критериям доказательной медицины, анализом репрезентативных выборок обследованных пациентов, достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования и подтверждена адекватными методами статистической обработки полученных данных. Статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Результаты исследования и рекомендации по ранней диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений внедрены в учебную, научную и лечебную работу первичного сосудистого центра неврологического отделения для больных с ОНМК БУЗ Орловской области БСМП им. Н.А. Семашко г. Орла.

Основные практические положения и выводы исследования освещались на научных конференциях аспирантов и преподавателей МИ ОГУ «Неделя науки» 2011–2012 гг., доложены в Трудах I I Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2011 г.), X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Н. Новгород, 2012 г.), в Журнале неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Москва, 2013 г., на VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2013

г.), V Международном конгрессе «Нейрореабилитация» (Москва, 2013 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), Научно-практической конференции «Актуальные проблемы практической и неотложной неврологии» (Брянск, 2014 г.), III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014 г.).

Результаты работы доложены и обсуждены на заседаниях кафедры психиатрии и неврологии Медицинского института ФГБОУ ВПО "Орловский государственный университет» 23.02.2014 г., на кафедре неврологии и нейрохирургии с клиникой СПбГМУ им. Академика И.П. Павлова 11.09.2014 г.

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 полностью самим автором. Результаты проведенного исследования отражены в научных публикациях. В ходе работы автор принимала непосредственное участие в лечении 80 случаев больных с ишемическим инсультом от первых часов заболевания до конечного этапа наблюдения (на протяжении 12 месяцев).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, 8 из них в научных журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, включающего 200 источников, в том числе 130 отечественных и 70 зарубежных. Диссертация изложена на 148 страницах, иллюстрирована 45 рисунками и 11 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты собственных исследований и их обсуждения

Работа выполнена на кафедре психиатрии и неврологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», в первичном сосудистом центре неврологического отделения для больных с ОНМК БУЗ Орловской области БСМП им. Н.А. Семашко г. Орел.

Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 12 месяцев от момента развития сосудистой катастрофы (острый, ранний и поздний восстановительный периоды). Путем случайной выборки пациенты (n=80) с диагнозом «ишемический инсульт», подтвержденным с помощью данных нейровизуализации (КТ, МРТ), распределялись в две группы: основная (n=40) и контрольная (n=40). Основная группа получала базисную терапию и отечественный низкодозированный препарат нейропептидной природы (кортексин) четырехкратно в течение года в дозе 10 мг в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней в остром периоде, затем через 3, 6, 9 месяцев, контрольная – идентичные базисные препараты согласно существующим стандартам лечения по аналогичной схеме.

Диагноз «ишемический инсульт» (ИИ) был выставлен на основании анамнеза, клинических и нейровизуализационных (КТ/МРТ) данных. Все пациенты в остром периоде ИИ проходили курс стационарного лечения в неврологическом отделении для больных с ОНМК, в раннем восстановительном периоде переводились на амбулаторное лечение (при этом находились в идентичных условиях по коррекции основных факторов риска и контролю за выполнением мероприятий вторичной профилактики инсульта: применение антиагрегантов, гипотензивных, гиполипидемических, сахароснижающих лекарственных препаратов).

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, Т) и лабораторных показателей (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, креатинин, билирубин, мочевины, глюкоза, печеночные трансаминазы, белок) 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 неврологического статуса использовалась балльная шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS, Brott T., Adams H.P., 1989), Оригинальная шкала Е.И. Гусева и В.И. Скворцовой (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 1990); степень функционального восстановления определялась по модифицированной шкале Рэнкина (UKTIA Study Group, 1988), шкале Оргогозо (Orgogozo J. M., Dartigues J.F., 1986) и индексу Бартел (Mahoney F.I., Bartel

D.W., 1965); патогенетический подтип ишемического инсульта определяли согласно критерию TOAST (Adams H.P. et al., 1993). С целью исключения депрессивного состояния применяли шкалу депрессии Бека (Бек А.Т., 1961). Оценка состояния когнитивных функций проводилась по следующим шкалам: MMSE, МОСА-тест (Z. Nasreddine MD и соавт., 2004), тест 10 слов, тест рисование часов, батарея лобной дисфункции, таблица Шульте (Т.С. Мищенко с соавт., 2009).

Материалом исследования являлись истории болезни, амбулаторные карты, данные субъективного и физикального обследования, результаты нейропсихологического тестирования, протоколы КТ/МРТ головного мозга, данные УЗДГ БЦА.

