

Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция

М.А. ЕВЗЕЛЬМАН, Н.А. АЛЕКСАНДРОВА*

Медицинский институт Орловского государственного университета, Орел; Орловская больница скорой медицинской помощи им. Н.А. Семашко, Орел

Cognitive disorders and their correction in patients with ischemic stroke

M.A. EVZELMAN, N.A. ALEKSANDROVA

Medical Institute Oryol State University, Oryol; Semashko Emergency Hospital, Oryol

Проведено исследование эффективности влияния длительного применения препарата — цитопротектора нейропептидной природы кортексина на когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом. Обследованы 80 пациентов с впервые развившимся ишемическим инсультом. Пациенты основной группы ($n=40$) получали базовую терапию + 10 мг кортексина один раз в сутки внутримышечно в течение 10 дней с повторным аналогичным курсом через 3, 6, 9 мес в течение года, контрольной группы ($n=40$) — только базовую терапию. 4-Кратный прием кортексина в течение года у перенесших ишемический инсульт больных способствовал стабилизации и восстановлению когнитивных функций, а также минимизации вероятности развития постинсультных когнитивных нарушений в течение всего восстановительного периода.

Ключевые слова: ишемический инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, нейропротекция, кортексин.

A study of the effectiveness of long-term (within a year) use cytoprotector neuropeptide nature of the drug cortexin (in the acute, early and late recovery periods) on the dynamics of the cognitive status of patients with ischemic stroke. The study involved 80 patients first ischemic stroke (IS). The patients of the main group (40 patients) received standard therapy cortexin + 10 mg once a day intramuscularly for 10 days with the same course again at 3, 6, 9 months during the year, the control group (40 people) — basic and vascular therapy for year. Four-time reception cortexin for a year at 10 mg once a day for 10 days promotes regression pronounced movement disorders, stabilize and restore cognitive function, and minimize the likelihood of post-stroke cognitive impairment during the recovery period.

Key words: ischemic stroke, postinsultny cognitive violations, neuropatronage, cortexin.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) продолжают оставаться одной из главных проблем в России вследствие высокой смертности (175 случаев на 100 000 населения в год) и инвалидизации (3,2 человека на 10 000 населения) [1, 4, 6]. Ежегодно в России около 450 000 человек переносят инсульт. Чаще всего встречается ишемический инсульт (ИИ) [13–15]. Учитывая концепцию «терапевтического окна», доказана отсроченность необратимых повреждений головного мозга при острой сосудистой катастрофе [3, 12, 18]. При ИИ раннее назначение нейропротекторов в сочетании с реперфузией позволяет ожидать большего эффекта от терапии [16, 22].

Остаточные явления после перенесенного инсульта выявляются примерно у $\frac{2}{3}$ больных, из них у 50% — когнитивные нарушения, которые ограничивают социальную адаптацию, в том числе трудовую деятельность и самообслуживание в быту, даже при отсутствии значительных двигательных нарушений [5, 24]. Чаще всего встречаются легкие и умеренные КН, в большинстве случаев поддающиеся коррекции и восстановлению при своевремен-

ном назначении соответствующей терапии [17]. Под постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) следует понимать любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, т.е. выявляются в первые 3 мес после инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но не позднее 1 года после инсульта (поздние ПИКН). Чем позднее после перенесенного инсульта выявляются когнитивные нарушения, тем менее явной становится их прямая связь с инсультом [2, 7–9, 23].

Большое значение в медикаментозной терапии у больных, перенесших инсульт, придается нейропротекции, которая может проводиться на любом этапе оказания медицинской помощи больным с ОНМК [10, 11, 19, 21]. Особый интерес представляют нейропептиды — в силу своей высокой эффективности при условии их малой концентрации в организме. Наиболее безопасными и эффективными при инсульте являются широко применяемые в нашей стране нейропептидные препараты — нейропротекторы: семакс, церебролизин, кортексин [13, 15]. По результатам многоцентрового двойного слепого исследо-

вания ЭСКОРТ доказана высокая эффективность и безопасность повторного курса лечения кортексином у пациентов с полушарным ИИ по сравнению с однократным курсом данного препарата и плацебо, что подтверждает высокий терапевтический эффект и реабилитационный потенциал кортексина [20, 21].

