

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

ВЕРБИЦКАЯ СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА

**ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И
ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА В
АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Парфенов Владимир Анатольевич

Москва – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
ГЛАВА 3. ИСХОДНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 350 БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ	39
3.1. Общая клиническая характеристика больных	46
3.2. Когнитивные функции больных	52
3.3. Тревожные и депрессивные расстройства у больных	57
ГЛАВА 4. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОБЫТИЯ (СМЕРТЬ, ИНСУЛЬТ, ИНФАРКТ МИОКАРДА И СМЕРТЬ ОТ ИНСУЛЬТА И ИНФАРКТА МИОКАРДА) В ТЕЧЕНИЕ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ У ВСЕХ БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ	61
ГЛАВА 5. ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	87
5.1. Исходная профилактическая терапия и факторы риска повторного инсульта у больных	87
5.2. Динамика факторов риска инсульта в период наблюдения	90
5.3. Профилактика повторного инсульта у 326 больных, перенесших ишемический инсульт	91
5.4. Основные события в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт в зависимости от регулярности приема лекарственных средств	99

5.5. Профилактика повторного инсульта у 24 больных, перенесших геморрагический инсульт	106
---	-----

ГЛАВА 6. КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ В ПЕРИОД ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ	113
---	-----

6.1. Изменения когнитивных функций в период 5 лет наблюдения	113
---	-----

6.2. Влияние исходных когнитивных функций на основные события	133
--	-----

6.3. Применение противодементной терапии у пациентов с постинсультной деменцией	137
--	-----

ГЛАВА 7. ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРЕВОЖНОСТИ И ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ	147
--	-----

7.1. Изменения показателей депрессии у больных в период 5 лет наблюдения	147
---	-----

7.2. Влияние исходного уровня депрессии на основные события	159
--	-----

7.3. Изменения показателей тревожности у больных в период 5 лет наблюдени	
--	--

ГЛАВА 8. ОБСУЖДЕНИЕ	172
---------------------	-----

Выводы	198
--------	-----

Практические рекомендации	201
---------------------------	-----

Список сокращений	204
-------------------	-----

Список литературы	205
-------------------	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность острых нарушений мозгового кровообращения сегодня приняла масштабы мировой катастрофы: ежегодно в мире развивается около 20 миллионов инсультов, почти 5 миллионов людей умирают от сосудистых заболеваний головного мозга, только 10% больных возвращаются к прежнему уровню жизни [3, 12, 13, 15, 16, 21, 22, 55, 62, 68].

Вероятность повторного инсульта увеличивается более чем в десять раз у лиц, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), поэтому вторичная профилактика инсульта приобретает особую актуальность в этой группе населения [3, 12, 13, 15, 16, 21, 22, 55, 62, 68]. Вторичная профилактика ишемического инсульта основывается на коррекции факторов его риска и включает как лекарственные, так и нелекарственные методы профилактики. К наиболее значимым корригируемым факторам риска ишемического инсульта относят курение, злоупотребление алкоголем, низкую физическую активность, ожирение, артериальную гипертонию, атеросклеротический стеноз сонных артерий, повышение уровня холестерина в крови, заболевания сердца и сахарный диабет [15, 22, 41, 71, 79]. У больных, перенесших инсульт, инвалидность может быть вызвана развитием и прогрессированием когнитивных и эмоциональных (тревожных и депрессивных) расстройств в отдаленные периоды инсульта, что требует дальнейшего изучения на основе длительного наблюдения больных с периодической оценкой у них когнитивных функций и эмоционального состояния.

Ведущее значение во внедрении методов вторичной профилактики в клиническую практику отводится амбулаторному звену оказания медицинской помощи, в котором наблюдается основная часть больных, перенесших инсульт или ТИА [15, 22, 41, 71, 79]. В настоящее время нет работ, посвященных анализу ведения больных, перенесших ишемический инсульт и имеющих когнитивные

расстройства, в амбулаторной практике, что и послужило целью нашего исследования.

Цель и основные задачи исследования

Целью исследования было выяснение частоты, выраженности, причин и динамики постинсультных когнитивных нарушений, их влияния на инвалидность и совершенствование вторичной профилактики инсульта в амбулаторной практике.

Задачи исследования

1. Выяснение частоты, выраженности и динамики когнитивных расстройств у больных, перенесших инсульт, при длительном (пятилетнем) наблюдении и изучение влияния когнитивных нарушений на смертность и инвалидность.
2. Выяснение частоты, выраженности и изменений эмоциональных (тревожных и депрессивных расстройств) у больных, перенесших инсульт и изучение влияния эмоциональных нарушений на смертность и инвалидность.
3. Изучение частоты основных сердечно-сосудистых событий, причин смертности, инвалидности у больных, перенесших инсульт, при длительном (пятилетнем) наблюдении.
4. Изучение комплаентности больных, перенесших инсульт, при длительном (пятилетнем) наблюдении, их способности менять образ жизни, их приверженности к длительной лекарственной терапии в амбулаторной практике по месту основного жительства.
5. Выяснение эффективности комбинированной терапии (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины) у больных, перенесших ишемический инсульт, в отношении заболеваемости повторным инсультом, другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности от них.
6. Совершенствование вторичной профилактики инсульта, диагностики и

тактики ведения постинсультных когнитивных нарушений в амбулаторной практике.

Научная новизна

Впервые проведено изучение частоты, выраженности и изменений когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, в течение длительного пятилетнего наблюдения, что позволило уточнить роль когнитивных нарушений в генезе инвалидности, нарушений адаптации больных в обществе и на этой основе выработать рекомендации по оптимальной врачебной амбулаторной тактике. Показано, что когнитивные нарушения становятся одной из основных причин инвалидности и нарушений адаптации в обществе у значительной части больных, перенесших инсульт с незначительными двигательными нарушениями.

В группе больных, перенесших инсульт, в течение 5 лет отмечается постепенное ухудшение когнитивных функций, увеличивается число пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, достигающими степени деменции. Снижение когнитивных функций наиболее значительно у больных, перенесших повторный инсульт, но оно отмечается и у больных без повторного инсульта.

Впервые в нашей стране проведено длительное (пятилетнее) диспансерное наблюдение неврологом пациентов, перенесших ишемический и геморрагический инсульт. Установлено, что диспансерное наблюдение позволяет в большинстве случаев добиться регулярного приема антигипертензивной терапии у большинства больных, при этом основные сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) значительно реже возникают у тех больных, которые достигают и сохраняют нормальные значения артериального давления.

Наблюдение больных, перенесших инсульт, показало, что в период пяти лет основные сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сосудистой причины) развиваются почти у половины пациентов: наиболее часто повторный инсульт, реже инфаркт миокарда. Повторный инсульт служит основной причиной

смерти больных. В качестве ведущих факторов развития повторного инсульта установлены увеличение возраста, наличие повторных инсультов, артериальной гипертензии и когнитивных расстройств.

Наблюдение больных, перенесших ишемический инсульт, показало эффективность антитромботических и гиполипидемических средств в отношении снижения риска развития когнитивных нарушений. У больных, перенесших геморрагический инсульт, достижение на фоне антигипертензивной терапии нормальных значений артериального давления значительно снижает риск повторного инсульта.

Установлено, что значительная часть больных отказываются от длительной регулярной комбинированной терапии, что существенно снижает эффективность вторичной профилактики. Отмечено, что от регулярного лечения чаще отказываются мужчины, курильщики и злоупотребляющие алкоголем пациенты. Частота повторного инсульта, инфаркта миокарда и смерти от этих событий у больных, перенесших ишемический инсульт, определяется приверженностью пациентов к длительному приему (при геморрагическом инсульте – антигипертензивных средств, при ишемическом инсульте – антигипертензивных, антитромботических и гиполипидемических средств), изменением образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, увеличение физической активности, диета).

Впервые проведено изучение частоты, выраженности и изменений эмоциональных нарушений у больных, перенесших инсульт, в течение длительного пятилетнего наблюдения. Установлено, что в течение 5 лет не отмечается прогрессирования депрессивных расстройств и тревожности. Эффективное лечение депрессии и тревожных расстройств у больных, перенесших инсульт, способствует повышению приверженности пациентов к регулярной терапии.

Результаты проведенного исследования позволили выяснить основные причины инвалидности, нарушений адаптации на поздних сроках с момента инсульта, роль когнитивных нарушений в развитии инвалидности, оценить

эффективность превентивной комбинированной терапии как в отношении предупреждения повторного инсульта, так и прогрессирования когнитивных нарушений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование показало, что в амбулаторной практике при организации группы диспансерного наблюдения большинство больных, перенесших инсульт, не отказываются от длительного (пятилетнего) диспансерного наблюдения и регулярно (не менее одного раза в полгода) посещают поликлинику по месту жительства. При этом изменение образа жизни (отказ от злоупотребления алкоголем и курения, увеличение физической активности, диета) возможно только у небольшой части больных. Основными причинами смертности у больных, перенесших инсульт, при длительном (пятилетнем) наблюдении, являются повторный ишемический инсульт и инфаркт миокарда. Результаты проведенного исследования показали целесообразность организации в условиях поликлиники невролога, специализирующегося на вторичной профилактике инсульта.

Была выявлена высокая частота когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, с развитием деменции примерно у каждого пятого больного, что указывает на необходимость дополнительных мер по организации помощи больным с постинсультными когнитивными нарушениями. В результате исследования показано, что когнитивные нарушения оказывают не менее существенное влияние на инвалидность больных, оцениваемую по индексу Бартел, чем выраженность очагового неврологического дефицита.

Показано, что при ведении больных, перенесших инсульт, большое значение имеет проведение повторных регулярных (один раз в 6-12 месяцев) кратких нейропсихологических обследований, что позволяет выявить прогрессирование когнитивных нарушений и при показаниях начать лечение, среди которого наиболее эффективны нормализация артериального давления и в

случае развития деменции применение противодементных средств.

При длительном диспансерном наблюдении у многих больных удается добиться нормализации артериального давления и регулярного приема антитромботических средств. Однако значительная часть больных не достигают нормального артериального давления вследствие нерегулярного приема антигипертензивных средств, что требует более активного участия в этой группе пациентов терапевтов и кардиологов с целью оптимизации контроля артериального давления в амбулаторной практике.

В условиях амбулаторной практики эффективна комбинация антитромботической, антигипертензивной терапии и приема статинов у больных, перенесших ишемический инсульт, антигипертензивной терапии с нормализацией артериального давления у больных, перенесших геморрагический инсульт. Отмечена эффективность комбинации хирургического и последующего консервативного лечения (антитромбоцитарные средства, статины) у пациентов с гемодинамически значимым стенозом сонной артерии.

Установлено, что у больных, перенесших геморрагический инсульт, повышен риск развития ишемического инсульта и инфаркта миокарда, поэтому во многих случаях целесообразно назначение не только антигипертензивной, но статинов, антитромботической терапии для профилактики ишемического инсульта и инфаркта миокарда.

Отмечена целесообразность выявления депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. Установлено, что эмоциональные расстройства чаще возникают в течение нескольких месяцев после развития инсульта. Эффективное лечение эмоциональных расстройств способно улучшить когнитивные функции пациентов и повысить их приверженность к регулярной терапии.

Методология и методы исследования основываются на проведенном исследовании. Научно-исследовательская работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением высокотехнологических методов

обследования и современного сертифицированного оборудования, результаты исследования основаны на достаточном количестве клинического материала.

Сбор, обработка и анализ исходных данных проведен с использованием современных статистических методов и соответствующих компьютерных программ. Результаты, полученные в ходе работы, проанализированы с применением современных методов статистического анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Когнитивные расстройства выявляются у большинства пациентов, наблюдающихся в поликлинике с целью профилактики повторного инсульта, и у каждого пятого достигают степени деменции, приводя к инвалидности. Ведущие факторы развития когнитивных расстройств: увеличение возраста, наличие повторных инсультов, артериальной гипертензии и сахарного диабета.

2. После перенесенного инсульта отмечается постепенное ухудшение когнитивных функций, увеличивается число пациентов с выраженными когнитивными нарушениями; снижение когнитивных функций наиболее значительно у больных, перенесших повторный инсульт, но оно отмечается и при отсутствии повторного инсульта.

3. У больных, перенесших инсульт, в течение 5 лет не отмечается прогрессирования депрессивных расстройств и тревожности, поэтому наблюдаемое снижение когнитивных функций не обусловлено эмоциональными расстройствами.

4. Среди больных, перенесших ишемический инсульт, в дальнейшем нередко развивается и геморрагический инсульт, риск которого снижается при достижении нормального артериального давления. У больных, перенесших геморрагический инсульт, в дальнейшем нередко возникает ишемический инсульт, что связано с наличием нескольких факторов риска его развития и требует назначения у части пациентов статинов и антитромботических средств.

5. Диспансерное наблюдение пациентов, перенесших инсульт, позволяет в большинстве случаев добиться нормализации артериального давления на фоне

регулярного приема антигипертензивной терапии, что снижает риск развития, как повторного инсульта, так и прогрессирования когнитивных нарушений.

Достоверность научных положений и выводов Степень достоверности полученных результатов определяется применением адекватных научных методов исследования; использованием и анализом широкого спектра научной литературы и нормативных правовых актов на предметном и междисциплинарном уровне; значительным объемом эмпирической информации; логичностью и обоснованностью выводов, полученных на основании результатов исследования. Научные результаты исследования внедрены в практическую работу Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс и излагаются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий с клиническими ординаторами, аспирантами, а также с врачами, которые обучаются на сертификационных циклах повышения квалификации на кафедре нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова и сертификационных циклах региональных школ.

Личный вклад автора

Лично автором исследования систематизированы, проанализированы и статистически обработаны результаты анализа диагностики и лечения 350 больных, перенесших инсульт в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст – $65 \pm 17,73$ лет года), сроком от 3 месяцев до 7 лет (в среднем – 4 года и 5 месяцев). Все клинические наблюдения, комплексное обследование и лечение пациентов,

ведение больных при контрольном обследовании проведены лично автором. Автор принимал непосредственное участие в проведении обследования всех больных.

Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов и формулировки аргументированных выводов.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на клинической конференции Кафедры нервных болезней и нейрохирургии 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова 28 июня 2018 года, протокол № 14.

Основные положения работы были представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции, г. Ярославль, 2006г.; XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», Украина, Судак 2011г.; Российско-французской научно-практической конференции, Москва, 2011г.; X Всероссийском съезде неврологов, Нижний Новгород, 2012г.; Московском городском научном обществе терапевтов, Москва, 25 февраля 2013 года; Конференции «Цереброваскулярные расстройства, их последствия и фармакокоррекция», Москва, 22 декабря 2014 года; Первом Всероссийском форуме антикоагулянтной терапии, Москва 23 марта 2016; Конференции «Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты», Москва, 8 апреля 2016; Конференции, посвященной 25-летию Российско-Германского неврологического общества, «Болезни нервной системы - механизмы развития, диагностика и лечение», Москва 4 апреля 2017 года; XII российской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», Москва, 20 апреля 2017 года; Конференции с международным участием, «Инсульт: диагностика, лечение, реабилитация и профилактика»; Москва, 3 марта 2018 года; Конференции с международным участием, «Болезни

мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению»; Москва, 12 апреля 2018 года

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 14.01.11 – нервные болезни — область медицинской науки, занимающаяся изучением этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы. Диссертация соответствует областям исследования: пункт №3, №9, №20. Отрасль наук: медицинские науки.

Публикации

По теме диссертации опубликована 32 научная работа, из них 26 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 237 страницах, состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками, содержит 58 таблиц; список литературы, включает 305 источников, в том числе 89 отечественных и 216 зарубежных.

Глава 1

Обзор литературы

Ежегодно в России происходит более 400000 инсультов. Смертность при инсульте довольно высока: из 100 больных в остром периоде инсульта умирает 35-40 человек и еще 12,9% больных из общего числа заболевших умирают к концу 1-го года от начала заболевания [3, 12, 13, 15, 16, 21, 22, 55, 62, 68]. Инсульт нередко вызывает тяжелые последствия в виде двигательных, речевых и иных нарушений, что способствует значительной инвалидизации больных [3, 12, 13, 15, 16, 21, 22, 55, 62, 68]. По данным европейских исследователей, на каждые 100000 населения приходится 600 больных с последствиями инсульта, из них 360 (60%) являются инвалидами [15, 161, 164, 166]. По данным Регистра инсульта Научного центра неврологии, к концу 1-го года от начала заболевания полностью независимы от помощи окружающих 25,4% больных, перенесших инсульт, а среди пациентов трудоспособного возраста приблизительно 30% [2, 3, 4, 5, 10, 14, 16, 17, 18, 22, 43, 44, 51, 63, 64, 65, 102]. В то же время 5,4% больных с инсультом полностью зависимы от помощи окружающих [2, 3, 4, 5, 10, 14, 16, 17, 18, 22, 25, 43, 44, 51, 63, 64, 65, 102]. Экономические потери от инсультов составляют в США около 30 млрд. долл. в год. [14, 15, 16, 17, 18, 51, 56, 57, 61, 63, 64, 65, 102].

Одним из наиболее часто встречающихся последствий нарушения мозгового кровообращения являются когнитивные расстройства, проявляющиеся снижением памяти, внимания, умственной работоспособности и интеллекта [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Этому аспекту острых нарушений мозгового кровообращения уделяется мало внимания, при том что когнитивные нарушения во многом определяют исход реабилитационных мероприятий и качество жизни пациента [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167].

Расстройства памяти, по данным разных авторов, наблюдаются у 23-55% больных в первые 3 мес. после инсульта, однако к концу 1-го года число больных с

нарушением памяти уменьшается до 11–31% [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Частота когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, достигает 40–70% [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Частота деменций у больных, перенесших инсульт, составляет 10-40%, причем с возрастом она имеет тенденцию к увеличению [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. У больных старше 60 лет риск возникновения деменции в первые 3 месяца после инсульта в 9 раз выше, чем у лиц без инсульта. У больных, перенесших инсульт, в возрасте 60-69 лет деменция развивается в 15% случаев, в возрасте 70-79 лет – в 26% случаев, старше 80 лет – в 36% случаев [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167].

По данным Cumming с соавторами [120] когнитивные нарушения после инсульта могут быть причиной инвалидности и снижают качество жизни. Выраженные когнитивные нарушения могут влиять на восстановление утраченных функций после инсульта, реабилитацию и плохую приверженность к профилактическому лечению. В своем исследовании авторы попытались изучить следующее: различные виды когнитивных расстройств после инсульта, тип когнитивного дефекта связанный с областью поражения после инсульта и факторы, влияющие на прогрессирование постинсультных когнитивных нарушений. В понимании авторов статьи существует структурно-функциональная связь между областью поражения головного мозга и функциональными поражениями и выраженностью и видом когнитивных расстройств. Эффективное лечение когнитивных расстройств характерно для фокального кортикального дефекта такого как афазия, но лечение для большинства многочисленно представленных когнитивных расстройств остается мало изученным. В будущем авторы исследования надеются, что различные современные нанотехнологии изыщут новые возможности для лечения когнитивных расстройств (например,

электростимуляция головного мозга и новые фармакологические средства), что значительно повлияет на восстановление и улучшение когнитивных функций.

По данным Hurford с соавторами [178] в настоящее время наука располагает скудными познаниями по поводу остро возникающих когнитивных расстройств после ишемического инсульта и также плохо изучено дальнейшее развитие таких когнитивных нарушений. Объектом данного исследования были когнитивные нарушения и различные нейропсихологические нарушения, возникшие в течение года после перенесенного ишемического инсульта. В проспективное исследование были включены пациенты, поступившие в стационар с диагнозом инсульт. Пациенты были условно объединены в группы по времени с начала инсульта и нейропсихологическим нарушениям. Преобладали нарушения с различным когнитивным дефектом, но различались между собой поражением той или иной когнитивной функции. Конечная группа составила 209 пациентов. Лобные исполнительные функции осознательное и условное умение все показало сильную тенденцию с уровнем когнитивных нарушений приблизительно 30 % <1 месяц после инсульта и чуть меньше половины >3 месяца ($p < 0.05$). Быстрота реакций и внимание были поражены в большей степени, но имели большую тенденцию к восстановлению: от 72.4 % в остром периоде до 37.9 % через 3 месяца после инсульта ($p < 0.01$). Для сравнения, авторы обнаружили, что нарушения зрительной и вербальной памяти показывают статистически не подтвержденные изменения с течением времени. Результаты исследования показали, что специфическое лечение приводит к улучшению когнитивных функций после инсульта. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств может приостановить их прогрессирование, а также восстановление когнитивного дефекта. Специфическое лечение когнитивных расстройств должно входить в план реабилитации в первый же месяц после перенесенного инсульта.

По данным Khedr и соавторами [194], которые наблюдали группу из 81 больных в возрасте от 40 до 75 лет с седьмого дня после инсульта, постинсультная деменция развивается в 21% случаев. В данном исследовании авторы изучали

уровень гомоцистеина в крови у больных, перенесших инсульт, и связь со степенью когнитивных нарушений. Все больные с когнитивными нарушениями имели повышенный уровень гомоцистеина крови. А также авторы изучали факторы риска, такие как возраст, курение, объем поражения головного мозга после инфаркта, степень стеноза внутренней сонной артерии, имеющиеся у больных и их влияние на уровень гомоцистеина в крови и степень когнитивных нарушений. Была выявлена прямая связь.

Ihle-Hansen с соавторами [179] обследовали 195 больных, перенесших впервые в жизни инсульт. В исследование были включены больные с сосудистыми факторами риска и когнитивными нарушениями, включающими нарушения памяти, внимания и исполнительные функции. После выписки из больницы пациентам рекомендовано исключение факторов риска и профилактическое лечение. Пациентам проводилось исследование когнитивных функций тест на запоминание 10 слов – вначале исследования и через 12 месяцев. Через 1 год после инсульта когнитивные нарушения стали более выраженными и появились, если их не было ранее, у пациентов, у которых имелись факторы риска (один и более до перенесенного инсульта).

W.Tham и соавторами отметили [291], что в первые 6 мес после инсульта с минимальным неврологическим дефицитом или ТИА деменция регистрируется у 4% больных, а недементные когнитивные нарушения – у 40% [291]. Аналогичны результаты исследования S. Madureira и соавт., которые выявили впервые возникшую постинсультную деменцию у 6%, а недементные когнитивных нарушений – у 49% больных через 3 мес после инсульта [291]. Когнитивные нарушения достигали выраженности деменции преимущественно у пациентов более пожилого возраста, в то время как средний возраст составлял 59 лет. Через 1 год наблюдения когнитивных нарушений претерпевали разнонаправленную динамику – у каждого 10-го пациента отмечалось существенное ухудшение когнитивных функций, в то время как у каждого 3-го когнитивных нарушений

регрессировали [18, 19, 20, 161]. Вероятно, это объясняется разной природой когнитивных нарушений после инсульта [18, 19, 20, 161].

По данным Edwards JD и соавторами [133] показали роль лакунарного инсульта в развитии когнитивных нарушений. Характер и степень когнитивных нарушений определялись областью поражения головного мозга при лакунарном инсульте.

По данным Patel с соавторами [243, 244], которые наблюдали группу из 116 больных, перенесших лакунарный инсульт с седьмого дня после инсульта и далее, в большинстве случаев при нейровизуализационном исследовании обнаруживается лейкоареоз. У 46 (39,7%) больных были выявлены точечные кровоизлияния в мозговую ткань. В данном исследовании авторы изучали степень влияния точечных кровоизлияний на развитие в дальнейшем когнитивных нарушений. Результаты исследования показали, что их наличие не связано с развитием в дальнейшем когнитивных нарушений.

В некоторых работах отмечена высокая частота развития деменции после инсульта [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Так, по данным Н. Непон и соавторы [135, 161], заболеваемость деменцией после инсульта составляет 20%, а распространенность ее – около 31%. Другими словами, у 11% больных деменция присутствовала еще до инсульта [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Вероятно, различия с ранее приведенными данными объясняются особенностями выборки: более низкая встречаемость деменции отмечается у больных с нетяжелым инсультом или у пациентов более молодого возраста. Сходные результаты получены в большинстве эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. По данным независимых друг от друга европейских, австралийских, индийских, турецких и китайских исследователей, частота деменции в первые месяцы после инсульта составляет 20–30%; еще в не менее чем 30% случаев отмечаются когнитивные нарушения, выходящие за рамки

возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167].

S.T. Pendlebury и P.M. Rothwell [245] на основании метаанализа опубликованных к настоящему времени эпидемиологических исследований сообщают, что распространенность постинсультной деменции составляет от 7 до 40% [245]. Столь значительная вариабельность данных обусловлена различными характеристиками пациентов, а также тем, что в некоторых исследованиях доинсультную деменцию не учитывают, в то время как в других, наоборот, регистрируют [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Риск развития деменции в 4–9 раз выше при наличии инсульта в анамнезе, чем у сверстников без инсульта в анамнезе [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 81, 86, 87, 167].

Douiri с соавторами [129] обследовали пациентов, перенесших инсульт в 1995-2010 годах в южной части Лондона [129]. 271 817 больных были опрошены по КШОПС в остром периоде инсульта, через 3 месяца после перенесенного инсульта и затем через равные промежутки времени (а также через 5 и 14 лет). Все больные получали лечение, соответствующее европейским стандартам. Количество пациентов с когнитивными нарушениями увеличивалось со временем. Преобладали когнитивные нарушения у людей пожилого возраста. Таким образом, перенесенный инсульт является причиной развития когнитивных расстройств у большинства пациентов [129].

При оценке когнитивных функций рекомендуется монреальская шкала для оценки когнитивных расстройств (Montreal cognitive assessment, MoCA), а также КШОПС (mini-mental state examination) [14-17, 18, 19, 20, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. В проспективное наблюдение в Гон Конге в течение 2-х лет были включены пациенты в возрасте 21-75 лет с диагнозом аневризматическое субарахноидальное кровоизлиянием в течение 96 часов от начала заболевания [14-17, 18, 19, 20, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. При включении в исследование производилась оценка состояния по шкале Ренкин, по шкале оценки

дневной активности (Lawton Instrumental Activity of Daily Living,), MoCA и КШОПС. В течение 3 месяцев в исследование были включены 90 больных. Когнитивные нарушения (MoCA менее 26 баллов) были диагностированы у 73% больных в течение 3 месяцев.

Radman с соавторами [251] исследовали связь между когнитивными нарушениями, эмоциональным состоянием, инвалидностью в постинсультном периоде, локализацией инфаркта и факторами риска. Были обследованы 99 функционально сохранных и активных больных в возрасте до 70 лет после первого не инвалидизирующего инсульта (по шкале тяжести инсульта менее 6 баллов в острой стадии и менее 3 баллов через 6 месяцев). Эти больные были осмотрены и обследованы во время острой фазы, через 6 месяцев и 12 месяцев после перенесенного инсульта. У больных были оценены возраст, пол, неврологические и функциональные нарушения, локализация инсульта, шкалы эмоционального состояния, нейропсихологические шкалы, лабораторные исследования и качество жизни через 6 и 12 месяцев после инсульта. Оценивались регресс неврологической симптоматики и стабилизация лабораторных показателей. У 30,5% больных через 6 месяцев и у 34,7% больных через 12 месяцев были выявлены когнитивные нарушения. Степень выраженности когнитивных нарушений коррелировала с уменьшением профессиональной активности. Степень выраженности когнитивных нарушений зависела также от локализации инфаркта.

По данным Hofmeijer с соавторами [170] у пациентов с полушарным инфарктом хирургическая декомпрессия в течение 48 часов после инсульта увеличивает шансы хорошего функционального исхода, выживания без тяжелой инвалидности. До настоящего времени, исход с появлением когнитивных нарушений у этих пациентов был ожидаем. 20 пациентов были обследованы. 15 (75%) больных имели выраженные когнитивные нарушения по (Cambridge cognitive examination) и 5 имели легкие когнитивные расстройства. Детальное нейропсихологическое исследование было возможно у 18 больных. Пациенты с афатическими поражениями хуже, чем остальные больные, выполняли вербальные

и невербальные тесты. Не наблюдалось различий между оперированными и не оперированными пациентами. Изолированный локальный неврологический дефицит был обнаружен у четверти больных. Выраженность когнитивных нарушений была связана в дальнейшем с худшим функциональным исходом.

Yu с соавторами [304] наблюдали группу из 620 больных, перенесших ишемический инсульт с седьмого дня после появления симптомов. 506 больным было проведено нейропсихологическое исследование через 3 месяца после инсульта. У 353 (69.8%) были обнаружены отклонения когнитивных функций при опросе (по корейскому психологическому протоколу). Преддементные когнитивные нарушения были выявлены у 49.9% больных, а сосудистая деменция у 12.7% больных. Факторами риска сосудистых когнитивных нарушений у обследованных больных являлись возраст, тип инсульта и выраженность стеноза внутренней сонной артерии.

По данным J.T. O'Brien и соавт. [233], двухлетнее наблюдение за пожилыми пациентами, не имевшими деменции через 3 месяца после инсульта, показало, что наблюдающееся у них когнитивное снижение коррелирует не с нарастанием сосудистых изменений, в частности лейкоареоза, а с увеличением выраженности атрофии медиальных отделов височных долей [233].

Выявляемые клинико-нейровизуализационные корреляции согласуются и с результатами патоморфологических исследований, согласно которым выраженность когнитивного дефицита у больных с цереброваскулярной патологией в большей степени коррелирует не с территориальными инфарктами, вызванными поражением крупных мозговых артерий [14, 213], а с микроваскулярной патологией (микроинфарктами, множественными лакунарными инфарктами, микрокровоизлияниями) [14, 213], а также с церебральной атрофией, которая может быть следствием сосудистого поражения мозга и специфического нейродегенеративного процесса, такого как болезнь Альцгеймера [18, 19, 20, 34, 52, 53, 58, 96, 162, 213, 219, 231, 251].

В целом для сосудистых когнитивных расстройств характерно преобладание нейропсихологических симптомов лобной дисфункции над нарушениями памяти [14, 15, 16, 17, 18]. Развиваются такие нарушения, как снижение времени реакций, снижение инициативности, трудности концентрации внимания, нарушение абстрактного мышления, нарушение программирования и структурирования действий, расстройство социального поведения, персеверации [6, 14, 15, 16, 17, 18]. Могут быть нарушены способности контролировать и регулировать собственную активность, замечать и исправлять собственные ошибки (обеспокоенность больного состоянием своей памяти, способность вовремя замечать и исправлять свои ошибки при выполнении тестов) [6, 14, 15, 16, 17, 18].

Согласно руководству DSM-III-R (1987) [6, 14, 15, 16, 17, 18] деменция определяется как нарушение кратковременной и долговременной памяти, сочетающееся с расстройствами абстрактного мышления, способности к суждениям, нарушениями других высших функций, а также с личностными изменениями [6, 14, 15, 16, 17, 18]. Всё это достаточно серьезно мешает профессиональной деятельности, затрудняет обычную социальную активность и контакт с другими людьми [3]. Деменция диагностируется только при сочетании интеллектуально-мнестических нарушений со снижением или распадом способности к профессиональной и социальной деятельности [6, 14, 15, 16, 17, 18].

Данные о распространенности постинсультной деменции значительно варьируют в зависимости от выборки пациентов, методов исследования и сроков оценки когнитивных функций [6, 14, 15, 16, 17, 18]. Существуют методические сложности проведения нейропсихологического исследования после перенесенного инсульта. В остром периоде низкие результаты нейропсихологических тестов могут быть связаны с нарушениями сознания, снижением уровня бодрствования или сильным эмоциональным стрессом.

В России и странах ближнего зарубежья в целом получены результаты, близкие к таковым международных эпидемиологических исследований [33]. Так, Л.В. Климов с соавт. исследовали распространенность постинсультных

когнитивных нарушений у перенесших инсульт стационарных пациентов без тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии [33]. В 68% случаев выявлялись когнитивных нарушений, выходящие за рамки возрастной нормы [33]. При этом экспресс-оценка когнитивных функций в 1-е сутки после инсульта обычно совпадала с данными более детального нейропсихологического исследования, которое выполняли после стихания острого периода. Указанные результаты свидетельствуют о допустимости ориентировочной оценки когнитивных способностей сразу после нормализации уровня сознания. Сходные данные получены в независимом исследовании, которое проводилось на базе неврологического отделения госпиталя Тирасполя. Из 118 пациентов, перенесших инсульт, через 1 мес выраженные когнитивные нарушения отмечались у 31%, а умеренные – у 38% пациентов. В многочисленных эпидемиологических исследованиях изучали предикторы развития постинсультной деменции [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. По данным большинства авторов, первостепенное значение имеет возраст пациентов [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. У лиц среднего возраста деменция развивается значительно реже, а недементные когнитивных нарушений обычно носят преходящий характер, даже при обширном объеме и соответствующей локализации инсульта. Это согласуется с концепцией о «церебральном резерве» и объясняет многие аспекты формирования постинсультных когнитивных нарушений и деменции [18, 19, 20]. Известно, что возможности компенсации головного мозга весьма велики. При различных сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях поражение головного мозга длительное время остается бессимптомным. Поэтому появление даже легких когнитивных нарушений обычно свидетельствует об истощении «церебрального резерва» и значительном повреждении головного мозга [16, 17, 18, 19, 20, 22, 25-28, 38, 39, 42, 86, 88, 89, 94].

Примечательно, что в качестве предиктора постинсультной деменции многие исследователи называют доинсультные когнитивных нарушений [15, 16,

17, 18, 19, 20, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Не секрет, что как в нашей стране, так и за рубежом существует проблема запоздалой диагностики когнитивных нарушений [18, 19, 20]. Нередко инсульт усиливает уже существующие расстройства или просто обращает внимание врачей на них [18, 19, 20]. К настоящему времени разработан специальный опросник, позволяющий сделать ретроспективное предположение о наличии доинсультного когнитивного снижения на основании беседы с родственниками пациента («опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека» – Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly – IQCODE) [135]. Н. Henon и соавт. [18, 19, 20, 135] использовали данный метод у пациентов с постинсультной деменцией и обнаружили, что каждый 3-й пациент вероятно уже имел деменцию до инсульта. По данным российских авторов, также применявших указанный метод, доинсультная деменция определялась в 26%, а доинсультные недементные когнитивных нарушений – в 50% случаев при постинсультных когнитивных нарушениях [15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94].

Особенно высока частота развития когнитивного снижения после инсульта [3, 18, 19, 20]. Мета-анализ 30 исследований, опубликованных с 1950 по 2009г., показал, что частота постинсультной деменции у больных с первым инсультом колеблется от 7,4% (4,8–10,0) в популяционных исследованиях до 41,3% (29,6–53,1) в госпитальных [6]. У 10% больных деменция обнаруживается до первого инсульта, у 10% – развивается сразу после первого инсульта и более чем у трети – после повторного инсульта [3, 14-17, 18, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Однако, даже в случаях постинсультной деменции инсульт может рассматриваться как непосредственная причина деменции лишь у 50% больных с постинсультной деменцией [3, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. В остальных случаях имеются морфологические данные, позволяющие говорить о развитии смешанной деменции, которая чаще всего подразумевает сочетание у больного болезни Альцгеймера и цереброваскулярных поражений [3, 18, 19, 20, 34, 52, 53, 58, 96, 162, 219, 231, 251]. Однако концепция смешанной

деменции распространяется также на комбинацию сосудистой деменции с другими нейродегенеративными поражениями [3, 14-17, 18, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Для улучшения когнитивных функций и замедления прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с постинсультной деменцией в настоящее время рекомендуют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепизил, ривастигмин) и антагонист NMDA-рецепторов акатинол мемантин [3, 14-17, 18, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Повышение активности глутаматергической системы наблюдается при ишемии головного мозга, поэтому направлением лечения становится коррекция обусловленных эксайтотоксичностью изменений при условии сохранности нормальной глутаматергической нейротрансмиссии, что достигается применением акатинол мемантина.

Эффективность акатинол мемантина при постинсультной деменции изучалась и была доказана в исследовании, которое было проведено в 2001-2002 г. в Англии и Франции [3, 5, 16, 17, 18, 19, 33, 53, 54].

Анализ объединенных данных двух 24-недельных рандомизированных контролируемых двойных слепых клинических испытаний свидетельствовал, что у пациентов с сосудистой деменцией лечение ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом сопровождалось улучшением примерно на 2 балла оценки по когнитивной субшкале шкалы для оценки при болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale - ADAS-cog) и значительным увеличением доли пациентов с глобальным улучшением (37% и 30% пациентов принимавших 5 и 10 мг донепезила соответственно, по сравнению с 27% испытуемых в группе плацебо), хотя преимущества лечения в функциональном отношении были не существенны [34, 52, 53, 58, 96, 162, 219, 231, 251]. Эти скромные преимущества были меньшими, чем выявленные в подобном исследовании при болезни Альцгеймера что, вероятно, объясняется более стремительным прогрессированием когнитивных нарушений на фоне нейродегенеративного заболевания. Несколько более отчетливые преимущества

лечения были выявлены в ходе 6-месячного контролируемого клинического испытания галантамина у пациентов с сосудистой деменцией или болезнью Альцгеймера плюс цереброваскулярное заболевание [34, 52, 53, 58, 96, 162, 219, 231, 251]. Наконец, результаты двух 28-недельных рандомизированных клинических испытаний неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов мемантина у пациентов с сосудистой деменцией продемонстрировали улучшение приблизительно на 2 балла по ADAS-cog и функциональные улучшения, которые не были статистически значимы [34, 52, 53, 58, 96, 162, 219, 231, 251]. На основании имеющихся научных фактов Американская ассоциация сердца/Американская ассоциация инсульта (American Heart Association/ American Stroke Association) сформулировала следующие рекомендации [34, 52, 53, 58, 96, 162, 219, 231, 251].

- донепезил может быть полезен для укрепления когнитивных функций у пациентов с сосудистой деменцией (класс 2a);
- лечение галантамином может иметь преимущества у пациентов со смешанной (болезнь Альцгеймера и сосудистая) деменцией (класс 2a);
- преимущества мемантина и ривастигмина при сосудистой деменции недостаточно доказаны (класс 2b);

Все указанные выше постулаты имеют уровень рекомендаций (основаны на данных нескольких рандомизированных клинических испытаний или мета-анализов).