Критериями включения больных в исследование являлись: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет, готовность пациента 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), нарушение сознания, афазия, повторный инсульт, геморрагический характер инсульта, наличие клинически значимых неврологических или психических заболеваний (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, шизофрения и др.), 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.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics Version 21, а также программного обеспечения из стандартного Microsoft Office (пакет Excel) со встроенным модулем анализа статистической информации AtteStat. Показатель p для категоризованных данных рассчитывался с помощью критериев χ -квадрат, для количественных переменных использовался непараметрический тест Манна-Уитни или параметрический критерий Стьюдента, а также критерий Вилкоксона для парных (зависимых) выборок. В некоторых случаях показатели сравнивались по приросту суммарного балла с использованием критерия Стьюдента или Манна-Уитни. Критическое значение количественного показателя степени недоверия к выводу о наличии связи, вычисленного по результатам выборочной, эмпирической проверки этой гипотезы (уровень p -значимости), составляло 0,05 (двусторонняя проверка значимости).

За период наблюдения исключены пациенты с повторным ОНМК в течение года наблюдения (2 чел.), не желающие продолжать дальнейшее сотрудничество (5 чел.), не выполняющие условия участия в исследовании – принимающие параллельно другие ноотропные препараты (1 чел.).

Результаты исследований

Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS пациентов контрольной и основной групп показала наличие статистически значимой динамики в обеих группах (исходно группы были сопоставимы, $p=0,7$). Однако межгрупповые статистически значимые различия отмечались в динамике у пациентов с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом на 1-м и 2-м визитах ($p=0,002$ и $p=0,013$), т.е. в раннем восстановительном периоде 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).

В результате проведенного исследования не выявлено статистически значимых различий между группами по шкалам неврологического дефицита Гусева–Скворцовой, Рэнкина, Бартел, потому как суммарный клинический балл по шкалам был высоким, пациенты не нуждались в постороннем уходе. Данные, сгруппированные по признаку наличия неврологического дефицита (95 и менее баллов) и его отсутствия (более 95) по шкале Оргогозо, показали значимость межгрупповых различий на визите 1 ($p=0,01$), что свидетельствует о более интенсивном восстановлении неврологического статуса по шкале Оргогозо в основной группе в раннем восстановительном периоде.

Показатели динамики результатов нейропсихологического тестирования у пациентов, перенесших ишемический инсульт

По результатам МОСА-теста КН выявлены у 68% и 80% от общего числа лиц в остром периоде ИИ, наблюдавшихся в основной и контрольной группах соответственно ($p>0,05$). Регресс КН на фоне нейропротективной терапии наблюдался на протяжении года, более интенсивно – в ранний восстановительный период (через 6 месяцев наблюдения восстановление когнитивных функций наблюдалось у 20% пациентов основной ($p=0,002$) по сравнению с пациентами контрольной группы, которые в 10% случаев имели достоверно значимые нормальные показатели в когнитивной сфере только к концу года ($p=0,02$).

Положительная динамика отмечается при анализе показателей **теста MMSE** также среди пациентов основной группы, в раннем восстановительном периоде произошел наиболее существенный прирост баллов по тесту ($p=0,03$), чего не наблюдалось в контрольной группе. По результатам тестирования 20% пациентов основной группы с КН в остром периоде ИИ (на визите 0) к концу

года имели нормальные показатели в КС, в группе контроля отмечалась отрицательная динамика: у 8% пациентов с нормальным КС в начале периода наблюдения ухудшились показатели теста MMSE спустя 12 месяцев.

Уровень внимания *по тесту Шульце* среди пациентов основной группы имеет значительно более выраженную положительную динамику (критерий Манна-Уитни, $p=0,05$ – визитах 1 и 2, $p=0,023$ – визит 3, $p=0,016$ – визит 4).

При диагностике КН с помощью *теста рисования часов* значимых межгрупповых различий не было выявлено (данный тест обладает низкой чувствительностью к умеренным и легким КН), однако межгрупповая статистическая значимость определяется на 2-м и 3-м визитах ($p=0,006$ и $p=0,007$), что, по нашему мнению, связано с прогрессированием выраженности когнитивных дисфункций среди пациентов контрольной группы.