Цель настоящего исследования — изучение эффективности влияния цитопротектора нейропептидной природы кортексина на когнитивные нарушения у больных с впервые возникшим ИИ.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 80 пациентов в возрасте от 30 до 73 лет, средний возраст $59,3 \pm 6,58$ года. Диагноз ИИ устанавливали на основании клинических данных и нейровизуализации (компьютерной томографии головного мозга). Включенные в исследование пациенты путем случайной выборки распределялись на 2 группы. Больные 1-й группы, основной (40), в острый период инсульта получали кортексин в дозе 10 мг внутримышечно 1 раз в сутки утром в течение 10 дней, в последующем препарат применяли несколькими курсами в течение года (через 3, 6, 9 мес по аналогичной схеме); пациенты 2-й группы, контроль (40), не получали в комплексном лечении кортексин и наблюдались в том же порядке по шкалам, аналогичным основной группе. Все больные получали базисную терапию согласно федеральным стандартам, разработанным МЗ РФ, направленную на нормализацию гемостаза, центральной и церебральной гемодинамики.

Из исследования исключались пациенты с выраженностью неврологического дефицита более 25 баллов по шкале инсульта NIHSS; с наличием тяжелых и нестабильных соматических заболеваний (острый инфаркт миокарда, выраженная сердечная, почечная и печеночная недостаточность); с клинически значимыми другими неврологическими или психическими заболеваниями; с установленной деменцией, тотальной афазией, повторным инсультом, геморрагическим инсультом; а также с нежеланием сотрудничать в рамках исследования.

Всем больным проводили исследование соматического и неврологического статуса с использованием общепринятых шкал [26 — 28]. Для оценки эффективности изучаемого препарата применялся также комплекс нейропсихологических тестов (краткая шкала оценки психического статуса MMSE, тест запоминания 10 слов, Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA-тест) на 1—7-е сутки после инсульта (визит 0), далее через 3 (визит 1), 6 (визит 2), 9 (визит 3) и 12 мес (визит 4). На протяжении всего исследования у пациентов проводился контроль витальных функций (артериальное давление, электрокардиография) и лабораторных показателей (гемоглобин, количество эритроцитов, креатинин, билирубин, глюкоза, печеночные трансаминазы, белок, коагулограмма) для оценки нежелательных явлений и побочных эффектов.

Результаты

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). В соответствии с критериями

TOAST [25] устанавливали патогенетический вариант инсульта, преобладал инсульт неустановленной этиологии — у 40 (50%) больных.

У 43 (53%) пациентов по шкале MMSE и 59 (74%) по MoCA-тесту в остром периоде ИИ были выявлены когнитивные нарушения, которые на протяжении всего периода реабилитации имели нестабильность, в лучшем случае закреплялись на уровне умеренных когнитивных нарушений. Наиболее информативной оказалась методика оценки когнитивного статуса по тесту MoCA, который положительно зарекомендовал себя при диагностике когнитивных дисфункций умеренной и незначительной выраженности (например, при сравнении с MMSE). Данная методика тестирования оказалась более чувствительной и показала информативный, соответствующий действительности, результат обследования больных, принимающих участие в исследовании.

Когнитивные нарушения по тесту MoCA выявлены у 27 (68%) и 32 (80%) пациентов от общего числа лиц в острый период ИИ, наблюдавшихся в основной и контрольной группах соответственно (рис. 1). Регресс когнитивных нарушений в 1-й группе пациентов на фоне назначения кортексина наблюдался на протяжении года, более интенсивно в ранний восстановительный период. Через 6 мес наблюдения когнитивные нарушения определялись у 18 (45%) больных основной группы и у 33 (83%) контрольной. К концу года когнитивные нарушения регрессировали у 24 (60%) пациентов основной группы. В контрольной группе положительная динамика практически отсутствовала, когнитивные нарушения к концу периода наблюдались у 34 (85%) пациентов, более того имел место небольшой регресс когнитивного статуса, начиная со 2-го визита. Межгрупповые повизитные (при визитах 2—4) сравнения демонстрировали статистическую значимость ($p < 0,05$).