Для оценки эффективности симптоматического лечения умеренных когнитивных нарушений проведено исследование использование акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными нарушениями и легкой деменцией [14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Результаты исследования показали, что акатинол мемантин эффективен для лечения умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции. При этом препарат равно эффективен как при умеренных когнитивных нарушениях сосудистого генеза, так и

при умеренных когнитивных нарушениях предположительно представляющих собой дебют болезни Альцгеймера [5, 14-17, 19, 21, 33, 38, 39, 53, 54, 60, 86, 88, 94].

Эмоциональные расстройства, возникающие у части больных, перенесших инсульт, вызывают существенную дезадаптацию больных [61]. Депрессивные реакции часто сопутствуют инсульту, достигая, по данным различных исследователей, от 11 до 68% [1, 61, 64, 115, 116, 127, 130, 132, 178, 180, 206, 207, 215, 223]. Гусев Е.И. и соавторы (2001) [61], Сорокина Н.Б. (2005) постинсультную депрессию наблюдали у 40,4% больных, перенесших инсульт [25, 52, 53, 61]. По данным Ковальчука В.В. и соавторов (2009) депрессия встречается у 74,3% больных [25, 52, 53]. По мнению Nys G. et al. (2005) легкие депрессивные симптомы отмечаются у 40% больных [202], перенесших инсульт, а умеренные и тяжелые у 12%. Hasket M. et. al. (2005) проанализировали результаты 51 исследования депрессии, развившейся после инсульта [25, 61, 130]. По их данным депрессия наблюдалась у 33% больных независимо от периода инсульта [25, 61]. Авторы полагают, что эти цифры занижены, так как пациенты сами не могут адекватно оценить свое самочувствие [25, 61]. Следует отметить, что недостаточно изучена феноменология нарушенных ВПФ, динамика их обратного развития, значение медикаментозной и психологической коррекции [25, 61]. Мало исследована роль в развитии нарушений и последующем восстановлении ВПФ таких факторов как локализация и размеры очага поражения, характер инсульта (кровоизлияние или инфаркт), возраст больного, наличие предшествующего инсульта [61]. Важность изучения состояния ВПФ определяется еще и тем обстоятельством, что в процессе реабилитации апелляция к личности больного, к его разуму является одним из главных условий успешного восстановления. Общеизвестно, что снижение фона настроения с прогрессированием до депрессивных состояний разной степени выраженности — наиболее ранняя и частая реакция пациента на инсульт, независимо от стороны поражения. В первые сутки ясного сознания — в период «вхождения» в болезнь — устанавливается привыкание к появившемуся неврологическому дефициту, к новым ощущениям,

новому объему движений собственного тела, что может сопровождаться дисфориями от снижения фона настроения до агрессии, раздражительности. Следующий уязвимый для эмоционального состояния пациентов период — выписка из отделения и выход в микросоциум, когда больной один на один остается со своими проблемами — характеризуется развитием субдепрессий (снижение и изменчивость фона настроения, плаксивость) и депрессивных состояний различной тяжести. Причем учащение манифестаций депрессивных расстройств в отсроченном периоде инсульта характерно для больных с правосторонним очагом, больные с левосторонним инсультом чаще переживают депрессию в остром периоде. В первые полгода клинические проявления депрессии обнаруживаются примерно у трети больных, перенесших острый церебральный инсульт, в течение 24 месяцев — практически у половины больных [25, 61]. Ряд исследователей у больных с очагом в задних отделах правого полушария выявили корреляцию между расположением очага и развитием депрессии через 1–2 года после инсульта. Развитие депрессивной симптоматики некоторые исследователи связывают с сохранением в течение длительного времени симптомов левостороннего игнорирования даже при минимальном неврологическом дефиците [15, 161, 164, 166].

Рядом исследователей выявлены специфические особенности развития постинсультных депрессивных состояний [15, 161, 164, 166]. При левополушарных очагах чаще наблюдается депрессия, при правополушарных — анозогнозия, апатия, безучастность к случившемуся. По данным некоторых исследователей, установлена дифференциация депрессий [15, 161, 164, 166], возникающих после инсультов лево- и правополушарной локализации, установлены клинко-нейровизуализационные особенности постинсультной депрессии с учетом не только полушарной латерализации, но и локализации очага поражения [15, 161, 164, 166]. Получены статистически достоверно значимые результаты о более частом возникновении тревожности при повреждении глубинных структур левого полушария и формировании депрессии при поражении передних отделов правого

полушария [15, 161, 164, 166]. Многие исследователи отмечают прямую корреляционную зависимость постинсультных депрессий от возраста, причем старше 60 лет эта особенность имеет высокую степень корреляции (от $r = 0,73$ до $r = 0,87$) [15, 161, 164, 166].

Таким образом, на протяжении всего острого и последующих периодов церебрального инсульта продолжает констатироваться высокий риск развития дисфорических и легких депрессивных состояний и их прогрессирования до степени тяжелой инкурабельной депрессии [15, 161, 164, 166].

В связи с вышеизложенным, ранняя своевременная адекватная коррекция начальных дисфорических и легких, умеренных депрессивных состояний приобретает важное значение в качестве превентивно-терапевтических методов по формированию, развитию и прогрессированию инкурабельной постинсультной депрессии [15, 161, 164, 166]. В то же время, учитывая, что около 30% пациентов с первичным церебральным инсультом находятся в трудоспособном возрасте, особую актуальность представляет разработка и внедрение антидепрессантных препаратов, не влияющих на когнитивные функции [15, 161, 164, 166].

Несмотря на внедрение значительного числа фармакопрепаратов, влияющих на этиопатогенез депрессивных состояний, часто их использование сопровождается некоторым снижением когнитивных функций [15, 161, 164, 166]. При этом широко используемый в настоящее время спектр лекарственных препаратов, представленных в основном синтетическими препаратами, нередко, особенно при длительном применении, сопровождается развитием побочных эффектов [15, 161, 164, 166]. Между тем снижение фона настроения, легкие дисфорические расстройства, легкие депрессивные состояния при отсутствии клинически более выраженных вариантов депрессии в остром и в последующих периодах церебрального инсульта могут в течение продолжительного времени оптимально корректироваться растительными препаратами, длительное применение которых не вызывает привыкания и не влияет на когнитивные функции, что особенно актуально для лиц пожилого возраста [1, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 61, 64].

Таким образом, диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений – актуальная проблема клинической неврологии. Важность проблемы обусловлена, прежде всего, значительной распространенностью данной патологии [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Патогенез постинсультных когнитивных нарушений сложен и включает в себя как сосудистые механизмы, так и, по крайней мере, в части случаев, нейродегенеративный процесс [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Выделение клинко-патогенетических вариантов данного патологического состояния будет способствовать разработке специфических терапевтических подходов, что, несомненно, благоприятно отразится на качестве жизни пациентов, перенесших инсульт. В проблеме профилактики повторного ишемического инсульта остается много нерешенных вопросов [5, 6, 7, 13, 15, 16, 19, 24, 31, 32, 37, 39, 40, 42, 43, 44, 46, 51, 54, 57, 59, 73, 74, 81, 86, 87, 167]. Необходимо совершенствование мероприятий по вторичной профилактике инсульта у больных артериальной гипертензией. Исследования групп больных, перенесших ишемический инсульт, немногочисленны, в них не проводился клинический анализ типичной практики лечения больных артериальной гипертензией и лечения постинсультных когнитивных нарушений и постинсультной депрессии, а также анализ качества длительно проводимой профилактической терапии в амбулаторных условиях. Между тем, правильная, регулярная, адекватно подобранная, комплексная профилактическая терапия является научно доказанной в отношении снижения риска развития повторного ишемического инсульта у больных с артериальной гипертензией [14, 15, 16, 17, 18]. Уточнение распространенности, диагностики и течения повторного ишемического инсульта у больных артериальной гипертензией и совершенствование его профилактики требует дальнейшего изучения. В связи с этим представляет несомненный интерес изучение частоты, выраженности, причин и динамики постинсультных когнитивных нарушений, их влияния на инвалидность

и совершенствование вторичной профилактики инсульта в амбулаторной практике [18, 19, 20, 25, 61].

Глава 2

Пациенты и методы исследования

Клинический материал исследования составили 350 больных, перенесших инсульт в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст – $65 \pm 17,73$ лет года), сроком от 3 месяцев до 7 лет (в среднем – 4 года и 5 месяцев).

Критериями включения пациентов в исследование стали: 1) возраст от 35 до 90 лет; 2) состояние после перенесенного инсульта как основную причину обращения за амбулаторной помощью к неврологу; 3) диагноз и характер инсульта у всех больных был подтвержден результатами компьютерной или магнитно – резонансной томографии головы.

Критериями исключения из исследования явились психические расстройства, тяжелые и некорректируемые расстройства зрения, выраженные речевые нарушения в виде афазии. Критериями исключения не считалось нерегулярное посещение клиники для проведения контрольных исследований вследствие как объективных, так и необъективных причин. Пациентов, не являющихся на прием, врач посещал на дому.

326 (93%) больных перенесли ишемический инсульт, 24 (7%) больных - геморрагический. 66 (19%) больных перенесли два и более инсульта. Диагноз и характер инсульта у всех больных был подтвержден результатами компьютерной или магнитно – резонансной томографии головы.

Пациенты наблюдались в отделении восстановительного лечения при городской поликлинике № 151 г. Москвы в период с 2005 по 2013 год.

Оценка жалоб и анамнеза заболевания

При сборе анамнеза регистрировались пол, возраст, профессия пациента, вредные привычки (курение, употребление алкоголя или наркотиков), наличие сопутствующих заболеваний, принимаемые лекарственные средства, уточнялся наследственный анамнез. Регистрировалось использование пациентом слуховых

аппаратов, очков, трости. При выявлении сопутствующих заболеваний выяснялась регулярность приема назначенных препаратов, комплаентность пациентов проводимому лечению.

Соматическое и неврологическое исследования; дополнительные лабораторные и инструментальные исследования.

Клиническое обследование больных было проведено по общепринятой схеме: жалобы, анамнез, исследование соматического, неврологического и ангиологического статуса. Выяснялись наличие и регулярность приема антигипертензивных препаратов, антитромбоцитарных средств, непрямых антикоагулянтов и регулярность контроля МНО, антигиперлипидемических препаратов, соблюдение диеты. Уточнялась длительность артериальной гипертензии (с момента впервые зарегистрированного артериального давления более 140/90 мм рт. ст.), обычные рабочие значения артериального давления, степень подъемов артериального давления. Выяснялось наличие факторов риска, вредных привычек, наличие элементарных понятий о необходимости регулярного приема профилактической терапии, причины отсутствия постоянного приема профилактических препаратов. Исследовался ангиологический статус, отмечалось наличие или отсутствие шума при аускультации сонных артерий, исследовался пульс на периферических артериях, определялся дефицит пульса. Тяжесть инсульта и динамика неврологических симптомов оценивалась по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHS, 1989г), по шкалам Бартел, Рэнкина.

У 50 больных для оптимизация антигипертензивной терапии оценивалась динамика АД при помощи суточного мониторинга АД. Повышенными считались показатели АД днем – выше 140/90 мм рт. ст., ночью - выше 130/80 мм рт. ст., в соответствии с рекомендациями Staessen S.A., O Braien E.T., Amery A.K. (1994). Результаты оценивались с использованием программы Medibase 1.41. Рассчитывались максимальные, минимальные и средние значения для систолического, диастолического и среднего АД, вариабельность АД

(стандартное отклонение), нагрузка гипертензией по индексам площади и времени, суточный индекс; все показатели оценивались в течение суток, за день и ночь. Проведение суточного мониторинга позволило адекватно подобрать антигипертензивную терапию для дальнейшего ведения больных.

Всем больным проводились общий и клинический анализ крови и общий анализ мочи, биохимический анализ крови и коагулограмма (каждые 3 месяца), электрокардиография, эхокардиография, рентгенологическое исследование грудной клетки, осмотр глазного дна.

Всем больным проведено ультразвуковое дуплексное (триплексное) сканирование сосудов шеи проведено на аппарате «Logic – 500» (США), исследование сонных и позвоночных артерий с диагностикой их стенозирующего поражения и определением кровотока проводилось согласно имеющимся программам работы прибора.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с визуальным анализом выявленных изменений. Анализировали число инфарктов, выраженность лейкоареоза и церебральной атрофии.

Проводился анализ осведомленности больных о факторах риска инсульта, целесообразности регулярного контроля уровня артериального давления в домашних условиях, необходимости регулярного приема лекарственных средств для профилактики повторного инсульта. У всех больных выяснялись основные заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия); прием препаратов с целью профилактики повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний; наличие необходимых знаний о регулярном приеме антигипертензивных, антигиперлипидемических, антитромбоцитарных препаратов; причины отсутствия регулярного приема профилактической терапии (боязнь побочных эффектов, страх привыкания, материальные проблемы и другие причины); какие препараты, кроме антигипертензивных и антитромбоцитарных,

больные принимали после перенесенного инсульта (после выписки из больницы) – длительность приема, дозировки; наличие вредных привычек (количественный анализ приема алкоголя, курения сигарет). Наличие сопутствующей соматической патологии.

Дизайн исследования

Больные, включенные в исследование, наблюдались через 1,3,6 месяцев и далее ежегодно после начала наблюдения. Все больные были информированы о необходимости экстренного обращения в поликлинику при развитии ухудшения состояния. В период каждого обследования, выяснялись развитие повторного инсульта, инфаркта и других заболеваний, проводилось исследование неврологического статуса по шкале тяжести инсульта.

Качество жизни больных, перенесших церебральный инсульт, проводилось по шкале SF-36 и опроснику качества жизни EQ5D (EUROQUAL).

Наличие и выраженность депрессии оценивались по шкалам Бека, Гамильтона, госпитальной шкале депрессии.

Когнитивные функции оценивались по КШОПС, батарее тестов на выявление лобной дисфункции, тесту рисования часов, тест «запоминанию 12 слов», пробе Шульта. Нарушения бытовой и социальной адаптации исследовались по шкале общего впечатления о деменции.

Также проводились учет, оценка и анализ новых сосудистых событий (инсульт, инфаркт, острая сосудистая смерть) и побочных эффектов лечения.

В качестве лечения назначалась стандартная терапия, подбираемая в соответствии с международными рекомендациями.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS v.23.

Для оценки популяции пациентов, включенных в исследование, использовались методы описательной статистики. Данные выборки, являющейся репрезентативной, представлялась средним (M) и стандартным отклонением (σ).

Для сравнения количественных показателей использовались двухвыборочный t -тест Стьюдента с одинаковыми и различными дисперсиями, парный двухвыборочный t -тест; для сравнения качественных признаков – критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Многофакторный анализ проводили по коррелирующим переменным, корреляционный анализ – путем вычисления воспроизведенной корреляционной матрицы.

Для изучения длительности выживаемости пациентов после перенесенного инсульта нами был применен метод анализа дожития Каплана-Мейера.

При проведении процедуры анализа выживаемости, цензурированными считали случаи дожития пациентов до окончания 5-летнего (60-месячного) срока наблюдения при отсутствии повторного инсульта и смерти. В качестве нецензурированных случаев рассматривали смерть пациента или наличие повторного инсульта до истечения периода наблюдения.

В проведенный анализ были включены 350 больных, перенесших инсульт в возрасте от 37 до 87 лет.

Производили сравнение времени дожития пациентов при разбивке группы наблюдения на подгруппы по наличию и отсутствию когнитивных расстройств и деменции, по наличию и отсутствию повторного инсульта и инфаркта миокарда за период наблюдения, по наличию тревожных расстройств и депрессии.

Для оценки статистической значимости различий выживаемости при разбивке исследуемой группы по категориальным признакам использовали лог-ранговый критерий Мантела-Кокса и критерий Бреслау.

Для определения предикторов, оказывающих статистически значимое влияние на время дожития, использовался метод регрессионного анализа Кокса.

Составлены логистические регрессионные модели, для прогнозирования частоты развития депрессии, когнитивных расстройств и деменции, при помощи предикторных переменных.

Для оценки зависимости функции риска развития когнитивных расстройств после перенесенного инсульта от влияния независимых факторных переменных применялся метод регрессионного анализа Кокса методом пошагового включения предикторных переменных.

Регрессионная модель Кокса представляет собой зависимость функции риска в момент времени t в виде двух сомножителей:

- 1) базовой функции интенсивности, отражающей некоторый естественный уровень риска, который не зависит от независимых переменных;
- 2) значения функции риска, объясняемой ковариантами (предикторами).

Формула регрессионной модели Кокса может быть представлена следующей формулой:

$$h(t|x_1, x_2 \dots x_p) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \dots + \beta_p x_p}$$

где $h_0(t)$ - базовая функция интенсивности; t – исследуемый момент времени; e – основание натурального логарифма; x – предикторная переменная; β – коэффициент регрессии предикторной переменной (показывает, на сколько, в среднем, изменится натуральный логарифм функции риска при изменении фактора на единицу своего измерения).

Определение статистической значимости полученных моделей производили при помощи критерия χ^2 . Оценка характера влияния значимых переменных осуществлялась по экспоненциальным коэффициентам $\text{Exp}(\beta)$, показывающих, на сколько, в среднем, изменится натуральный логарифм

функции риска при изменении фактора на единицу своего измерения. При $\text{Exp}(\beta) < 1$ - риск снижается, при $\text{Exp}(\beta) > 1$ - риск увеличивается.

Проведена оценка влияния ряда факторов на развитие когнитивных расстройств после перенесенного инсульта.

Во всех статистических критериях за величину уровня значимости было принято значение 0,05 (при значении $p < 0,05$ различия или корреляции считались статистически значимыми).

Глава 3

Исходная клиническая характеристика 350 больных инсультом

3.1. Общая клиническая характеристика больных

В период с января 2005 года по декабрь 2006 года в исследование было включено 350 больных (171 (49%) мужчин, средний возраст 60 лет и 179 (51%) женщин, средний возраст 64 года), перенесших инсульт в возрасте от 37 до 87 лет, сроком от 3 месяцев и более.

Из них 326 (93%) больных перенесли ишемический инсульт. У 112 (32%) больных ишемический очаг локализовался в правом каротидном бассейне, у 157 (45%) больных - в левом каротидном бассейне, у 57 (16%) больных - в вертебральнобазиллярном бассейне.



Рисунок 1 - Локализация ишемического очага.

У 24 (7%) больных установлен геморрагический инсульт. 17 (5%) больных перенесли кровоизлияние в мозг (6 больных кровоизлияние в правое полушарие, 11 больных кровоизлияние в левое полушарие), 7 (2%) больных перенесли субарахноидальное кровоизлияние.

284 пациента перенесли один инсульт. В этой группе 54 больных перенесли инсульт в период от 1 до 6 месяцев к моменту включения в наблюдение, 43 больных – от 6 месяцев до 1 года, 78 больных – от 1 года до 3 лет, 61 больной - от 3 до 5 лет, у 34 больных - от 6 до 10 лет, у 14 больных свыше 10 лет.

У 66 (19%) больных отмечался повторный инсульт: у 48 (13%) больных - второй по счету инсульт, у 10 (3%) больных - третий по счету инсульт, у 7 (2%) больных - четвертый по счету инсульт и у 1 (1%) больного - пятый по счету инсульт. Из 48 больных, перенесших два ишемических инсульта, у большинства (37 больных) повторный инсульт локализовался в том же сосудистом бассейне.

Сравнение пациентов с первым и повторным (последнего и предшествующего инсульта) по шкале Бартел позволило установить, что повторный ишемический инсульт протекает более тяжело и приводит к грубой инвалидизации больных. Если при первом инсульте практически полное восстановление отмечалось у большинства (252 из 284) больных, то при повторном инсульте оно имело место менее чем у половины (у 47 из 66) больных. Сравнительный анализ тяжести повторного и предшествующего инсульта по шкале Бартел позволил выяснить, что после повторного инсульта степень инвалидизации усиливается в среднем на 15-25 баллов.

Изменение во внечерепных отделах сонных артерий выявлены у всех 350 больных при проведении ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий головы. У 304 больных стеноз внутренней сонной артерии был выражен умеренно (сужение до 50% диаметра). У 32 больных выявлен существенный (сужение до 50-70% диаметра), у 11 больных - гемодинамически значимый стеноз (сужение более 70% диаметра) внутренней

сонной артерии, а у 3 больных – ее окклюзия. Стенозы позвоночных артерий у обследованных больных носили характер умеренного сужения.



Рисунок 2 - Изменение во внечерепных отделах сонных артерий у пациентов, перенесших инсульт.

Функциональное состояние по шкале Бартел: 10% больных - 100 баллов, 25% больных - 90-95 баллов, 10% больных - 80-85 баллов, 35% больных - 70-75 баллов, 20 % больных - менее 70 баллов.



Рисунок 3 - Функциональное состояние у пациентов, перенесших инсульт (по шкале Бартел).

У 97 больных был выявлен сахарный диабет, у 279 больных - ишемическая болезнь сердца, у 67 больных - катаракта, у 21 больного - глаукома, у 342 больных - артериальная гипертензия, у 34 больных - диффузный токсический зоб, у 189 больных - варикозная болезнь нижних конечностей. Из 171 мужчин у 39 больных установлена доброкачественная гипертрофия предстательной железы, 2 больных были оперированы по поводу аденомы предстательной железы.

НАЛИЧИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ.

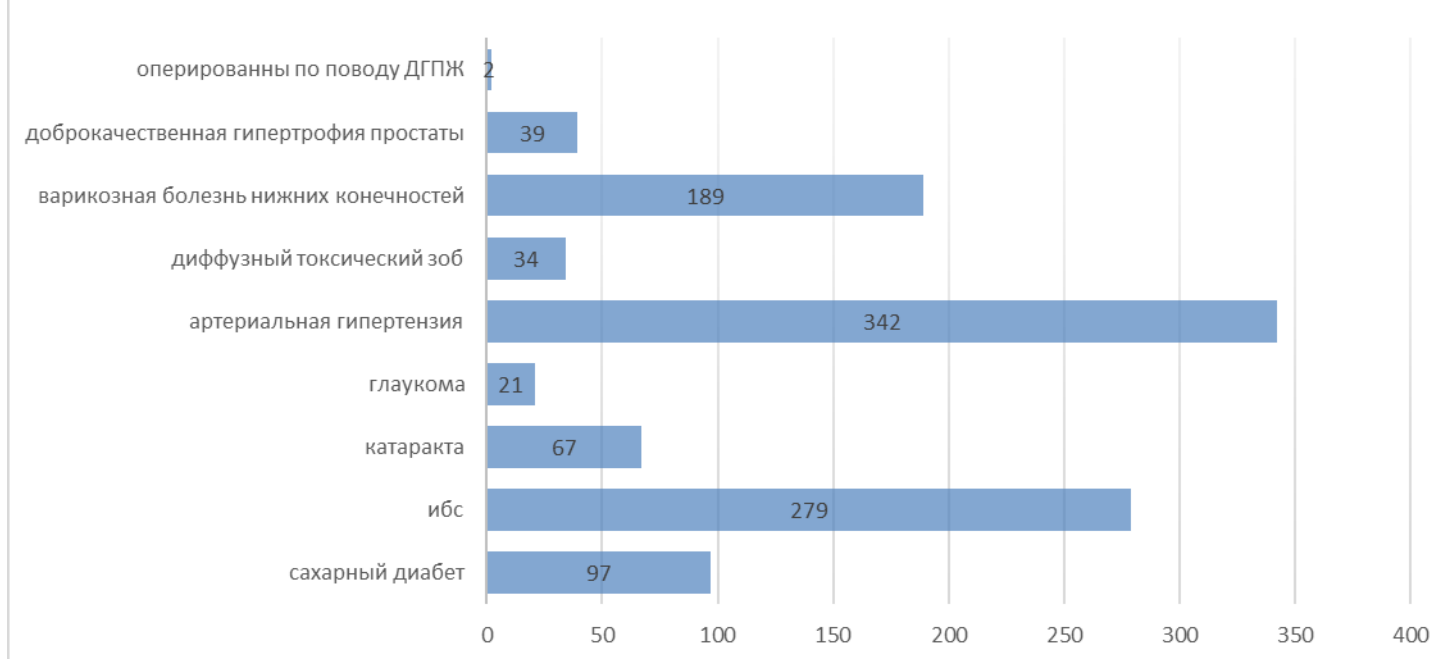


Рисунок 4 – Наличие сопутствующих заболеваний у больных, перенесших инсульт.

112 больных имели высшее образование, 117 больных - среднее специальное образование, 121 больных окончили 8 или 10 классов общеобразовательной школы.

13 больных были одиночками, 159 больных проживали вдвоем с супругом, 178 больных - с супругом и родственниками (в семье).

Краткая клиническая характеристика 350 пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика 350 пациентов, перенесших инсульт.

Показатель	Число пациентов	%
Молодой и средний возраст (до 60 лет)	105	30
Пожилой возраст (от 60 до 74 лет)	147	42
Старческий возраст (75 лет и старше)	98	28
Мужчин (женщин)	171/179	49/51
Первый инсульт	284	81
Повторный инсульт	66	19
Ишемический инсульт	326	93
Геморрагический инсульт	24	7
Срок с момента инсульта до 6 месяцев	54	15,4
Срок с момента инсульта от 6 месяцев до года	43	12,3
Срок с момента инсульта от 1 года до 3 лет	78	22
Срок от момента инсульта 3 года и более (от 3-х до 5 – ти лет)	175	50
Значительный стеноз ВСА	32	9,14
Гемодинамически значимый стеноз ВСА	11	3
Закупорка ВСА	3	0,85
Функциональное состояние по шкале Бартел 90-100%	122	35

Продолжение таблицы 1

Функциональное состояние по шкале Бартел 80-90%	35	10
Функциональное состояние по шкале Бартел 70-80%	122	35
Функциональное состояние по шкале Бартел 70-80%	71	20
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 0-2 балла	279	80
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 3 балла и более	71	20
Артериальная гипертензия	342	98
Сахарный диабет	97	28
Фибрилляция предсердий	13	4
Инфаркт миокарда в анамнезе	28	8
Всего пациентов	350	100

По данным таблицы 1 видно, что в исследуемой группе преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (75 и более лет) более половины от всей группы. Группа насчитывала равное количество мужчин и женщин. В данной группе преобладали пациенты с первым инсультом и ишемическим по типу инсультом – более трех четвертей. Наблюдаемая группа отличалась небольшим временным интервалом с момента инсульта около половины - до трех лет и остальная половина группы - от трех до пяти лет. Значительный стеноз, гемодинамически значимый стеноз или закупорка ВСА были выявлены у каждого десятого больного, но оперативное лечение за период наблюдения удалось пройти только девяти пациентам. Большая часть пациентов не имели выраженного неврологического дефицита по шкале Бартелл: большинство пациентов себя

обслуживали и регулярно посещали медицинские учреждения (в том числе поликлинику). Обращает на себя внимание, что практически все страдали артериальной гипертензией и практически каждый третий страдал сахарным диабетом.

Таким образом, наблюдаемую группу в большинстве своем составили пожилые пациенты, перенесшие ишемический инсульт, имеющие несколько сопутствующих заболеваний, но сохранившие свою активность и желание к реабилитации.

3.1. Когнитивные функции больных

По результатам нейропсихологического обследования у 59 (17%) больных не выявлено когнитивных нарушений, у 218 (62%) больных установлены умеренные когнитивные нарушения (24-27 баллов), у 38 (11%) больных - деменция легкой степени выраженности (20-23 балла), у 35 (10%) больных - деменция умеренной степени выраженности (11-19 баллов). Диагноз постинсультной деменции устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10 и критериями NINDS – AIREN для сосудистой деменции.

Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия и выраженности когнитивных расстройств приведено в таблице 2.

Таблица 2 - Клиническая характеристика пациентов с отсутствием и различной степенью когнитивных расстройств.

Показатель	Отсутствие когнитивных расстройств 59 (17%) человек	Умеренные когнитивные расстройства 218 (62%) человек	Деменция 73 (21%) человека
Средний возраст (лет, $m \pm \delta$)	48,28 $\pm$ 2,7	65,45 $\pm$ 1,9 ¹	74,2 $\pm$ 1,1 ¹²
Женский пол (179 женщин)	28 (15,6%)	115(64,2%)	36 (20,1%)
Мужской пол (171 мужчина)	31 (18,1%)	103(60,2%)	37 (21,6%)
Один инсульт (284 пациента)	59 (20,8%)	183(64,4%)	42 (14,8%)
2 и более инсультов (66 пациентов)	0 (0%)	35(53,3%) ¹	31(46,7%) ¹
Индекс Бартел (средний балл, $m \pm \delta$)	82,12 $\pm$ 0,9	77,5 $\pm$ 1,1	75,48 $\pm$ 1,2
Тяжесть неврологического дефицита (средний балл, $m \pm \delta$)	1,78 $\pm$ 0,27	2,17 $\pm$ 0,19	2,27 $\pm$ 0,21

¹ - $p \leq 0,01$ - в сравнении с группой без когнитивных расстройств

²- $p \leq 0,01$ - в сравнении с группой с умеренными когнитивными расстройствами

Пациенты с деменцией были достоверно старше, чем пациенты с умеренным когнитивным расстройством или отсутствием когнитивных расстройств. Подгруппы мужчин и женщин достоверно не отличались по наличию и выраженности когнитивных расстройств. Обращает на себя внимание, что в подгруппе пациентов, перенесших два и более инсульта, не было ни одного без когнитивных расстройств, все пациенты имели ту или иную степень когнитивного снижения. Практически половина пациентов в наблюдаемой нами группе имели умеренные когнитивные расстройства – все они перенесли только один инсульт. Одинаковое количество пациентов страдали деменцией в подгруппе с первым инсультом и в подгруппе пациентов, перенесших два и более инсульта. Гемодинамически значимые стенозы и окклюзии ВСА несколько чаще встречались у пациентов с деменцией, однако различия статистически не достоверны. Отсутствие артериальной гипертензии отмечалось только в подгруппе без когнитивных нарушений. Достижение оптимальных цифр артериального давления отмечалось более чем у половины пациентов. Артериальная гипертензия 2 степени преобладала в подгруппах пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и деменцией.

Кроме того, у пациентов с деменцией был более выражен неврологический дефицит, чаще случались повторные инсульты.

Таблица 3 - Наличие и степень когнитивных нарушений у 350 больных в различных возрастных группах.

Возраст	Отсутствие когнитивных расстройств	Умеренные когнитивные расстройства	Деменция
До 50 лет (n=39)	30 (77%)	8(21%)	1(2,5%)
50-59 лет (n= 83)	29(35%)	49(59%)	5(6%)
60-69 лет (n= 112)	0	96(85,7%)	16(14,2%)
70 лет и старше (n= 116)	0	65(56%)	51(44%)

Как видно из данных, представленных в таблице 3, наличие и степень когнитивных нарушений существенно возрастают с увеличением возраста пациентов. Отсутствие когнитивных нарушений преобладает у более молодых пациентов в возрасте до 59 лет, наличие умеренных когнитивных нарушений преобладают в возрасте 60-69 лет, наличие деменции – у пожилых пациентов в возрастной группе 70 лет и старше.

Необходимо отметить, что в возрастной подгруппе 60 лет и старше не было пациентов без когнитивных расстройств.

Анализ влияния характера инсульта на выраженность когнитивных расстройств.

Был проведен анализ влияния характера инсульта на выраженность когнитивных расстройств (таблица 4). Были построены таблицы сопряженности. Все ишемические инсульты подразделялись на лакунарные и не лакунарные с целью выявить разницу выраженности когнитивных расстройств в этих подгруппах.

Таблица 4 - Влияние характера инсульта на выраженность когнитивных расстройств.

Таблица сопряженности					
			Выраж.когнитив.рас-в		Итого
			нет (норма)	наличие когнитивных расстройств	
Характер_инс2	лакунарный	Частота	11 _a	20 _b	31
		% в Выраж.когнитив.рас-в	18,6%	6,9%	8,9%
	не лакунарный	Частота	48 _a	271 _b	319
		% в Выраж.когнитив.рас-в	81,4%	93,1%	91,1%
Итого		Частота	59	291	350
		% в Выраж.когнитив.рас-в	100,0%	100,0%	100,0%

Критерии хи-квадрат					
	Значение	ст.св.	Асимпт. значимость (2-стор.)	Точная значимость (2-стор.)	Точная значимость (1-стор.)
Хи-квадрат Пирсона	8,420 ^a	1	,004		
Поправка на непрерывность ^b	7,025	1	,008		
Отношение правдоподобия	6,997	1	,008		
Точный критерий Фишера				,009	,007
Линейно-линейная связь	8,396	1	,004		
Кол-во валидных наблюдений	350				

а. В 0 (0,0%) ячейках ожидаемая частота меньше 5. Минимальная ожидаемая частота равна 5,23.

Статистически значимой разницы в выраженности когнитивных расстройств развивающихся в данных подгруппах (ишемического лакунарного и нелакунарного инсультов) не обнаружено.

Проводился анализ выраженности когнитивных расстройств в зависимости от типа инсульта – геморрагического или ишемического (таблица 5).

Были составлены таблицы сопряженности и вычислялся критерий Пирсона. Статистически достоверной разницы выявлено не было.

Таблица 5 - Анализ выраженности когнитивных расстройств в зависимости от типа инсульта.

Критерии хи-квадрат			
	Значение	ст.св.	Асимпт. значимость (2-стор.)
Хи-квадрат Пирсона	3,986 ^a	2	,136
Отношение правдоподобия	3,546	2	,170
Линейно-линейная связь	,016	1	,899
Кол-во валидных наблюдений	350		
a. В 2 (33,3%) ячейках ожидаемая частота меньше 5. Минимальная ожидаемая частота равна 2,87.			

Проводился анализ выраженности деменции в зависимости от типа инсульта – геморрагического или ишемического. Были составлены таблицы сопряженности и вычислялся критерий Пирсона. Статистически достоверной разницы выявлено не было (таблица 6).

Таблица 6 - Анализ выраженности деменции в зависимости от типа инсульта.

Критерии хи-квадрат			
	Значение	ст.св.	Асимпт. значимость (2-стор.)
Хи-квадрат Пирсона	2,599 ^a	2	,273
Отношение правдоподобия	3,303	2	,192
Линейно-линейная связь	,506	1	,477
Кол-во валидных наблюдений	350		
a. В 1 (16,7%) ячейках ожидаемая частота меньше 5. Минимальная ожидаемая частота равна 3,55.			

3.2. Тревожные и депрессивные расстройства у больных

По шкале Спилбергера у 109 (31%) больных выявлена средняя (умеренная) ситуационная тревога - 31-44 баллов по шкале Спилбергера, у 241 (69%) больных - высокая ситуационная тревога - более 45 баллов по шкале Спилбергера. У 56 (16%) больных отмечена средняя (умеренная) личностная тревога - 31-44 баллов по шкале Спилбергера, у 294 (84%) больных - высокая личностная тревога (более 45 баллов по шкале Спилбергера). Необходимо подчеркнуть, что у всех пациентов в данной группе отмечались тревожные расстройства, выраженные в той или иной степени.

Таблица 7 - Клиническая характеристика пациентов с наличием и без высокой тревожности.

Показатель	Отсутствие высокой тревожности (241 пациент)	Наличие высокой тревожности 109 пациентов)
Средний возраст (лет, $m \pm \delta$)	76,13 $\pm$ 2,47*	62,27 $\pm$ 2,81
Женский пол (179 женщин)	121 (67,6%)	58 (32,4%)
Мужской пол (171 мужчина)	120 (70,5%)	51(29,5%)
Один инсульт (284 пациента)	238 (83,8%)*	46(16,2%)

Продолжение таблицы 7

2 и более инсультов (66 пациентов)	3(6,5%)*	63(93,5%)
Индекс Бартел (средний балл, $m \pm \delta$)	$81,9 \pm 1,78^*$	$76,7 \pm 1,85$
Тяжесть неврологического дефицита (средний балл, $m \pm \delta$)	$2,07 \pm 0,24^*$	$1,53 \pm 0,11$

*- $p \leq 0,01$ - в сравнении с группой с высокой тревожностью

В наблюдаемой нами группе преобладали пациенты с тревожными расстройствами легкой и умеренной степени выраженности. Сравнение подгрупп пациентов в подгруппах с наличием высокой тревожности и с тревожными расстройствами легкой и умеренной степени выраженности показало, что в подгруппе с наличием высокой тревожности пациенты были достоверно моложе. Тревожные расстройства различной степени встречались как у мужчин, так и у женщин. В группе пациентов, перенесших один инсульт, преобладали пациенты с тревожными расстройствами умеренной степени выраженности. В подгруппе пациентов, перенесших два и более инсульта, преобладали пациенты с наличием высокой тревожности. Тревожность была выше в группе с двумя и более инсультами. Степень неврологического дефицита и инвалидность по шкале Бартелл были достоверно выше в подгруппе с наличием высокой тревожности.

По шкале депрессии Бека, Гамильтона и госпитальной шкале депрессии депрессивные симптомы отсутствовали у 70 (20%) больных, легкая депрессия (субдепрессия) отмечалась у 46 (13%) больных – 10-15 баллов по шкале Бека (7-

16 баллов по шкале Гамильтона), умеренная депрессия - у 35 (10%) больных - 16-19 баллов по шкале Бека (16-27 баллов по шкале Гамильтона), выраженная депрессия (средней тяжести) - у 199 (57%) больных - 20-29 баллов по шкале Бека (16-27 баллов по шкале Гамильтона).

Таблица 8 - Клиническая характеристика пациентов с наличием и без депрессии.

Показатель	Отсутствие депрессии расстройств	Легкая и умеренная депрессия расстройства	Выраженная депрессия
Средний возраст (лет, $m \pm \delta$)	$71,5 \pm 2,39^2$	$63 \pm 1,98^1$	$57,5 \pm 2,44^{12}$
Женский пол (179 женщин)	83 (46,4%)	18(10,1%)	78(43,6%)
Мужской пол (171 мужчина)	71 (41,5%)	16(9,4%)	84(49,1%)
Индекс Бартел (средний балл, $m \pm \delta$)	$77,8 \pm 2,67$	$80 \pm 2,31$	$76,91 \pm 2,43$
Тяжесть неврологического дефицита (средний балл, $m \pm \delta$)	$2,14 \pm 0,13$	$1,97 \pm 0,11$	$2,15 \pm 0,13$

Продолжение таблицы 8

Отсутствие артериальной гипертензии (8 пациентов)	7(87,5,5%)	1(12,5%)	0 (0)%
Артериальная гипертензия I степени (118 пациентов)	57 (48,3%) ²	11 (9,3%) ¹	50 (42,4%) ¹²
Артериальная гипертензия II степени (41 пациент)	14 (34,1%) ²	3 (7,3%) ¹	24 (58,5%) ¹²

¹ - $p \leq 0,01$ - в сравнении с группой без депрессии

²- $p \leq 0,01$ - в сравнении с группой с легкой депрессией

Как видно из данных, представленных в таблице 8, депрессивные расстройства преобладали у пациентов более молодого возраста. Сравнение подгрупп пациентов с отсутствием или наличием легкой, умеренной и выраженной депрессии не показало существенных различий в зависимости от пола пациентов. Тревожные расстройства различной степени встречались как у мужчин, так и у женщин. В группе пациентов, перенесших один инсульт, преобладали пациенты с депрессивными расстройствами легкой степени выраженности. В подгруппе пациентов, перенесших два и более инсульта, преобладали пациенты с наличием выраженной депрессии. Степень неврологического дефицита и инвалидность по шкале Бартелл достоверно не влияли на наличие и степень выраженности депрессивных расстройств.