При обработке *теста запоминания 10 слов* показатель кратковременной памяти не демонстрировал межгрупповых статистически значимых различий. Показатель отсроченного воспроизведения и долговременной памяти в основной группе (пептидергическая терапия отечественным препаратом) имел более выраженную статистически значимую положительную динамику уже с визита 1 ($p=0,012$), а также на всех последующих, что подтверждает эффективное влияние данного препарата на мнестические функции (оперативную память). Отмечалось увеличение количества воспроизведенных слов, улучшилось качество долговременной памяти (на 25%) после лечения препаратом.

Исследование показало отсутствие статистически значимых различий между наличием и отсутствием КН в зависимости от *зоны локализации ишемического очага, его размеров*. Повизитные межгрупповые различия динамики КН у пациентов с локализацией очага поражения в правом полушарии на визитах 1–4 ($p_1=0,03$, $p_2=0,01$, $p_3=0,001$, $p_4=0,003$) и подкорковой ишемией на визитах 1, 3, 4 ($p_1=0,008$, $p_3-4=0,04$ соответственно) (по тесту МОСА) имели достоверную статистическую значимость ($p<0,05$ по хи-квадрат и Фриману-Холтону), наблюдалось более интенсивное восстановление когнитивных функций среди пациентов основной группы.

Анализ динамики КН у пациентов с большим очагом поражения показывает достоверную статистическую значимость при восстановлении показателей нейропсихологического тестирования до нормы в основной группе на визите 3–4 (сравнивали визит 0 с каждым последующим ($p_3=0,01$, $p_4=0,01$), чего не отмечалось в контрольной ($p=0,5$). Среди пациентов со средним размером очага ишемии межгрупповые статистически значимые различия в динамике восстановления когнитивных функций определялись в раннем и позднем восстановительном периодах также в основной группе (на визитах

2– 4: $p_2=0,03$, $p_3=0,02$, $p_4=0,009$), с малым размером очага поражения – на визите 3– 4 ($p_2=0,05$, $p_3=0,006$, $p_4=0,006$), т.е. в поздний восстановительный период.

Известно, что некорректируемым фактором риска развития КН является возраст. Формируя возрастные выборки (до 50 лет, 51– 60 лет, 61 и более лет) по принципу принадлежности к основной и контрольной группам (были сопоставимы по тяжести течения инсульта, выраженности когнитивных нарушений в остром периоде, $p=0,98$), выявили статистически значимую динамику в когнитивной сфере пациентов основной группы в возрастной категории от 51 до 60 лет (МОСА-тест), $p<0,05$ при межгрупповом сравнении на визитах 1– 4, в возрасте старше 60 лет, $p<0,05$ на визитах 2– 4 (МОСА-тест), что говорит о первостепенном влиянии на развитие КН такого фактора риска, как инсульт, чем возраст, кроме того, отмечается эффективное воздействие нейропротективной терапии при сравнении межгрупповой динамики когнитивных показателей обеих групп.

У лиц с возрастной категорией до 50 лет при межгрупповом сравнении статистически значимой динамики КС у пациентов обеих групп не наблюдалось, что говорит о достаточных компенсаторных возможностях головного мозга.

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 препаратом кортексин. 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 ($p=0,004$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин регресс неврологической симптоматики происходит более интенсивно по сравнению с пациентами, лечение которых ограничивалось базовой терапией, что особенно заметно в раннем восстановительном периоде. В течение года отмечается стабилизация КС, низкая вероятность развития ПИКН в течение восстановительного периода (в конце года **вероятность развития ПИКН 0%** у пациентов без КН в остром периоде, по сравнению с контрольной за аналогичный период времени – **75%**, $p=0,0003$).

Учитывая стабилизацию КС и отсроченный процесс развития КН в остром периоде ИИ (период стационарного лечения, эффективность лечебного процесса), манифестацию и прогрессирование когнитивной дисфункции среди пациентов контрольной группы в амбулаторном периоде лечения (ранний и поздний восстановительные периоды ИИ) по сравнению с основной группой, подтверждаем целесообразность и необходимость назначения нейропротективной терапии указанным препаратом в период максимальной возможности оказания помощи пациентам для предотвращения развития ПИКН, т.е. уже за пределами стационара, на амбулаторном этапе лечения.

В настоящем исследовании препарат кортексин также подтвердил свою безопасность и эффективность у больных с ИИ и удобство применения в амбулаторных условиях. Не было выявлено непереносимости препарата, побочных эффектов со стороны органов и систем и нежелательных явлений, отказа пациентов от повторного курса проведения терапии и жалоб.

