

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №4

2019



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.831.-005.1-06:616.89-008.454-085.214.2

14.01.11 Нервные болезни

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

© Головина О.С., Елисеева Е.В., Калинин П.П., Переломова О. В.

*Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2**Резюме*

Цель. Оценить динамику когнитивных изменений у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, находящихся только на базовой терапии и получавших дополнительное лечение препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в течение 12 нед.

Методика. Обследовано 112 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, средний возраст составил $59,7 \pm 7,69$ лет. Оценка когнитивного статуса на каждом этапе лечения происходила с помощью шкалы MMSE (Mini-mental State Examination).

Результаты. Наиболее выраженная и существенная динамика когнитивных функций отмечена в первой группе. При назначении суточной дозировки 0,036 г (1-я группа) статистически значимые различия ($p < 0,001$) получены на каждом этапе лечения (после 4, 8 и 12 нед. лечения). При лечении препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в дозировке 0,018 г в сут. (2-я группа), отчетливая и статистически значимая ($p < 0,001$) динамика наблюдалась к 4 неделе лечения и в период между 8 и 12 нед. приема. Улучшение когнитивных функций в контрольной группе наблюдалось с 8 нед. терапии ($p = 0,007$).

Заключение. Включение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, в протокол лечения у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта эффективно не только с целью коррекции тревожных расстройств, но и с целью восстановления когнитивных функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт, ранний восстановительный период, когнитивные нарушения, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, фармакологическая коррекция

DYNAMICS OF COGNITIVE DISTURBANCES IN PATIENTS IN THE EARLY RESTORATIVE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Golovina O.S., Eliseeva E.V., Kalinskii P.P., Perelomova O.V.

*Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Av., 690002, Vladivostok, Russia**Abstract*

Objective. To assess the dynamics of cognitive changes in patients in the early recovery period of ischemic stroke for 12 weeks, who were only on basic therapy and who received additional treatment with a drug containing antibodies to the brain-specific S-100 protein and endothelial NO-synthase.

Methods. Surveyed 112 patients in the early recovery period of ischemic stroke, the average age was 59.7 ± 7.69 years. Evaluation of cognitive status at each stage of treatment was carried out using the MMSE (Mini-mental State Examination) scale.

Results. The most pronounced and significant dynamics of cognitive functions was noted in the first group. When prescribing a daily dosage of 0.036 g (group 1), statistically significant differences ($p < 0.001$) were obtained at each stage of treatment (after 4, 8, and 12 weeks of treatment). In the treatment with a preparation containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase at a dosage of 0.018 g per day (group 2), a clear and statistically significant ($p < 0.001$) dynamics was

observed by week 4 of treatment and between 8 and 12 weeks of admission. Improvement of cognitive functions in the control group was observed only from the 8th week of therapy ($p=0.007$).

Keywords. Ischemic stroke, early recovery period, cognitive impairment, antibodies to the brain-specific S-100 protein and endothelial NO-synthase, pharmacological correction

Введение

В результате ишемической катастрофы, как в остром, так и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта у 40-70% пациентов развиваются нарушения памяти [8], внимания, формируются трудности при анализе информации, построении программы действий, тяжело запоминается новая информация; все эти изменения объединены понятием «когнитивные нарушения». Патогенетически этот процесс объясняется повреждением тканей головного мозга за счет нарушенного мозгового кровообращения, накоплением продуктов распада отмерших нейронов в глиальной ткани, формированием окислительного стресса, вследствие чего затрудняется или полностью блокируется синаптическая передача между нейронами, осложняя процесс передачи информации. Поэтому анализ эффективности различных методов лечения и влияние на когнитивные функции у постинсультных больных представляет клинический интерес.

В зависимости от степени тяжести, когнитивные нарушения в результате перенесенного инсульта подразделяются на субъективные, легкие, умеренные и тяжелые (деменция) [6]. Тактика ведения данных пациентов направлена на раннюю диагностику первичных нарушений памяти и назначение эффективной терапии с целью коррекции имеющихся когнитивных изменений и профилактики (отсрочки наступления) деменции.

Цель исследования – оценить динамику когнитивных изменений у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (в течение 12 нед.), находящихся только на базовой терапии и получавших дополнительное лечение с препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

Методика

В исследовании приняли участие 112 пациентов в возрасте 40-75 лет, (средний возраст $59,7 \pm 7,69$ лет) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. На базе неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1» проведен набор в исследование, в дальнейшем проводилось диспансерное наблюдение. Пациенты I группы – 36 человек получали препарат с антителами к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в дозировке 0,036 г/сут (по 2т-3р) на протяжении 12 нед. Представители II группы, – 36 пациентов, – дополнительно к базовой терапии получали препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,018 г/сут (по 1т-3р) в течение 12 нед. III группа (сравнения) включала 40 больных, которым проводилось только базисное лечение (антиагреганты, статины, антикоагулянты и антигипертензивные препараты). Группы были равнозначны по возрасту, полу, степени исходного проявления когнитивного дефицита.