Анализ влияния характера инсульта на выраженность тревоги и депрессивных расстройств.

Был проведен анализ влияния характера инсульта на выраженность тревоги и депрессивных расстройств (таблица 9). Все ишемические инсульты подразделялись на лакунарные и не лакунарные (исходя из этого строились таблицы сопряженности) с целью выявить разницу выраженности тревоги и депрессивных расстройств в этих подгруппах.

Таблица 9 - Анализ влияния патогенетического подтипа инсульта на выраженность тревоги и депрессивных расстройств.

Критерии хи-квадрат					
	Значение	ст.св.	Асимпт. значимость (2-стор.)	Точная значимость (2-стор.)	Точная значимость (1-стор.)
Хи-квадрат Пирсона	,259 ^a	1	,611		
Поправка на непрерывность ^b	,100	1	,752		
Отношение правдоподобия	,261	1	,610		
Точный критерий Фишера				,702	,378
Линейно-линейная связь	,258	1	,611		
Кол-во валидных наблюдений	349				

а. В 0 (0,0%) ячейках ожидаемая частота меньше 5. Минимальная ожидаемая частота равна 13,32.

Статистически значимой разницы в выраженности эмоциональных в данных подгруппах (ишемического лакунарного и нелакунарного инсультов) не обнаружено.

Проводился анализ выраженности эмоциональных расстройств в зависимости от типа инсульта – геморрагического или ишемического (таблица

10). Были составлены таблицы сопряженности и вычислялся критерий Пирсона. Статистически достоверной разницы выявлено также не было.

Таблица 10 - Анализ выраженности эмоциональных расстройств в зависимости от типа инсульта.

Критерии хи-квадрат			
	Значение	ст.св.	Асимпт. значимость (2- стор.)
Хи-квадрат Пирсона	2,605 ^a	2	,272
Отношение правдоподобия	2,699	2	,259
Линейно-линейная связь	1,823	1	,177
Кол-во валидных наблюдений	349		
a. В 0 (0,0%) ячейках ожидаемая частота меньше 5. Минимальная ожидаемая частота равна 7,55.			

3.3. Качество жизни больных

Снижение качества жизни отмечалось у всех больных, перенесших инсульт.

По опроснику качества жизни (EQ 5D EUROQUAL) минимальное или умеренное снижение качества жизни (6-9 баллов) выявлено у 147 (42%) больных, значительное снижение качества жизни (10 баллов) - у 63 (18%) больных, выраженное снижение качества жизни (11-15 баллов) - у 140 (40%) больных.

По визуальной аналоговой шкале свое состояние здоровья как «очень плохое» (0-30 баллов) оценили 112 (32%) больных, как «плохое» (31-60 баллов) - 144 (41%) больных, как «посредственное» (61-90 баллов) - 91 (26%) больной, как

«хорошее» (91-100 баллов) - 3 (1%) больных. В целом, снижение качества жизни отмечалось у всех больных, перенесших инсульт.

Снижение когнитивных функций оказывало существенное влияние на качество жизни пациентов и их инвалидность, что отражено в таблицах 11 и 12

Таблица 11 - Влияние когнитивных нарушений на качество жизни пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Когнитивные нарушения	Отсутствие 59 человек	Додементные 218 человек	Легкая деменция 37 человек	Умеренная деменция 36 человек
Умеренное снижение качества жизни 147 больных	57 (96,6%)	87 (40%)*	2 (5,4%)**	1 (2,7%)**
Значительное снижение качества жизни 63 больных	0	57 (26,1%)*	4 (10,8%)**	2 (5,4%)**
Выраженное снижение качества жизни 140 больных	2 (3,4%)	74 (33,9%)*	31 (83,7%)**	33 (91,6%)**

*Достоверное различие ($p \leq 0,05$) в сравнении с группой без когнитивных расстройств

**Достоверное различие ($p \leq 0,05$) в сравнении с группой с додементными когнитивными расстройствами

Как видно из представленных в таблице 11 данных, имеются достоверные различия по качеству жизни между группами пациентов с наличием и разной степенью когнитивных расстройств ($p < 0,001$ χ^2 (кси-квадрат) = 7,32). В

группе пациентов с деменцией легкой и умеренной степени выраженности выявляется выраженное снижение качества жизни практически у всех пациентов этой группы. У пациентов с отсутствием когнитивных нарушений практически ни у кого нет выраженного и значительного снижения качества жизни. У всех пациентов из этой группы легкое снижение качества жизни.

Таблица 12 - Влияние исходных когнитивных функций на инвалидность пациентов по Бартел.

Инвалидность по Бартел	Отсутствие когнитивных нарушений (59 пациентов)	Умеренные когнитивные нарушения (218 человек)	Деменция легкой степени (37 человек)	Деменция умеренной степени (36 человек)
Менее 70 баллов	0 (0%)	41 (58%)	4 (2%)	26 (40%)
70-79 баллов	21(35,6%)	86 (71%)	12 (9%)	4 (3%)
80-89 баллов	9 (26%)	19 (54%)	4 (11%)	3 (9%)
90-100 баллов	29 (24%)	72 (60%)	17 (14%)	3 (2%)

Как видно из представленных в таблице 12 данных, имеются достоверные различия по степени инвалидности, оцениваемой по индексу Бартел,

между группами пациентов с наличием и разной степенью когнитивных расстройств ($p < 0,001$, χ^2 (кси-квадрат) = 4,98). В группе с деменцией умеренной степени выявляется инвалидность по Бартел менее 70 баллов у большинства 72% пациентов этой группы.

У пациентов с отсутствием когнитивных нарушений ни у кого не выявляется инвалидность по Бартел менее 70 баллов. У всех пациентов из этой группы выявляется инвалидность по Бартел более 70 баллов.

Глава 4

Основные клинические события (смерть, инсульт, инфаркт миокарда и смерть от инсульта и инфаркта миокарда) в течение пятилетнего наблюдения

4.1. Основные события (смерть, инсульт, инфаркт миокарда и смерть от инсульта и инфаркта миокарда) у 350 больных за 5,5 лет наблюдения

За период наблюдения 5,5 лет в группе 350 больных, перенесших инсульт, развилось 89 повторных инсультов: 75 ишемических, 5 – геморрагических и 9 неустановленного характера - и 28 инфарктов миокарда. Частота инсультов за весь период в группе больных составила 25,4 %, ежегодная частота — 4,6%. Частота ишемического инсульта за весь период составила 24,8 %, ежегодная частота — 4,5%. Частота геморрагического инсульта за весь период составила 1,4 %, ежегодная частота — 0,7%. Частота смертельного (фатального) инсульта за весь период составила 26 %, ежегодная частота — 4,69%. Частота несмертельного (нефатального) инсульта за весь период составила 74 %, ежегодная частота — 13,4%.

За период наблюдения умерло 61 (17,4%) из 350 больных, из них 45 (12,8%) больной – от повторного инсульта, 13 (3,7%) больных - от инфаркта миокарда, 1 (0,28%) больных – от других причин, в частности от онкологических заболеваний - 4 пациента.

Сравнение группы пациентов, у которых развились основные сосудистые события, и группы пациентов без них приведено в таблице 13.

Таблица 13 - Исходные клинические характеристики пациентов, у которых развились или отсутствовали основные сосудистые события (повторный инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) в период всего наблюдения

Показатель	Группа 153 пациентов с сосудистыми событиями	Группа 197 пациентов без сосудистых событий	p
Средний возраст (лет, M±m)	69,3±1,97	63,8±1,67	>0,05
Мужчин n (%)	83 (54%)	88(44,6%)	>0,05
Женщин n (%)	70 (45,7%)	109(55,3%)	>0,05
Один перенесенный инсульт n (%)	96 (62,7%)	188(95,4%)	≤0,001
Два и более перенесенных инсультов n (%)	57 (37,2%)	9 (4,5%)	≤0,001
Ишемический инсульт n (%)	142(92,8%)	184 (93,4%)	>0,05
Геморрагический инсульт n (%)	11(7,1%)	13 (6,6%)	>0,05
Отсутствие стеноза ВСА n (%)	113 (73,85%)	191 (96,9%)	≤ 0,01
Гемодинамически значимый стеноз или окклюзия ВСА n (%)	40 (26%)	6 (3%)	≤0,001

Продолжение таблицы 13

Функциональное состояние по шкале Бартел 90-100% n (%)	27 (17,6%)	95(48,2%)	$\leq 0,001$
Функциональное состояние по шкале Бартел 80-90% n (%)	4 (2,6%)	31(15,7%)	$\leq 0,001$
Функциональное состояние по шкале Бартел 70-80% n (%)	51 (33,3%)	71 (36%)	$> 0,05$
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 0-2 балла n (%)	153 (100%)	121(61,%)	$> 0,05$
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 3 балла и более n (%)	0(0%)	76(38,6%)	$\leq 0,001$
Сахарный диабет n (%)	84 (55%)	13 (6,6%)	$\leq 0,01$

Как видно из данных, представленных в таблице 13, пациенты с сосудистыми событиями были старше, чаще переносили несколько инсультов, имели гемодинамически значимый стеноз или окклюзию сонной артерии и сахарный диабет, чем пациенты без сосудистых событий. Повторные сосудистые

события примерно с одинаковой частотой возникали у мужчин и женщин, они не зависели от степени инвалидности пациентов, оцениваемой по шкале Бартелл.

В группе 326 больных, перенесших ишемический инсульт, за период наблюдения 5,5 лет развилось 89 повторных инсультов: 75 ишемических, 5 – геморрагических и 9 неустановленного характера - и 28 инфарктов миокарда. Частота инсультов за весь период в группе больных составила 25,4 %, ежегодная частота — 4,6%. Частота ишемического инсульта за весь период составила 24,8 %, ежегодная частота — 4,5%. Частота геморрагического инсульта за весь период составила 1,4 %, ежегодная частота — 0.7%.

Из 48 больных, у которых повторный инсульт был второй по счету: 58% больных имели сходную клиническую картину первого и второго инсульта (одинаковый нейроваскулярный синдром), 42% больных отмечались по клинической картине первого и повторного инсульта.

За этот период умерло 47 (14%) из 326 больных, из них 21 (6%) больной – от повторного инсульта, 15 (5%) больных - от инфаркта миокарда, 11 (3%) больных – от других причин, в частности от онкологических заболеваний - 4 пациента.

Среди 326 пациентов, перенесших ишемический инсульт, сравнение группы пациентов, у которых развились основные сосудистые события, и группы пациентов без них приведено в таблице 14.

Таблица 14 - Исходные клинические характеристики 326 пациентов с ишемическим инсультом, у которых развились или отсутствовали основные сосудистые события (повторный инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) в период всего наблюдения

Показатель	Группа 142 пациентов с сосудистыми событиями	Группа 184 пациентов без сосудистых событий	p
Средний возраст (лет, M±m)	71,4±2,69	64,9±2,16	≤0,05
Мужчин n (%)	77 (54%)	84 (45,6%)	>0,05
Женщин n (%)	65 (45,7%)	100 (54,3%)	>0,05
Первый инсульт n (%)	85 (60%) ¹	175 (95%) ²	>0,05
Отсутствие стеноза ВСА n (%)	102 (72%) ¹	174 (95%) ²	>0,05
Гемодинамически значимый стеноз или окклюзия ВСА n (%)	40 (28%)	6 (3,35%)	≤ 0,001
Функциональное состояние по шкале Бартел 90-100% n (%)	18 (12,7%)	85 (46,2%)	≤ 0,001
Функциональное состояние по шкале Бартел 80-90% n (%)	0(0%)	28 (15,2%)	≤ 0,001
Функциональное состояние по шкале Бартел 70-80% n (%)	46 (32,3%)	71 (38,6%)	>0,05

Продолжение таблицы 14

Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 0-2 балла n (%)	142 (100%)	108 (58,7%)	$>0,05$
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 3 балла и более n (%)	5 (3,5%)	76 (41,3%)	$\leq 0,001$
Артериальная гипертензия I степени n (%)	100 (70,4%)	9 (4,9%)	$>0,05$
Артериальная гипертензия 2 и 3 степеней n (%)	32 (22,5%)	4 (2,2%)	$>0,05 \leq 0,001$
Сахарный диабет n (%)	73 (51,4%)	0	$\leq 0,001$

Как видно из данных, представленных в таблице 14, сравнение групп пациентов с сосудистыми событиями и без этих событий показало, что в группе с сосудистыми событиями возраст пациентов был достоверно старше, чаще встречались гемодинамически значимый стеноз или окклюзия сонной артерии и сахарный диабет.

Из 48 больных, у которых повторный инсульт был второй по счету: 58% больных имели сходную клиническую картину первого и второго инсульта

(одинаковый нейроваскулярный синдром), 42% больных отмечались по клинической картине первого и повторного инсульта.

За период наблюдения в группе 24 больных, перенесших геморрагический инсульт, развилось 8 инсультов (5 геморрагических, 2 ишемических и 1 неустановленного характера). В этой группе наблюдения умерло 5 (21%) больных от повторного инсульта. Частота инсультов за весь период в группе больных составила 25,4 %, ежегодная частота — 4,6%. Частота смертельного (фатального) инсульта за весь период составила 26 %, ежегодная частота — 4,69%. Частота несмертельного (нефатального) инсульта за весь период составила 74 %, ежегодная частота — 13,4%.

Сравнение основных событий в зависимости от характера исходного инсульта приведено в таблице 15.

Таблица 15 - Основные сосудистые события у больных, перенесших ишемический инсульт или геморрагический инсульт

Основные сосудистые события	Ишемический инсульт (326 больных)	Геморрагический инсульт (24 больных)	P
Повторный инсульт	89 (27%)	8 (33%)	>0,05
Повторный нефатальный инсульт	44 (13,5%)	8 (33,3%)	<0,001

Продолжение таблицы 15

Повторный фатальный инсульт	45 (14%)	0(0%)	<0,001
Инфаркт миокарда	28 (8,5%)	0(0%)	<0,001
Смерть от инсульта, инфаркта миокарда или острая сосудистая смерть	47 (14%)	5 (21%)	<0,001
Смерть от всех причин	56 (17%)	5 (8%)	< 0,001

Как видно из представленных в таблице 15 данных, сравнение групп пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом показало, что частота повторных инсультов не различалась, но инфаркт миокарда, фатальный инсульт, смерть от всех причин чаще развивались в группе пациентов с ишемическим инсультом.

Наиболее высокая частота повторного инсульта со смертельным исходом наблюдалась в группе пациентов, которые перенесли повторный инсульт. В качестве клинического примера, приводим собственное наблюдение пациента, находившегося в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 с остаточными явлениями повторного ишемического инсульта на фоне артериальной гипертензии, имевший после первого, перенесенного ишемического инсульта незначительный неврологический дефицит, не потерявший способности к самообслуживанию, а после повторного ишемического инсульта, протекавшего с грубыми неврологическими расстройствами и остаточным неврологическим дефицитом,

нуждавшегося в постоянном постороннем уходе и скончавшегося от повторного (третьего по счету) инсульта.

Больной Х., 56 лет, № амбулаторной карты 46551, поступил в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в июне 2007 года с диагнозом: «Остаточные явления повторного ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. Атеросклероз сосудов головного мозга, сердца. Гипертоническая болезнь» с жалобами на головокружение, головную боль, неустойчивость при ходьбе и слабость в левых конечностях, нарушение речи.

В апреле 2007 года перенес ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии, с частичным восстановлением, лечился стационарно в клинической больнице 67 Москвы. Заболел остро за день до поступления, когда вечером в гостях ослабели левые конечности, нарушилась речь, появилась асимметрия лица. К вечеру следующего дня состояние не улучшалось, нарасла слабость в конечностях, родственниками была вызвана бригада «скорой медицинской помощи» и больной был госпитализирован. При измерении врачом «скорой помощи» АД 200/110 мм рт. ст. В 2002 году перенес ишемический инсульт с левосторонним гемипарезом, гемианопсией и хорошим восстановлением, лечился стационарно в 61 клинической больнице Москвы. В течение длительного времени, около 20 лет, страдает артериальной гипертензией. Подъемы АД до 230/110 мм рт.ст. при рабочем 140/90 мм рт.ст. После первого ишемического инсульта врачи рекомендовали принимать антитромбоцитарные препараты (аспирин или тромбо АСС в дозе 100 мг в сутки), антигипертензивные препараты (капотен или ангиоприл 25 мг 2 раза в сутки, атенолол 50 мг один раз вечером). Однако, через три месяца после инсульта, ввиду хорошего самочувствия и удовлетворительного восстановления (пациент полностью обслуживал себя, ходил в гости, в магазин) пациент отменил сам препараты, поэтому профилактическую терапию постоянно не принимал. При поступлении в стационар жалобы на слабость в левых конечностях, нарушение речи,

асимметрию лица. Состояние больного расценено как средней тяжести, АД – 170/100 мм рт. ст., пульс ритмичный, 84 ударов в минуту. Сознание ясное, менингеальных знаков не отмечалось, центральный парез мышц лица и языка слева, дизартрия, левосторонний гемипарез до 3-3,5 баллов в руке, до 4 баллов в ноге с высоким мышечным тонусом, клонус стопы слева, рефлекс Бабинского, Россолимо, Оппенгейма слева, оживлением рефлексов справа, интенционный тремор при выполнении координаторных проб в левых конечностях, чувствительность не нарушена.

При оценке когнитивного статуса грубых нарушений памяти, мышления и концентрации внимания не выявлено. По КШОПС – 27 баллов. Батарея лобных тестов Маттиса – 16 баллов. Одну ошибку допустил в пробе на динамический праксис. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовал правильно.

При КТ головы перивентрикулярно в проекции правой теменно-височной области выявлен участок пониженной плотности до 15 мм в диаметре, при этом в области подкорковых ядер обоих полушарий отмечаются множественные мелкие (до 8-10 мм в диаметре) участки жидкостной плотности (кисты). Ультразвуковое триплексное сканирование МАГ выявило атеросклеротическое поражение сосудов. Признаки окклюзии правой ВСА, грубый стеноз (до 70%) левой ВСА. Суточное мониторирование АД в первую неделю инсульта выявило артериальную гипертонию второй степени. После получения данных мониторинга АД и консультации кардиолога были подобраны адекватные дозы антигипертензивных препаратов.

При сборе анамнеза удалось выяснить, что после первого инсульта, который протекал с хорошим восстановлением, степень неврологических расстройств по шкале Бартел оценивалась 85 баллами: пациент самостоятельно передвигался, как по ровной поверхности, так и при подъеме и спуске вниз по лестнице; при приеме пищи нуждался в некоторой помощи (в разрезании продуктов или блюд, а также в выполнении при необходимости таких действий,

как самостоятельно добавить в блюда соль и перец, намазывать масло и т.д.); также пациент нуждался в некоторой помощи при одевании и раздевании (при завязывании шнурков на обуви, застегивании молнии и т. д.); пользование туалетом, купание, контроль опорожнения кишечника и мочеиспускание осуществлялись больным в полной мере самостоятельно, однако, отмечалось затруднение при выполнении процедур по личной гигиене (например, при пользовании бритвой).

За время пребывания в стационаре очаговые неврологические симптомы сохранялись в той же мере, что и при поступлении, без регресса. При выписке из стационара индекс Бартел составил 65 баллов: присоединились трудности при подъеме и спуске с лестницы, больному необходима была посторонняя помощь или наблюдение при выполнении этих действий. Ходьба по ровной поверхности осуществлялась пациентом самостоятельно, однако, при купании, одевании, раздевании и пользовании туалетом пациенту нужна была посторонняя помощь. Контроль опорожнения кишечника и мочеиспускание осуществлялись больным по-прежнему в полной мере самостоятельно.

А через 2 месяца в августе 2007 года состояние больного остро ухудшилось, со слов родственников. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Пациент умер во время транспортировки. Причина смерти была выяснена при вскрытии – ею был повторный (третий) ишемический инсульт.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что повторный ишемический инсульт протекает тяжелее, чем первый, сопровождается более грубой инвалидизацией, теряется способность у пациентов к самообслуживанию и передвижению в силу двигательных и чувствительных нарушений, а также расстройств координации. Существенная часть пациентов становится полностью зависимой от окружающих и неспособной к элементарному самообслуживанию (еде, одеванию, туалету и т. д.). У большинства оставшихся в живых пациентов существенно снижается качество жизни. Такие пациенты уже через 2 – 3 месяца прекращают принимать,

рекомендованные при лечении в стационаре препараты, следовательно, становятся более подвержены повторным острым сосудистым эпизодам и смерти, чем пациенты регулярно принимающие препараты с целью профилактики повторных сосудистых катастроф и часто в дальнейшем погибают от них.

В качестве другого примера приводим собственное наблюдение больного, поступившего в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 с диагнозом остаточные явления ишемического инсульта и в течение всего периода наблюдения регулярно принимал профилактическую терапию и добился хорошей стабилизации АД, пациент возвратился к работе, повторных инсультов не было.

Больной Ф., 64 лет, № амбулаторной карты 1313, наблюдался в отделении восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 с диагнозом: «Остаточные явления ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии, атеросклероз сосудов сердца, мозга, аорты; артериальная гипертензия».

В ноябре 2008 года перенес ишемический инсульт с левосторонним гемипарезом. Заболел остро за день до поступления, когда во время совещания на работе внезапно ослабели левые конечности, голос стал глуховатый. При измерении врачом «скорой помощи» АД = 150/90 мм рт. ст. Впервые выявили артериальную гипертензию. Подъемы АД до 150/90 мм рт.ст. при рабочем 120/80 мм рт.ст. Пациент отмечает наследственную предрасположенность: мать пациента страдала артериальной гипертензией, отец пациента умер от инсульта (характер выяснить не удастся). При поступлении в стационар жалобы на слабость и неловкость в левых конечностях, нечеткость речи. Состояние расценено как средней тяжести, АД – 140/90 мм рт. ст., пульс ритмичный, 76 ударов в минуту, сознание ясное, менингеальных знаков нет, центральный парез мышц лица и языка слева, дизартрия, левосторонний гемипарез до 4 баллов с высоким тонусом, клонус стопы слева, рефлекс Бабинского, Россолимо, Оппенгейма слева, интенционный тремор при выполнении координаторных проб в левых

конечностях, чувствительность не нарушена. При МРТ головы в области левого хвостатого ядра выявлен участок жидкостной структуры размерами 8 на 18 мм. В правой височной доле выявлен участок повышенного T2-сигнала размерами 20 на 10 мм и жидкостной размерами 5 мм.

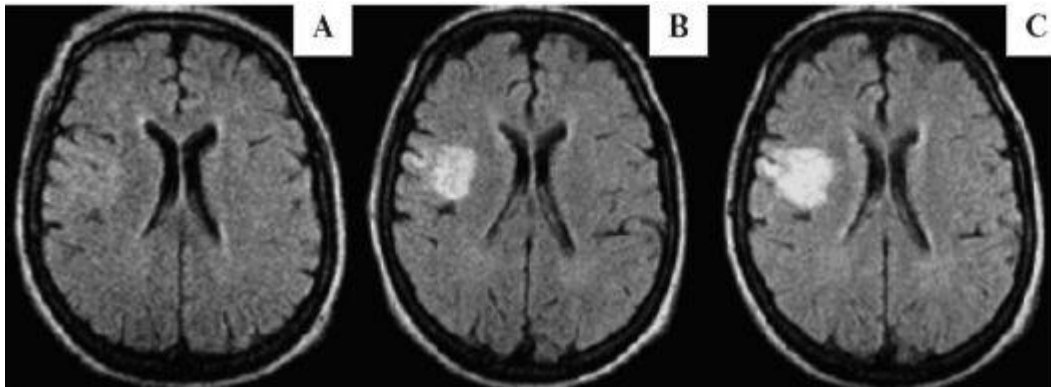


Рисунок 5 - МРТ пациента, перенесшего ишемический инсульт в правом полушарии головного мозга.

Ультразвуковое триплексное сканирование МАГ выявило атеросклеротическое поражение сосудов. В области бифуркации основной сонной артерии наличие атеросклеротических бляшек. Грубый стеноз правой внутренней сонной артерии (до 45-50% диаметра), стеноз левой внутренней сонной артерии (до 60% диаметра). Асимметрия кровотока по позвоночным артериям, аномальное вхождение правой позвоночной артерии в поперечный отросток четвертого шейного позвонка. Суточное мониторирование АД в первую неделю инсульта артериальной гипертензии у больного не выявило как в дневные, так и в ночные часы. Среднее АД за сутки составило 105,57 мм рт. ст. систолическое АД и 66,7 мм рт.ст. диастолическое АД. После получения данных мониторинга дозы антигипертензивных препаратов были уменьшены.

При оценке когнитивного статуса не выявлено нарушений памяти, мышления и концентрации внимания. По КШОПС – 30 баллов. Батарея лобных

тестов Маттиса – 18 баллов. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовал правильно.

За время пребывания в стационаре очаговые неврологические симптомы полностью регрессировали. Пациент регулярно принимал аспирин, престариум. При последующем динамическом наблюдении повторных инсультов, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний не развилось.

Таким образом, в данном наблюдении пациент после первого инсульта по рекомендации врача регулярно принимал аспирин, престариум, на фоне которых не возникло повторных событий.

Результаты проведенного исследования показывают высокую эффективность использования антигипертензивных средств и нормализации АД у больных, перенесших инсульт. Также эффективно проведение антитромботической терапии у больных, перенесших ишемический инсульт.

Анализ дожития Каплан-Мейера

Для изучения длительности выживаемости пациентов после перенесенного инсульта нами был применен метод анализа дожития Каплана-Мейера. При проведении процедуры анализа выживаемости, цензурированными считали случаи дожития пациентов до окончания 5-летнего (60-месячного) срока наблюдения при отсутствии повторного инсульта и смерти. В качестве нецензурированных случаев рассматривали смерть пациента или наличие повторного инсульта до истечения периода наблюдения. В проведенный анализ были включены 350 больных, перенесших инсульт в возрасте от 37 до 87 лет. Производили сравнение времени дожития пациентов при разбивке группы наблюдения на подгруппы по наличию и отсутствию когнитивных расстройств и деменции, по наличию и отсутствию повторного инсульта и инфаркта миокарда за период наблюдения, по наличию тревожных расстройств и депрессии. Для оценки статистической значимости различий выживаемости при разбивке исследуемой группы по категориальным признакам использовали лог-ранговый критерий Мантела-Кокса и критерий Бреслау. Для определения предикторов, оказывающих

статистически значимое влияние на время дожития, использовался метод регрессионного анализа Кокса. При оценке дожития в общей группе пациентов, доля цензурированных случаев составила 74,6%. Среднее время дожития для всех пациентов составило $51,54 \pm 0,879$ месяцев (ДИ 95% 49,825-53,270).

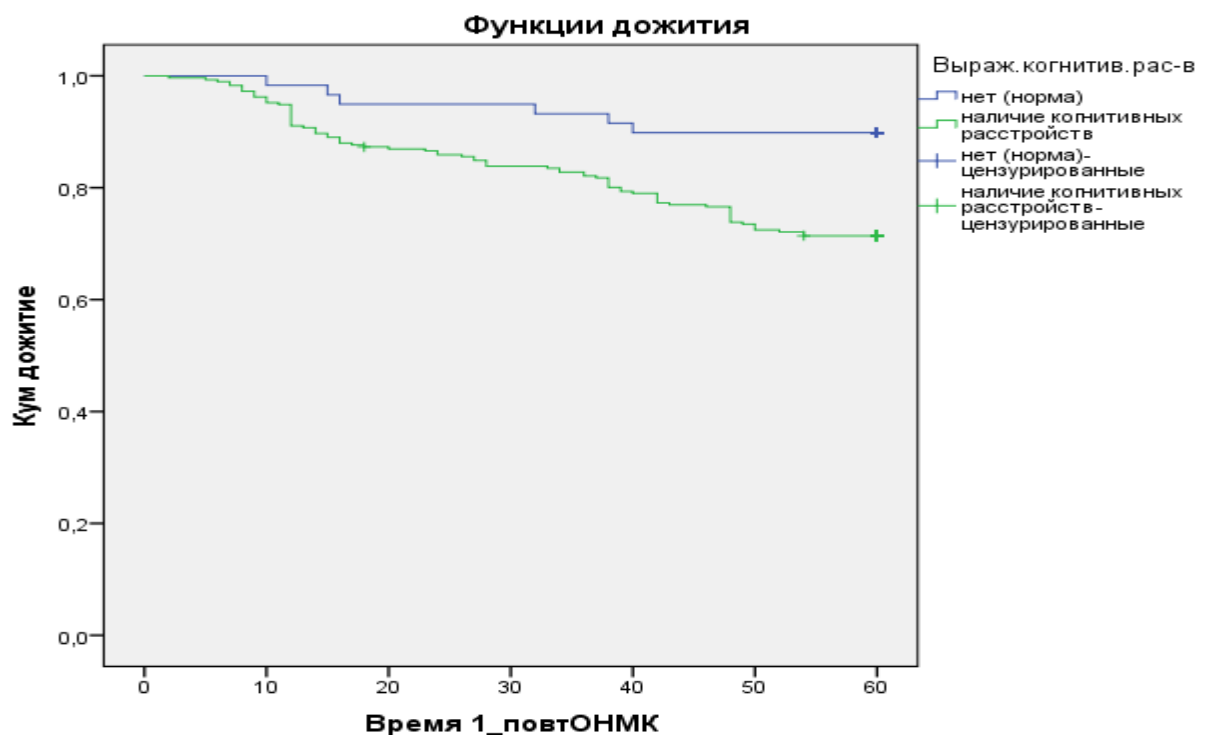


Рисунок 6 – Кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития пациентов после перенесенного инсульта до повторного инсульта с различной степенью выраженности когнитивных расстройств

Кривая Каплана-Мейера показывает почти 74,6% вероятность дожития до момента следующего события - повторного инсульта в течение всего срока наблюдения среди всех пациентов.

Было произведено сравнение времени дожития у пациентов с когнитивными расстройствами и без них.

При этом доля цензурированных случаев при отсутствии когнитивных расстройств 89,8%, при наличии когнитивных расстройств – 71,5%.

Таблица 16 – Оценка времени дожития (в месяцах) пациентов по методу Каплана-Мейера после перенесенного инсульта в зависимости от наличия когнитивных расстройств

	Среднее ^a				
			95% доверительный интервал		
			Нижняя граница	Верхняя граница	р по Бреслау
Выраж.когнитив.рас-в	Оценка	Ст. ошибка			
нет (норма)	56.458	1.457	53.602	59.313	p<0.005
наличие когнитивных расстройств	50.551	1.005	48.581	52.521	
Всего	51.548	.879	49.825	53.270	

а – оценивание ограничивается максимальным временем дожития, если они является цензурированным.

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Ст.Св.	Знач.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	7.913	1	.005

Выявляются статистически значимые различия выживаемости после перенесенного инсульта при разных степени выраженности когнитивных расстройств ($p<0,005$). Точечная оценка средней длительности периода выживания была наиболее высокой при отсутствии когнитивных расстройств и составила $56,458 \pm 1,46$ мес. Выживаемость у пациентов с когнитивными расстройствами составила $50,55 \pm 1,005$ мес. При оценке дожития в общей группе

пациентов, доля цензурированных случаев составила 82,6%. Среднее время дожития для всех пациентов составило $53,263 \pm 0,818$ месяцев (ДИ 95% 51,659-54,867).

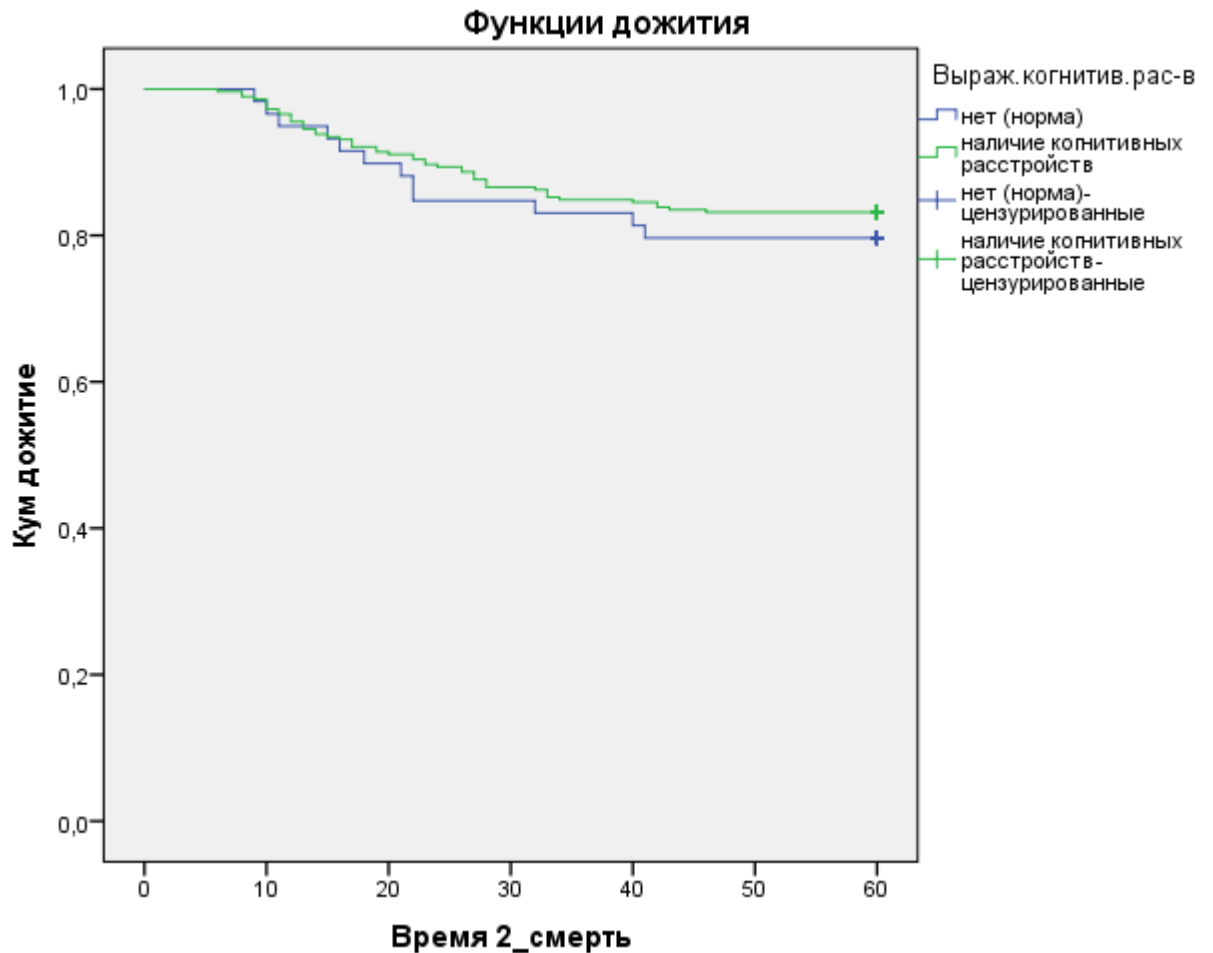


Рисунок 7 - Кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития пациентов после перенесенного инсульта с различной степенью выраженности когнитивных расстройств.

Кривая Каплана-Мейера показывает почти 82,6% вероятность дожития до окончания 5-летнего срока наблюдения среди всех пациентов с наличием когнитивных расстройств и без них.

Было произведено сравнение времени дожития у пациентов с когнитивными расстройствами и без них.

При этом доля цензурированных случаев при отсутствии когнитивных расстройств 79,7%, при наличие когнитивных расстройств – 83,2%.

Таблица 17 - Каплана-Мейера после перенесенного инсульта в зависимости от наличия когнитивных расстройств.

Выраж.когнитив.рас-в	Среднее ^а			
	Оценка	Ст. ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
нет (норма)	52.153	2.113	48.010	56.295
наличие когнитивных расстройств	53.488	.885	51.753	55.223
Всего	53.263	.818	51.659	54.867

а – оценивание ограничивается максимальным временем дожития, если они является цензурированным.

Обще сравнения

	Хи-квадрат	Ст.Св.	Знач.
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.432	1	.511

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней Выраж.когнитив.рас-в.

Статистически значимые различия выживаемости после перенесенного инсульта при разной степени выраженности когнитивных расстройств (р по Бреслау 0.511) не выявлены. Точечная оценка средней длительности периода выживания была наиболее высокой при отсутствии когнитивных расстройств и составила $52,153 \pm 2,113$ мес. Выживаемость у пациентов с когнитивными расстройствами составила $53,488 \pm 0,885$ мес.

При оценке дожития в общей группе пациентов, доля цензурированных случаев составила 74,5%. Среднее время дожития для всех пациентов составило $51,524 \pm 0,881$ месяцев (ДИ 95% 49,797-53,250).