При обработке теста запоминания 10 слов, который отражает состояние памяти, процесс запоминания и сохранения заученной информации, показатель кратковременной памяти не демонстрировал межгрупповых статистически значимых различий, в то же время показатель отсроченного воспроизведения в основной группе имел достоверную ($p < 0,05$) положительную динамику, что подтверждает эффективное влияние кортексина на мнестические функции. Отмечалось увеличение количества воспроизведенных слов и улучшение качества отсроченной памяти на 25% после окончания курса лечения.

При категоризации данных (менее и более 7 ± 2 слов) восстановление мнестических функций происходило быстрее в основной группе уже в первые 3 мес (в ранний восстановительный период) по сравнению с контрольной на 28%; в период поздней реабилитации в основной группе наблюдалась стабилизация мнестических функций («закрепление» нормальных показателей выполнения теста), а в группе контроля отмечалась отрицательная динамика (рис. 2).

Также для оценки межгрупповых различий в тесте запоминания 10 слов использовали критерий суммарного когнитивного балла (СКБ); оценивали динамику показателя по отношению к визиту 0 (см. таблицу). Видно, что статистическая значимость ($p < 0,05$) проявлялась при сравнении визитов 0—3 и 0—4, т.е. восстановление долговременной памяти происходило интенсивнее в основной группе. Изменения в когнитивном статусе носили волно-

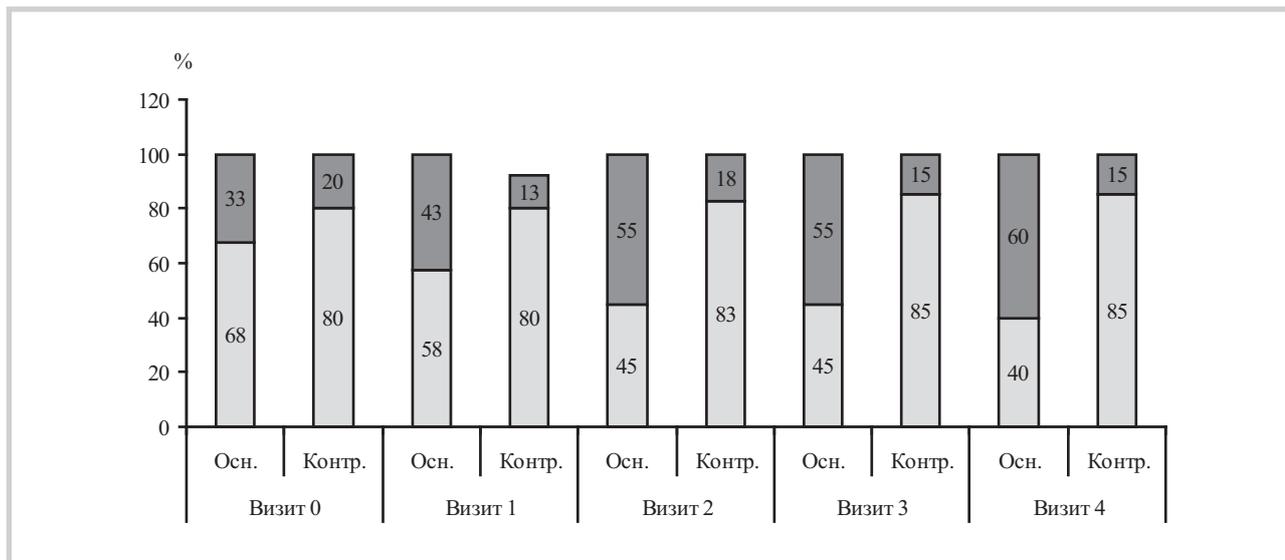


Рис. 1. Динамика когнитивного статуса у пациентов основной и контрольной групп по МоСА-тесту (в % от общего числа пациентов в группе).

Светлая часть столбца — доля пациентов с общим баллом по МоСА менее 26, темная часть столбца — более 26 баллов.