ВЫВОДЫ

1. Доказана высокая эффективность и безопасность коррекции постинсультных когнитивных нарушений отечественным низкодозированным нейропептидным препаратом кортексин при длительном (четырёхкратном) применении в течение года у больных с ишемическим инсультом по апробированной схеме: 10 мг в/м 1 р/д №10 с повторным курсом через 3, 6, 9 месяцев.

2. Применение отечественного низкодозированного нейропептида по апробированной схеме способствует выраженному и достоверно значимому регрессу неврологической симптоматики за более короткое время (за первые 3 месяца, $p=0,002$).

3. На фоне нейропротективной поддержки препаратом кортексин восстановление и стабилизация когнитивных функций наблюдается на протяжении всего реабилитационного периода по сравнению с группой контроля ($p_1=0,005$, $p_2=0,0005$, $p_3=0,0002$, $p_4=0,00003$, МОСА – тест).

4. Влияние возрастных критериев, локализации и размеров очага ишемии головного мозга на когнитивную сферу на фоне нейропротективной терапии препаратом кортексин имеет следующие особенности: статистически значимая положительная динамика восстановления когнитивных функций отмечалась у пациентов в возрасте старше 50 лет ($p=0,004$), с ишемическими очагами поражения малого ($p=0,009$) и среднего ($p=0,006$) размера, и с локализацией очага ишемии в правом полушарии ($p=0,03$) и в подкорковых структурах головного мозга ($p=0,008$) по сравнению с пациентами контрольной группы.

5. Наиболее информативной комплексной шкалой диагностики когнитивных нарушений показал себя МОСА–тест. Данную методику можно рекомендовать для применения в повседневной практике врачей неврологических отделений и сосудистых центров для раннего выявления когнитивных расстройств и контроля эффективности терапии постинсультных когнитивных нарушений.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВНЕДРЕНИЮ

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

2) нейропсихологическое исследование необходимо проводить в течение острого и во время реабилитационного периодов мозгового инсульта с целью ранней диагностики ПИКН и контроля эффективности проводимой терапии.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
- В ВЕДУЩИХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЯХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК
РФ**

1. Александрова (Ушканова) Н.А. ДВС – синдром у больных в острейшем периоде инсульта /Александрова (Ушканова) Н.А., Висягина А.Н., Лозина О.А. // Ученые записки ОГУ, Орел. – 2008. – №2. – С. 109–111.
2. Александрова (Ушканова) Н.А. Летальность при мозговом инсульте /Александрова (Ушканова) Н.А., Матюхин А.Н., Макеева М.А. // Ученые записки ОГУ, Орел. – 2008. – №2. – С.118–120.
3. Александрова Н.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях /Александрова Н.А. // Ученые записки ОГУ, Орел. – 2009. – №4. – С.77–79.
4. Александрова Н.А. Острая сосудистая патология головного мозга как фактор риска развития когнитивных нарушений /Александрова Н.А. //Ученые записки ОГУ, Орел. – 2012. – №3(47). – С.164–168.
5. Александрова Н.А. Динамика восстановления когнитивного статуса у больных с ишемическим инсультом на фоне применения нейропротектора Кортексин /Александрова Н.А. // VII Международная научная конференция молодых ученых медиков. КГМУ, Курск. – 2013г. – Т.1. – С. 49–53.
6. Александрова Н.А. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция / Александрова Н.А., Евзельман М.А. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, Москва. – 2013. – №10. – С.36–39.
7. Александрова Н.А. Нейропротекция постинсультных когнитивных нарушений /Александрова Н.А., Евзельман М.А. //Ученые записки ОГУ, Орел. – 2013. – №3 (53). – С.212–215.
8. Александрова Н.А. Течение острого ишемического инсульта у больных с нарушением углеводного обмена /Александрова Н.А., Евзельман М.А., Макеева М.А. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, Москва. – 2014. – №8. – С.72–73.
9. Александрова Н.А. Бронхолегочная патология у больных с острым инсультом /Евзельман М.А., Александрова Н.А., Приказчиков С.В., Макеева М.А. //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, Москва. – 2014. –№8. – С.73–74.