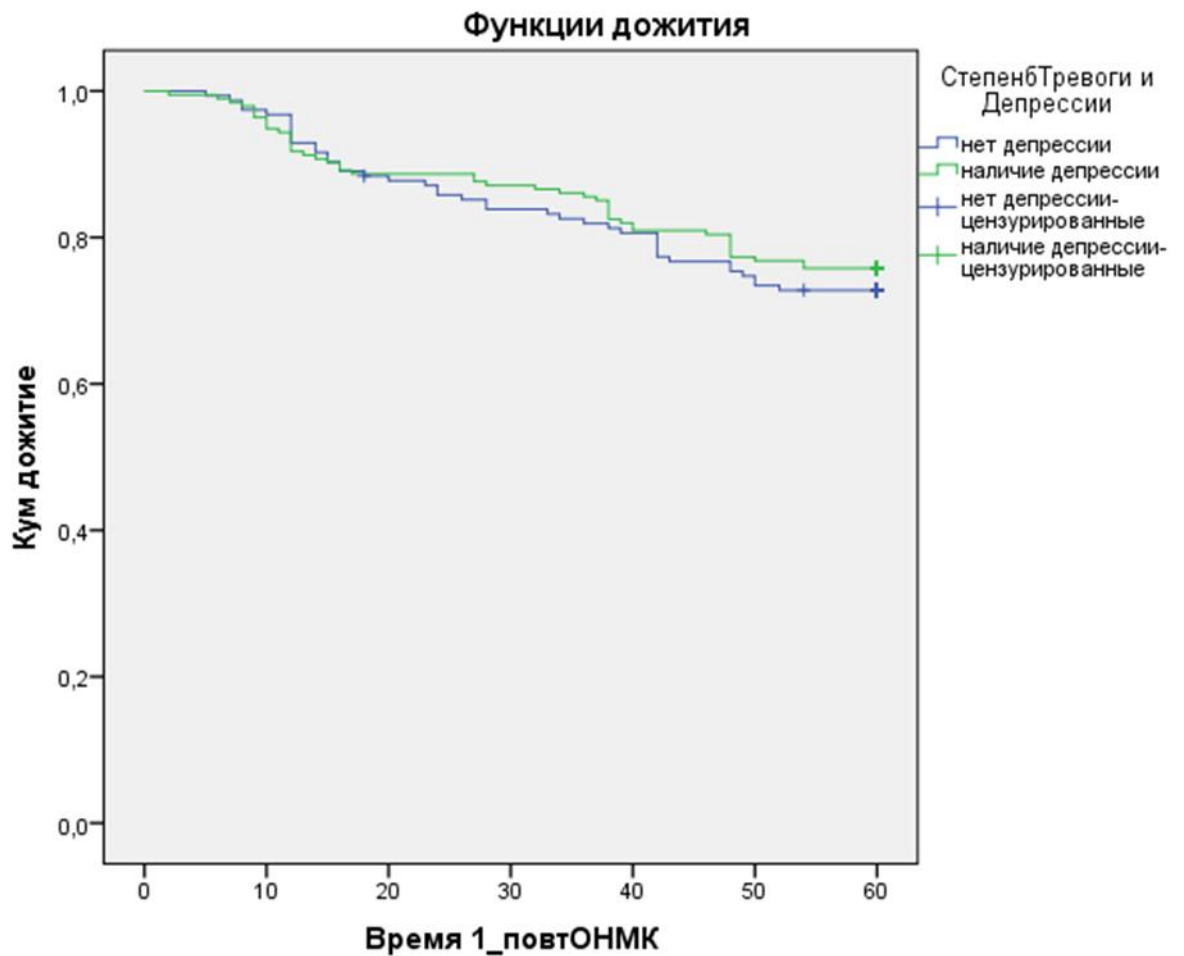


Рисунок 8 - Кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития пациентов после перенесенного инсульта до повторного инсульта с различной степенью выраженности депрессии

Кривая Каплана-Мейера показывает почти 74,5% вероятность дожития до момента следующего события - повторного инсульта в течение всего срока наблюдения среди всех пациентов с наличием депрессии и без нее. Было произведено сравнение времени дожития у пациентов с наличием депрессии и без нее. При этом доля цензурированных случаев при отсутствии депрессии 72,9%, при наличие депрессивных расстройств – 75,8%.

Таблица 18 - Оценка времени дожития (в месяцах) пациентов по методу Каплана-Мейера после перенесенного инсульта в зависимости от наличия депрессии.

Степень Тревоги и Депрессии	Среднее ^a			
	Оценка	Ст. ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
нет депрессии	50.949	1.341	48.319	53.578
наличие депрессии	51.979	1.167	49.692	54.267
Всего	51.524	.881	49.797	53.250

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Ст.Св.	Знач.
Log Rank (Mantel-Cox)	.373	1	.542
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.328	1	.567

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней Степень Тревоги и Депрессии.

Статистически значимые различия выживаемости после перенесенного инсульта при разной степени выраженности депрессии (p по Бреслау 0.567) не выявлены. Точечная оценка средней длительности периода выживания была наиболее высокой при отсутствии депрессии и составила 50,949±1,341 мес. Выживаемость у пациентов с депрессией составила 51,979±1,167 мес.

При оценке дожития в общей группе пациентов, доля цензурированных случаев составила 82,5%. Среднее время дожития для всех пациентов составило $53,224 \pm 0,82$ месяцев (ДИ 95% 51,636-54,851).

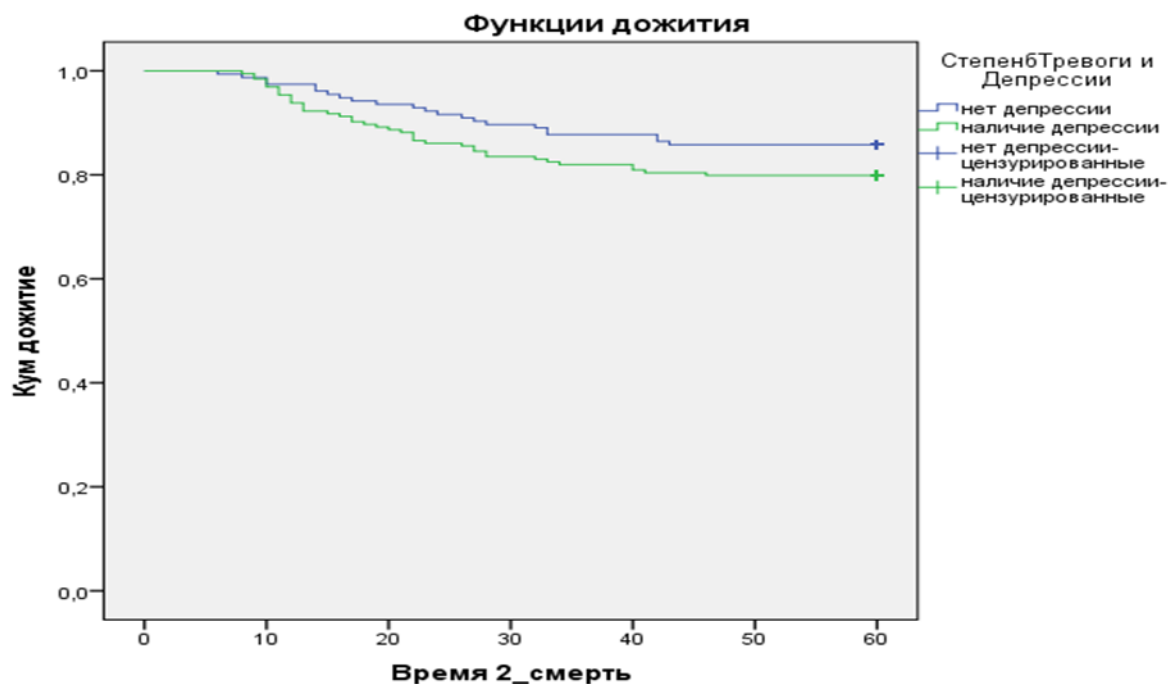


Рисунок 9 - Кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития пациентов после перенесенного инсульта с различной степенью выраженности депрессии и без нее.

Кривая Каплана-Мейера показывает почти 82,5% вероятность дожития до окончания 5-летнего срока наблюдения среди всех пациентов с наличием депрессии и без нее. Было произведено сравнение времени дожития у пациентов с наличием депрессии и без нее. При этом доля цензурированных случаев при отсутствии депрессии 85,5%, при наличие депрессивных расстройств – 79,9%.

Таблица 19 - Оценка времени дожития (в месяцах) пациентов по методу Каплана-Мейера после перенесенного инсульта в зависимости от наличия депрессии.

Степень Тревоги и Депрессии	Среднее ^a				Р по Бреслау
	Оценка	Ст. ошибка	95% доверительный интервал		
			Нижняя граница	Верхняя граница	
нет депрессии	54.735	1.091	52.597	56.874	0.127
наличие депрессии	52.052	1.184	49.731	54.372	
Всего	53.244	.820	51.636	54.851	

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Ст.Св.	Знач.
Log Rank (Mantel-Cox)	2.206	1	.137
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2.332	1	.127

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней Степень Тревоги и Депрессии.

Статистически значимые различия выживаемости после перенесенного инсульта при разной степени выраженности депрессии (р по Бреслау 0.127) не выявлены. Точечная оценка средней длительности периода выживания была наиболее высокой при отсутствии депрессии и составила 54,735±1,091 мес. Выживаемость у пациентов с депрессией составила 52,052±1,184 мес. При оценке дожития в общей группе пациентов, доля цензурированных случаев составила

74,6%. Среднее время дожития для всех пациентов составило $51,548 \pm 0,879$ месяцев (ДИ 95% 49,825-53,270).

Таблица 20 - Оценка времени дожития (в месяцах) пациентов по методу Каплана-Мейера после перенесенного инсульта в зависимости от наличия деменции.

Выраженность деменции	Среднее ^a				р по Бреслау
	Оценка	Ст. ошибка	95% доверительный интервал		
			Нижняя граница	Верхняя граница	
нет деменции	52.936	.911	51.149	54.722	p<0.001
наличие деменции	46.288	2.306	41.769	50.807	
Всего	51.548	.879	49.825	53.270	

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Ст.Св.	Знач.
Log Rank (Mantel-Cox)	11.180	1	.001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11.483	1	.001

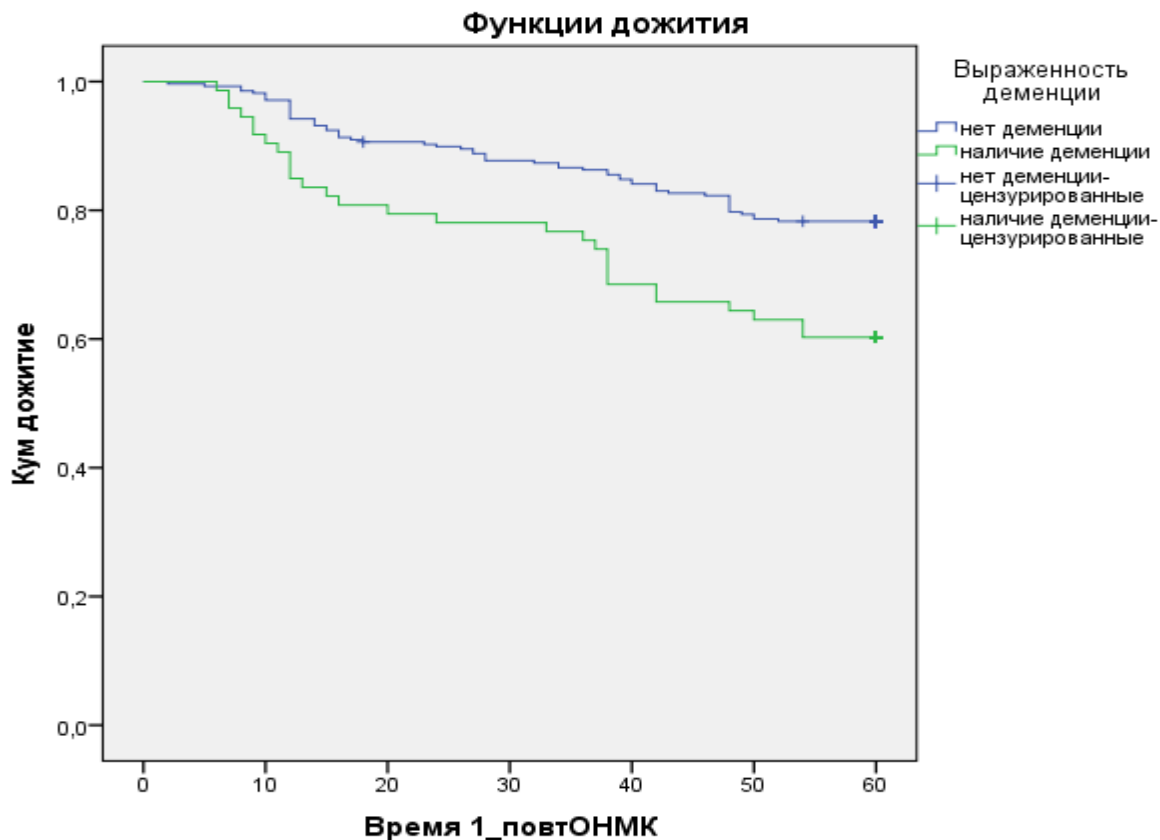


Рисунок 10 - Кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития пациентов после перенесенного инсульта до повторного инсульта с деменцией и без деменции.

Кривая Каплана-Мейера показывает почти 74,6% вероятность дожития до момента следующего события - повторного инсульта в течение всего срока наблюдения среди всех пациентов. Было произведено сравнение времени дожития у пациентов с деменцией и без деменции. При этом доля цензурированных случаев при отсутствии деменции 78,3%, при наличии деменции – 60,3%.

Выявляются статистически значимые различия выживаемости после перенесенного инсульта при разной степени выраженности деменции ($p < 0,001$). Точечная оценка средней длительности периода выживания была наиболее

высокой при отсутствии деменции и составила $52,936 \pm 0,911$ мес. Выживаемость у пациентов с деменцией составила $46,288 \pm 2,306$ мес.

При оценке дожития в общей группе пациентов, доля цензурированных случаев составила 82,6%. Среднее время дожития для всех пациентов составило $53,263 \pm 0,818$ месяцев (ДИ 95% 51,659-54,867).

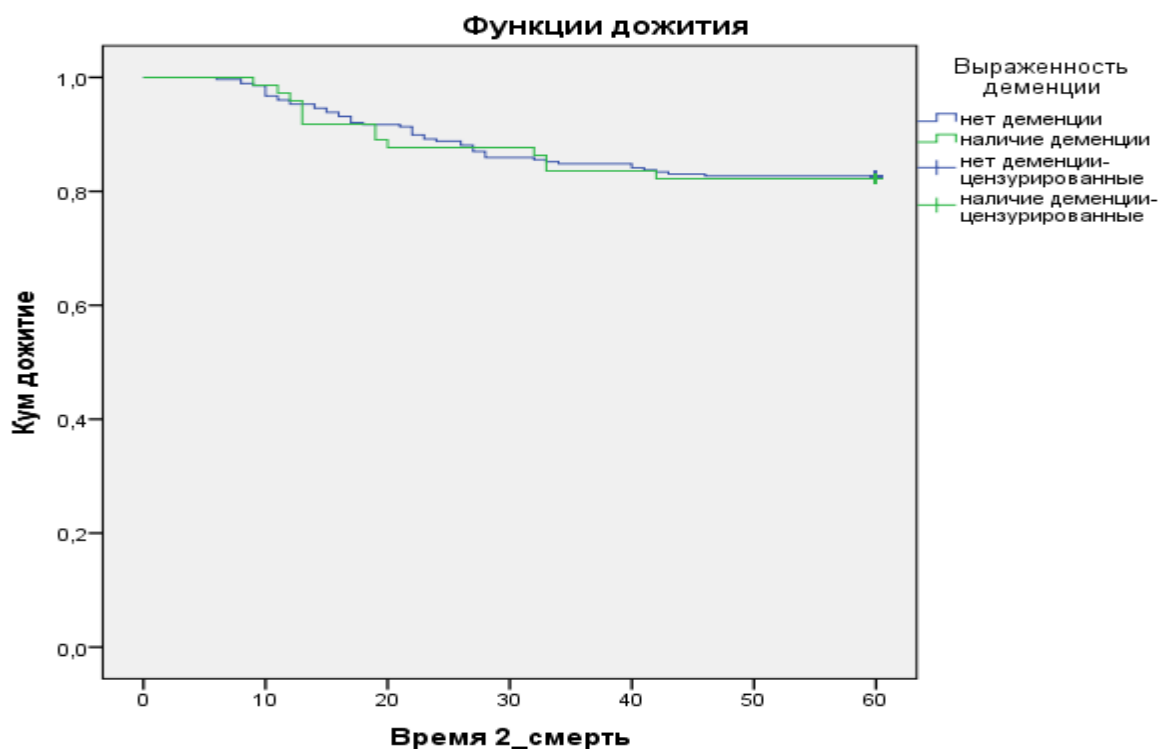


Рисунок 11 - Кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития пациентов после перенесенного инсульта с депрессией и без депрессии.

Кривая Каплана-Мейера показывает почти 82,6% вероятность дожития до окончания 5-летнего срока наблюдения среди всех пациентов. Было произведено сравнение времени дожития у пациентов с депрессией и без нее.

Таблица 21 - Оценка времени дожития (в месяцах) пациентов по методу Каплана-Мейера после перенесенного инсульта в зависимости от наличия депрессии

	Среднее ^a				р по Бреслау
			95% доверительный интервал		
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Выраженность депрессии	Оценка	Ст. ошибка			
нет депрессии	53.332	.914	51.540	55.124	0.904
наличие депрессии	53.000	1.832	49.409	56.591	
Всего	53.263	.818	51.659	54.867	

Общие сравнения

	Хи-квадрат	Ст.Св.	Знач.
Log Rank (Mantel-Cox)	.012	1	.913
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.014	1	.904

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней Выраженность деменции.

Статистически значимые различия выживаемости после перенесенного инсульта при разной степени выраженности депрессии (p по Бреслау 0.904) не выявлены. Точечная оценка средней длительности периода выживания была наиболее высокой при отсутствии деменции и составила $53,332 \pm 0,914$ мес.

Глава 5

Профилактика повторного инсульта в амбулаторных условиях

5.1. Исходная профилактическая терапия и факторы риска повторного инсульта у больных

До начала наблюдения среди 304 больных с артериальной гипертензией только 70 (23%) регулярно принимали антигипертензивные средства. Среди больных ишемическим инсультом только 53 пациента (16%) регулярно принимали антитромбоцитарные препараты, ни один из пациентов не принимал статины, ни один из пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт и имеющих показания к применению антикоагулянтов, не принимал пероральные антикоагулянты.

В группе больных, перенесших геморрагический инсульт, регулярный прием антигипертензивных средств проводил только один из 24 пациентов (4%).

В целом среди 328 больных, перенесших ишемический или геморрагический инсульт и страдающих артериальной гипертензией, только 71 пациент (21,6%) регулярно принимал антигипертензивные средства

В начале наблюдения избыточный вес (индекс массы тела от 25 до 30 кг/м²) имело 257 из 350 больных (73%), ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²) - 41 из 350 больных (12%). Низкую физическую активность (менее 30 минут ходьбы пешком или аналогичной нагрузки ежедневно) имело 279 из 350 больных (80%).

До развития инсульта среди мужчин курили 113 (66%) больных, злоупотребляли алкоголем - 62 (36%) больных. Среди женщин курили 59 (33%) больных, злоупотребляли алкоголем - 27 (15%) больных (рисунок 12).

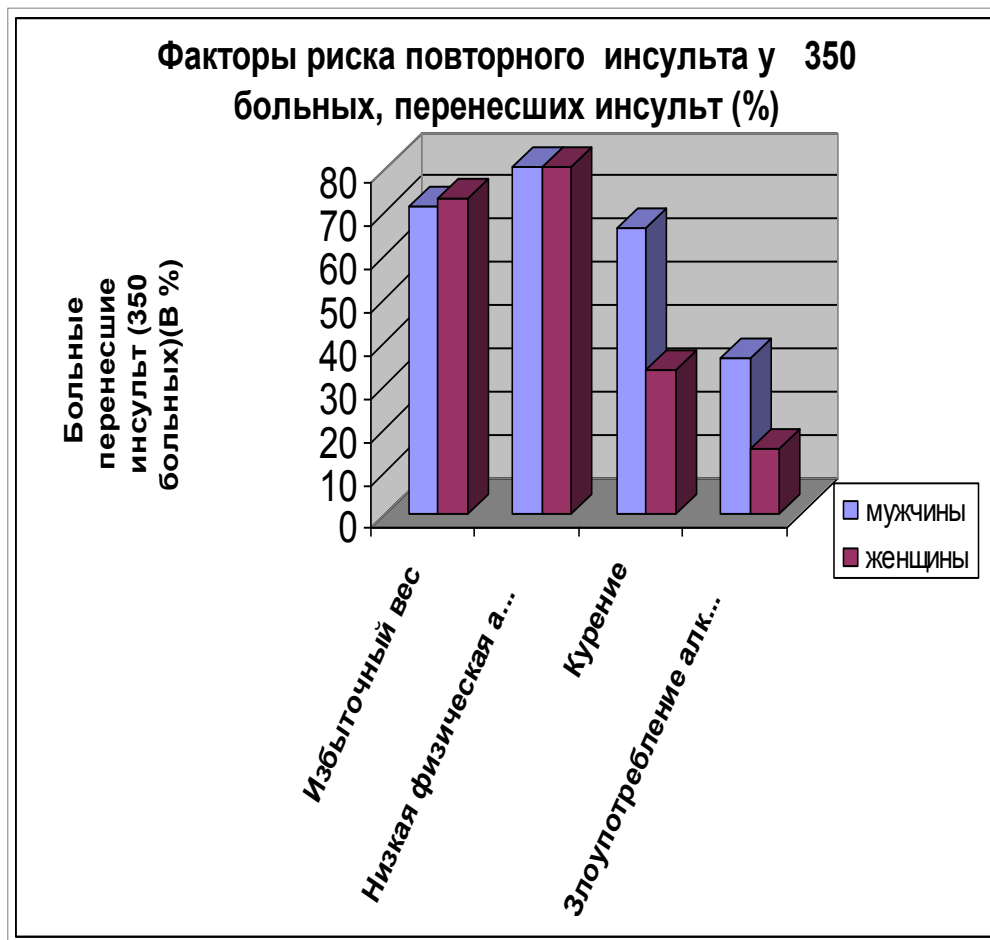


Рисунок 12 - Частота некоторых факторов риска инсульта у 350 больных (в %).

В наблюдаемой группе значительная часть пациентов (более 70%) имели избыточный вес или ожирение, большинство (80%) пациентов имели низкую физическую активность, значительная часть (66% мужчин и 33% женщин) курили и почти каждый пятый пациент (36% мужчин и 15% женщин) злоупотреблял алкоголем (рис. 13).

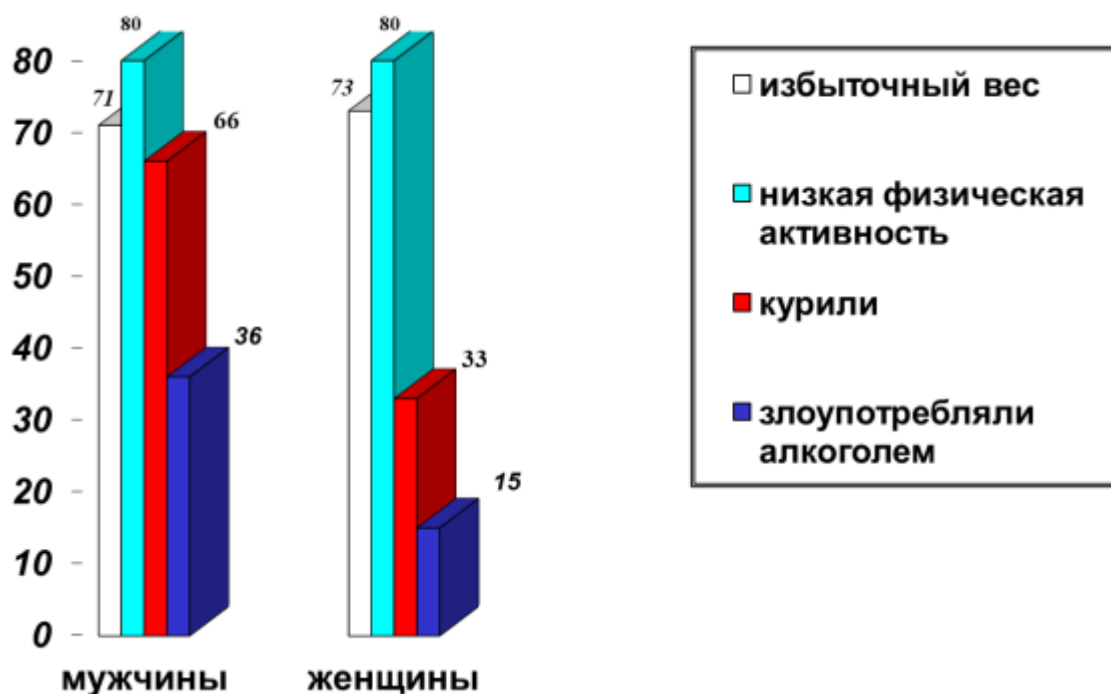


Рисунок 13. Факторы риска повторного инсульта.

5.2. Динамика факторов риска инсульта в период наблюдения

Пациенты, включенные в исследование, посещали школу по профилактике артериальной гипертензии, школу «Жизнь после инсульта», где с ними проводились индивидуальные и групповые занятия, разъяснялась необходимость коррекции основных факторов риска инсульта и длительного приема лекарственной терапии.

За период наблюдения увеличили физическую активность 71 из 279 больных (25%) с низкой физической активностью. Отказались от курения или существенно (в два и более раз) уменьшили число выкуриваемых сигарет 52 из 172 больных (30%), отказались от злоупотребления алкоголем 42 из 89 больных (47%).

Все больные, которые изменили свой образ, отказались от вредных привычек, стали принимать рекомендованное им лечение с целью вторичной профилактики ишемического инсульта. Напротив, в группе пациентов, которые отказались от регулярного приема лекарственных средств, ни один не изменил свой образ жизни и не отказался от вредных привычек.

Таким образом, относительно небольшая часть больных, перенесших инсульт, меняют свой образ жизни, отказываются от курения и злоупотребления алкоголем, увеличивают свою физическую активность.

5.3. Профилактика повторного инсульта у 326 больных, перенесших ишемический инсульт

В группе больных ишемическим инсультом все 326 пациентов стали принимать антитромбоцитарные препараты или варфарин и антигипертензивные препараты. У большинства 281 (86%) пациентов удалось достигнуть регулярного прием антитромботических и антигипертензивных средств в течение всего периода наблюдения. Остальные 45 пациентов (14%) принимали рекомендуемые средства в течение короткого периода, а затем прекращали лечение или отказывались от регулярного приема лекарственных средств, при этом основной причиной отказа было нежелание лечиться, мнение о вреде для организма лекарственных средств при их длительном приеме.

Лечение артериальной гипертензии

В результате приема антигипертензивных средств более половины 191 (55%) пациентов смогли достигнуть стабильной нормализации АД, остальные пациенты на фоне лечения смогли только снизить повышенное АД. Артериальная гипертензия 1 ст. оставалась у 118 (33,7%) больных, артериальная гипертензия 2 ст. - у 41 (11,3%) больных.

Таблица 22 - Уровень артериального давления у 275 больных, перенесших инсульт, в течение 5,5 лет наблюдения

Уровень артериального давления	Исходно 350 больных (100%)	Через 1 год наблюдения	Через 3 года наблюдения	Через 5,5 лет наблюдения

Продолжение таблицы 22

Нормальное артериальное давление	191 (54,6%)	190 (60,7%)	190 (62,3%)	190 (69,85%)
Артериальная гипертензия 1 ст.	118 (33,7%)	95 (30,35%)	87 (28,5%)	78 (28,68%)
Артериальная гипертензия 2 ст.	41 (11,7%)	28 (8,95%)	28 (9,18%)	4 (1,5%)

Как видно из представленных в таблице 22 данных за период наблюдения отмечалась тенденция к увеличению части пациентов с нормальным артериальным давлением. Это было вызвано тем, что большинство смертельных исходов наблюдалось у пациентов в группах с артериальной гипертензией 1 и 2 степени. В группе с артериальной гипертензией 2 степени умерло почти 90% пациентов, в группе пациентов с артериальной гипертензией 1 степени - 34% пациентов.

Основные сосудистые события существенно отличались в зависимости от того, достигнута ли нормализация АД или нет, что отражено в таблице 23.

Таблица 23 - Основные сосудистые события у больных, перенесших ишемический инсульт, в зависимости от регулярности приема антигипертензивных препаратов и достижения оптимального уровня артериального давления.

Основные сосудистые события	Нормализация артериального давления (189 больных)	Отсутствие нормализации артериального давления (161 больных)	P
Повторный инсульт	13(7%)	76(47%)	< 0,001
Инфаркт миокарда	5(3%)	23(14%)	< 0,05
Смерть от инсульта и инфаркта миокарда и других причин	6 (3%)	41 (25%)	< 0,001

Как видно из данных, представленных в таблице 23, в группе 191 пациента, у которых достигнут оптимальный уровень артериального давления, повторные события наблюдались достоверно реже, чем в группе пациентов, у которых не удалось достигнуть нормализации АД.

Лечение статинами

Только небольшая часть (33, 10,1%) пациентов, перенесших ишемический инсульт, смогла регулярно принимать статины, большинство (293, 89,9%) пациентов не принимали регулярно статины.

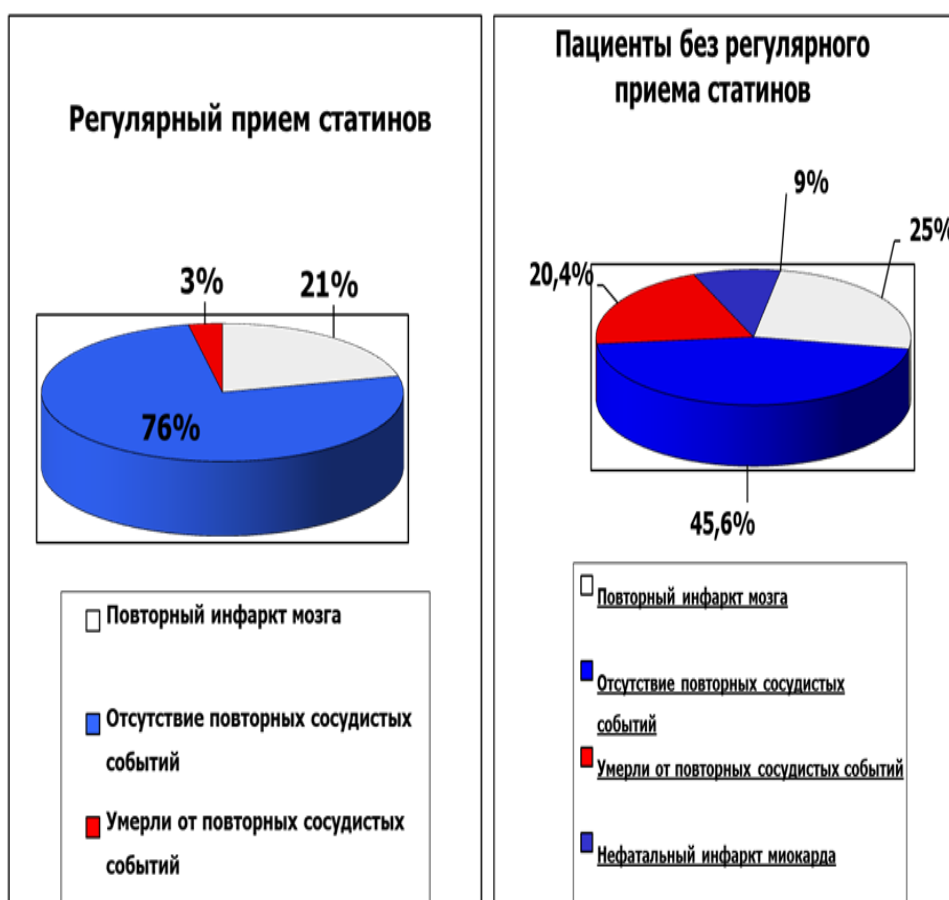


Рисунок 14 - Повторные события в течение 5 лет в зависимости от приема статинов у больных, перенесших ишемический инсульт.

В качестве терапии 19 больных принимали аторвастатин (липримар, торвакард или аторис), 14 больных принимали симвастатин (зокор или симгал). Большинство (30 из 33) пациентов на фоне регулярного лечения достигли существенного снижения уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, нормализации коэффициента атерогенности.

Сравнение основных событий в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт и принимающих статины, и группе пациентов без приема статинов приведен в таблице 24.

Таблица 24 - Основные сосудистые события у больных, принимающих и непринимających статины после перенесенного ишемического инсульта

Основные сосудистые события	Прием статинов (33 больных)	Отсутствие приема статинов (293 больных)	P
Повторный инсульт	7 (21%)	82 (25%)	>0,05
Инфаркт миокарда	0(0%)	28 (9%)	< 0,001

Продолжение таблицы 24

Смерть от инсульта, инфаркта миокарда и других причин	1 (3%)	60(20,4%)	< 0,001
---	--------	-----------	---------

Как видно из данных, приведенных в таблице 24, инфаркт миокарда, и смерть от всех событий достоверно чаще возникали в группе без регулярного приема статинов. Так смерть от инсульта, инфаркта миокарда, острой сосудистой смерти гораздо чаще – практически у каждого пятого пациента – возникала в группе без регулярного приема статинов. Частота инсульта достоверно не отличалась в группах больных, принимавших и не принимавших статины.

Антитромботическая терапия

У пациентов перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт в качестве антитромбоцитарных средств использовалась преимущественно ацетилсалициловая кислота, аспирин в дозе 75-150 мг в сутки (305 больных), отдельные пациенты (13 больных) принимали клопидогрел (плавикс или зилт). На фоне лечения ни у одного из пациентов не отмечено серьезных побочных осложнений в виде внутренних или внутричерепных кровотечений, за исключением 5 пациентов (1.4%), у которых развился геморрагический инсульт (кровоизлияние в мозг), в развитии которого можно предположить роль регулярной антитромботической терапии. Ежегодная частота геморрагического инсульта в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт и принимающих аспирин, составила 2 % .

Среди 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, 21 больной (27%) принимал варфарин, остальные 56 больных (73%) – антитромбоцитарные средства.

Сравнение основных событий в зависимости от приема варфарина или аспирина у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, приведено в таблице 25

Таблица 25 - Основные сосудистые события у 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и принимающих варфарин или аспирин

Основные сосудистые события	Регулярный прием варфарина (21 больных)	Прием аспирина (56 больных)	P
Смерть от инсульта, инфаркта миокарда, острой сосудистой смерти	0	17 (31%)	($p < 0,001$).
Инсульт	0	0	
Фатальный инсульт	0	0	
Нефатальный инсульт	0	0	
Инфаркт миокарда	5 (24%)	4 (7%)	($p < 0,05$).

В группе 56 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и принимающих аспирин, в течение всего периода умерло 17 (31%) больных, в группе 21 больного, принимающих варфарин, не умер ни один из них ($p < 0,001$). Причиной смерти были инсульт (6 пациентов), инфаркт миокарда (4 пациентов)

или острая сосудистая смерть (7 пациентов). Нефатальный инфаркт миокарда развился у 4 пациентов в группе варфарина (24%) и у 4 больных (7%) на фоне приема аспирина.

Хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия)

В наблюдаемой группе пациентов хирургическое лечение было показано 11 из 324 пациентов, перенесших ишемический инсульт, в связи с наличием гемодинамически значимого стеноза ВСА (сужение более 70% диаметра). 9 больным была проведена каротидная эндартерэктомия. Ни в одном случае не наблюдалось осложнений при проведении хирургического лечения. Все 9 пациентов после операции продолжили регулярный прием антитромбоцитарных и антигипертензивных средств, более половины (6) пациентов этой группы принимали статины; при этом за весь период наблюдения ни у одного больного не развился повторный инсульт, инфаркт миокарда или другое сосудистое событие.

2 пациентов отказались от хирургического лечения, при этом они продолжали курение, не проводили регулярный прием антитромботических и антигипертензивных средств, а также статинов. У обоих больных развился повторный ишемический инсульт, у одного – фатальный инсульт через 12 месяцев с момента наблюдения, у другого – нефатальный через 1.5 года с момента наблюдения.

5.4. Основные события в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт в зависимости от регулярности приема лекарственных средств

Таблица 26 - Клиническая характеристика пациентов с регулярным приемом лекарственных средств и отказом от регулярного лечения

Показатель	Группа 281 (86%) пациентов с регулярным приемом лекарственных средств	Группа 69 (19,7%) пациентов, отказавшаяся от регулярного приема лекарственных средств	p
Средний возраст (лет, M±m)	63,8±1,97	68,7±1,77	>0,05
Мужчин n (%)	129 (46%)	42 (61%)	≤0,05
Женщин n (%)	152 (54%)	28 (39%)	≤0,05
Первый инсульт n (%)	233 (83%) ²	51 (74%) ¹	≤0,05
Курение n (%)	103 (37%)	69 (100%)	≤0,001
Злоупотребление алкоголем n (%)	28 (10%)	61 (88,4%)	≤0,001
Отсутствие стеноза ВСА n (%)	278 (99%) ²	26 (38%) ¹	≤0,001

Продолжение таблицы 26

Гемодинамически значимый стеноз или окклюзия ВСА n (%)	3 (1%)	43 (62%)	$\leq 0,001$
Функциональное состояние по шкале Бартел 90-100% n (%)	122 (43%)	0(0%)	$\leq 0,001$
Функциональное состояние по шкале Бартел 80-90% n (%)	35 (12,5%)	0(0%)	$\leq 0,001$
Функциональное состояние по шкале Бартел 70-80% n (%)	69 (25%)	53 (77%)	$\leq 0,001$
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 0-2 балла n (%)	275 (98%)	4 (6%)	$\leq 0,001$
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 3 балла и более n (%)	6 (2%)	65 (94%)	$\leq 0,01$
Артериальная гипертензия I степени n (%)	90 (32%)	28 (41%)	$> 0,05$

Продолжение таблицы 26

Артериальная гипертензия II и III степени n (%)	0(0%)	41 (59%)	$\leq 0,001$
Сахарный диабет n (%)	38 (14%)	59 (86%)	$\leq 0,001$

Как видно из данных, представленных в таблице 26, среди пациентов, отказавшиеся от регулярного приема лекарственных средств, чаще встречались мужчины, чаще отмечались вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем). Более половины имели гемодинамически значимый стеноз или окклюзию ВСА. В группе пациентов, отказавшихся от регулярного приема лекарственных средств функциональное состояние по шкале Бартел и тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS было достаточно низким, по сравнению с пациентами в группе с регулярным приемом лекарственных средств. В группе пациентов, отказавшихся от регулярного приема лекарственных средств преобладали пациенты с артериальной гипертензией 2-3 ст. и в меньшей мере с артериальной гипертензией 1 ст.; кроме того, более половины пациентов страдали сахарным диабетом.