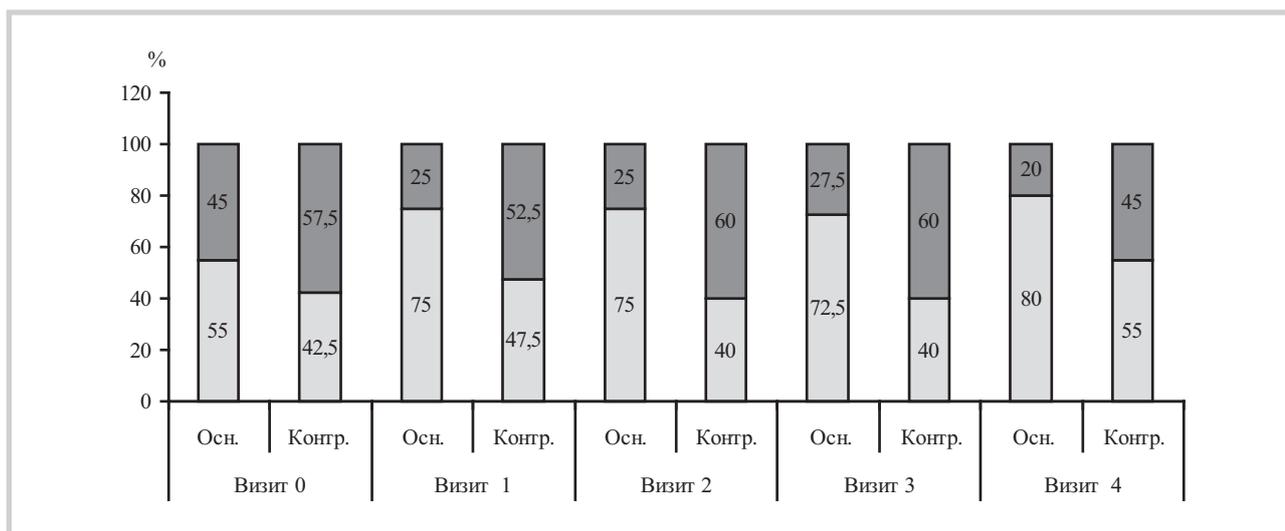


Рис. 2. Соотношение состояния долговременной памяти (показатель отсроченного воспроизведения в тесте запоминания 10 слов) в основной и контрольной группах (в % от общего числа пациентов в группе).

Светлая часть столбца — доля пациентов с количеством отсрочено воспроизведенных слов 7 и выше, темная часть столбца — 5 и ниже.

Динамика суммарного когнитивного балла в тесте 10 слов

СКБ	Визит 0—1	Визит 0—2	Визит 0—3	Визит 0—4
Основная группа	1,28±1,68	1,40±1,95	1,10±1,50	1,48±1,50
Контрольная группа	0,65±2,08	0,80±1,80	0,20±1,40	0,50±1,52
Достоверность межгрупповых различий	Н/д	Н/д	0,015	<0,001

образный характер: улучшение — ухудшение — улучшение с нарастанием позитивной динамики, которая в дальнейшем закреплялась и приобретала устойчивый характер.

При исследовании переносимости кортексина побочных эффектов и нежелательных явлений со стороны органов и систем, отказа пациентов от повторного курса терапии выявлено не было.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что у 42 (53%) пациентов, перенесших инсульт, развиваются когнитивные нарушения. В большинстве случаев они имели умеренный характер даже при отсутствии выраженных двигательных ограничений. В течение года наблюдения состояние когнитивных функций носило флюктуирующий характер с тем отличием, что в основной группе когнитивный статус восстанавливался до нормы, т.е. не имел отрицательной динамики, а в группе контроля прослеживалась четкая тенденция к прогрессированию когнитивного дефицита. В позднем восстановительном периоде наблюдалась стабилизация когнитивного статуса среди пациентов основной группы, а показатели нейропсихологических тестов в контрольной группе продолжали ухудшаться.

Положительное влияние кортексина на восстановление двигательных и когнитивных функций можно объяснить улучшением микроциркуляции, межнейронной и межполушарной передачи, ускорением обмена и восполнением дефицита нейромедиаторов. Улучшение долговременного запоминания объясняется влиянием кортексина на медиаторы нервной системы, а, соответственно, также на нейродинамические и регуляторные когнитивные функции.

Таким образом, препарат кортексин является перспективным в лечении церебрального инсульта, способ-

ным защитить пострадавшие нейроны, нормализовать метаболизм поврежденных тканей, а в результате затормозить рост зоны инфарктного повреждения. Раннее назначение препарата способствует более быстрой положительной динамике в неврологическом статусе, повышению функциональной независимости пациента, а повторные курсы кортексина помогают стабилизации и восстановлению когнитивных функций. В острый период повреждения клеток нервной системы кортексин обеспечивает цитопротекцию, в ранний восстановительный период улучшает метаболизм клеток и способствует восстановлению межклеточных контактов, в поздний восстановительный период и при хронически протекающих патологических процессах головного мозга способствует поддержанию метаболизма нервных клеток и процессу ремиелинизации.