В исследовании не участвовали пациенты с онкологическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, с хроническими заболеваниями в стадии обострения, недееспособные люди, лица с психическими заболеваниями, с сахарным диабетом в стадии декомпенсации. Обследование включало наблюдение за пациентами продолжительностью 12 недель. Рандомизация пациентов осуществлялась на первом визите (18-21-й день после ишемического инсульта), после чего пациентам назначали препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, 2-й визит – осмотр на 4-й неделе терапии, 3-й визит – осмотр пациентов на 8-й нед. проводимой терапии, 4-й визит – осмотр на 12-й нед. Во время всех визитов проводилась динамическая оценка когнитивных функций с использованием шкалы MMSE [4].

Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 13 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2016). Сравнение средних значений количественных признаков в зависимых и независимых группах выполняли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, так как полученные массивы данных подчинялись нормальному закону распределения и выполнялось условие равенства (гомоскедастичности) дисперсий. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах оценивали с помощью критериев Шапиро-Франка, Андерсона-Дарлинга, Крамера-фон-Мизеса и

критерия согласия Пирсона χ^2 [3, 5]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Дескриптивные статистики в тексте представлены как $M \pm m$ (где M – среднее, m – стандартная ошибка средней величины). Для итогового сравнения средних значений в группах были построены диаграммы размаха.

Результаты исследования и их обсуждение

Полностью ориентированы во времени были 77 (68,75%) пациентов, полностью ориентированы в месте – 73 (65,18%) человека, 36 (32,14%) больных не могли указать лишь палату, один пациент называл страну и город. Нормальное восприятие (повторение слов) отмечено у 107 (95,53%) пациентов, 5 (4,46%) исследуемых не справились с заданием. Трудности с концентрацией внимания испытывали 51 (45,53%) человек. Легкие нарушения памяти выявлены у трети пациентов – 48 человек (42,86%), 68 человек (60,71%) смогли повторить ранее названные 3 слова. Все пациенты называли 2 представленных предмета (ручка, часы) и повторяли услышанную фразу. Прочсть и выполнить написанное («вытяните правую руку вперед и дотроньтесь до мочки левого уха») смогли 52 (46,43%) человека, 60 (53,57%) человек могли лишь прочсть текст, но не понимали, что делать далее. 82 (73,21%) пациента смогли самостоятельно написать предложение. 94 (83,93%) пациентов смогли нарисовать заданный рисунок.

Средний балл по шкале MMSE среди обследованных составил $26,15 \pm 1,27$, что соответствует умеренному когнитивному расстройству (УКР). УКР – переходное состояние, при котором снижение когнитивных функций выходит за рамки возрастного снижения когнитивных способностей, свойственного естественному старению, но не достигает степени социальной дезадаптации и деменции [6, 7].

Больные с общим баллом по MMSE ниже 24 баллов в исследование не включались.

При анализе возрастных групп отмечалось ухудшение когнитивных функций в старших возрастных группах. Так, в возрастной группе до 60 лет средний балл по шкале MMSE составил $27,53 \pm 0,55$ балла, в возрастной группе от 60 до 75 лет средний балл составил $25,3 \pm 0,78$ балла до лечения (рис. 1).

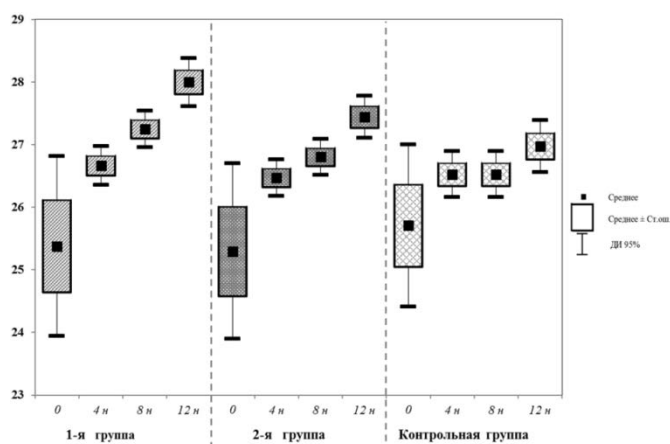


Рис. 1. Диаграмма размаха когнитивных нарушений у пациентов в возрастной группе от 40 до 75 лет по шкале Mini-mental State Examination (MMSE)