Основные события существенно отличались по частоте у пациентов, регулярно принимающих лекарственные средства и отказавшихся от регулярного приема, что отражено в рисунке 15 и таблице 27.

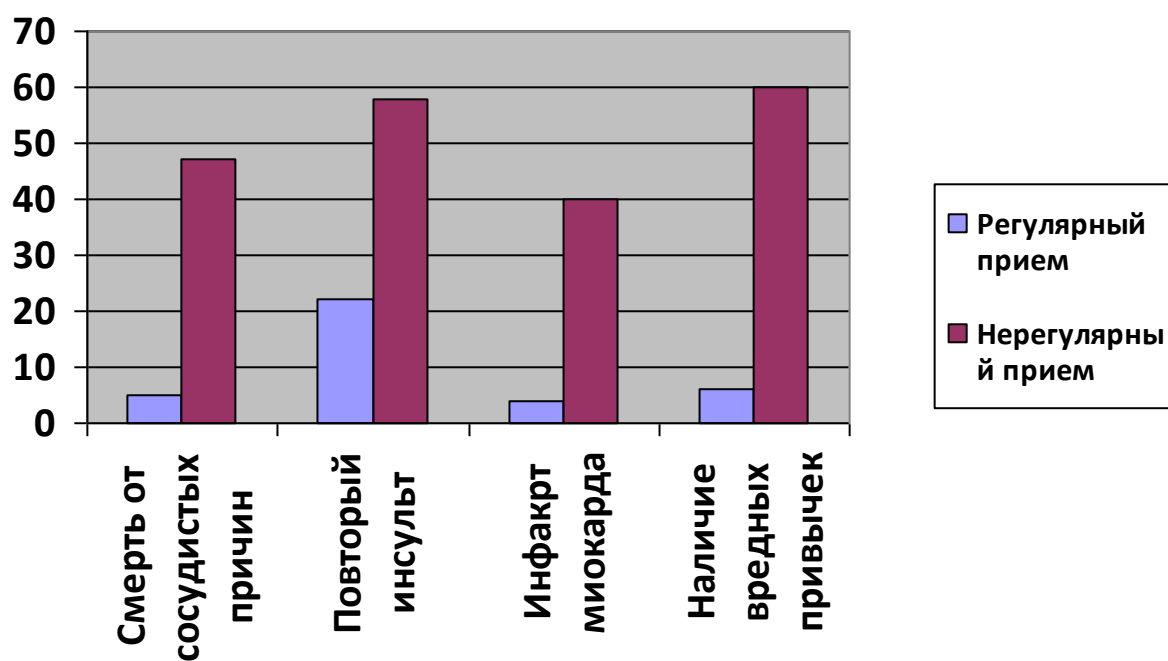


Рисунок 15. Сосудистые события у пациентов с регулярным и нерегулярным лечением.

Таблица 27 - Основные сосудистые события у больных, перенесших ишемический инсульт и регулярно принимающих лекарственные средства и отказавшихся от регулярного приема

Основные сосудистые события	Регулярный прием (281 больных)	Нерегулярн ый прием (45 больных)	p
Повторный инсульт	63 (22%)	26 (58%)	$\leq 0,01$
Инфаркт миокарда	10 (4%)	17 (40%)	$\leq 0,01$
Смерть от инсульта, инфаркта миокарда или острая сосудистая смерть	39 (13%)	21 (47%)	$\leq 0,01$
Не имели событий	169 (60%)	0	$\leq 0,01$

В качестве клинического примера эффективной профилактики инсульта приводим следующее наблюдение.

Больной А., 59 лет, № амбулаторной карты 72419, поступил в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в марте 2007 года с диагнозом: «Остаточные явления ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии, атеросклероз сосудов сердца, мозга, аорты; артериальная гипертензия».

В январе 2007 года перенес ишемический инсульт с правосторонним гемипарезом. Заболел остро за день до поступления, когда на фоне полного благополучия внезапно ослабели правые конечности на даче во время физической работы, голос стал глуховатый, речь невнятная. Повышение АД до 160-210/100-140 мм рт.ст. отмечались ранее у пациента, однако назначенные препараты пациент принимал периодически при плохом самочувствии. Год назад установлена фибрилляция предсердий, принимал периодически аспирин. При МРТ головы в области в левой височной доле выявлен участок повышенного T2-сигнала размерами 18 на 15 мм.

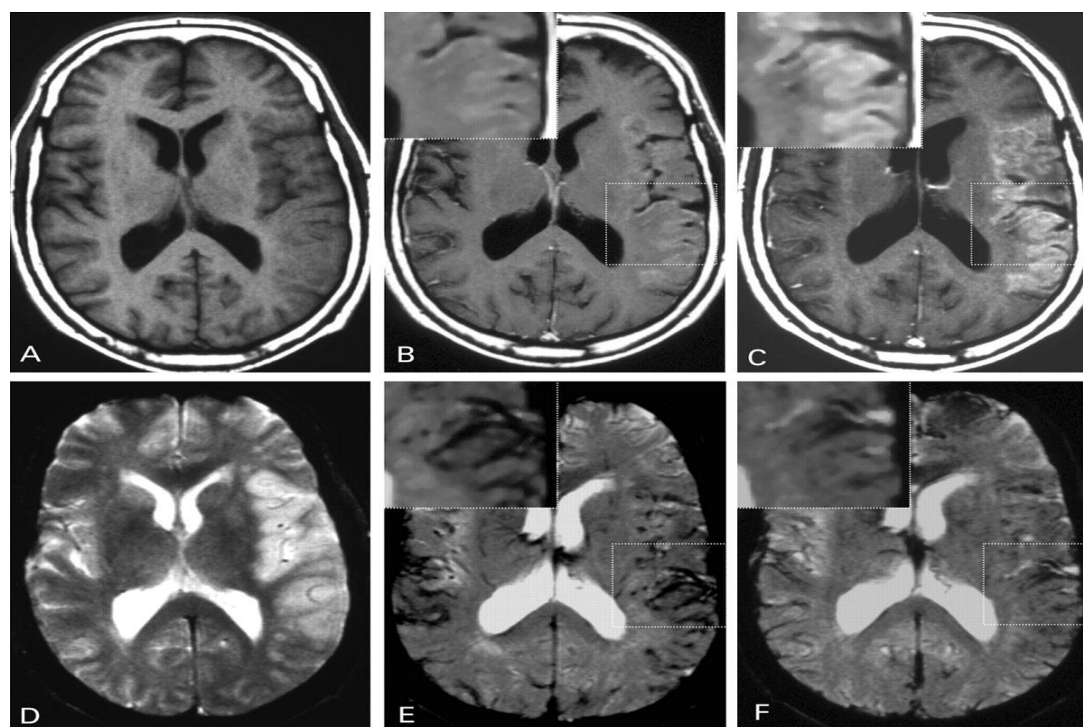


Рисунок 16 - МРТ пациента, перенесшего ишемический инсульт.

Ультразвуковое триплексное сканирование выявило атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга: стеноз правой внутренней сонной артерии (до 55% диаметра), стеноз левой внутренней сонной артерии (до 20% диаметра).

Суточное мониторирование АД в первую неделю инсульта выявила у больного артериальную гипертонию как в дневные, так и в ночные часы. Среднее АД за сутки составило 175,14 мм рт. ст. систолическое АД и 140,38 мм рт.ст. диастолическое АД. За время пребывания в стационаре очаговые неврологические симптомы частично регрессировали.

При оценке когнитивного статуса не выявлено нарушений памяти, мышления и концентрации внимания. При тестировании по КШОПС – 29 баллов. Батарея лобных тестов Маттиса – 17 баллов. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовал правильно.

На фоне антигипертензивной теарпии АД поддерживлось на уровне ниже 140/90 мм рт.ст. Доза варфарина колебалась от 2,5 до 7,5 мг, МНО поддерживалось на уровне 2-3. За весь период с января 2007 по январь 2013 года повторных инсультов и инфарктов не было.

Таким образом, в данном наблюдении пациент после первого инсульта по рекомендации врача регулярно принимал антигипертензивные средства и варфарин, достиг оптимального уровня МНО и АД.

К сожалению, многие пациенты, перенесшие инсульт, не отказываются от вредных привычек, не принимают рекомендуемое лечение даже при повторных разъяснениях о высоком риске повторного инсульта. В качестве клинического примера приводим собственное наблюдение пациента.

Больной П., 66 лет, № амбулаторной карты 47354, поступил в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в ноябре 2009 года с диагнозом: «Остаточные явления повторного ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии. Атеросклероз сосудов головного мозга, сердца. Гипертоническая болезнь» В сентябре 2009 года перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, с частичным восстановлением, лечился стационарно в клинической больнице № 67 Москвы. Заболел остро за день до поступления, когда вечером во время застолья в гостях ослабели правые конечности,

нарушилась речь, появилась асимметрия лица. К утру следующего дня состояние не улучшалось, выросла слабость в конечностях, родственниками была вызвана бригада «скорой медицинской помощи» и больной был госпитализирован. В течение около 20 лет, страдает артериальной гипертензией. Подъемы АД до 230/110 мм рт.ст. при обычном 140/90 мм рт.ст. Курит. Злоупотребляет алкоголем. Имеет повышенный вес 120 кг при росте 167 см. При КТ головы перивентрикулярно в проекции левой теменно-височной области выявлен участок пониженной плотности до 20 мм в диаметре, при этом в области подкорковых ядер обоих полушарий отмечаются множественные мелкие (до 10-12 мм в диаметре) участки жидкостной плотности (кисты). Ультразвуковое триплексное сканирование МАГ выявило признаки значительного стеноза (до 50-60%) правой внутренней сонной артерии, значительного стеноза (до 60%) левой внутренней сонной артерии. После получения данных мониторинга АД и консультации кардиолога были подобраны адекватные дозы антигипертензивных препаратов.

При оценке когнитивного статуса нарушений памяти, мышления и концентрации внимания не выявлено. При тестировании по КШОПС – 29 баллов. Батарея лобных тестов Маттиса – 17 баллов. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовал правильно.

После выписки из стационара пациент только в течение месяца принимал рекомендуемое лечение, в дальнейшем отказался от их приема. Продолжал курить и злоупотреблять алкоголем. Вел по-прежнему малоактивный образ жизни. Через 4 месяца пациент умер от повторного инсульта.

5.5. Профилактика повторного инсульта у 24 больных, перенесших геморрагический инсульт

У 24 (7%) больных установлен геморрагический инсульт. 17 (5%) больных перенесли кровоизлияние в мозг (6 больных кровоизлияние в правое

полушарие, 11 больных кровоизлияние в левое полушарие), 7 (2%) больных перенесли субарахноидальное кровоизлияние.

В группе больных геморрагическим инсультом регулярный прием антигипертензивных средств до начала наблюдения проводил только один из 24 пациентов (4%). После начала наблюдения регулярный прием препаратов начали 21 пациент, нормального АД достигли 13 пациентов.

За период наблюдения в группе 24 больных, перенесших геморрагический инсульт, развилось 8 инсультов (5 геморрагических, 2 ишемических и 1 неустановленного характера). В этой группе наблюдения умерло 5 (21%) больных от повторного инсульта. Частота инсультов за весь период в группе больных составила 25,4 %, ежегодная частота — 4,6%. Повторный геморрагический инсульт развился у 20,8% пациентов (ежегодная частота составила 4,2%), повторный ишемический инсульт - у 8,3% пациентов.

Повторный инсульт достоверно чаще развивался у пациентов, которые не принимали регулярно антигипертензивные средства. Ни у одного из пациентов, достигших нормального АД, не развился повторный инсульт.

Таблица 28 - Основные сосудистые события у больных, перенесших геморрагический инсульт в сравнении с группой, перенесших ишемический инсульт

Основные сосудистые события	Ишемически й инсульт (326 больных)	Геморрагически й инсульт (24 больных)	P
Повторный инсульт	89 (27%)	8 (33%)	< 0,001
Инфаркт миокарда	28 (8,5%)	-	< 0,001
Смерть от инсульта, инфаркта миокарда или острая сосудистая смерть	47 (14%)	5 (21%)	< 0,001

Как видно из представленных в таблице 28 данных, все основные сосудистые события (смерть от инсульта или инфаркта миокарда, инсульт, инфаркт миокарда) происходили достоверно чаще у пациентов, перенесших геморрагический инсульт.

В начале наблюдения избыточный вес (индекс массы тела от 25 до 30 кг/м²) имело 13 из 24 больных (54%), перенесших геморрагический инсульт, ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²) - 8 из 24 больных (33%). Низкую физическую активность (менее 30 минут ходьбы пешком или аналогичной нагрузки ежедневно) имело 15 из 24 больных (62,5%).

До развития инсульта среди мужчин курили 11 (100%) больных мужчин, злоупотребляли алкоголем - 8 (33%) больных. Среди женщин курили 7 (29%) больных, злоупотребляли алкоголем - 2 (8%) больных.

Таблица 29 - Клиническая характеристика пациентов, перенесших геморрагический инсульт, с регулярным приемом лекарственных средств и отказом от регулярного лечения

Показатель	Группа 21 (87,5%) пациентов с регулярным приемом лекарственных средств	Группа 3 (12,5%) пациентов, отказавшаяся от регулярного приема лекарственных средств	p
Средний возраст (лет, M±m)	53,8±1,97	58,7±1,77	>0,05
Мужчин n (%)	8 (38%)	3 (100%)	≤0,05
Женщин n (%)	13 (62%)	0	≤0,001
Первый инсульт n (%)	21 (100%) ²	3 (100%) ¹	≤0,05
Курение n (%)	15 (71%)	3 (100%)	≤0,001
Злоупотребление алкоголем n (%)	7 (33%)	3 (100%)	≤0,05

Продолжение таблицы 29

Отсутствие стеноза ВСА n (%)	21 (100%) ²	3 (100%)	≤0,001
Гемодинамически значимый стеноз или окклюзия ВСА n (%)	0	0	
Функциональное состояние по шкале Бартел 90-100% n (%)	17 (81%)	3(100%)	≤0,001
Функциональное состояние по шкале Бартел 80-90% n (%)	4 (19%)	0(0%)	≤0,05
Функциональное состояние по шкале Бартел 70-80% n (%)	0	0	
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 0-2 балла n (%)	21 (100%)	3 (100%)	≤0,001
Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS 3 балла и более n (%)	0	0	
Артериальная гипертензия I степени n (%)	0	0	

Продолжение таблицы 29

Артериальная гипертензия II и III степени n (%)	21(100%)	3 (100%)	$\leq 0,001$
Сахарный диабет n (%)	0	0	

Как видно из данных, представленных в таблице 29, среди пациентов, отказавшиеся от регулярного приема лекарственных средств, чаще встречались мужчины, чаще отмечались вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем). Никто из пациентов не имел гемодинамически значимый стеноз или окклюзию ВСА. В группе пациентов, отказавшихся от регулярного приема лекарственных средств функциональное состояние по шкале Бартел и тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS не отличалось, по сравнению с пациентами в группе с регулярным приемом лекарственных средств. Обе группы составили пациенты с артериальной гипертензией 2-3 ст.; никто из пациентов не страдал сахарным диабетом.

К сожалению, многие пациенты, перенесшие инсульт, не отказываются от вредных привычек, не принимают рекомендуемое лечение даже при повторных разъяснениях о высоком риске повторного инсульта.

Таблица 30 - Наличие и степень когнитивных нарушений у 24 больных, перенесших геморрагический инсульт, в различных возрастных группах

Возраст	Отсутствие когнитивных расстройств	Умеренные когнитивные расстройства	Деменция
До 50 лет (n=11)	10 (77%)	1(21%)	0

Продолжение таблицы 30

50-59 лет (n= 11)	7(35%)	4(59%)	0
60-69 лет (n= 2)	0	2(85,7%)	0
70 лет и старше (n= 0)	0	0	0

Как видно из данных, представленных в таблице 30, наличие и степень когнитивных нарушений существенно возрастают с увеличением возраста пациентов. Отсутствие когнитивных нарушений преобладает у более молодых пациентов в возрасте до 59 лет.

Глава 6

Когнитивные функции больных инсультом в период пятилетнего наблюдения

6.1. Изменения когнитивных функций в период 5 лет наблюдения.

При первом обследовании у 59 (17%) больных не выявлено когнитивных нарушений, у 218 (62%) больных установлены умеренные (недементные) когнитивные нарушения, у 38 (11%) больных - деменция легкой степени выраженности, у 35 (10%) больных - деменция умеренной степени выраженности. В течение первого года наблюдения умерло 37 пациентов, поэтому через год сравнить когнитивные функции с исходными удалось у 313 больных, что представлено в таблице 31.

Таблица 31 - Показатели когнитивных функций и другие клинические характеристики 313 больных, перенесших инсульт на фоне стандартной терапии в течение одного года наблюдения ($M \pm \sigma$).

Когнитивные функции и другие клинические характеристики	Исходно	Через 1 год наблюдения	p
Краткая шкала оценки психического статуса (балл)	25,025 $\pm$ 5,72	24,58 $\pm$ 4,96	>0,05
Шкала деменции Маттиса	15 $\pm$ 2,9	14,72 $\pm$ 2,8	>0,05

Продолжение таблицы 31

Шкала клинической оценки деменции	3,19±1,47 б	3,30±2,11б	>0,05
Тест рисования часов	8,72±1,31	7,87±1,01	>0,05
Проба Шульте (сек)	122±53	125±39	>0,05
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 ±0,2.	1,4 ±0,2.	>0,05
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	78,5 ±1,5	81,9± 1,3	>0,05

Как видно из представленных в таблице 31 данных, за первый год наблюдения отмечается тенденция к ухудшению когнитивных функций по КШОПС, краткой шкале клинической оценки деменции, шкале деменции Матисса, тесту рисования часов и пробе Шульте. Тенденция к увеличению степени инвалидности по американской шкале оценки тяжести инсульта и шкале Бартел связана с тем, что часть пациентов перенесли повторный инсульт.

В целом за период первого года наблюдения отмечено нарастание степени когнитивных нарушений, что отражено в таблице 32.

Таблица 32 - Наличие и степень когнитивных нарушений у 313 больных, перенесших инсульт, в течение года наблюдения.

Наличие и степень когнитивных нарушений	Исходно (%)	Через год (%)
Отсутствие когнитивных нарушений	53 (16,9%)	42 (14%)
Умеренные (недементные) когнитивные нарушения	196(62,6%)	195 (62,5%)
Деменция легкой степени	33(10,5%)	40 (12%)
Деменция умеренной степени	31(10%)	36 (11,5%)

Как видно из представленных в таблице 32 данных, имеются достоверные различия по степени выраженности когнитивных расстройств, оцениваемых по КШОПС, батарее лобных тестов Маттиса и шкале общей оценки деменции, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через год наблюдения ($p < 0,001$, χ^2 (кси-квадрат) = 4,78).

За первый год увеличилась доля пациентов с деменцией легкой и умеренной степени, значительно уменьшилась группа пациентов без когнитивных расстройств. В группе 53 пациентов, которые исходно не имели когнитивных нарушений, только 42 пациента через год по-прежнему не имели когнитивных нарушений, а у 11 пациентов появились когнитивные нарушения: у 4 пациентов диагностированы легкие (недементные) когнитивные нарушения, у 3 пациентов диагностирована деменция легкой степени и у 4 пациентов диагностирована деменция умеренной степени.

Таблица 33 - Показатели когнитивных функций и другие клинические характеристики 305 больных, перенесших инсульт, на фоне стандартной терапии в течение трех лет наблюдения ($M \pm \sigma$).

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Исходно	Через 3 года наблюдения	p
Краткая шкала оценки психического статуса	25,025 $\pm$ 5,72	24,49 $\pm$ 3,74	$\leq 0,05$
Шкала деменции Маттиса	15,0 $\pm$ 2,9	14,48 $\pm$ 1,8	$\leq 0,05$
Шкала общего клинического впечатления о деменции	3,19 $\pm$ 1,47	3,83 $\pm$ 2,42	$\leq 0,05$
Тест рисования часов	8,72 $\pm$ 1,31	7,62 $\pm$ 1,47	$\leq 0,05$
Проба Шульте (сек)	125 $\pm$ 0.53	129 $\pm$ 0.38	$\leq 0,05$
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 $\pm$ 0,2.	1,4 $\pm$ 0,2.	$> 0,05$
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	78,5 $\pm$ 1,5	83,5 $\pm$ 1,9	$\leq 0,05$

Как видно из представленных в таблице 33 данных за три года наблюдения отмечается ухудшение когнитивных функций по КШОПС, краткой шкале клинической оценки деменции, шкале деменции Матисса, тесту рисования

часов и пробе Шульте. Отмечено нарастание степени неврологических нарушений по американской шкале оценки тяжести инсульта и инвалидности по шкале Бартел, что было обусловлено повторным перенесенным инсультом у части больных.

За период нашего наблюдения 89 пациентов перенесли повторный инсульт. Сравнение последнего и предшествующего инсульта по шкалам Бартел показало, что повторный ишемический инсульт протекает более тяжело и приводит к грубой инвалидизации пациентов. Сравнительный анализ тяжести повторного и предшествующего инсульта по шкале Бартел (степени социальной дезадаптации) позволил выяснить, что после повторного инсульта степень инвалидизации усиливается в среднем на 19 баллов ($s = 19,86$; $t = 6,88$; $p < 0,001$)

Таблица 34 - Наличие и степень когнитивных нарушений у 305 больных, перенесших инсульт, в течение трех лет наблюдения.

Наличие и степень когнитивных нарушений	Исходно (%)	Через 3 года (%)
Отсутствие когнитивных нарушений	42(13,7%)	39(12%)
Умеренные (недементные) когнитивные нарушения	195(62%)	175 (56%)
Деменция легкой степени	37(11,8%)	54(19%)
Деменция умеренной степени	31(10%)	37(13%)

В течение трех лет наблюдения умерло 45 пациентов, поэтому через три года сравнить когнитивные функции с исходными удалось у 305 больных, что

представлено в таблице 34. Как видно из представленных в таблице 34 данных, за три года увеличилась доля пациентов с деменцией легкой и умеренной степени выраженности, уменьшилась группа пациентов без когнитивных расстройств и значительно уменьшилась группа пациентов с умеренными (недементными) когнитивными нарушениями.

Имеются достоверные различия по степени выраженности когнитивных расстройств, оцениваемых по КШОПС, батарее лобных тестов Маттиса и шкале общей оценки деменции, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через 3 года наблюдения ($p < 0,001$, χ^2 (кси-квадрат) = 4,85).

В группе 42 пациентов, которые исходно не имели когнитивных нарушений, только 39 пациента через три года не имели когнитивных нарушений, а у 3 пациентов диагностированы умеренные (недементные) когнитивные нарушения. У 19 пациентов из группы с умеренными (недементными) когнитивными нарушениями отмечено нарастание когнитивных нарушений до деменции легкой степени. У 4 пациентов из группы с умеренными (недементными) когнитивными нарушениями наблюдалось более выраженное прогрессирование когнитивных расстройств до деменции умеренной степени. У 2 пациентов с деменцией легкой степени отмечено нарастание когнитивных нарушений с развитием деменции умеренной степени.

Таблица 35 - Показатели когнитивных функций и другие клинические характеристики 275 больных, перенесших инсульт, в течение пяти лет наблюдения ($M \pm \sigma$)

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Исходно	Через 5,5 лет наблюдения	p
Краткая шкала оценки психического статуса	25,025± 2,72	23,25± 2,42	≤0,05
Шкала деменции Маттиса	15,0±2,9	13,89±2,7	≤0,05
Шкала общего клинического впечатления о деменции	3,19±1,47	4,59±2,07	≤0,05
Тест рисования часов	8,72±1,31	6,72±1,83	≤0,05
Проба Шульте	125±0.53	133±0.67	≤0,05
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 ±0,2.	1,4 ±0,2.	>0,05
Инвалидность по шкале Бартел	78,5 ±1,5	85,3 ±1,7	≤0,05

Как видно из представленных в таблице 35 данных, за пять с половиной лет установлено ухудшение когнитивных функций по КШОПС, краткой шкале клинической оценки деменции, шкале деменции Матисса, тесту рисования часов и пробе Шульте. Отмечено нарастание степени неврологических нарушений по американской шкале оценки тяжести инсульта и инвалидности по шкале Бартел.

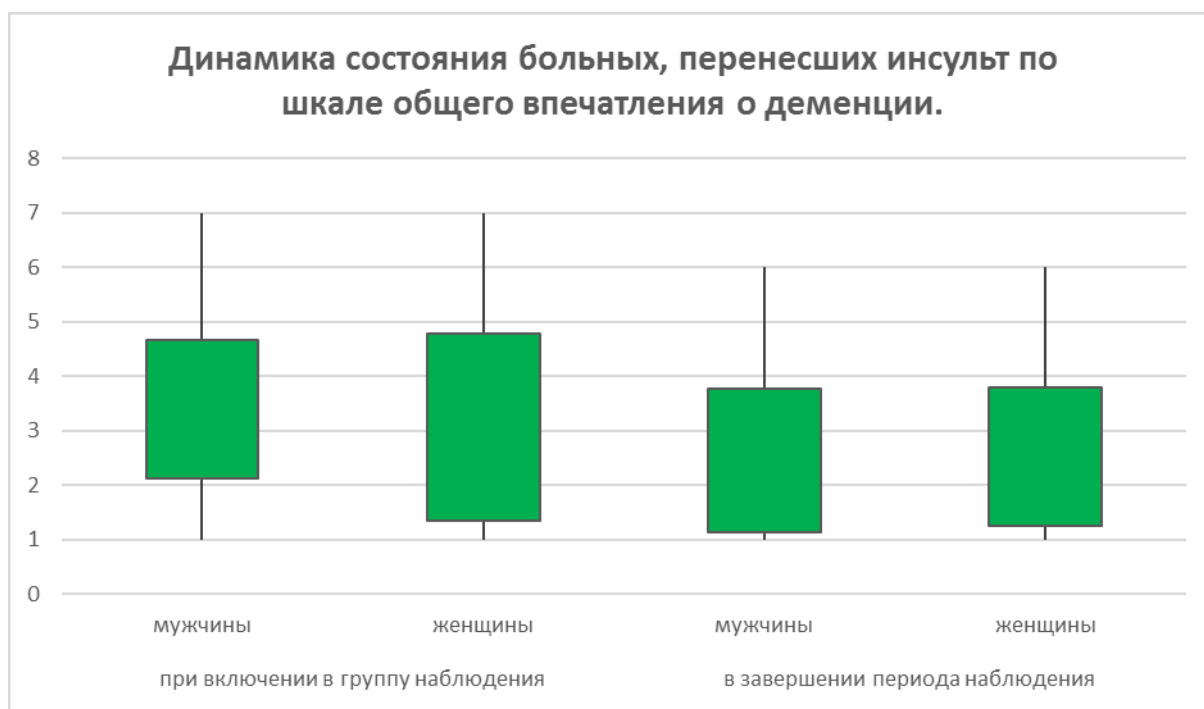


Рисунок 17 - Динамика состояния больных, перенесших инсульт по шкале общего впечатления о деменции.



Рисунок 18 - Степень инвалидности по шкале Бартелл у больных, перенесших инсульт.

Сравнение уровня когнитивных нарушений по КШОПС исходно после перенесенного инсульта и через пять лет после перенесенного инсульта показало, что когнитивные нарушения с течением времени прогрессивно нарастают. Если исходно, после перенесенного инсульта не имели когнитивных расстройств 53 (16,9%) из 350 больных, то через пять лет наблюдения не было больных без когнитивных нарушений. Сравнительный анализ выраженности когнитивных нарушений по КШОПС исходно после перенесенного инсульта и через пять лет после перенесенного инсульта позволил выяснить, что через пять лет после перенесенного инсульта выраженность когнитивных нарушений усиливается в среднем на 2,03 балла ($s = 2,033$; $t = 1,17$; $p < 0,001$).

Таблица 36 - Наличие и степень когнитивных нарушений у 275 больных, перенесших инсульт, в течение пяти с половиной лет наблюдения.

Наличие и степень когнитивных нарушений	Исходно (%)	Через 5 года (%)
Отсутствие когнитивных нарушений	32(11,6%)	0(0%)
Легкие (недементные) когнитивные нарушения	175(63,6%)	180 (65,5%)
Деменция легкой степени	37(13,5%)	57 (20,7%)
Деменция умеренной степени	31(11,3%)	38 (13,8%)

Как видно из представленных в таблице 36 данных имеются достоверные различия по степени выраженности когнитивных расстройств, оцениваемых по КШОПС, батарее лобных тестов Маттиса и шкале общей оценки деменции, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через пять с половиной лет наблюдения ($p < 0,001$, χ^2 (критический квадрат) = 5,08).

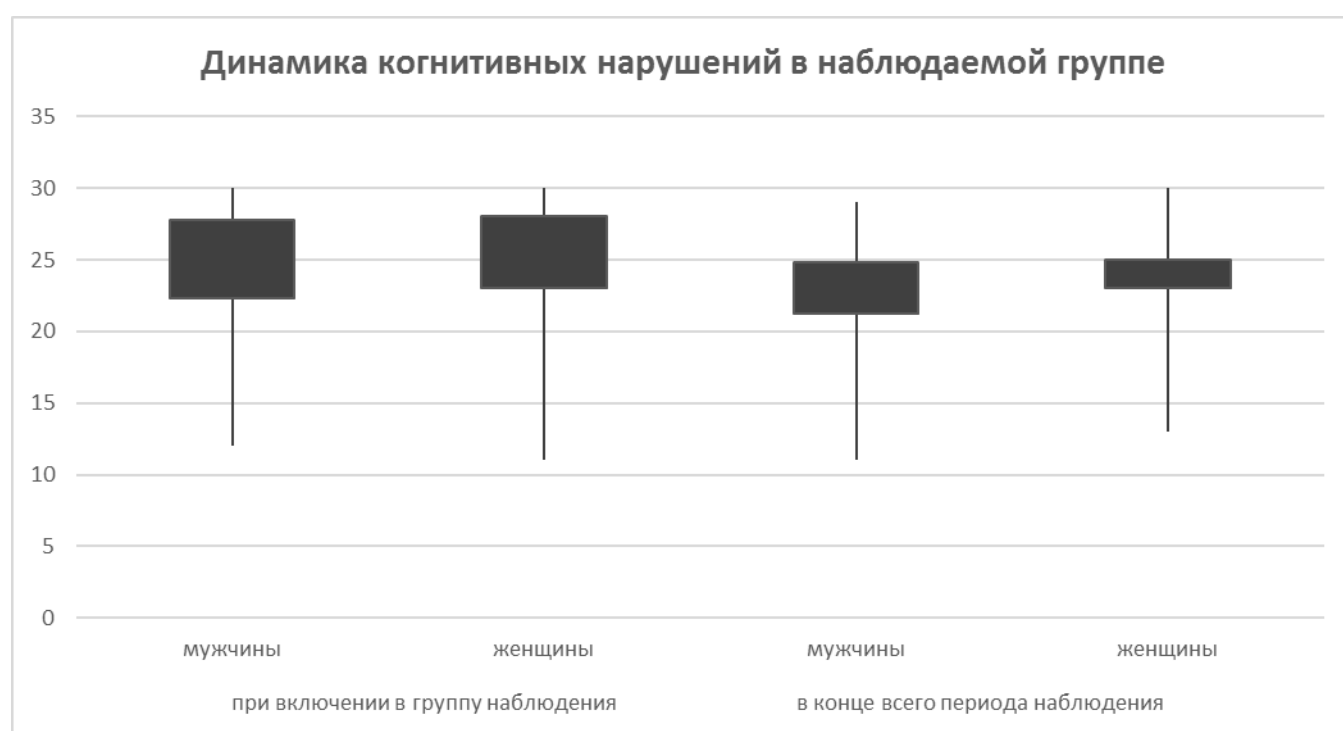


Рисунок 19 - Динамика когнитивных нарушений среди мужчин и женщин.

За пять с половиной лет увеличилась доля пациентов с деменцией с 24,8% до 34,5%. У всех 32 пациентов, которые исходно не имели когнитивных нарушений, через пять лет установлено ухудшение когнитивных функций. Из них у 19 пациентов диагностированы умеренные (недементные) когнитивные нарушения и у 13 пациентов - деменция легкой степени. Из группы пациентов с

умеренными (недементными) когнитивными нарушениями у 14 отмечалось нарастание когнитивных нарушений: у 8 пациентов до деменции легкой степени и у 6 пациентов до деменции умеренной степени. У 1 пациента с исходной деменцией легкой степени усиление когнитивных нарушений привело к деменции умеренной степени.

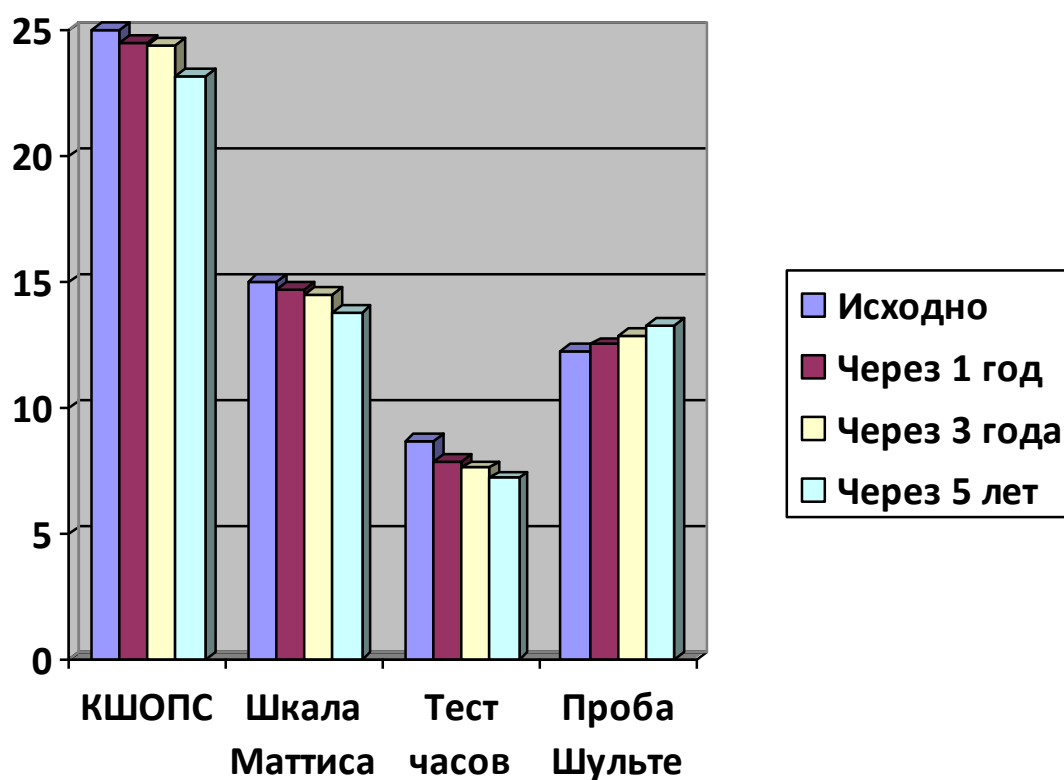


Рисунок 20. Ухудшение показателей когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования (КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса, Шкала деменции Маттиса и Тест часов (баллы), Проба Шульте (время)) в течение 5 лет наблюдения.

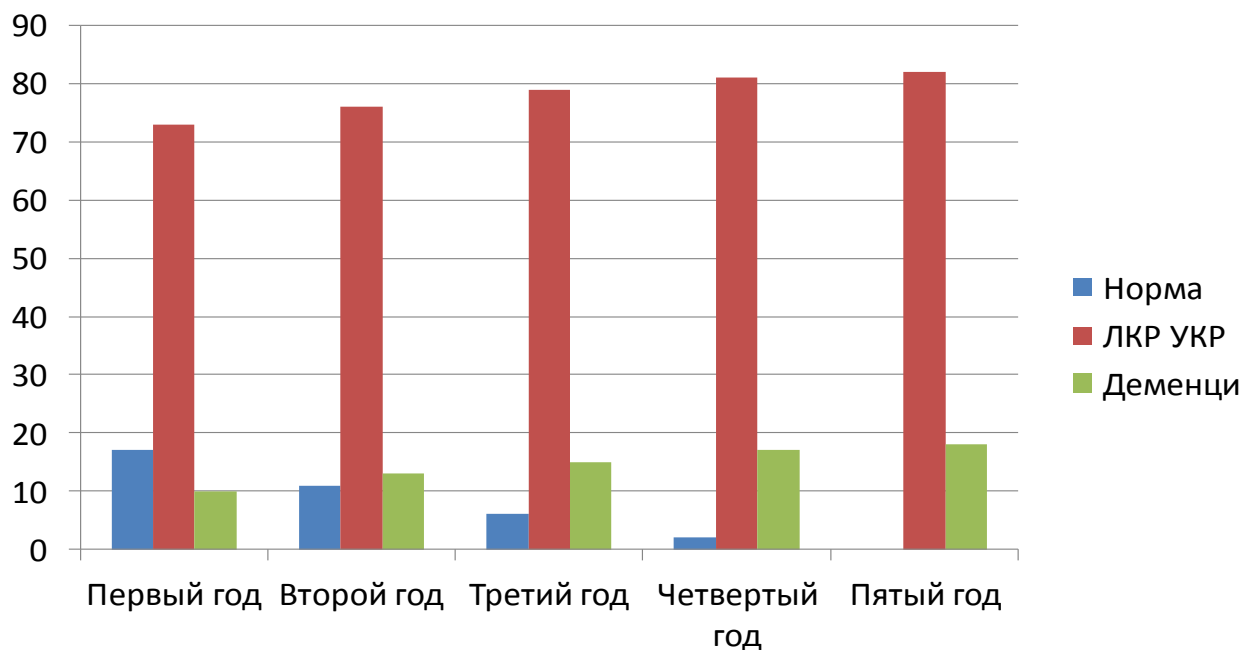


Рисунок 21 - Увеличение частоты умеренных и выраженных когнитивных нарушений в течение 5 лет наблюдения.

Одним из важнейших факторов наличия когнитивных расстройств была артериальная гипертензия, влияние которой на когнитивные функции отражено в таблице 37.

Таблица 37 - Показатели когнитивных функций у больных, перенесших ишемический инсульт, исходно в зависимости от уровня артериального давления.