В настоящем исследовании показана эффективность нейропротектора полипептидной природы кортексина в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ИИ, а также при длительном применении в течение всего восстановительного периода. Повторный 4-кратный курс лечения кортексином в течение года (курсы по 10 дней) оказывает значительный профилактический эффект в отношении постинсультных когнитивных нарушений. Целесообразно применять рекомендуемую схему лечения у перенесших ИИ пациентов для достижения полной повседневной независимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И. и др. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum* 2003; 5: 5: 7—11.
2. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М: МЕДпресс-информ 2012; 160.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 327.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн неврол и психиат (Приложение «Инсульт») 2003; 8: 4—9.
5. Дупленкова Ю.А., Ипполитова Е.В. Аспекты нейропсихологической реабилитации больных с ОНМК в остром периоде в зависимости от локализации очага. V Международный конгресс «Нейрореабилитация-2013». 2013; 93—94.
6. Дьяконов М.М., Шабанов П.Д. К вопросу о нейропротективном действии пептидных препаратов. *Вестн Рос воен-мед акад* 2011; 1: 33: 255—258.
7. Захаров В.В., Ковтун А.Ю. Диагностика сосудистых когнитивных нарушений. М 2011; 16.
8. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. *Consilium Medicum* 13: 2: 82—90.
9. Левин О.С., Дударова М.А., Усольцева Н.И. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. *Consilium Medicum* 2010; 2: 12: 5.
10. Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Сборник научных статей. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб: Наука 2007; 200.
11. Новикова Л.Б., Сайфуллина Э.И., Валитова Г.Г. Лечение церебрального инсульта с применением нейропротекции на догоспитальном этапе. *Вестн Рос воен-мед акад* 2008; 2: 22: 51—56.
12. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., Федин А.И. и др. Критические состояния в клинической практике. М: Международная издательская группа «Медицинская книга» 2011; 752.
13. Скворцова В.И., Петрова Е.А. Развитие нейропротективных стратегий в лечении острого ишемического инсульта. 2007. [Электронный ресурс]: [сайт]. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/articles_440.htm
14. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел 2006.
15. Скворцова В.И. и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». М: Реал Тайм 2011; 13—33.
16. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А., Скворцова В.И. и др. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта. Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. СПб.: Наука 2007; 7—17.
17. Скоромец А.А., Алиев К.Т., Лалаян Т.В., Пугачева Е.Л., Смолко Д.Г. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебробазилярной системе у пожилых. Журн неврол и психиат 2013; 4: 18—24.
18. Скоромец А.А., Кобанцев Ю.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта кортексином и ноотропилем. *Неврологический вестник*. Т. 33. В. 3—4. Казань: Медицина 2001; 59—60.
19. Скоромец А.А., Белинская В.В., Кобанцев Ю.А. и др. Кортексин в лечении ишемического и геморрагического инсультов. *Тетра Медика-кортексин* 2004; 1: 10—12.
20. Стаховская Л.В., Дьяконов М.М., Кетлинская О.С., Степанчук Ю.Б., Шамалов Н.А. Доказательная база низкодозированной нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения: результаты мультицентрового исследования. *Медлайн-экспресс* 2012; 2: 210: 43—48.
21. Стаховская Л.В., Мешкова К.С., Дадашева М.Н., Чефранова Ж.Ю. и др. Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта. *Вестн Рос воен-мед акад* 2012; 1: 37: 238—244.
22. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов. *Медицинский академический журнал* 2008; 8: 4: 3—24.
23. Яхно Н.Н., Локишина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. <http://lib.rus.ec/b/390786/read> издано в 2010 г.
24. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Невролог журнал*. Приложение 1. 2006; 11: 4—12.
25. Adams H. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 1: 35—40.
26. Bonita R., Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; 19: 1497—1500.
27. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20: 864—870.
28. Mahoney F.I., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel index. *Md-State Med J* 1965; 14: 61—65.