Спустя 12 нед. терапии при оценке памяти, в первой и второй группах все пациенты полностью были ориентированы во времени. В контрольной группе 5 человек не называли день недели и 3 человек затруднялись сказать время года. Из первой группы все пациенты были полностью ориентированы в месте, из второй группы 2 больных не могли указать адрес, где находятся, в группе контроля 2 пациента не называли адреса медицинского учреждения и этаж. Нормальное восприятие (повторение слов) было отмечено у всех пациентов. Трудности с концентрацией внимания (назвать слово наоборот) с первой группы не выполняло 4 человека, из группы II – 6 пациентов, в группе контроля эти сложности возникли у 9 испытуемых. С серийным счетом не справилось 2 человека из группы I, из группы II таких пациентов было 5, и в группе контроля серийный счет в полном объеме не выполнило 9 человек. Нарушения памяти (вспомнить 3 ранее названных слова) не смогли 4 человека из первой группы, 7 человек из группы 2 и более чем у трети пациентов с группы контроля. Все пациенты называли 2 представленных предмета (ручка, часы) и повторяли услышанную фразу. С трехэтапной командой на заданное действие не

справилось 2 человека из II группы и 5 пациентов с группы контроля. Прочсть и выполнить написанное смогли все пациенты из I и II групп, и у 2 пациентов из группы контроля это вызвало сложность. Все пациенты смогли самостоятельно написать предложение. У 3 пациентов с группы II и у 6 с группы контроля не получилось срисовать рисунок. Таким образом, положительная динамика прослеживалась в первой группе пациентов, получающих препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и NO-синтазе, в дозировке 0,036 г.

В каждой группе были выделены подгруппы пациентов, разделенные по возрасту – до 60 лет и после 60 лет соответственно. При анализе возрастных групп отмечалось ухудшение когнитивных функций в старших возрастных группах. В возрастной группе до 60 лет средний балл по шкале MMSE составил $27,53 \pm 0,55$ балла, а в возрастной группе от 60 до 75 лет средний балл составил $25,3 \pm 0,78$ балла до лечения. Результаты динамики по шкале MMSE после 12 недель лечения в подгруппах представлены на рис. 2.

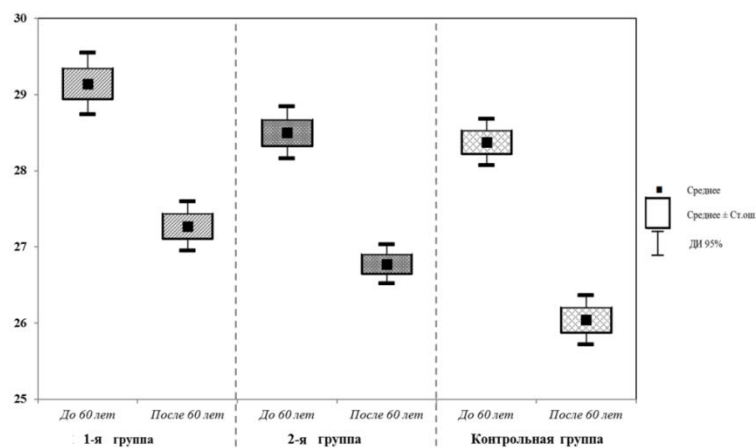


Рис. 2. Диаграмма размаха когнитивных нарушений в подгруппах «до 60 лет» и «после 60 лет» по шкале Mini-mental State Examination (MMSE)

При анализе возрастных групп отмечалось ухудшение когнитивных функций в старших возрастных группах. При оценке показателей «до 60 лет» и «после 60 лет» в исследуемых трех группах получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Более высокие итоговые показатели выявлены в первой группе.

Утрата когнитивных функций ведет не только к снижению социальной адаптации, лишает пациента возможности оставаться независимым и активным, но и ложится бременем по уходу за пациентом на его родственников [2]. Поэтому поиск методов фармакологической коррекции когнитивных нарушений имеет большое практическое значение [1, 7].

При анализе полученных результатов очевиден положительный рост в когнитивной сфере у пациентов, получавших дополнительно к основному лечению препарат с антителами к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе. В I группе явная положительная динамика наблюдалась к 8 нед. терапии, во II – к 12 нед. лечения.