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Оптимальное артериальное давление	Артериальная гипертензия 1 ст.	Артериальная гипертензия 2 ст.
Краткая шкала оценки психического статуса	26,3± 4,12	24,07± 3,82*	21,78± 2,57
Шкала деменции Маттиса	15,85±0,9	14,3±0,7*	13,0±0,93
Шкала общего клинического впечатления о деменции	2,38±0,41	3,9±1,07	4,8±1,17*
Тест рисования часов	8,27±1,41	7,5±0,83	7,2±1,23
Проба Шульте (сек)	115±0.23	133±0.17*	141±0.23 *
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,87 ±0,2.	2,42 ±0,2*	2,44 ±0,2*

Продолжение таблицы 37

Инвалидность по шкале Бартел	80,9 ±3,5	74,3 ±2,8	73,8 ±1,9
------------------------------	-----------	-----------	-----------

*- $p < 0,05$ (в сравнении с группой больных с нормальным артериальным давлением)

Как видно из представленных в таблице 37 данных, показатели когнитивных функций были ниже в группе больных с артериальной гипертензией в сравнении с группой больных с нормальным артериальным давлением. При этом у больных с артериальной гипертензией II степени отмечена тенденция к более низким показателям когнитивных функций, чем у больных с артериальной гипертензией I степени.

Таблица 38 - Показатели когнитивных функций у 313 больных, перенесших ишемический инсульт, в зависимости от уровня артериального давления через 1 год наблюдения.

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Оптимальное артериальное давление достигнуто	Артериальная гипертензия 1 ст.	Артериальная гипертензия 2 ст.
Краткая шкала оценки психического статуса	25,83± 1,19	23,66± 1,22	21,41± 1,17*

Продолжение таблицы 38

Шкала деменции Маттиса	15,56±0,93	14,0±0,74	12,8±0,73*
Шкала общего клинического впечатления о деменции (балл)	2,51±0,39	4,0±0,77	4,85±1,37
Тест рисования часов	8,21±1,29	7,47±0,93	7,1±1,19
Проба Шульте (сек)	119±0.28	136±0.27*	142±0.2*
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,87 ±0,2.	2,42 ±0,2*	2,44 ±0,2*
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	80,9 ±3,5	74,3 ±2,8	73,8 ±1,9

*- $p < 0,001$ (в сравнении с исходным показателем)

Как видно из представленных в таблице 38 данных, через год наблюдения показатели когнитивных функций были ниже в группе больных с артериальной гипертензией 1 и 2 ст. в сравнении с группой больных с нормальным артериальным давлением. При этом у больных с артериальной гипертензией II степени отмечена тенденция к более низким показателям когнитивных функций, чем у больных с артериальной гипертензией I степени.

Таблица 39 - Показатели когнитивных функций у 305 больных, перенесших ишемический инсульт, в зависимости от уровня артериального давления через 3 года наблюдения ($M \pm m$)

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Оптимальное артериальное давление достигнуто	Артериальная гипертензия 1 ст.	Артериальная гипертензия 2 ст.
Краткая шкала оценки психического статуса	$25,6 \pm 0,72$	$23,13 \pm 1,07$	$20,71 \pm 1,02^*$
Шкала деменции Маттиса	$15,29 \pm 0,83$	$13,6 \pm 0,74$	$12,5 \pm 0,78^*$
Шкала общего клинического впечатления о деменции	$3,36 \pm 0,47$	$4,65 \pm 0,67$	$5,6 \pm 0,57^*$
Тест рисования часов	$8,12 \pm 1,01$	$7,2 \pm 0,78$	$6,4 \pm 0,43^*$
Проба Шульте (сек)	$121 \pm 3,13$	$133 \pm 3,18^*$	$142 \pm 3,25^*$
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	$1,8 \pm 0,2.$	$2,4 \pm 0,2.$	$2,4 \pm 0,2.$
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	$80,9 \pm 3,75$	$73 \pm 4,2$	$70,8 \pm 2,3$

*- $p < 0,001$ (в сравнении с исходным показателем)

Как видно из представленных в таблице 39 данных, через 3 года наблюдения показатели когнитивных функций были ниже в группе больных с артериальной гипертензией в сравнении с группой больных с нормальным артериальным давлением. При этом у больных с артериальной гипертензией II степени отмечена тенденция к более низким показателям когнитивных функций, чем у больных с артериальной гипертензией I степени.

Таблица 40 - Показатели когнитивных функций у 275 больных, перенесших ишемический инсульт, в зависимости от уровня артериального давления через 5,5 лет наблюдения

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Оптимальное артериальное давление достигнуто	Артериальная гипертензия 1 ст.	Артериальная гипертензия 2 ст.
Краткая шкала оценки психического статуса	25,25± 4,21	22,68± 3,32	19,75± 3,15*
Шкала деменции Маттиса	14,7±0,95	13,1±0,78	12,0±0,9*
Шкала общего клинического впечатления о деменции	4,2±0,47	5,0±0,97	5,3±1,27
Тест рисования часов	7,8±1,11	6,8±0,93	6,1±1,23
Проба Шульте (сек)	123±3.15	136±3.19*	144±3.27*

Продолжение таблицы 40

Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,9 ±0,2.	2,5 ±0,2.	2,5 ±0,2.
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	80 ±2,5	72 ±3,8	70 ±3,9

*- $p < 0,05$ (в сравнении с исходным показателем)

Как видно из представленных в таблице 40 данных, через 5,5 лет наблюдения показатели когнитивных функций были ниже в группе больных с артериальной гипертензией в сравнении с группой больных с нормальным артериальным давлением. При этом у больных с артериальной гипертензией II степени отмечена тенденция к более низким показателям когнитивных функций, чем у больных с артериальной гипертензией I степени.

Наблюдения в динамике показывают, что показатели когнитивных функций остаются лучшими у пациентов, перенесших инсульт и достигших нормального артериального давления.

Статистический анализ. Регрессия Кокса.

Проведена оценка влияния ряда факторов на развитие когнитивных расстройств после перенесенного инсульта. В качестве предполагаемых предикторов использовались такие показатели, как пол, сроки с момента инсульта, стеноз внутренней сонной артерии, степень инвалидности по американской шкале тяжести инсульта, количество перенесенных инсультов, инвалидность по шкале Рэнкин, инвалидность по шкале Бартел, оценка по госпитальной шкале депрессии, достижение оптимальных цифр артериального

давления, наличие гипертонической болезни, курение, прием алкоголя, степень выраженности депрессии по шкале депрессии Бека.

Таблица 41 - Переменные регрессионных моделей Кокса при оценке влияния факторов на развитие когнитивных расстройств.

Переменные в уравнении										
		В	Стд.Ошибк	Вальд	ст.св	Знч	Ехр(В)	95% Дов. интервал для		
								ЕХР(В)	Нижняя	Верхняя
Шаг 1 ^a	НаличиеГБ	2.674	.361	54.828	1	.000	14.505	7.146	29.441	
	Констант	-.49	.307	2.634	1	.105	.607			
Шаг 2 ^b	НаличиеГБ	2.230	.393	32.128	1	.000	9.298	4.301	20.102	
	СтепеньТревогиДепрессии	-3.856	1.022	14.224	1	.000	.021	.003	.157	
	Констант	3.036	1.053	8.316	1	.004	20.821			
Шаг 3 ^c	ДостижениеОпт.цифра	1.833	.452	16.428	1	.000	6.252	2.577	15.169	
	НаличиеГБ	1.366	.420	10.575	1	.001	3.921	1.721	8.935	
	СтепеньТревогиДепрессии	-4.129	1.026	16.190	1	.000	.016	.002	.120	
	Константа	3.303	1.062	9.675	1	.002	27.194			
Шаг 4 ^d	Рэнкин	2.178	1.107	3.869	1	.049	8.831	1.008	77.398	
	ДостижениеОпт.цифраД	1.141	.468	5.950	1	.015	3.130	1.251	7.827	
	НаличиеГБ	1.331	.421	9.994	1	.002	3.784	1.658	8.634	
	СтепеньТревогиДепрессии	-4.133	1.026	16.241	1	.000	.016	.002	.120	
	Константа	1.125	1.523	.546	1	.460	3.080			

В регрессионной модели Кокса с включением показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие когнитивных расстройств после ишемического инсульта были определены степень инвалидности по Рэнкин ($p=0,049$), достижение оптимальных цифр артериального давления ($p=0,015$), наличие в анамнезе артериальной гипертензии ($p=0,002$), наличие и степень депрессии ($p=0,0001$). При этом риск развития когнитивных расстройств повышается в случае увеличения инвалидности по Рэнкин, и наличие

неконтролируемой артериальной гипертензии и понижается при отсутствии или успешном лечении депрессии.

Среди прогностических факторов, наличие депрессии является статистически значимым предиктором ($p < 0,001$), наиболее точно отражающим риск развития когнитивных расстройств после перенесенного инсульта.

Регрессия и РОК-кривые.

Таблица 42 - Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования частоты развития депрессии

Переменные в уравнении									
	Предикторы	Коэффициент регрессии (b)	Стд.Ошибка	Статистика Вальда χ^2	ст.св.	Значимос ть (p)	Exp(B)	95%Дов. интервал для EXP(B)	
								Нижняя	Верхняя
Шаг 1 ^a	Колвоинсультов	4.041	1.010	15.995	1	.000	56.885	7.851	412.156
	Константа	-4.218	1.031	16.735	1	.000	.015		
Шаг 2 ^b	Колвоинсультов	4.626	1.017	20.701	1	.000	102.065	13.916	748.596
	Выраж.когнитив.расв	-4.828	1.019	22.462	1	.000	.008	.001	.059
	Константа	-5.565	1.432	.156	1	.693	.568		
Шаг 3 ^c	Колвоинсультов	5.317	1.039	26.206	1	.000	203.690	26.603	1559.555
	поБартелл	.049	.013	15.540	1	.000	1.051	1.025	1.077
	Выраж.когнитив.расв	-4.893	1.023	22.872	1	.000	.007	.001	.056
	Константа	-5.191	1.850	7.874	1	.005	.006		
Шаг 4 ^d	Колвоинсультов	5.480	1.042	27.633	1	.000	239.811	31.084	1850.139
	поБартелл	.050	.013	14.833	1	.000	1.051	1.025	1.078
	НаличиеГБ	-1.855	.569	10.615	1	.001	.156	.051	.478
	Выраж.когнитив.расв	-4.618	1.031	20.079	1	.000	.010	.001	.074
	Константа	-3.968	1.902	4.352	1	.037	.019		

Коэффициент детерминации (R^2) данной модели составил 0,450. Конкордантность анализируемых предикторов составила 79,1% что показывает статистически значимое объяснение данными предикторами изменения переменной отклика на 79,1%.

При внесении в модель на первом шаге ее построения предиктора количество инсультов правильность предсказания развития депрессии составляет

56,85% случаев. При добавлении предиктора инвалидность по шкале Рэнкин, выросла доля правильных предсказаний развития депрессии.

Таблица 43 - Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования частоты развития деменции

Переменные в уравнении									
Предикторы		b	Стд.Ошибка	Статистика Вальда	ст.св.	Значение	Exp(B)	95% Дов. интервал для EXP(B)	
								Нижняя	Верхняя
Шаг 1 ^a	Колвоинсультов	1.524	.238	41.102	1	.000	4.590	2.881	7.315
	Константа	-3.362	.357	88.819	1	.000	.035		
Шаг 2 ^b	Колвоинсультов	1.330	.235	31.913	1	.000	3.780	2.383	5.996
	Выраж.когнитив.расв	19.629	5232.683	.000	1	.997	334831556.213	0.000	
	Константа	-22.533	5232.683	.000	1	.997	.000		
Шаг 3 ^c	Колвоинсультов	1.013	.268	14.321	1	.000	2.754	1.630	4.655
	ДостижениеОпт.цифрАД	.531	.236	5.039	1	.025	1.700	1.070	2.702
	Выраж.когнитив.расв	19.406	5215.533	.000	1	.997	267826211.897	0.000	
	Константа	-22.286	5215.533	.000	1	.997	.000		
Шаг 4 ^d	Колвоинсультов	1.272	.305	17.375	1	.000	3.569	1.962	6.492
	поБартелл	.028	.014	4.047	1	.044	1.028	1.001	1.057
	ДостижениеОпт.цифрАД	.563	.237	5.636	1	.018	1.756	1.103	2.795
	Выраж.когнитив.расв	19.483	5171.123	.000	1	.997	289279427.178	0.000	
	Константа	-24.885	5171.123	.000	1	.996	.000		

Результаты построения ROC-кривой соответствуют высокому качеству модели для предсказания развития деменции. Значимыми для развития деменции являются такие факторы, как количество инсультов в анамнезе, инвалидность по шкале Бартел и достижение оптимальных цифр АД.

6.2. Влияние исходных когнитивных функций на основные события

Среди 75 больных, умерших в течение 5,5 лет наблюдения, не было ни одного с исходно нормальными когнитивными функциями. У 54 (72,4%) больных были выявлены умеренные (недементные) когнитивные нарушения (24-

27 баллов), у 17 (22,6%) больных деменция легкой степени выраженности (20-23 балла), у 4 (5%) больных деменция умеренной степени выраженности (11-19 баллов).

В нашем исследовании в группе 59 больных, у которых изначально не было когнитивных расстройств, не наблюдалось ни смертельных исходов, ни инфарктов миокарда, однако, имели место 4 повторных инсульта (2%). Через 5,5 года не было таких больных, которые не имели бы когнитивных расстройств, у 55 (93%) больных наблюдалось ухудшение когнитивных функций с развитием умеренных когнитивных расстройств и последующим смертельным исходом у 14 больных.

В группе 218 больных, у которых изначально были умеренные когнитивные расстройства, смертельные исходы наблюдались у 47(22%) больных, нефатальные повторные инсульты отмечались у 51 (23%) больных и 11 (5%) инфарктов миокарда. Среди оставшихся в живых 182 больных у 175 больных оставались умеренные когнитивные расстройства, у 4 больных они нарастали до степени легкой деменции, у 3 больных – до степени умеренной деменции. Прогрессирование когнитивных нарушений было наиболее значительным у 7 больных, перенесших повторный инсульт (прогрессирование в легкую степень деменции у 4 больных, в умеренную степень деменции у 3 больных).

В группе 38 больных, у которых изначально выявлялась деменция легкой степени выраженности, смертельные исходы наблюдались у 12 (32%) больных, повторные инсульты отмечались у 16 (42%) больных и инфаркты миокарда у 7 (18%) больных. Прогрессирование когнитивных расстройств до умеренной степени деменции установлено у всех 3 больных, перенесших повторный инсульт, а также у одного больного, который не переносил инсульта. У остальных 27 больных наблюдались незначительное нарастание когнитивных расстройств или стабильное состояние когнитивных функций. Последнее отмечалось у всех 13

больных, которые в дополнении к стандартной терапии принимали лечение меманитном по 20 мг в сутки.

У 305 больных, регулярно принимающих терапию с целью предупреждения повторного инсульта, отмечается незначительная тенденция к прогрессированию когнитивных нарушений. У 45 больных, которые не принимали регулярно терапию с целью предупреждения повторного инсульта, наблюдалось выраженное прогрессирование когнитивных нарушений (точный критерий Фишера $P=14,88$; $p<0,001$).

В группе 35 больных, у которых изначально выявлялась деменция умеренной степени выраженности, смертельные исходы наблюдались у 2 (8%) больных, повторный инсульт развился у 18 (51%) больного и инфаркт миокарда у 9 (26%). Прогрессирование когнитивных нарушений до выраженной степени деменции установлено у одного больного, перенесшего повторный инсульт, а также еще у трех больных, который не переносили инсульта, но не получали лечение мемантином. У остальных 29 больных наблюдались незначительное нарастание когнитивных расстройств или стабильное состояние когнитивных функций. Последнее установлено у всех 7 больных, которые в дополнении к стандартной терапии длительно принимали лечение меманитном по 20 мг в сутки.

В целом, в группе больных без нарушения когнитивных функций за период наблюдения пять с половиной лет не было смертельных исходов. Высокая смертность наблюдалась в группе с умеренными (недементными) когнитивными нарушениями и в группе больных с легкой деменцией. Высокая смертность отмечена в первый год после перенесенного инсульта. Отмечается ухудшение когнитивных функций во всех группах с течением времени и особенно выражено ухудшение когнитивных функций в группах с имеющимися исходно когнитивными нарушениями.

В группе больных без нарушения когнитивных функций за период наблюдения пять с половиной лет наблюдались единичные повторные инсульты через четыре и пять с половиной лет наблюдения. Высокая частота повторных инсультов наблюдалась в группе с умеренными (недементными) когнитивными нарушениями и в группе больных с легкой деменцией. А также высокая частота повторных инсультов отмечена в первый год после перенесенного инсульта и через четыре года.

В группе больных без нарушения когнитивных функций за период наблюдения пять с половиной лет инфаркты миокарда не наблюдались. Высокая частота инфарктов миокарда наблюдалась в группе с умеренными (недементными) когнитивными нарушениями и в группе больных с легкой и умеренной деменцией. А также высокая частота инфарктов миокарда отмечена в первый и второй год после перенесенного инсульта.

Влияние исходных когнитивных расстройств на основные события.

Регрессия Кокса.

Проведена оценка влияния когнитивных расстройств на развитие повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти после перенесенного инсульта. В качестве предполагаемых предикторов использовались такие показатели, как отсутствие когнитивных расстройств, преддементные когнитивные расстройства, деменция легкой степени выраженности, деменция умеренной степени выраженности.

В регрессионной модели Кокса с включением показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти после ишемического инсульта были определены преддементные когнитивные расстройства ($p=0,055$), деменция легкой степени выраженности ($p=0,001$), деменция умеренной степени выраженности ($p=0,0001$). При этом риск развития повторного события (повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти) повышается параллельно с увеличением выраженности когнитивных расстройств.

Среди прогностических факторов, наличие деменции умеренной степени выраженности является статистически значимым предиктором ($p < 0,001$), наиболее точно отражающим риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти после перенесенного инсульта.

6.3. Применение противодементной терапии у пациентов с постинсультной деменцией

В течение полугода оценивалось влияние акатинол мемантина в группе пациентов с постинсультной деменцией.

Первую группу составили 20 больных (7 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 60 до 79 лет (средний возраст $72,2 \pm 8,7$ лет), которые перенесли инсульт (все больные перенесли ишемический инсульт) в сроки от 6 месяцев до 5 лет (в среднем $1,7 \pm 0,7$ лет). Среди них легкую степень деменции имели 13 больных, среднюю степень деменции 7 больных. Вторую группу составили 20 больных (9 (45%) мужчин и 11 (55%) женщин) в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст $70,8 \pm 6,9$ лет), которые перенесли инсульт (все больные перенесли ишемический инсульт) в сроки от 6 месяцев до 5 лет (в среднем $1,7 \pm 0,7$ лет). Среди них легкую степень деменции имели 14 больных, среднюю степень деменции имели 6 больных.

Статистически значимых различий между группами по клиническим, анамнестическим и демографическим характеристикам выявлено не было.

Первая группа больных (активное лечение) дополнительно принимала мемантин 20 мг в сутки в течение 6 месяцев. Вторая группа (контрольная) больных с деменцией принимала стандартную терапию для профилактики повторного инсульта без лечения мемантином. Повторные обследования больных проводилось через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев с момента первого исследования и включения в исследование (колебания в днях осмотра ± 10 дней).

Таблица 44 - Когнитивные функции и другие клинические характеристики больных с постинсультной деменцией, принимавших стандартную терапию (вторая группа – 20 больных) и мемантин в сочетании со стандартной терапией (первая группа – 20 больных) в течение 6 месяцев ($M \pm \sigma$).

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Первая группа больных	Вторая группа больных	p
Краткая шкала оценки психического статуса	19,9 $\pm$ 2,8	20,3 $\pm$ 5,7	>0,05
Шкала деменции Маттиса	10,1 $\pm$ 3,1	10,2 $\pm$ 2,9	>0,05
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 $\pm$ 0,2.	1,2 $\pm$ 0,2.	>0,05
Инвалидность по шкале Бартел	97,5 $\pm$ 1,5	96,9 $\pm$ 1,3	>0,05

Продолжение таблицы 44

Шкала общего клинического впечатления о деменции	$7,2 \pm 1,24$	$7,1 \pm 1,47$	$>0,05$
Оценка самочувствия по визуальной аналоговой шкале	$50 \pm 7,3$	$48 \pm 6,9$	$>0,05$

Оценка когнитивных функций у 20 больных с постинсультной деменцией, которые принимали стандартную терапию без использования мемантина, не показала существенных изменений когнитивных функций по исследуемым показателям (таблица 44). Тенденция к улучшению показателей по шкале деменции Маттис через 6 месяцев наблюдения могла быть следствием приобретенного опыта пациентов при выполнении тестов. По шкале общего клинического впечатления изменения в конце лечения не отмечались у основной части (15) больных, небольшое улучшение имелось у нескольких (3) больных, небольшое ухудшение наблюдалось у отдельных (2) больных. В этой группе больных существенно не менялись степень неврологического дефицита, выраженность инвалидности больных, их самочувствие по визуальной аналоговой шкале.

Таблица 45 - Когнитивные функции и другие клинические характеристики 20 больных с постинсультной деменцией на фоне стандартной терапии (без мемантина) в течение 6 месяцев наблюдения ($M \pm \sigma$)

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Исходно	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев лечения
Краткая шкала оценки психического статуса	$20,3 \pm 5,72$	$19,8 \pm 4,96$	$19,9 \pm 4,97$
Шкала деменции Маттиса	$10,2 \pm 2,9$	$10,2 \pm 2,8$	$10,8 \pm 1,9$
Шкала общего клинического впечатления о деменции	$7,1 \pm 1,47$	$7,0 \pm 2,11$	$7,2 \pm 1,88$
Самочувствие по визуальной аналоговой шкале	$48 \pm 6,9$	$50 \pm 5,4$	$46 \pm 4,8$

Оценка когнитивных функций у 20 больных с постинсультной деменцией, которые в дополнении к стандартной терапии принимали мемантин, показала улучшение когнитивных функций по КШОПС и шкале деменции Маттиса (Таблица 45). Эти изменения отмечались уже на третьем месяце лечения, но были наиболее значительны через шесть месяцев лечения. Положительные изменения в

КШОПС отмечены в показателях тестов на ориентировку в месте и времени, внимание и счет.

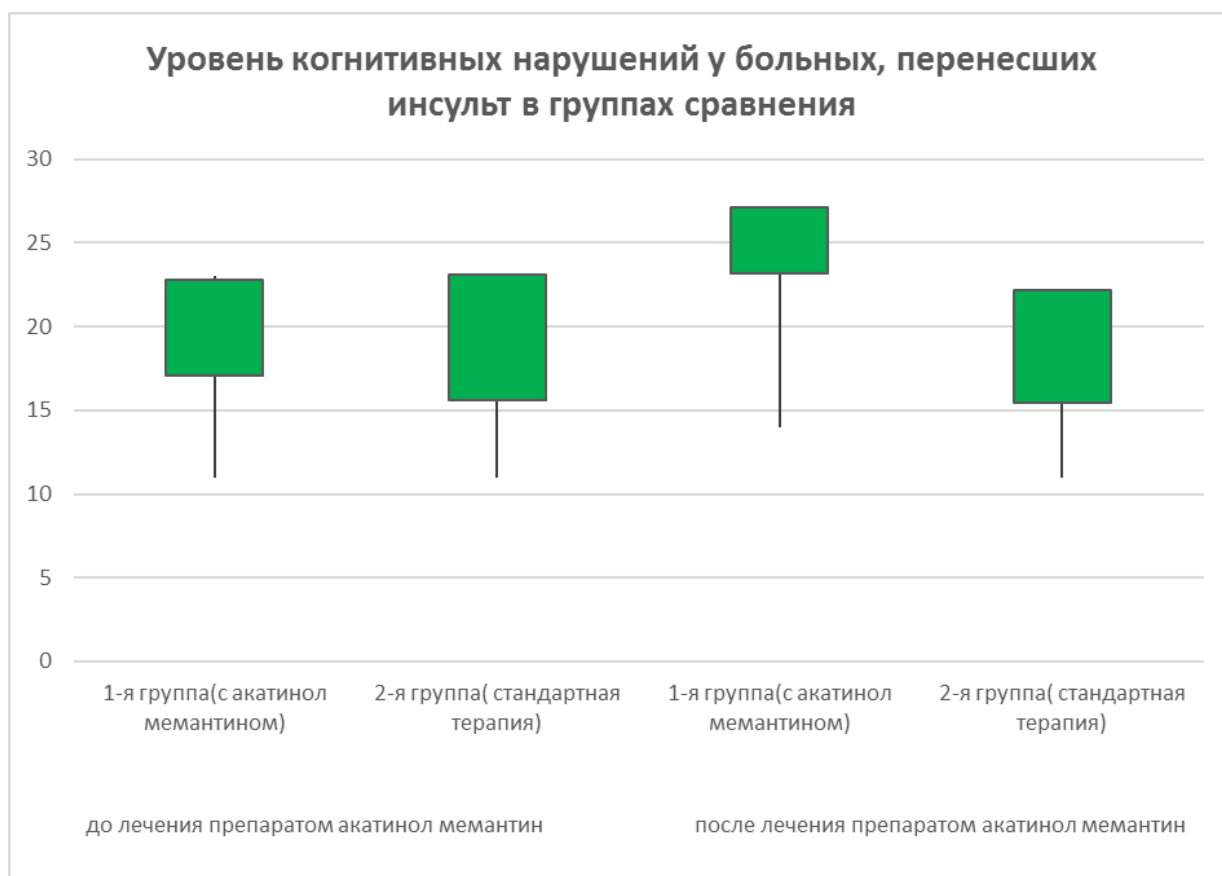


Рисунок 22 - Уровень и динамика когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт в группах сравнения.

Положительные изменения по шкале деменции Маттиса наблюдались в показателях тестов на внимание (повторение цифр в обратном порядке, повторение простых вербальных команд, поиск повторяющейся буквы), праксис (моторные пробы, копирование рисунка) и обобщение. По шкале общего клинического впечатления в конце лечения положительные изменения наблюдались более чем у половины (16) больных, у части (3) больных изменения отсутствовали, у отдельных больных (1) имело место небольшое ухудшение.

Таблица 46 - Когнитивные функции и другие клинические характеристики 20 больных с постинсультной деменцией на фоне терапии мемантином в течение 6 месяцев ($M \pm \sigma$)

Когнитивные функции и другие клинические характеристики (в баллах)	Исходно	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев лечения
Краткая шкала оценки психического статуса	$19,9 \pm 2,75$	$24,3 \pm 3,11^*$	$24,95 \pm 3,31^*$
Шкала деменции Маттиса	$10,1 \pm 3,1$	$12,3 \pm 2,7^*$	$14,1 \pm 1,9^*$
Шкала общего клинического впечатления о деменции	$7,2 \pm 1,24$	$7,4 \pm 1,43$	$7,8 \pm 1,51^*$
Самочувствие по визуальной аналоговой шкале	$50 \pm 7,3$	$57 \pm 5,7$	$71,5 \pm 5,3^*$

* - $p < 0,05$ (в сравнении с исходным показателем)

В качестве клинического примера, приводим собственное наблюдение пациента, находившегося на лечении в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 с остаточными явлениями повторного ишемического инсульта на фоне артериальной гипертонии, имевший после первого, перенесенного ишемического инсульта незначительный неврологический дефицит, не потерявший способности к самообслуживанию. Пациент принимает актинола мемантин в течение более 7 лет.

Больной К., 67 лет, № амбулаторной карты 17753, поступил в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в октябре 2006 года с диагнозом: «Остаточные явления ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии, атеросклероз сосудов сердца, мозга, аорты; артериальная гипертензия».

В августе 2006 года перенес ишемический инсульт с левосторонним гемипарезом. Заболел остро за день до поступления, когда во время утренней конференции на работе внезапно ослабели левые конечности, изменился голос стал глуховатый, немного невнятный. При измерении врачом «скорой помощи» АД = 170/105 мм рт. ст. Впервые была выявлена артериальная гипертензия. Подъемы АД до 170/105 мм рт.ст. при рабочем 120/80 мм рт.ст. Пациент имеет наследственную отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям. Мать пациента страдала артериальной гипертензией, отец страдал артериальной гипертензией и мерцательной аритмией и умер от инсульта. Родной брат пациента страдает артериальной гипертензией и перенес ишемический инсульт.

При поступлении в стационар: в ясном сознании, контактен, поведенческие реакции адекватные, правильно ориентирован в месте и времени. Жалобы на слабость и неловкость в левых конечностях, нечеткость речи.

При оценке когнитивного статуса не выявлено нарушений памяти, мышления и концентрации внимания. При тестировании по КШОПС – 29 баллов.

Батарея лобных тестов Маттиса – 17 баллов. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовал правильно.

Состояние расценено как средней тяжести, АД – 145/95 мм рт. ст., пульс ритмичный, 79 ударов в минуту.

В неврологическом статусе менингеальных знаков нет, центральный парез мышц лица и языка слева, дизартрия, левосторонний гемипарез до 3,5 - 4 баллов с высоким тонусом, клонус стопы слева, рефлекс Бабинского, Россолимо, Оппенгейма слева, интенционный тремор при выполнении координаторных проб в левых конечностях, чувствительность не нарушена.

При МРТ головы в области правой височной доле выявлен участок повышенного T2-сигнала размерами 25 на 17 мм. Ультразвуковое триплексное сканирование выявило атеросклеротическое поражение сосудов. В области бифуркации общей сонной артерии наличие атеросклеротических бляшек. Грубый стеноз правой внутренней сонной артерии (до 45-55% диаметра), стеноз левой внутренней сонной артерии (до 35-45% диаметра). Асимметрия кровотока по позвоночным артериям, аномальное вхождение левой позвоночной артерии в поперечный отросток четвертого шейного позвонка. Суточное мониторирование АД в первую неделю инсульта артериальной гипертензии у больного не выявило как в дневные, так и в ночные часы. Среднее АД за сутки составило 117,64 мм рт. ст. систолическое АД и 75, 1 мм рт.ст. диастолическое АД. После получения данных мониторинга дозы антигипертензивных препаратов были уменьшены. За время пребывания в стационаре очаговые неврологические симптомы частично регрессировали. Пациент направлен для дальнейшего наблюдения в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151. Пациент регулярно принимал тромбо АСС, престариум, индапамид, достиг нормального АД.

В феврале 2007 года при очередном визите в отделение восстановительного лечения при оценке когнитивного статуса выявлены умеренное снижение памяти, концентрации внимания и замедленность

мышления. При тестировании по КШОПС – 25 баллов. Батарея лобных тестов Маттиса – 12 баллов. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. В тесте рисования часов часть цифр была расположена вне циферблата. Эмоциональное состояние ровное, настроение не снижено.

При исследовании неврологического статуса, за исключением легкого центрального гемипареза, других очаговых нарушений не выявлено.

По данным опроса пациента, его родственников, результатам обследования и нейропсихологического исследования установлен диагноз последствия ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. Дисциркуляторная энцефалопатия третьей стадии. Синдром умеренных когнитивных нарушений.

Пациенту назначен прием актинола мемантина с постепенным увеличением дозы до 20 мг в сутки. За 6 лет наблюдения пациента не отмечено нарастания когнитивных нарушений. За весь период наблюдения не было повторного инсульта или инфаркта миокарда.

Таким образом, в данном наблюдении пациент после первого инсульта по рекомендации врача регулярно принимал тромбо АСС, престариум, индапамид, достиг нормального уровня АД. Принимал препарат акатинол мемантин длительно. Несомненно, что риск инсульта остается очень высоким у пациентов, перенесших ТИА или инсульт, поэтому в части случаев даже использование всех возможных превентивных мер не позволяет избежать повторного инсульта. Однако, регулярный прием рекомендованных пациенту антитромбоцитарных препаратов (аспирин или тромбо АСС в дозе 100 мг в сутки) и антигипертензивных препаратов (престариум 4 мг в сутки) после перенесенного инсульта привели к тому, что за весь последующий период наблюдения (6 лет) у пациента не возникло новых ишемических событий. Несомненно, что в этом большое значение имел длительный (2 года) прием антитромбоцитарных и антигипертензивных средств после первого инсульта. Более того в результате длительного приема актинола мемантина пациенту

удалось избежать развития постинсультной деменции и даже добиться улучшения своих когнитивных функций.

В течение 6 месяцев лечения отмечена относительно хорошая переносимость лечения мемантином в комбинации с другими лекарственными средствами, используемыми у больных с постинсультной деменцией. За период лечения у двух больных на фоне лечения мемантином отмечалась головная боль, которая носила преходящий характер и не потребовала отмены приема препарата.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали высокую частоту когнитивных расстройств у больных, перенесших инсульт и находящихся на диспансерном наблюдении. Важно отметить, что большинство больных не имели выраженных неврологических нарушений, их инвалидность в определенной степени была вызвана имеющимися когнитивными расстройствами.

Когнитивные расстройства имели прогностическое значение в отношении развития летальных исходов, повторного инсульта и инфаркта миокарда, которые достоверно чаще развивались при их наличии. Отсутствие когнитивных расстройств у больного, перенесшего инсульт, представляло благоприятный прогностический фактор в отношении выживаемости и снижения риска развития повторного инсульта и инфаркта миокарда.

В течение пяти с половиной лет у больных, перенесших инсульт, наблюдалось постепенное ухудшение когнитивных функций. Ухудшение когнитивных функций было наиболее выраженным среди больных, перенесших повторный инсульт, оно имело место как у больных с наличием когнитивных расстройств, так и их отсутствием (при первом обследовании).

Глава 7

Изменение показателей депрессии и тревожности у больных в период наблюдения

7.1. Изменения показателей депрессии у больных в период 5 лет наблюдения

При первом обследовании пациентов в 2005 г. легкая депрессия (субдепрессия) отмечалась у 45 (13%) больных; умеренная депрессия у 36 (10%) больных, выраженная депрессия (средней тяжести) у 199 (57%) больных. У 70 (20%) больных не выявлялось депрессии.

В течение первого года наблюдения умерло 37 пациентов, поэтому через год сравнить показатели депрессии с исходными удалось у 313 больных, что представлено в таблице 47.

Таблица 47 - Показатели депрессии и другие клинические характеристики 313 больных, перенесших инсульт на фоне стандартной терапии в течение одного года наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатели тревожности и депрессии и другие клинические характеристики	Исходно	Через 1 год наблюдения	p
Шкала депрессии Бека (балл)	14,56 $\pm$ 2,22	14,98 $\pm$ 1,96	>0,05

Продолжение таблицы 47

Шкала депрессии Гамильтона	14,02±1,9	14,43±1,82	>0,05
Госпитальная шкала депрессии	11,41±1,47	11,79±1,51	>0,05
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 ±0,2.	1,4 ±0,2	>0,05
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	78,5 ±1,5	81,9± 1,3	>0,05

Как видно из представленных в таблице 47 данных, нет достоверных различий по степени выраженности депрессии, оцениваемой по шкале депрессии Бека, по шкале депрессии Гамильтона, по госпитальной шкале депрессии, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через год наблюдения. За первый год наблюдения отмечается тенденция к увеличению баллов по шкале депрессии Бека, по шкале депрессии Гамильтона, госпитальной шкале депрессии. Увеличение тяжести инсульта по американской шкале оценки тяжести инсульта и инвалидности шкале Бартел связана с тем, что часть пациентов перенесли повторный инсульт. В целом за период первого года наблюдения отмечено усиление степени депрессии в среднем на 0,5 баллов.

Таблица 48 - Наличие и степень депрессии у 313 больных, перенесших инсульт, в течение года наблюдения.

Наличие и степень депрессии	Исходно (100%)	Через год (100%)
Отсутствие депрессии	70(22%)	68(21,7%)
Легкая (субдепрессия) депрессия	46(15%)	47(15,02%)
Умеренная депрессия	35(11%)	40 (12,7%)
Выраженная депрессия	162(52%)	158(50,5%)

За первый год отмечена тенденция к уменьшению доли пациентов без депрессии и с депрессией выраженной степеней, увеличилась группа пациентов с легкой депрессией и умеренной депрессией. В группе 70 (20%) пациентов, которые исходно не имели депрессии, 68 (21,7%) пациентов через год по-прежнему не имели депрессии, а у 6 пациентов появились депрессия: у 1 пациента диагностированы легкая депрессия, у 5 пациентов диагностирована депрессия умеренной степени.

В течение трех лет наблюдения умерло 45 пациентов, поэтому через три года сравнить показатели депрессии с исходными удалось у 305 больных.

Из 305 оставшихся в живых больных легкая депрессия (субдепрессия) отмечалась у 37 (12%) больных; умеренная депрессия у 67 (21%) больных, выраженная депрессия (средней тяжести) у 91 (29%) больных. У 107 (35%) больных не выявлялось депрессии, что представлено в таблице 49.

Таблица 49 - Показатели депрессии и другие клинические характеристики 305 больных, перенесших инсульт, на фоне стандартной терапии в течение трех лет наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатели депрессии и другие клинические характеристики	Исходно	Через 3 года наблюдения	p
Шкала депрессии Бека (балл)	14,56 $\pm$ 2,22	14,77 $\pm$ 1,73	>0,05
Шкала депрессии Гамильтона	14,02 $\pm$ 1,9	14,36 $\pm$ 1,67	>0,05
Госпитальная шкала депрессии	11,41 $\pm$ 1,47	11,63 $\pm$ 1,47	>0,05
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 $\pm$ 0,2.	1,4 $\pm$ 0,2	>0,05
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	78,5 $\pm$ 1,5	81,9 $\pm$ 1,3	>0,05

Как видно из представленных в таблице 49 данных, отмечается тенденция к нарастанию выраженности депрессии, оцениваемой по шкале депрессии Бека, по шкале депрессии Гамильтона, по госпитальной шкале депрессии, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через три года наблюдения. За три года наблюдения отмечается тенденция (в сравнении с 1-ым годом) к медленному

улучшению показателей и постепенному снижению депрессии по шкале депрессии Бека, по шкале депрессии Гамильтона, госпитальной шкале депрессии.

Таблица 50 - Наличие и степень депрессии у 305 больных, перенесших инсульт, в течение трех лет наблюдения.

Наличие и степень депрессии	Исходно (100%)	Через 3 года (100%)
Отсутствие депрессии	70(23%)	107(35%)
Легкая (Субдепрессия) депрессия	46(15%)	37 (12%)
Умеренная депрессия	35(12%)	67(21%)
Выраженная депрессия	154(50%)	91(29%)

Как видно из представленных в таблице 50 данных, за три года увеличилась доля пациентов без депрессии и с умеренной депрессией, уменьшилась группа пациентов с легкой депрессией и значительно уменьшилась группа пациентов с выраженной депрессией.