- В ДРУГИХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЯХ И СБОРНИКАХ

10. Александрова Н.А. Когнитивная дисфункция в остром периоде церебрального инсульта /Соколов А.В., Александрова Н.А. //«Нарушения

- мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение» –
Пятигорск. – 2010. – С. 45.
11. Александрова Н.А. Нейропсихологическое исследование в острой фазу инсульта /Фомина Ю.В., Александрова Н.А., Макеева М.А. //«Неотложные состояния в неврологии», Москва. – 2011. – С.231.
 12. Александрова Н.А. Нейропсихологическое исследование в острую фазу инсульта /Фомина Ю.В., Александрова Н.А., Макеева М.А., Жучкова Е.В. //«Неотложные состояния в неврологии», Москва. – 2011. – С.231.
 13. Александрова Н.А. Эффективность нейропротектора кортексина у больных в острой стадии ишемического инсульта /Фомина Ю.В., Александрова Н.А. //«Неотложные состояния в неврологии», Москва. – 2011. – С.235.
 14. Александрова Н.А. Афатические нарушения в остром периоде инсульта /Фомина Ю.В., Александрова Н.А., Макеева М.А. //«Неотложные состояния в неврологии», Москва. – 2011. – С.228.
 15. Александрова Н.А. Ишемический инсульт у больных сахарным диабетом /Макеева М.А., Александрова Н.А., Герасимов А.В., Амелина Ю.А. //Сборник «Орловская больница скорой медицинской помощи им. Н.А. Семашко 90 лет», Орел. – 2011. – С.138 – 139.
 16. Александрова Н.А. Исходы ишемического инсульта /Бувина О.А., Макеева М.А., Александрова Н.А., Амелина Ю.А. //Сборник ст. «Орловская больница скорой медицинской помощи им. Н.А. Семашко 90 лет», Орел. – 2011. – С.140 –141.
 17. Александрова Н.А. Нейропсихологические исследования в острой фазе инсульта /Фомина Ю.В., Александрова Н.А., Макеева М.А., Матвеева Е.Ю. //Сборник ст. «Орловская больница скорой медицинской помощи им. Н.А. Семашко 90 лет», Орел. – 2011. – С.171 – 172.
 18. Александрова Н.А. Афатические нарушения в остром периоде инсульта /Фомина Ю.В., Александрова Н.А., Макеева М.А. //«Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение», Иркутск. – 2011. – С. 198–199.
 19. Александрова Н.А. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом /Александрова Н.А., Фоминова М.В., Макеева М.А. //«Неотложные состояния в неврологии», Москва. – 2011. – С.235.
 20. Александрова Н.А. Факторы риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения /Александрова Н.А. //«Вестник РГМУ», Москва. – 2011г. – №1. – С.243.

21. Александрова Н.А. Когнитивные нарушения в острой фазе инсульта /Александрова Н.А., Фомина Ю.В. // «Вестник РГМУ», Москва. – 2011. – №1. – С.250.
22. Александрова Н.А. Нейропротективная терапия в острой стадии ишемического инсульта /Александрова Н.А., Евзельман М.А. //X Всероссийский съезд неврологов с международным участием, Н.Новгород. – 2012. – С.7.
23. Александрова Н.А. Сосудистые когнитивные нарушения в острой фазе инсульта /Александрова Н.А., Евзельман М.А., Макеева М.А., Жучкова Е.В. //X Всероссийский съезд неврологов с международным участием, Н.Новгород. – 2012. – С.603–604.
24. Александрова Н.А. Реабилитация больных с ишемическим инсультом на фоне нейропротективной терапии препаратом кортексин /Александрова Н.А., Евзельман М.А. //Материалы V Международного конгресса «Нейрореабилитация», Москва. – 2013. – С.94–95.
25. Александрова Н.А. Нейропротективные свойства кортексина /Александрова Н.А., Евзельман М.А. //Сборник материалов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва. – 2014 г. – С.14–15.
26. Александрова Н.А. Многократная курсовая нейропротективная терапия постинсультных когнитивных нарушений /Александрова Н.А., Евзельман М.А. //Сборник научных статей «Цереброваскулярная патология – новые возможности низкодозированной нейропротекции» /Под редакцией А.А.Скоромца, Л.В.Стаховской. – СПб.: Наука, 2014 г. – С. 72–81.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ОНМК– острые нарушения мозгового кровообращения

ИИ– ишемический инсульт

КС– когнитивный статус

КН – когнитивные нарушения

ПИКН– постинсультные когнитивные нарушения

БЛД – батарея лобной дисфункции

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

Моса – монреальская шкала оценки когнитивных функций

NIHSS– бальная шкала инсульта Национального института здоровья