Установлены различия в восстановлении когнитивных функции (таких как память, концентрация внимания, запоминание), у пациентов в различных возрастных группах. В подгруппе «до 60 лет» отмечено улучшение памяти и внимания во всех трех группах, что вероятно связано с лучшей нейропластичностью, у пациентов этой группы активно восстанавливался неврологический дефицит (парезы, нарушения речи, координация). Меньшая положительная динамика когнитивных функций по шкале MMSE прослежена у пациентов в подгруппе «после 60 лет». У этих пациентов чаще выявлялась атрофия коры головного мозга по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также отмечены в анамнезе повторные нарушения мозгового кровообращения.

Во всех группах наблюдения к 12 нед. лечения отмечены статистически значимые результаты ($p < 0,001$) по показателю MMSE, но наиболее выраженная и существенная динамика прослеживается в первой группе. При назначении суточной дозировки 0,036 г (1-я группа) статистически значимые различия ($p < 0,001$) получены на каждом этапе лечения (после 4, 8 и 12 нед. лечения). При лечении препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в дозировке 0,018 г в сут. (2-я группа), отчетливая и статистически значимая ($p < 0,001$) динамика наблюдалась к 4 нед. лечения и в период между 8 и 12 нед. приема. Улучшение когнитивных функций в контрольной группе наблюдалось только с 8 нед. терапии ($p = 0,007$).

Заключение

Таким образом, включение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, в протокол лечения у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта эффективно не только с целью коррекции тревожных расстройств, но и с целью восстановления когнитивных функций.

Литература (references)

1. Головина О.С., Калинин П.П., Елисеева Е.В., Калинин Д.П. Влияние препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, на степень тревожно-депрессивных расстройств и астении у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Пермский медицинский журнал. – 2017. – №5. – С. 28-34 [Golovina O.S., Kalinskii P.P., Eliseeva E.V., Kalinskii D.P. *Vliyanie preparata, sodержashchego antitela k mozgospetsificheskomu belku S-100 i endotelial'noi NO-sintaze, na stepen' trevozhno-depressivnykh rasstroystv i astenii u patsientov v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta.* The effect of a drug containing antibodies to the brain – specific protein S-100 and endothelial NO synthase on the degree of anxiety –depressive disorders and asthenia in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *Permskii meditsinskii zhurnal.* – 2017. – N5. – P. 28-34. (in Russian)]
2. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. – 2010. – С. 650-675. [Belova A.N., Prokopenko S.V. *Neiroreabilitatsiya.* Neurorehabilitation. – 2010. – P. 650-675. (in Russian)]
3. Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. – 2008. – № 1. – С.52–58. [Grzhibovskii A. M. *Tipy dannykh, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika.* Data Types, Distribution Checks, and Descriptive Statistics// *Ekologiya cheloveka.* – 2008. – N1. – P. 52-58. (in Russian)]
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. – Москва, 2005. – С.43-46 [Zakharov V.V., Yakhno N.N. *Kognitivnye rasstroystva v pozhilom i starcheskom vozraste.* Metodicheskoe posobie dlya vrachei. – Moskva, 2005. – P. 43-46. (in Russian)]
5. Холматова К. К. Экспериментальные исследования в медицине и здравоохранении: планирование, обработка данных, интерпретация результатов // Экология человека. – 2016. – №11. – С. 50-58 [Kholmatoва K. K. *Eksperimental'nye issledovaniya v meditsine i zdravookhranenii: planirovanie, obrabotka dannykh, interpretatsiya rezul'tatov.* Experimental research in medicine and healthcare: planning, data processing, interpretation of results // *Ekologiya cheloveka.* – 2016. – N11. – P. 50-58. (in Russian)]
6. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике невролога. – Москва, 2006. – С. 48. [Levin O.S. *Kognitivnye narusheniya v praktike nevrologa.* Cognitive impairment in the practice of a neurologist. – Moscow, 2006. – P. 48. (in Russian)]
7. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. Трудный пациент. – 2007. – N5(8). – С. 29-36. [Levin O.S., Usol'tseva N.I., Yunishchenko N.A. *Postinsul'tnye kognitivnye narusheniya: mekhanizmy razvitiya i podkhody k lecheniyu.* Post-stroke cognitive impairment: development mechanisms and treatment approaches. *Trudnyi patsient.* – 2007. – N5(8). – P. 29-36. (in Russian)]
8. Martin Dunitz. London. Vascular cognitive impairment. – 2002. – P. 9-26.

Информация об авторах

Головина Олеся Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Olesya0801@yandex.ru

Елисеева Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет». E-mail: Yeliseeff@rbcmail.ru

Переломова Оксана Валерьевна – старший преподаватель кафедры физики и математики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: operelomova@mail.ru

Калинский Павел Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и неврологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет». E-mail: kalinsky59@mail.ru