Исходно только 70 (20%) больных не имели депрессию, а через три года уже 107 (35%) больных не имели депрессивных расстройств. Исходно у 154 (50%) больных была диагностирована выраженная депрессия, а через три года только 91 (29%) больных имели выраженную депрессию.

В течение пяти с половиной лет наблюдения умерло 75 пациентов, поэтому сравнить показатели депрессии с исходными удалось у 275 больных, что представлено в таблице 51.

Таблица 51 - Показатели депрессии и другие клинические характеристики 275 больных, перенесших инсульт, на фоне стандартной терапии в течение пяти с половиной лет наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатели депрессии и другие клинические характеристики	Исходно	Через 5,5 лет наблюдения	p
Шкала депрессии Бека (балл)	14,56± 2,22	14,04±1,67	<0,05
Шкала депрессии Гамильтона	14,02±1,9	13,56±1,62	<0,05
Госпитальная шкала депрессии	11,41±1,47	10,88±1,51	<0,05
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 ±0,2.	1,4 ±0,2	>0,05
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	78,5 ±1,5	81,9± 1,3	>0,05

Как видно из представленных в таблице 51 данных имеются достоверные различия по степени выраженности депрессии, оцениваемой по шкале депрессии Бека, по шкале депрессии Гамильтона, по госпитальной шкале депрессии, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через пять с половиной лет наблюдения ($s= 0,54$; $t= 0,33$; $p<0,001$).

Как видно из представленных в таблице 51 данных за пять с половиной лет наблюдения отмечается тенденция к улучшению показателей и постепенному снижению депрессии по шкале депрессии Бека, по шкале депрессии Гамильтона, госпитальной шкале депрессии.

Сравнительный анализ выраженности депрессивных расстройств по шкале депрессии Гамильтона исходно после перенесенного инсульта и через пять лет после перенесенного инсульта позволил выяснить, что через пять лет после перенесенного инсульта выраженность депрессивных расстройств уменьшается в среднем на 0,73 балла ($s = 0,733$; $t = 1,01$; $p < 0,001$).

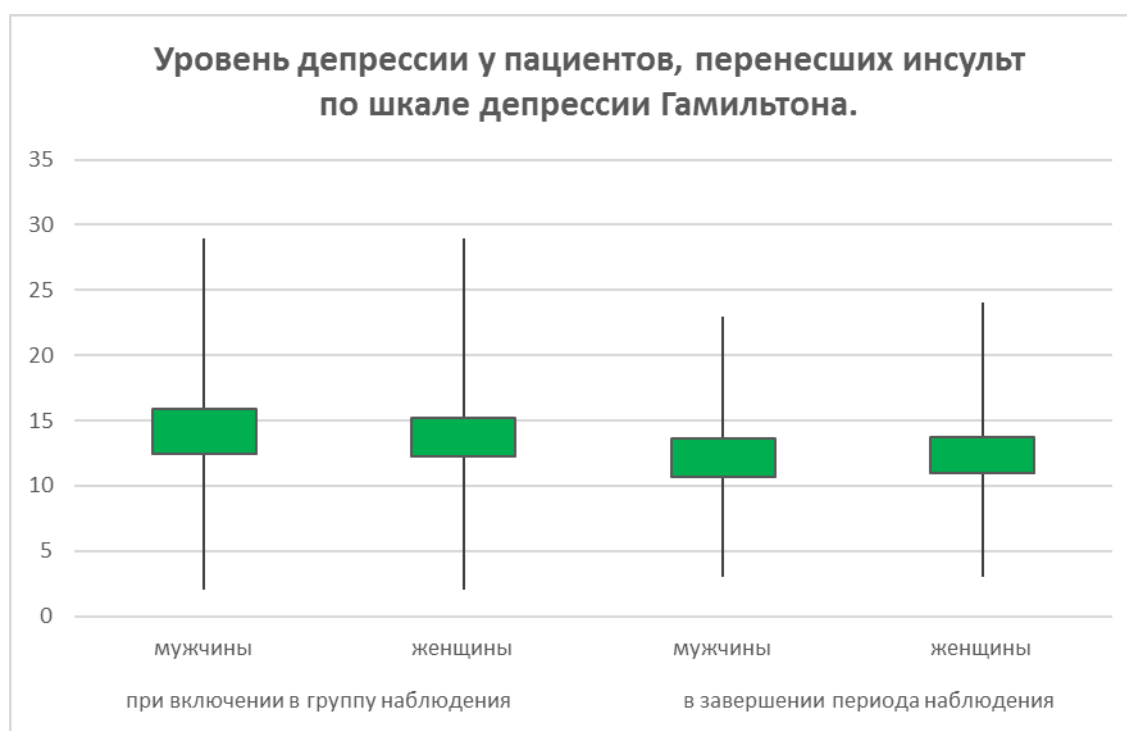


Рисунок 23 - Уровень депрессии у пациентов, перенесших инсульт по шкале Гамильтона.

В целом за период пять с половиной лет наблюдения отмечено снижение степени депрессии, что отражено в таблице 52

Таблица 52 - Наличие и степень депрессивных расстройств у 275 больных, перенесших инсульт, в течение пяти с половиной лет наблюдения.

Наличие и степень депрессии	Исходно (100%)	Через 5,5 (100%)
Отсутствие депрессии	70(20%)	125(43%)
Легкая (Субдепрессия) депрессия	46(13%)	58 (20%)
Умеренная депрессия	35(10%)	41(14%)
Выраженная депрессия	124 (45%)	65(23%)

За пять с половиной лет на две трети уменьшилась доля пациентов с выраженной депрессией с 124 (45%) до 65 (23%), практически на половину увеличилась группа пациентов без депрессии с 70 (20%) до 125 (43%). Однако, увеличилось количество пациентов в группах с легкой с 46 (13%) до 58 (20%) депрессией и умеренной с 35 (10%) до 41 (14%) депрессией.

В качестве клинического примера, приводим собственное наблюдение пациента, который имел после первого ишемического инсульта незначительный неврологический дефицит, но депрессию средней выраженности. Пациент не принимал профилактическую терапию и назначенные антидепрессанты для коррекции эмоциональных расстройств, что привело к повторному ишемическому инсульту, с грубыми неврологическими расстройствами и остаточным неврологическим дефицитом, пациент стал нуждаться в постоянном постороннем уходе. А также усугубились имеющиеся эмоциональные расстройства.

Больной Л, 55 лет, № амбулаторной карты 4418, поступил в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в феврале 2005 года с диагнозом: «Остаточные явления

повторного ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии, атеросклероз сосудов сердца, мозга, аорты; артериальная гипертензия».

В январе 2005 года перенес повторный ишемический инсульт с левосторонним гемипарезом. При поступлении в стационар жалобы на слабость и неловкость в левых конечностях, нарушение речи. Состояние расценено как средней тяжести, АД – 140/90 мм рт. ст., пульс ритмичный, 76 ударов в минуту, сознание ясное, менингеальных знаков нет, центральный парез мышц лица и языка слева, грубая дизартрия, левосторонний гемипарез до 3 баллов с высоким мышечным тонусом, клонус стопы слева,. При МРТ головы в области левого хвостатого ядра выявлен участок жидкостной структуры размерами 5 мм и 11 мм. В правой височной доле выявлен участок повышенного T2-сигнала размерами 11 на 14 мм. Ультразвуковое триплексное сканирование МАГ выявило атеросклеротическое поражение сосудов. В области бифуркации основной сонной артерии наличие атеросклеротических бляшек. Стеноз правой внутренней сонной артерии (до 45% диаметра), стеноз левой внутренней сонной артерии (до 35% диаметра). Асимметрия кровотока по позвоночным артериям. Суточное мониторирование АД в первую неделю инсульта артериальной гипертензии у больного не выявило как в дневные, так и в ночные часы.

При оценке когнитивного статуса не выявлено нарушений. При тестировании по КШОПС – 30 баллов. Батарея лобных тестов Маттиса – 18 баллов. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовал правильно.

Пациент был опрошен по шкалам депрессии Бека, шкале депрессии Гамильтона и госпитальной шкале депрессии. По шкале депрессии Бека – 20 баллов, шкале депрессии Гамильтона – 20 баллов и госпитальной шкале депрессии – 19 баллов. Установлен диагноз депрессии средней степени выраженности.

Во время беседы с пациентом и его родственниками было выяснено, что в марте 2003 года после перенесенного первого ишемического инсульта

проигнорировал рекомендации о регулярном приеме профилактической терапии. А также выяснено, что назначался препарат циталопрам для лечения выявленной депрессии. Прием антидепрессанта пациент также не проводил.

Пациент взят под динамическое наблюдение в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в феврале 2005 года. Даны рекомендации по приему профилактической терапии и антидепрессантов.

Повторное обследование данного пациента по шкалам депрессии Бека, шкале депрессии Гамильтона и госпитальной шкале депрессии через 4 месяца не выявило существенных изменений. Показатели отличались только на один балл от исходных.

Повторное обследование данного пациента по шкалам депрессии Бека, шкале депрессии Гамильтона и госпитальной шкале депрессии через 1 год (в марте 2006 года) выявило положительную динамику в эмоциональном состоянии пациента. По шкале депрессии Бека – 17 баллов, шкале депрессии Гамильтона – 17 баллов и госпитальной шкале депрессии – 16 баллов. Установлен диагноз депрессии средней степени выраженности. Рекомендовано продолжать прием антидепрессантов.

Повторное обследование данного пациента по шкалам депрессии Бека, шкале депрессии Гамильтона и госпитальной шкале депрессии через 2 года (в марте 2007 года) выявило выраженную положительную динамику в эмоциональном состоянии пациента. По шкале депрессии Бека – 8 баллов, шкале депрессии Гамильтона – 8 баллов и госпитальной шкале депрессии – 7 баллов. Рекомендовано продолжать прием только профилактической терапии.

В мае 2007 года пациент, находясь на даче, самостоятельно прекратил прием антигипертензивных и других лекарственных средств и умер от повторного инсульта.

В качестве другого клинического примера приводим собственное наблюдение больного, который в течение всего периода наблюдения регулярно

принимал профилактическую терапию и назначенные антидепрессанты для коррекции эмоциональных расстройств добился их полного регресса. Пациент возвратился к работе, повторных инсультов не было.

Больной Ш., 45 лет, № амбулаторной карты 9313, поступил в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в марте 2005 года с диагнозом: «Остаточные явления ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии, атеросклероз сосудов сердца, мозга, аорты; артериальная гипертензия».

В январе 2005 года перенес ишемический инсульт с левосторонним гемипарезом. Заболел остро за день до поступления, когда во время совещания на работе внезапно ослабели левые конечности, голос стал глуховатый. При измерении врачом «скорой помощи» АД = 150/90 мм рт. ст. Впервые выявили артериальную гипертензию. Подъемы АД до 150/90 мм рт.ст. при рабочем 120/80 мм рт.ст. Пациент отмечает наследственную предрасположенность: мать пациента страдала артериальной гипертензией, отец пациента умер от инсульта. При поступлении в стационар жалобы на слабость и неловкость в левых конечностях, нечеткость речи. Состояние расценено как средней тяжести, АД – 140/90 мм рт. ст., пульс ритмичный, 76 ударов в минуту, сознание ясное, менингеальных знаков нет, центральный парез мышц лица и языка слева, дизартрия, левосторонний гемипарез до 4 баллов с высоким мышечным тонусом. При МРТ головы в области левого хвостатого ядра выявлен участок жидкостной структуры размерами 6 на 13 мм. В правой височной доле выявлен участок повышенного T2-сигнала размерами 12 на 13 мм и жидкостной размерами 10 мм. Ультразвуковое триплексное сканирование МАГ выявило атеросклеротическое поражение сосудов. В области бифуркации основной сонной артерии наличие атеросклеротических бляшек. Грубый стеноз правой внутренней сонной артерии (до 55-65% диаметра), стеноз левой внутренней сонной артерии (до 65% диаметра). Асимметрия кровотока по позвоночным артериям, аномальное вхождение правой позвоночной артерии в поперечный отросток четвертого шейного позвонка. Суточное мониторирование

АД в первую неделю инсульта артериальной гипертензии у больного не выявило как в дневные, так и в ночные часы. Среднее АД за сутки составило 105,57 мм рт.ст. систолическое АД и 66, 7 мм рт.ст. диастолическое АД. После получения данных мониторинга дозы антигипертензивных препаратов были уменьшены.

При оценке когнитивного статуса грубых нарушений памяти, мышления и концентрации внимания не выявлено. При тестировании по КШОПС – 29 баллов. Батарея лобных тестов Маттиса – 18 баллов. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовал правильно.

За время пребывания в стационаре очаговые неврологические симптомы полностью регрессировали.

Пациент консультирован в марте 2005 года психотерапевтом поликлиники и психиатром психоневрологического диспансера, он был опрошен по шкалам депрессии Бека, шкале депрессии Гамильтона и госпитальной шкале депрессии. По шкале депрессии Бека – 20 баллов, шкале депрессии Гамильтона – 20 баллов и госпитальной шкале депрессии – 19 баллов. Установлен диагноз депрессии средней степени тяжести. Назначен в качестве антидепрессанта флуоксетин по 20 мг в сутки.

Повторное обследование данного пациента по шкалам депрессии Бека, шкале депрессии Гамильтона и госпитальной шкале депрессии через 4 месяца (в июле 2005 года) выявило положительную динамику в эмоциональном состоянии пациента. По шкале депрессии Бека – 16 баллов, шкале депрессии Гамильтона – 16 баллов и госпитальной шкале депрессии – 15 баллов. Установлен диагноз депрессии средней степени выраженности. Рекомендовано продолжать прием антидепрессантов.

Повторное обследование данного пациента по шкалам депрессии Бека, шкале депрессии Гамильтона и госпитальной шкале депрессии через 8 месяцев (в ноябре 2005 года) выявило значительную положительную динамику в эмоциональном состоянии пациента. По шкале депрессии Бека – 8 баллов, шкале

депрессии Гамильтона – 8 баллов и госпитальной шкале депрессии – 7 баллов. Прием антидепрессантов отменен.

В дальнейшем пациент наблюдался в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в течение пяти с половиной лет. В течение последующего наблюдения жалоб пациент не предъявлял. Он вернулся к прежней работе, продолжил прием назначенной профилактической терапии. Самочувствие у пациента улучшилось и полностью стабилизировалось. Новых ишемических событий не возникло. Несомненно, что в этом большое значение имел длительный (1 год) прием антидепрессанта после первого инсульта.

7.2. Влияние исходного уровня депрессии на основные события

Среди 75 больных, умерших в течение пяти с половиной лет наблюдения, не было ни одного пациента, который бы исходно не имел депрессии. У 4 (5%) больных была выявлена умеренная депрессия, у 71 (95%) больных выраженная депрессия.

В нашем исследовании в группе 70 больных, у которых изначально не было выявлено депрессии, не наблюдалось ни смертельных исходов, ни повторных инсультов, однако, имели место 2 инфаркта миокарда. Через пять с половиной лет уже 125 (43%) больных не имели депрессии, у остальных 150 (57%) больных наблюдались депрессивные расстройства различной степени выраженности.

В группе 46 больных, у которых изначально была легкая депрессия (субдепрессия), смертельные исходы не наблюдались, нефатальные повторные инсульты и инфаркты миокарда не наблюдались. Среди оставшихся в живых 275 больных у 58 больных оставалась легкая депрессия (субдепрессия).

В группе 35 больных, у которых изначально выявлялась умеренная депрессия, смертельные исходы наблюдались у 4 (11%) больных, повторные инсульты отмечались у 34 (97%) больных, инфарктов миокарда не было. Среди оставшихся в живых 275 больных у 41 больных оставалась умеренная депрессия.

В группе 199 больных, у которых изначально выявлялась выраженная депрессия, смертельные исходы наблюдались у 71 (36%) больных, повторный инсульт развился у 55 (28%) больного и инфаркт миокарда у 8 (4%). Среди оставшихся в живых 275 больных у 65 больных оставалась выраженная депрессия.

В целом, в группе больных без депрессии за период наблюдения не отмечены развитие и прогрессирование депрессии.

В группе больных с легкой депрессией (субдепрессией) за период наблюдения пять с половиной лет степень депрессии непрерывно снижается.

В группе больных с умеренной депрессией за период наблюдения пять с половиной лет степень депрессии, достигнув пика в первый год после перенесенного инсульта, постепенно уменьшается.

В группе больных с выраженной депрессией за период наблюдения пять с половиной лет степень депрессии прогрессивно нарастает.

В группе больных без депрессии за период наблюдения пять с половиной лет не наблюдалось повторных инсультов. Повторные инсульты развивались в группе больных с умеренной депрессией и выраженной депрессией, при этом основная часть повторных инсультов наблюдалась в первый год после перенесенного инсульта и через пять с половиной лет.

В группе больных без депрессии за период наблюдения пять с половиной лет инфаркты миокарда наблюдались только в первые три года. Высокая частота инфарктов миокарда наблюдалась в группе с умеренной депрессией и в группе больных с выраженной депрессией; инфаркты миокарда развивались чаще в первый и второй год после перенесенного инсульта.

Влияние исходных эмоциональных расстройств на основные события.

Регрессия Кокса.

В регрессионной модели Кокса с включением показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти после ишемического инсульта были определены легкая депрессия ($p=0,051$), умеренная депрессия ($p=0,002$), выраженная депрессия ($p=0,0003$). При этом риск развития повторного события (повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти) повышается параллельно с увеличением выраженности депрессии.

Среди прогностических факторов, наличие выраженной депрессии является статистически значимым предиктором ($p<0,001$), наиболее точно отражающим риск развития повторных событий после перенесенного инсульта.

7.3. Изменения показателей тревожности у больных в период 5 лет наблюдения.

При первом обследовании пациентов в 2005 г. ситуационная тревога средней степени отмечалась у 109 (31%) больных; высокая ситуационная тревога у 241 (69%) больных, личностная тревога средней степени у 56 (16%) больных, у 294 (84%) больных высокая личностная тревога.

В течение первого года наблюдения умерло 37 пациентов, поэтому через год сравнить показатели тревожности с исходными удалось у 313 больных, что представлено в таблице 53.

Таблица 53 - Показатели тревожности и другие клинические характеристики 313 больных, перенесших инсульт на фоне стандартной терапии в течение одного года наблюдения ($M \pm \sigma$).

Показатели тревожности и депрессии и другие клинические характеристики	Исходно	Через 1 год наблюдения	p
Шкала тревоги Спилбергера	$51,51 \pm 3,32$	$55,18 \pm 2,96^*$	$<0,001$
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	$1,3 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2^*$	$>0,05$
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	$78,5 \pm 1,5$	$81,9 \pm 1,3^*$	$>0,05$

Как видно из представленных в таблице 53 данных, имеются достоверные различия по степени выраженности тревоги, оцениваемой по шкале тревоги Спилбергера, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через год наблюдения ($s = 4,2$; $t = 1,13$; $p < 0,001$). За первый год наблюдения отмечается увеличение баллов по шкале тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory-STAI). В целом за период первого года наблюдения отмечено усиление степени тревоги в среднем на 4,2 баллов.

Таблица 54 - Наличие и степень тревоги у 313 больных, перенесших инсульт, в течение года наблюдения

Наличие и степень тревоги	Исходно (100%)	Через год (100%)
Средняя ситуационная тревога	94 (30%)	62(19,81%)
Высокая ситуационная тревога	219 (70%)	251(80,19%)
Средняя личностная тревога	53 (16%)	29 (9,27%)
Высокая личностная тревога	260 (84%)	284(90,73%)

За первый год уменьшилась доля пациентов с тревогой средней степени, увеличилась группа пациентов с высокой личностной и ситуационной тревогой. В группу пациентов, которые исходно имели высокую ситуационную тревогу через год перешли еще 32 пациента. В группу пациентов, которые исходно имели высокую личностную тревогу через год перешли еще 24 пациента.

В течение трех лет наблюдения умерло 45 пациентов, поэтому через три года сравнить показатели тревожности с исходными удалось у 305 больных.

Из 305 оставшихся в живых больных средняя ситуационная тревога отмечалась у 177(58%) больных; высокая ситуационная тревога у 128(42%) больных, средняя личностная тревога у 159 (52%) больных, у 146(48%) больных высокая личностная тревога, что представлено в таблице 55.

Таблица 55 - Показатели тревоги и другие клинические характеристики 305 больных, перенесших инсульт, на фоне стандартной терапии в течение трех лет наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатели тревоги и другие клинические характеристики	Исходно	Через 3 года наблюдения	p
Шкала тревоги Спилбергера	51,51± 3,32	45,98±1,96*	<0,001
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 ±0,2.	1,4 ±0,2*	>0,05
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	78,5 ±1,5	81,9± 1,3*	>0,05

Как видно из представленных в таблице 55 данных, имеются достоверные различия по степени выраженности тревоги, оцениваемой по шкале тревоги Спилбергера, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через три года наблюдения ($s=5,03$; $t=1,13$; $p<0,001$). За три года наблюдения отмечается тенденция (в сравнении с 1-ым годом) к медленному улучшению показателей и постепенному снижению тревожных расстройств по шкале тревоги Спилбергера.

Таблица 56 - Наличие и степень тревоги у 305 больных, перенесших инсульт, в течение трех лет наблюдения

Наличие и степень тревоги	Исходно (100%)	Через три года (100%)
Средняя ситуационная тревога	94 (30%)	177(58%)
Высокая ситуационная тревога	211 (70%)	128(42%)
Средняя личностная тревога	53 (17,4%)	159 (52%)
Высокая личностная тревога	252 (82,6%)	146(48%)

Как видно из представленных в таблице 56 данных, за три года увеличилась доля пациентов с тревогой средней степени выраженности, уменьшилась группа пациентов с выраженной ситуационной и личностной тревогой.

Исходно более двух третей пациентов имели выраженную ситуационную и личностную тревогу, а через три года более половины пациентов с положительной динамикой перешли в группу со средней ситуационной и личностной тревогой.

В течение пяти с половиной лет наблюдения умерло 75 пациентов, поэтому сравнить показатели тревожности с исходными удалось у 275 больных, что представлено в таблице 57.

Таблица 57 - Показатели выраженности тревожных расстройств и другие клинические характеристики 275 больных, перенесших инсульт, на фоне стандартной терапии в течение пяти с половиной лет наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатели тревоги и другие клинические характеристики	Исходно	Через 5,5 лет наблюдения	p
Шкала ситуационной тревоги Спилбергера	51,51± 3,32	38,88±2,18*	<0,001
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта	1,3 ±0,2.	1,4 ±0,2*	>0,05
Инвалидность по шкале Бартел (балл)	78,5 ±1,5	81,9± 1,3*	>0,05

Как видно из представленных в таблице 57 данных имеются достоверные различия по степени выраженности тревоги, оцениваемой по шкале тревоги Спилбергера, между группами пациентов с разным временным промежутком от момента инсульта – исходно и через пять с половиной лет наблюдения.

Как видно из представленных в таблице 57 данных за пять с половиной лет наблюдения отмечается тенденция к улучшению показателей и постепенному снижению выраженности тревожных расстройств по шкале тревоги Спилбергера.

Сравнительный анализ выраженности тревожных расстройств по шкале тревоги Спилбергера исходно после перенесенного инсульта и через пять с половиной лет после перенесенного инсульта позволил выяснить, что через пять с половиной лет после перенесенного инсульта выраженность тревожных расстройств уменьшается в среднем на 12,63 балла ($s = 12,63$; $t = 4,37$; $p < 0,001$).

В целом за период пять с половиной лет наблюдения отмечено снижение степени тревоги, что отражено в таблице 58.

Таблица 58 - Наличие и степень тревожных расстройств у 275 больных, перенесших инсульт, в течение пяти с половиной лет наблюдения.

Наличие и степень тревоги	Исходно 275(100%)	Через пять лет 275 (100%)
Средняя ситуационная тревога	94 (30%)	177(58%)
Высокая ситуационная тревога	211 (70%)	128(42%)
Средняя личностная тревога	53 (17,4%)	159 (52%)
Высокая личностная тревога	252 (82,6%)	146(48%)

За пять с половиной лет на две трети уменьшилась доля пациентов с выраженной ситуационной и личностной практически на половину увеличилась группа пациентов с тревогой средней степени.

В качестве клинического примера приводим собственное наблюдение пациента, у которого были диагностированы тревожные расстройства легкой выраженные тревожные расстройства.

Больной О., 49 лет, № амбулаторной карты 92127, поступил в отделение восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 в июле 2005 года с диагнозом: «Остаточные явления ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии. Атеросклероз сосудов головного мозга, сердца. Гипертоническая болезнь. Тревожные расстройства» с жалобами на головокружение, головную боль, неустойчивость при ходьбе и слабость в правых конечностях, нарушение речи, необъяснимое беспокойство, тревогу и нарушение сна.

В мае 2005 года перенес ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, с частичным восстановлением, лечился больнице № 83 Москвы. Заболел остро за день до поступления, когда вечером после ужина, дома

ослабели правые конечности, нарушилась речь, появилась асимметрия лица. К утру следующего дня состояние не улучшалось, выросла слабость в правых конечностях, родственниками была вызвана бригада «скорой медицинской помощи» и больной был госпитализирован. При измерении врачом «скорой помощи» АД 200/110 мм рт. ст. В течение длительного времени страдает артериальной гипертензией. Подъемы АД до 200/110 мм рт.ст. при рабочем 110/60 мм рт.ст. Врачи рекомендовали принимать антигипертензивные препараты (капотен или ангиоприл 25 мг 2 раза в сутки, атенолол 50 мг один раз вечером). Пациент выполнял рекомендации, но не регулярно.

При поступлении в стационар жалобы на слабость в правых конечностях, нарушение речи, асимметрию лица. Состояние больного расценено как средней тяжести, АД – 160/90 мм рт. ст., пульс ритмичный, 87 ударов в минуту. Сознание ясное, менингеальных знаков не отмечалось, центральный парез мышц лица и языка справа, дизартрия, правосторонний гемипарез до 3-3,5 баллов в руке, до 4-4,5 баллов в ноге с высоким мышечным тонусом.

При КТ головы перивентрикулярно в проекции левой теменно-височной области выявлен участок пониженной плотности до 17 мм в диаметре. Ультразвуковое триплексное сканирование МАГ выявило атеросклеротическое поражение сосудов. Суточное мониторирование АД в первую неделю инсульта выявило артериальную гипертонию первой степени. После получения данных мониторинга АД и консультации кардиолога были подобраны адекватные дозы антигипертензивных препаратов.

При оценке когнитивного статуса не выявлено нарушений. При тестировании по КШОПС – 28 баллов. Батарея лобных тестов Маттиса – 17 баллов. Тест вербальных ассоциаций – 8 слов на букву «С», 11 животных. Часы нарисовал правильно.

За время пребывания в стационаре очаговые неврологические симптомы сохранялись в той же мере, что и при поступлении, без регресса. При выписке из

стационара индекс Бартел составил 75 баллов: присоединились трудности при подъеме и спуске с лестницы, больному необходима была посторонняя помощь.

После выписки из стационара пациент наблюдался в отделении восстановительного лечения Северо-Западного округа Москвы на базе городской поликлиники № 151 через 3-4 месяца после инсульта пациент стал предъявлять жалобы на постоянное чувство тревоги, страх связанный с мыслями и планами на будущее, плохой сон, частые устрашающие сновидения. Пациент консультирован психотерапевтом поликлиники и психиатром психоневрологического диспансера. По шкале тревоги Спилбергера – 59 баллов по ситуационной тревоги и 57 баллов по шкале личностной тревоги.

Был установлен диагноз постинсультных тревожных расстройств выраженной степени. Назначены противотревожные средства (сонапакс, эглонил). Пациент назначенные противотревожные средства принимал не регулярно, мотивируя, что назначенные препараты не помогают. Самочувствие постепенно ухудшалось, пациент не мог передвигаться на общественном транспорте из за острого чувства страха, а затем и вообще перестал выходить из собственной квартиры.

Повторный осмотр врачом неврологом был осуществлен на дому через 4 месяца. Пациент опрошен по шкале тревоги Спилбергера – 64 баллов по ситуационной тревоги и 60 баллов по шкале личностной тревоги. Рекомендованы более высокие дозы препаратов сонапакс и эглонил. Как выяснилось позже, пациент препараты не принимал.

Через 6 месяцев был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в соматический стационар с остро возникшими жалобами на чувство нехватки воздуха, чувство страха, чувство тяжести и сдавления в груди. Повторный осмотр пациента состоялся после выписки из стационара. Пациент опрошен по шкале тревоги Спилбергера – 43 баллов по ситуационной тревоги и 40 баллов по шкале личностной тревоги. Рекомендован прием препаратов сонапакс и эглонил

длительно. В декабре 2005 года пациент скончался. Причиной смерти стал повторный обширный ишемический инсульт.

В нашем исследовании в группе 350 пациентов не было людей, у которых изначально не было тревожных расстройств. Через пять с половиной лет наблюдения по прежнему не было больных, которые не имели тревожных расстройств.

В группе 109 (31%) больных, у которых изначально была средняя ситуационная тревога, смертельные исходы не наблюдались. Среди этих больных сохранялась средняя ситуационная тревога. Всем больным были назначены противотревожные средства, но они не перешли в группу больных с отсутствием симптомов эмоциональных расстройств.

В группе 241 (69%) больных, у которых изначально выявлялась высокая ситуационная тревога, смертельные исходы наблюдались у 61 (17%) больных. Среди оставшихся в живых у 90 (31%) больных выявлялась высокая ситуационная тревога. У 90 больных, проходящих лечение противотревожными препаратами, самочувствие улучшилось и они перешли из этой группы в группу со средней ситуационной тревогой и у 109 больных отмечалось стабильное состояние или стабильное состояние в эмоциональной сфере.

В группе 56 (16%) больных, у которых изначально была средняя личностная тревога, смертельные исходы не наблюдались. Среди этих больных сохранялась средняя личностная тревога. Все больные, которым назначили противотревожные средства, отметили улучшение состояния с отсутствием симптомов эмоциональных расстройств.

В группе 294 (84%) больных, у которых изначально выявлялась высокая личностная тревога, смертельные исходы наблюдались у 61 (17%) больных. Среди оставшихся в живых у 90 (31%) больных выявлялась высокая ситуационная тревога. У 90 больных, проходящих лечение у психотерапевта самочувствие улучшилось и они перешли из этой группы в группу со средней

личностной тревогой и у 143 больных отмечалось стабильное состояние или отсутствие положительной динамики в эмоциональном состоянии.

Глава 8

Обсуждение

Во многих многоцентровых плацебо контролируемых рандомизированных исследованиях показана эффективность антитромботической, антигипертензивной и гиполипидемической терапии в отношении профилактики повторного инсульта [21, 129, 167, 168, 169, 174, 179, 198, 199]. Менее изучена эффективность этих методов при их комбинации в реальной клинической практике, особенно в сочетании с модификацией образа жизни, отказом от вредных привычек. Поэтому несомненный интерес представляет выяснение эффективности комбинированной терапии (антигипертензивные средства, антитромботические средства, статины, нелекарственные методы) у больных, перенесших ишемический инсульт, в отношении заболеваемости повторным инсультом, другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности от них, а также развития и прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений в реальной поликлинической практике. Большое значение имеет выяснение частоты, выраженности и динамики когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, при длительном наблюдении и изучение влияния когнитивных нарушений на смертность и инвалидность.

Сравнительно мало исследований посвящено длительному (в течение 5 лет и более) наблюдению за пациентами с анализом динамики когнитивных расстройств. Выяснение этого вопроса тесно связано с профилактикой повторного инсульта, развитие которого способно значительно ухудшить когнитивные функции. Многие вопросы профилактики инсульта остаются спорными и требуют дальнейшего изучения. В нашей стране отсутствуют исследования, в которых в течение длительного времени изучались вопросы профилактики инсульта и состояния когнитивных функций у больных, перенесших инсульт и находящихся на диспансерном наблюдении по месту жительства.

В связи с этим представляет несомненный интерес изучение основных причин смертности, инвалидности у больных, перенесших инсульт, при длительном наблюдении. Большое научное и практическое значение имеет выяснение частоты, выраженности и динамики когнитивных расстройств у больных, перенесших инсульт, при длительном наблюдении и изучение влияния когнитивных нарушений на смертность и инвалидность.

В настоящей работе изучались частота, выраженность, причины и динамика постинсультных когнитивных нарушений, их влияние на инвалидность и совершенствование вторичной профилактики инсульта в амбулаторной практике. Нами проведена оценка влияния когнитивных расстройств на развитие повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти после перенесенного инсульта. В качестве предполагаемых предикторов использовались такие показатели, как отсутствие когнитивных расстройств, преддементные когнитивные расстройства, деменция легкой степени выраженности, деменция умеренной степени выраженности.

В период с 2005 по 2011 годы в отделении восстановительного лечения при городской поликлинике № 151 Москвы находились на лечении 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст 60 лет и 51% женщин, средний возраст 64 года), перенесших инсульт в сроки от 3 месяцев и более. Из 93% больных перенесли ишемический инсульт и 7% больных — геморрагический инсульт; в 19% больных перенесли 2 и более инсультов.

У большинства обследованных больных имелись сочетанные заболевания соматические заболевания, поэтому наблюдаемую группу в большинстве своем составили пожилые пациенты, перенесшие инсульт, имеющие несколько сопутствующих заболеваний, но сохранившие свою активность и желание к реабилитации. В целом клиническая характеристика пациентов соответствовала другим группам пациентов, наблюдаемых другими авторами в поликлинике с целью профилактики повторного инсульта [2, 3, 8, 11, 64, 66, 84, 85, 97, 119].

Все пациенты, включенные в группу диспансерного наблюдения, были обследованы на наличие когнитивных нарушений, их степень и влияние на функциональное состояние [3]. Это важно, потому что у больных, перенесших инсульт, часто обнаруживаются когнитивные расстройства [3], которые могут существенно усложнять процесс реабилитации [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. В развитии когнитивных расстройств может иметь значение не только перенесенный инсульт, но и предшествующее сосудистое поражение головного мозга («немые» инфаркты, лейкоареоз), сочетанное дегенеративное заболевание [3], например, болезнь Альцгеймера [34, 52, 53, 54, 58, 96, 162, 219, 231, 251]. Своевременная диагностика когнитивных расстройств и их лечение представляют важное направление реабилитации больного после перенесенного инсульта [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94].

По результатам обследования только у 17% больных не выявлено когнитивных нарушений, у 62% больных установлены умеренные когнитивные нарушения, у 11% больных - деменция легкой степени выраженности, у 10% больных - деменция умеренной степени выраженности [14, 22, 24, 56, 57]. Диагноз постинсультной деменции устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10 и критериями NINDS – AIREN для сосудистой деменции [14, 22, 24, 56, 57].

Полученные данные согласуются с результатами других авторов [10, 14, 16, 17, 18, 22, 24, 56, 57, 173], согласно которым частота деменции у больных, перенесших инсульт, составляет 15-30% [Hershey L., 1989; Tatemichi T.K., 1992]. В наблюдаемой группе пациентов когнитивные расстройства составляли одну из важных причин инвалидности, потому что у пациентов не отмечалось выраженных речевых и двигательных расстройств [10, 14, 16, 17, 18, 22, 24, 56, 57, 173].

В качестве ведущих факторов наличия и степени когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, нами установлены увеличение возраста, наличие повторных инсультов и артериальной гипертензии.

В наблюдаемой группе пациентов установлено значительное увеличение возраста при наличии и нарастании степени когнитивных нарушений. Средний возраст пациентов, перенесших инсульт и не имеющих когнитивных нарушений, составил $48,3 \pm 2,7$ лет, пациентов, имеющих умеренные когнитивные расстройства - $65,5 \pm 1,9$ лет, пациентов, имеющих деменцию - $74,2 \pm 1,1$ лет. В группе пациентов, перенесших инсульт, деменция отмечалась только у 2,5% пациентов в возрасте до 50 лет, у 6% пациентов в возрасте от 50 до 59 лет, у 14,2% пациентов в возрасте от 60 до 69 лет, и почти у половины (44%) пациентов в возрасте 70 лет и старше. Полученные результаты согласуются с данными о том, что увеличение возраста представляет одну из наиболее частых причин когнитивных нарушений среди населения, что связано с прогрессирующим ростом как дегенеративных, так и сосудистых изменений в головном мозге по мере старения [34, 52, 53, 58, 96, 162, 219, 231, 251]. Это в полной мере относится к популяции пациентов, перенесших инсульт, в которой увеличение возраста представляет один из основных факторов риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений [34, 52, 53, 58, 96, 162, 219, 231, 251].

Повторный инсульт представлял один из ведущих факторов развития когнитивных расстройств. В наблюдаемой нами группе не было ни одного пациента, перенесшего 2 и более инсультов и имеющих нормальные когнитивные функции. Деменция встречалась у 15% пациентов, перенесших 1 инсульт, и почти у половины (47%) пациентов, перенесших 2 и более инсультов. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые расценивают повторение инсульта как ведущий фактор развития и прогрессирования когнитивных нарушений [2, 3, 8, 21, 22, 31, 33, 99, 138].

Результаты проведенного исследования подтверждают имеющуюся точку зрения о том, что артериальная гипертензия – ведущий фактор риска развития и

прогрессирования когнитивных нарушений [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. В наблюдаемой группе пациентов деменция значительно чаще встречалась у пациентов с артериальной гипертензией 2 степени, чем у пациентов с артериальной гипертензией 1 степени, и она отсутствовала у небольшой части пациентов с нормальным артериальным давлением.

В наблюдаемой группе пациентов отмечено существенное влияние наличия выраженных когнитивных расстройств на качество жизни пациентов, оцениваемых по опроснику качества жизни (EQ 5D EUROQUAL) [61]. Выраженное снижение качества жизни отмечалось только у небольшой части (3,4%) пациентов, которые не имели когнитивных расстройств и у большинства (91,6%) пациентов с деменцией [61]. Полученные результаты совпадают с данными других авторов [2, 3, 8, 11, 61, 64, 66, 84, 85, 97, 119], которые также отмечают, что у пациентов, перенесших инсульт без выраженных двигательных, чувствительных и речевых нарушений, когнитивные нарушения представляют одну из важнейших причин снижения качества жизни [61]. В нашем исследовании роль когнитивных нарушений в снижении качества жизни показана для амбулаторных пациентов с относительно легкой степенью речевых и двигательных расстройств.

В наблюдаемой группе пациентов отмечено существенное нарастание степени инвалидности, оцениваемой по индексу Бартелл, при наличии и увеличении степени когнитивных расстройств. Выраженное снижение качества жизни отмечалось только у небольшой части (3,4%) пациентов, которые не имели когнитивных расстройств и у большинства (91,6%) пациентов с деменцией. Полученные результаты совпадают с данными других авторов [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 61, 86, 88, 94], которые также отмечают, что у пациентов, перенесших инсульт без выраженных двигательных, чувствительных и речевых нарушений, когнитивные нарушения представляют одну из важнейших причин снижения качества жизни [61]. Поэтому большое практическое значение

имеет тщательное исследование когнитивных функций у больных, перенесших инсульт и имеющих существенную инвалидность при отсутствии значительных речевых и двигательных расстройств [61].

В наблюдаемой группе пациентов высокая тревожность преобладала у пациентов более молодого возраста. Средний возраст пациентов с высокой тревожностью составил $62,3 \pm 2,8$ лет и был достоверно ниже, чем у пациентов с её отсутствием - $76,1 \pm 2,5$ лет, что совпадает с данными других авторов [1, 5, 14, 30, 36, 52, 72, 73, 74, 109, 115, 124, 137, 143, 157, 161, 186, 193] и может быть связано с более сильным стрессовым влиянием инсульта в молодом возрасте. Тревожные расстройства чаще встречались у пациентов с повторным инсультом, что подтверждает роль перенесенного инсульта как фактора развития тревожности. Пациенты с тревожными расстройствами имели более значительный неврологический дефицит и инвалидность по шкале Бартелл, что согласуется с данными других авторов [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 219, 231, 224, 270]. Преобладание тревожных расстройств у пациентов, имеющих более значительные неврологический дефицит и инвалидность, вероятно связано с негативным влиянием имеющейся инвалидизации на эмоциональное состояние пациентов.

В наблюдаемой группе пациентов депрессивные расстройства преобладали у пациентов более молодого возраста. Средний возраст пациентов с высокой выраженностью депрессии составил $57,5 \pm 2,4$ лет и был достоверно ниже у пациентов с легкой депрессией – и $63 \pm 2,0$ лет её отсутствием - $71,5 \pm 2,4$ лет. Полученные результаты совпадают с данными других авторов, отметивших преобладание у перенесших инсульт больных депрессии в более молодом возрасте [1, 64, 115, 116, 127, 130, 132, 178, 180, 206, 207, 215, 223], что во многом может быть связано с более сильным стрессовым влиянием инсульта в молодом возрасте. Не отмечено зависимости депрессии у пациентов, перенесших инсульт, от выраженности неврологического дефицита и степени инвалидности, оцениваемой по шкале Бартелл.

В группе больных, перенесших инсульт, в период пяти лет наблюдения из основных сосудистых событий наиболее часто развивался повторный инсульт (19%), реже возникал инфаркт миокарда (8%). В большинстве проспективных наблюдений пациентов, перенесших инсульт, также отмечено, что повторный инсульт развивается чаще, чем инфаркт миокарда [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Следует отметить, что через длительный (5 лет и более) с момента инсульта в качестве основных событий начинает преобладать инфаркт миокарда [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Длительность нашего исследования не превышала 5 с половиной лет, поэтому по нашим данным не представляется возможным подтвердить или отвергнуть эти данные.

За период пятилетнего наблюдения смертность составила 17,4%, ежегодная смертность – 5,5%. Наиболее частой причиной смерти были повторный инсульт (обширный полушарный инфаркт или инфаркт в стволе головного мозга либо кровоизлияние с отеком головного мозга и его дислокацией), инфаркт миокарда или острая сердечно-сосудистая недостаточность. В значительной части случаев смертельный исход был вызван тромбоэмболией легочной артерии или пневмонией либо хронической сердечно-сосудистой недостаточностью. По-видимому, причинами более высокой смертности при повторном ишемическом инсульте явились более обширное поражение вещества головного мозга.

За весь период наблюдения основные сосудистые события (повторный инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) имела почти половина (153 из 350, 44,7%) пациентов. Сравнение пациентов, которые имели сосудистые события и не имели их, показало, что факторами риска служили увеличение возраста, повторный характер инсульта, наличие сахарного диабета и гемодинамически значимого стеноза сонных артерий. Средний возраст пациентов, перенесших сосудистые события, был на 5,5 лет больше среднего возраста пациентов, которые не переносили повторного инсульта. Роль увеличения возраста как фактора риска повторного инсульта отмечают и другие авторы [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211,

217, 219, 231, 224, 270]. В группе пациентов, которые не имели повторных сосудистых событий, большинство (95%) были те, которые перенесли только один инсульт, что согласуется с данными других авторов, которые отмечают ведущую роль повторных инсультов в развитии основных сосудистых событий [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 219, 231, 224, 270]. Гемодинамически значимый стеноз сонной артерии достоверно чаще (26%) встречался у пациентов, которые имели сосудистые события, чем у пациентов с его отсутствием (3%). Роль наличия гемодинамически значимого стеноза или окклюзии сонной артерии отмечают и другие авторы [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 219, 231, 224, 270], при этом следует отметить, что его наличие ассоциируется со стенозом коронарных артерий и периферических артерий ног, наличие которых в свою очередь повышает риск всех основных сосудистых событий. Пациенты, перенесшие основные сосудистые события, значительно чаще страдали сахарным диабетом (55%), чем пациенты без сосудистых событий (7%) за весь период наблюдения. Роль сахарного диабета как фактора риска повторных сосудистых событий у больных, перенесших инсульт, отмечают и другие авторы [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 219, 231, 224, 270], при этом его эффективное лечение незначительно снижает риск этих событий.

Проспективное наблюдение больных, перенесших ишемический инсульт, показало, что повторный ишемический инсульт развился у 16% больных после первого инсульта [10, 14, 16, 17, 18, 173] и значительно чаще у 38% больных после повторного инсульта [10, 14, 16, 17, 18, 173]. Во многом высокая заболеваемость еще одним инсультом и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлена отсутствием адекватного регулярного профилактического лечения не только после повторного инсульта, но и до его возникновения [10, 14, 16, 17, 18, 95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 219, 231, 224, 270]. Среди больных, перенесших повторный инсульт, наиболее высокая заболеваемость инсультом и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний отмечается у тех больных, которые не принимали адекватного лечения при

артериальной гипертензии, мерцательной аритмии до развития инсульта, а также после первого инсульта не проводили эффективной профилактики (не принимали антитромбоцитарных и антигипертензивных препаратов).

В группе 326 больных, перенесших ишемический инсульт, за период наблюдения 5,5 лет повторный ишемический инсульт развился у каждого четвертого пациента (25%) [10, 14, 18, 19, 20], инфаркт миокарда почти у каждого десятого пациента (8,6%), геморрагический инсульт у 1,4% пациентов [10], что согласуется с данными других авторов о высокой частоте повторного ишемического инсульта [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Развитие геморрагического инсульта у больных, перенесших ишемический инсульт, может быть связано как с наличием факторов риска геморрагического инсульта (артериальная гипертензия, пожилой и старческий возраст), так и с осложнением проводимой антитромботической терапией [10, 14, 18, 19, 20, 173]. В наблюдаемой нами группе пациентов не отмечалось других геморрагических осложнений, характерных для длительной антитромботической терапии, поэтому её роль в развитии геморрагического инсульта не представляется столь значительной [10, 14, 18, 19, 20, 173]. Ни в одном из наблюдаемых нами случаев геморрагического инсульта у пациентов не отмечалось стойкой нормализации АД, что было связано, в основном, с нерегулярностью приема антигипертензивных средств [10, 14, 18, 19, 20, 173].

Сравнение перенесших ишемический инсульт пациентов, которые имели сосудистые события и не имели их, показало, что факторами риска повторных сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сосудистых событий) служили увеличение возраста, повторный характер инсульта, наличие сахарного диабета и гемодинамически значимого стеноза сонных артерий [10, 14, 18, 19, 20]. Средний возраст пациентов, перенесших сосудистые события, был на 6,5 лет больше среднего возраста пациентов, которые не переносили повторного инсульта [10, 14, 18, 19, 20]. Роль увеличения возраста как фактора риска основных сосудистых событий у пациентов, перенесших ишемический инсульт,

отмечают и другие авторы [1-5, 10, 11, 14-17, 18, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. Гемодинамически значимый стеноз сонной артерии достоверно чаще (28%) встречался у пациентов, которые имели сосудистые события, чем у пациентов с его отсутствием (3,4%). Роль наличия гемодинамически значимого стеноза или окклюзии сонной артерии как фактора повторных сосудистых событий у больных, перенесших ишемический инсульт, отмечают и другие авторы [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94], при этом следует отметить, что его наличие ассоциируется со стенозом коронарных артерий и периферических артерий ног, наличие которых в свою очередь повышает риск всех основных сосудистых событий. Пациенты, перенесшие основные сосудистые события, значительно чаще страдали сахарным диабетом (51%), чем пациенты без сосудистых событий за весь период наблюдения. Роль сахарного диабета как фактора риска повторных сосудистых событий у больных, перенесших ишемический инсульт, отмечают и другие авторы [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94].

В группе 24 больных, перенесших геморрагический инсульт, за период 5-летнего наблюдения, повторный инсульт развился почти у каждого третьего пациента (33%), при этом в большинстве случаев носил геморрагический характер, что согласуется с имеющимися данными о том, что повторный инсульт после перенесенного геморрагического инсульта также носит геморрагический характер [37, 47, 52]. Значительно реже в группе больных, перенесших геморрагический инсульт, возникал ишемический инсульт (8,3%, ежегодная частота – 1,7%), что связано с наличием нескольких факторов риска его развития (атеросклероз церебральных артерий, артериальная гипертензия, сахарный диабет) в этой группе пациентов. Частота фатальных инсультов была сравнительно небольшой в наблюдаемой группе пациентов, что несколько отличает полученные данные от результатов других авторов [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94] и может быть связано с относительно небольшой по численности наблюдаемой группой больных.

В настоящее время для профилактики повторного ишемического инсульта доказана эффективность антигипертензивных, антитромбоцитарных средств и статинов (симвастатина, правастатина и других), при кардиоэмболическом инсульте - не прямых антикоагулянтов (варфарина и новых оральных антикоагулянтов), при гемодинамически значимом стенозе (более 70% диаметра) внутренней сонной артерии - каротидной эндартерэктомии [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94].

К сожалению, эффективные методы профилактики инсульта далеко не в полной мере используются при ведении больных, перенесших инсульт, что показал проведенный нами анализ ведения 350 больных [10, 14, 18, 19, 20]. Только небольшая часть (20%) пациентов регулярно принимали антигипертензивные препараты под контролем АД. Ни один из наблюдаемых нами больных, перенесших инсульт, до начала исследования не принимал статины, хотя в настоящее время эти средства рассматриваются как одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти. Основная часть пациентов не проводили адекватную терапию по профилактике инсульта [10, 14, 18, 19, 20, 22], они постоянно не принимали ни антигипертензивные, ни антиагрегантные средства. Полученные данные совпадают с результатами других исследований [10, 14, 18, 19, 20, 22], в которых отмечается, что в нашей стране не более 10-15% больных, перенесших инсульт, получают полностью адекватное лечение для профилактики повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний [1-5, 10, 11, 14-17, 18, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94].

Существенная часть больных отказалась от регулярного приема лекарственных средств [10, 14, 18, 19, 20, 22], что отражает низкую медицинскую культуру этой части населения и указывает на необходимость более широкого информирования населения об эффективности методов вторичной профилактики инсульта, организации в условиях поликлиники школ для пациентов «Жизнь после инсульта».

Существенная проблема, с которой приходится сталкиваться при ведении больных, перенесших инсульт – это высокая стоимость препаратов, которые необходимо принимать с целью профилактики в течение длительного времени (или пожизненно), например, статины, многие современные антигипертензивные и антитромбоцитарные препараты.

К сожалению, даже при длительном наблюдении пациентов в условиях поликлиники эффективную профилактику повторного инсульта удастся провести только у части больных. Среди пациентов с артериальной гипертонией, перенесших ишемический инсульт, далеко не все достигают нормального уровня АД. Даже антитромбоцитарные средства, включая аспирин, постоянно принимают не все больные. В тех случаях, когда у больных, принимающих аспирин, развивается повторный ишемический инсульт, редко удается использовать более эффективные антитромбоцитарные средства (агренокс, плавикс). Только единичные пациенты, перенесшие ишемический инсульт, принимали клопидогрель (плавикс), который более эффективен, чем аспирин, и рекомендуются в качестве лекарственных средств первого выбора в современных Европейских рекомендациях [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94].

Многие больные, перенесшие ишемический инсульт или ТИА, не проводят профилактику повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, потому что недостаточно информированы об эффективных средствах лечения, они считают, что длительный прием лекарственных средств крайне опасен для здоровья и не дает существенного эффекта.

В результате длительного наблюдения за пациентами, беседы с ними и их родственниками удалось добиться того, что большинство (281) из больных стали проводить эффективную профилактику повторного инсульта. И только небольшая часть (45 из 326) больных отказывались от регулярного приема лекарственных средств даже при наличии рекомендаций со стороны врачей. Во многом

относительно высокая приверженность к лечению была связана с тем, что пациенты наблюдались по месту жительства и периодические посещения поликлиники не вызывали у них существенных проблем. Ряд других авторов [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94] также отмечают, что у больных, наблюдающихся после перенесенного инсульта в специализированных неврологических центрах, значительно чаще отмечается регулярный прием антигипертензивных и антитромбоцитарных средств, чем у больных, наблюдающихся только в поликлинике по месту жительства. Большинство больных из последней группы регулярно (или курсами) принимают только препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, при этом на второй план отходят эффективные средства вторичной профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ факторов риска повторного инсульта показал, что в наблюдаемой группе значительная часть пациентов (85%) имели избыточный вес или ожирение, большинство (80%) пациентов имели низкую физическую активность, значительная часть (66% мужчин и 33% женщин) курили и почти каждый пятый пациент (36% мужчин и 15% женщин) злоупотреблял алкоголем. С пациентами и их родственниками проводились индивидуальные и групповые занятия, разъяснялась необходимость коррекции основных факторов риска инсульта, что позволило добиться определенных положительных результатов. За период наблюдения увеличили физическую активность каждый четвертый пациент с низкой физической активностью, отказалась от курения или существенно (в два и более раз) уменьшили число выкуриваемых сигарет почти треть (30%) пациентов, отказалась от от злоупотребления алкоголем почти половина (47%) пациентов. Полученные данные примерно согласуются с данными других авторов [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270], которые также отмечают, что небольшая часть больных, перенесших инсульт, меняют свой образ жизни, отказываются от курения и злоупотребления алкоголем, увеличивают свою физическую

активность. Как в нашем исследовании, так и по данным других авторов [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270] отмечается, что большинство пациентов, которые изменили свой образ, отказались от вредных привычек, стали принимать рекомендованное им лечение с целью вторичной профилактики ишемического инсульта. Напротив, в группе пациентов, которые отказались от регулярного приема лекарственных средств, подавляющее большинство не изменили свой образ жизни и не отказались от вредных привычек.

У большинства (86%) больных, перенесших ишемический инсульт, удалось добиться регулярного приема антигипертензивных и антитромботических средств с целью вторичной профилактики инсульта. На фоне антигипертензивной терапии нормализация АД через год отмечена у 61% пациентов, через 5 лет – у 70% пациентов. В группе больных, достигших на фоне антигипертензивной терапии нормализации АД, значительно реже, чем у остальных больных, развивались повторный инсульт (соответственно 7% и 47%), инфаркт миокарда (соответственно 3% и 14%) и смерть от различных сосудистых причин (соответственно 3% и 25%). В ряде других исследований также было отмечено, что у больных, перенесших инсульт и достигших стойко нормализации АД, значительно снижается риск повторного инсульта и другие сосудистые события [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270]. Полученные данные отражают важность достижения нормального АД у больных, перенесших инсульт.

В настоящее время лечение статинами как одно из основных направлений при ведении больных, перенесших инсульт [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270]. В наблюдаемой нами группе пациентов только небольшая часть (10%) регулярно принимали статины и достигли целевых значений общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. На фоне приема статинов не отмечено снижение частоты повторного инсульта, но наблюдалось уменьшение частоты повторного инфаркта миокарда и смертности от всех причин. Полученные данные в определенной степени подтверждают тот факт, что применение статинов у больных, перенесших инсульт, в большей степени

снижает частоту повторных кардиальных, чем церебральных событий [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270].

У больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, в качестве антитромботической терапии рекомендуются ацетилсалициловая кислота (аспирин) клопидогрел и агренокс (комбинация дипиридамола замедленного высвобождения и аспирина), при этом отчается небольшое преимущество клопидогрела и агренокса над аспирином в отношении снижения риска развития повторного ишемического инсульта [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270]. В наблюдаемой нами группе пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, в качестве антитромботической терапии использовался преимущественно аспирин; только небольшая часть пациентов (13 пациентов, менее 5%) принимали клопидогрел, агренокс не принимал ни один пациент. Нами не отмечено достоверного снижения частоты повторного инсульта и других сосудистых событий в группе пациентов, принимающих клопидогрел, в сравнении с пациентами, принимающими аспирин, что могло быть связано с относительно небольшим числом пациентов. У небольшой части пациентов, принимающих аспирин, развился геморрагический инсульт (ежегодная частота 2%), при этом развитие кровоизлияния могло быть связано как с приемом аспирина, так и с тем, что пациенты, перенесшие ишемический инсульт, имели и факторы риска развития кровоизлияния в мозг, в частности длительную артериальную гипертензию (при этом менее половины пациентов смогли добиться стойкой нормализации АД). Ни в одном из наблюдений мы не отметили серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, что согласуется с данными других авторов об относительно хорошей переносимости длительного приема аспирина и клопидогрела [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270].

В настоящее время у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт на фоне фибрилляции предсердий, в качестве антитромботической терапии рекомендуются варфарин или новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан), при этом отчается небольшое преимущество новых

пероральных антикоагулянтов над варфариом в отношении снижения риска кровотечений [108, 112, 121, 122, 123, 126, 162, 188]. В наблюдаемой нами группе пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт, в качестве антитромботической терапии использовался только варфарин, потому что новые пероральные антикоагулянты не были разрешены к применению в период проведения наблюдательного исследования. Более того, значительная часть пациентов по различным причинам отказались от приема варфарина и принимали аспирин. В группе пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт и принимающих аспирин, в течение всего периода умерли почти треть (31%) пациентов (большинство от повторного инсульта), в то время как в группе в группе больных, принимающих варфарин, не умер ни один из них. Ни в одном из наблюдений мы не отметили кровотечений и серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме варфарина, что во многом было обусловлено относительно небольшой группой наблюдения. Полученные данные согласуются с результатами больших рандомизированных исследований, которые показали существенное преимущество варфарина над аспирином у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт, при этом без существенного увеличения геморрагических осложнений [108, 112, 121, 122, 123, 126, 162, 188].

В наблюдаемой группе пациентов хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия) была проведено большинству (9 из 11) пациентов, которым она была показана. Ни в одном случае не наблюдалось осложнений при проведении хирургического лечения, пациенты после операции продолжили регулярный прием антитромбоцитарных и антигипертензивных средств, принимали статины и за весь период наблюдения ни у одного из них не развились повторный инсульт, инфаркт миокарда или другое сосудистое событие [10, 14, 18, 19, 20, 22]. Напротив, у пациентов, отказавшихся от хирургического лечения, развились повторные инсульты [10, 14, 18, 19, 20, 22], хотя в значительной степени это было обусловлено тем, что эти пациенты не проводили и рекомендованную им лекарственную терапию [10, 14, 18, 19, 20, 22]. Полученные данные согласуются

с результатами больших рандомизированных исследований, которые показали эффективность каротидной эндартерэктомии у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку и имеющих гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии [95, 107, 131, 132, 135, 144, 156].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали высокую эффективность использования антигипертензивных средств и нормализации АД у больных, перенесших инсульт. Также было эффективно проведение антитромботической терапии у больных, перенесших ишемический инсульт. В случае кардиоэмболического инсульта прием варфарина был более эффективен, чем прием аспирина. Ни у одного из наблюдаемых нами пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию, не развился повторный инсульт. Эти данные соответствуют результатам больших рандомизированных исследований и имеющимся рекомендациям по ведению больных, перенесших инсульт [148, 171, 230, 231].

Необходимо отметить, что смерть от инсульта, инфаркта или острая сосудистая смерть развилась у 15 (5%) из 281 больных, которые принимали регулярное лечение и у 21(47%) из 45 больных, которые постоянно не принимали ни антигипертензивные препараты, ни антитромбоцитарные средства после перенесенного ишемического инсульта.

Повторный инсульт развился более чем у половины (58%) пациентов, отказавшихся от регулярного лечения, и только у каждого пятого пациента (22%), проводившего регулярное лечение [10, 14, 18, 19, 20, 22]. Инфаркт миокарда развился почти у половины (40%) больных, которые не получали регулярной профилактической терапии, и значительно реже - у 4% больных, которые регулярно получали лечение, принимали антигипертензивные и антитромбоцитарные средства. Смерть от инсульта, инфаркта миокарда или острая сосудистая смерть развились почти у половины (47%) пациентов [10, 14, 18, 19, 20, 22], отказавшихся от регулярного лечения и только у 13% папциентов, проводивших регулярное лечение [10, 14, 18, 19, 20, 22]. В группе пациентов,

отказавшихся от регулярного лечения, преобладали мужчины (61%) и пациенты, имеющие вредные привычки (злоупотребление алкоголем и курение). Поэтому более высокая частота повторного инсульта, инфаркта миокарда и других сосудистых событий в группе пациентов, которые отказались от регулярного лечения, могла быть вызвана и негативным действием сохранившихся факторов риска инсульта.

Перенесенный инсульт представляет собой основной фактор развития когнитивных расстройств [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270]. Частота когнитивных расстройств у больных, перенесших инсульт, существенно различается по данным разных исследований, что может быть связано как с разницей в возрасте и в сочетанных заболеваниях включенных в исследование пациентов, так и с применением различных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [95, 135, 136, 199, 209, 210, 211, 217, 224, 270]. В проведенном в 12 странах [37] исследовании 30% больных имели когнитивные расстройства (менее 27 баллов по краткой шкале оценки психического статуса – КШОПС) [Rist P.M. et al., 2013]. Проведенные в Швеции и Великобритании исследования показали [37], что по данным КШОПС когнитивные расстройства обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при развернутом нейропсихологическом обследовании они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 месяца с момента инсульта [Gutierrez Perez C. et al., 2011; Douiri A. et al., 2013] [95, 128]. Исследователи из Финляндии установили, что спустя 3 месяца после инсульта нарушение хотя бы одной когнитивной функции можно выявить у большинства (83%) пациентов, при этом у половины из них когнитивные расстройства носят полифункциональный тип [Jokinen H. et al., 2015]. Во Франции у пациентов [37], перенесших первый в жизни инсульт и без признаков деменции до его развития, когнитивные расстройства были выявлены у половины (47%) пациентов через 3 месяца с момента инсульта [Jacquin A. et al., 2014].

Ведущее значение в генезе когнитивных расстройств имеет не объем инфаркта или кровоизлияния [37], а поражение стратегических для когнитивных

функций областей головного мозга [Zekry D. et al., 2003, Munsch F. et al., 2016]. Постинсультные когнитивные расстройства могут быть вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных либо других поражений [32-38, 122], которые могут усилиться (декомпенсироваться) после развития инсульта [Cerebrovascular disease, 2004; Gorelick P.B. et al., 2011; Парфенов В.А. с соавт., 2014]. Частота когнитивных расстройств повышается с увеличением возраста [32-38], при повторных инсультах, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарном диабете, депрессии и снижается при высоком образовательном уровне [Sun J.-H. et al., 2014, Mohd Zulkifly M.F. et al., 2016, Arba F. et al., 2017].

Оценка когнитивных функций представляет одно из важных направлений ведения больных, перенесших инсульт, потому что их развитие и прогрессирование часто служит причиной инвалидности [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. К сожалению, в нашей стране только у небольшой части пациентов, перенесших инсульт, проводится динамическое исследование когнитивных функций. Результаты проведенного исследования показывают целесообразность динамического исследования когнитивных функций у больных, перенесших инсульт.

В наблюдаемой нами группе пациентов, имеющих небольшую степень неврологического дефицита, наличие когнитивных расстройств служило одной из причин инвалидности пациентов по индексу Бартел. В качестве факторов, влияющих на развитие когнитивных расстройств у перенесших инсульт больных, были установлены увеличение возраста, наличие артериальной гипертензии, повторные инсульты в анамнезе, что согласуется с данными других авторов [Sun J.-H. et al., 2014, Qu Y. et al., 2015, Chen X. et al., 2016, Yamamoto Y. et al., 2016] [269-270]. В наблюдаемой нами группе пациентов не обнаружено достоверного влияния на когнитивные расстройства сахарного диабета, что вероятно обусловлено относительно небольшой (350 пациентов) группой наблюдения.

Выделено несколько механизмов [57], по которым инсульт вызывает выраженные когнитивные расстройства: 1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина); 2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при рентгеновской КТ или МРТ; 3) сопутствующее инфаркту головного мозга поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия) различного генеза [57] (сосудистого, токсического, дисметаболического); 4) декомпенсация (актуализация) существовавшей до развития инсульта нейродегенеративной патологии [57], преимущественно болезни Альцгеймера [Cerebrovascular disease, 2004]. В наблюдаемой нами группе не было пациентов с поражением «стратегических зон», относительно редко встречались пациенты с повторными инсультами, преобладали пациенты с лейкоэнцефалопатией, преимущественно на фоне артериальной гипертензии, и с сочетанной нейродегенеративной патологией. Вероятно, часть пациентов имели выраженные КР еще до развития инсульта, потому что у одной трети пациентов, имеющих выраженные постинсультные когнитивные расстройства, деменция предшествует инсульту [Pendlebury S.T., Rothwell P.M., 2009] [57, 225]. Важную роль нейродегенеративных изменений в развитии постинсультных когнитивных расстройства показывает снижение объема гиппокампа у этих пациентов в сравнении с возрастной.

В регрессионной модели Кокса с включением показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти после ишемического инсульта были определены преддементные когнитивные расстройства ($p=0,055$), деменция легкой степени выраженности ($p=0,001$), деменция умеренной степени выраженности ($p=0,0001$). При этом риск развития повторного события

(повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти) повышается параллельно с увеличением выраженности когнитивных расстройств.

Среди прогностических факторов, наличие деменции умеренной степени выраженности является статистически значимым предиктором ($p < 0,001$), наиболее точно отражающим риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и внезапной сосудистой смерти после перенесенного инсульта.

В наблюдаемой нами группе больных, перенесших инсульт, через год (сравнение 313 больных) отмечена тенденция к ухудшению когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования (краткой шкале оценки психического статуса, краткой шкале клинической оценки деменции, шкале деменции Матисса, тесту рисования часов и пробе Шульта). За первый год увеличилась доля пациентов с деменцией легкой и умеренной степени (с 20,5% до 23,2%), значительно уменьшилась группа пациентов без когнитивных расстройств (с 16,9% до 13,4%). Через 3 года (сравнение 305 больных) установлено ухудшение когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования, увеличилась доля пациентов с деменцией легкой и умеренной степени (до 29,5%), значительно уменьшилась группа пациентов без когнитивных расстройств (до 12%). Через 5 лет (сравнение 275 больных) установлено ухудшение когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования, увеличилась доля пациентов с деменцией легкой и умеренной степени (до 34,5%), отсутствовали пациенты, которые не имели когнитивных расстройств. В среднем по КШОПС в течение 5 лет отмечено снижение примерно на 2 балла. Снижение когнитивных функций было максимальным у больных, перенесших повторный инсульт, но отмечено и у больных, которые не переносили повторного инсульта за весь период наблюдения. В последние годы проведены несколько исследований, в которых отмечено снижение когнитивных функций у больных, перенесших инсульт, при их проспективном наблюдении [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94], что согласуется с данными нашего исследования. Особенность

нашего исследования заключается в том, что наблюдаемые пациенты имели минимальные речевые и двигательные нарушения, их инвалидизация во многом была обусловлена когнитивными нарушениями, при этом прогрессирование этих нарушений с течением времени могло иметь большое значение в нарастании степени инвалидности и снижения качества жизни пациентов.

В наблюдаемой нами группе у многих пациентов можно было предположить наличие болезни Альцгеймера, при которой также возможен небольшой эффект от нормализации артериального давления [Cerebrovascular disease, 2004]. Артериальная гипертензия в настоящее время рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к болезни Альцгеймера: около 8% случаев болезни Альцгеймера ассоциируются с артериальной гипертензией, возникшей в среднем возрасте [Gorelick P.B., 2014][122].

При наличии когнитивные расстройства необходимо не допускать чрезмерного снижения артериального давления, потому что у пациентов старческого возраста с когнитивные расстройства низкие уровни дневного систолического артериального давления (≤ 128 мм рт. ст.) повышают вероятность прогрессирования когнитивные расстройства [Peng J., et al., 2014, Mossello E. et al., 2015][212]. Высокая частота чрезмерного снижения артериального давления у пациентов пожилого возраста может служить одно из причин того, что наличие артериальной гипертензией и её лечение в пожилом возрасте (65 лет и старше) оказывает менее существенное влияние на когнитивные расстройства по результатам длительного (20-летнего) наблюдения [Gottesman R.F. et al., 2014][123]. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, стратегия значительного снижения систолического АД (< 125 мм рт. ст.) не имеет преимуществ в отношении когнитивных функций над его умеренным (< 140 мм рт. ст.) снижением [Bath P.M. et al., 2017]. Ограничениями данного исследования служит отсутствие повторных МРТ исследований у большинства пациентов, имеющих нарастание когнитивные расстройства при отсутствии инсульта,

относительно небольшой объем нейропсихологического обследования, отсутствие проведения исследования биологических маркеров деменции, характерных для болезни Альцгеймера.

Достижение нормального АД у пациентов с артериальной гипертензией, цереброваскулярным заболеванием рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. В наблюдаемой нами группе пациентов нормализация АД ассоциировалась с замедлением прогрессирования когнитивных нарушений. Через 5,5 лет у пациентов, достигших нормального АД, показатель когнитивных функций по КШОПС был на 5,5 баллов выше, чем у пациентов с артериальной гипертензией 2 степени.

Снижение когнитивных функций в настоящее время обсуждается как неблагоприятный прогностический признак в отношении повторного инсульта и других сосудистых событий у больных, перенесших инсульт [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. В наблюдаемой нами группе пациентов частота повторного инсульта составила 2% в группе пациентов с исходно нормальными когнитивными функциями, 23% в группе пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и достигла 42% в группе пациентов с легкой деменцией и 51% в группе пациентов с умеренной деменцией.

Профилактика повторного инсульта представляет наиболее эффективное направление предупреждения прогрессирования когнитивных нарушений, развитие инсульта обычно существенно ухудшает когнитивные функции [1-5, 10, 11, 14-17, 19, 21, 22, 25-28, 38, 39, 42, 48, 53, 60, 86, 88, 94]. В наблюдаемой нами группе пациентов перенесенный инсульт и отсутствие регулярной терапии, направленной на профилактику инсульта, служили основными факторами прогрессирования когнитивных расстройств.

Таким образом, постинсультные когнитивные расстройства постепенно нарастают, что связано не только с перенесенным повторным инсультом, но и с прогрессированием как сосудистого заболевания, так и сопутствующего

нейродегенеративного процесса. Нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии с избеганием чрезмерного его снижения артериального давления представляет эффективное направление предупреждения прогрессирования постинсультных когнитивных расстройства.

При ведении пациентов с постинсультной деменцией используется назначение противодементных средств – ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина [5, 19, 33, 53, 54]. Применение этих лекарственных средств улучшает как когнитивные функции, так и качество жизни пациентов [5, 19, 33, 53, 54]. В наблюдаемой нами группе пациентов с сосудистой деменцией применение акатинола мемантина сопровождалось улучшением как когнитивных функций, так и качества жизни пациентов. У всех пациентов, принимающих акатинола мемантин, отмечено улучшение когнитивных функций при отсутствии инсультов и поддержании нормального артериального давления на фоне антигипертензивной терапии.

Имеются существенные различия в динамике депрессивных расстройств после перенесенного инсульта по данным разных авторов [1, 64, 115, 116, 127, 130, 132, 178, 180, 206, 207, 215, 223]. В наблюдаемой нами группе пациентов не отмечалось выраженных двигательных и речевых нарушений, поэтому депрессивные расстройства, как и когнитивные нарушения, могли быть важной причиной инвалидности пациентов. В наблюдаемой группе пациентов не отмечено существенных изменений средних показателей депрессии, оцениваемых по шкале Бека и Гамильтона, в течение первого года с момента инсульта. Через 3 года с момента наблюдения установлено в среднем уменьшение выраженности депрессивных расстройств. Если в начале наблюдения выраженные депрессивные расстройства отмечались у половины пациентов, то через 3 года они наблюдались менее чем у трети (29%) пациентов. Через 5 лет наблюдения установлено в среднем достоверное уменьшение выраженности депрессивных расстройств. Через 5 лет наблюдения выраженные депрессивные расстройства оставались у

21% пациентов, они уменьшились почти в 2 раза в сравнении с исходной частотой.

В некоторых исследованиях отмечается, что наличие выраженной депрессии повышает риск основных сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт [1, 64, 115, 116, 127, 130, 132, 178, 180, 206, 207, 215, 223]. В наблюдаемой нами группе пациентов повторный инсульт развился почти у каждого третьего (28%) пациента с исходной выраженной депрессией и ни у одного из 70 пациентов, которые не имели депрессивных расстройств.

Имеются существенные различия в динамике тревожных расстройств после перенесенного инсульта по данным разных авторов [1, 64, 115, 116, 127, 130, 132, 178, 180, 206, 207, 215, 223]. В наблюдаемой нами группе пациентов отмечено небольшое нарастание тревожности, оцениваемой по шкале Спилбергера, в течение первого года. Напротив, через 3 года наблюдения отмечено снижение средней выраженности тревожности. Если при первом обследовании высокая личностная тревожность отмечалась у большинства (82,6%) пациентов, то через 3 года она регистрировалась менее чем у половины (48%) пациентов. Через 5 лет высокая личностная тревожность также регистрировалась менее чем у половины (48%) пациентов.

В некоторых исследованиях отмечается, что наличие высокой тревожности повышает риск основных сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт [1, 64, 115, 116, 127, 130, 132, 178, 180, 206, 207, 215, 223]. В наблюдаемой нами группе пациентов повторный инсульт развивался достоверно чаще у пациентов с высокой личностной и ситуационной тревожностью.

В большинстве случаев выраженных депрессивных и тревожных расстройств проводилась их коррекция с помощью лекарственных средств (антидепрессантов и транквилизаторов), отдельным пациентам проводилась психотерапия. На фоне терапии у большинства пациентов отмечалось уменьшение выраженности эмоциональных расстройств, что согласуется с данными других авторов о целесообразности лечения депрессивных и тревожных

расстройств [1, 64, 115, 116, 127, 130, 132, 178, 180, 206, 207, 215, 223]. Поэтому ранняя и своевременная коррекция депрессивных состояний имеет большое значение в качестве предупреждения формирования, развития и прогрессирования постинсультной депрессии [1, 64, 115, 116, 127, 130, 132, 178, 180, 206, 207, 215, 223].

Подводя итог проделанной работе, следует отметить, что постинсультные когнитивные нарушения постепенно нарастают, что связано не только с перенесенным повторным инсультом, но и с прогрессированием как сосудистого заболевания, так и сопутствующего нейродегенеративного процесса. Нормализация артериального давления на фоне антигипертензивной терапии с избеганием чрезмерного его снижения – эффективное направление предупреждения прогрессирования постинсультных когнитивных нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Когнитивные расстройства выявляются у большинства (83% по нашим данным) больных, наблюдающихся в поликлинике с целью профилактики повторного инсульта, при этом у половины носит характер умеренных когнитивных расстройств (62%) и у каждого пятого (21%) достигают степени деменции. В качестве ведущих факторов развития когнитивных расстройств установлены увеличение возраста, наличие повторных инсультов, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Когнитивные расстройства служат одним из ведущих факторов инвалидности и снижения качества жизни пациентов, перенесших инсульт.

2. В группе больных, перенесших инсульт, в период пяти лет наблюдения основные сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, смерть от сосудистой причины) развиваются почти у половины пациентов (45% по нашим данным). Наиболее часто развивается повторный инсульт, реже возникает инфаркт миокарда. Повторный инсульт служит основной причиной смерти больных. В качестве ведущих факторов развития повторного инсульта установлены увеличение возраста, наличие 2 и более перенесенных инсультов, артериальной гипертензии и когнитивных расстройств.

3. У больных, перенесших ишемический инсульт, в период пяти лет наиболее часто развивается повторный ишемический инсульт (27,3%, ежегодная частота 5,5%), однако у части возникает и геморрагический инсульт (1,5%, ежегодная частота – 0,3%), что в определенной степени связано с проводимой антитромботической терапией. У больных, перенесших геморрагический инсульт, в период пяти лет наиболее часто (20,8%) развивается повторный геморрагический инсульт, однако нередко (8,3%) возникает и ишемический инсульт, что связано с наличием нескольких факторов риска его развития (атеросклероз церебральных артерий, артериальная гипертензия, сахарный диабет) в этой группе пациентов.

4. Среди перенесших инсульт пациентов часто встречаются избыточный вес (73%), низкая физическая активность (80%), курение (66% среди мужчин, 33% среди женщин), злоупотребление алкоголем (36% среди мужчин, 15% среди женщин). После перенесенного инсульта без диспансерного наблюдения только небольшая часть пациентов регулярно и эффективно принимают антигипертензивные и антитромботические средства, статины. Диспансерное наблюдение пациентов, перенесших инсульт, позволяет в большинстве случаев добиться регулярного приема антигипертензивной терапии у большинства (85%) больных, при этом основные сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) значительно реже возникают у тех больных, которые достигают и сохраняют нормальные значения артериального давления.

5. От регулярного приема лекарственных средств с целью профилактики повторного инсульта достоверно чаще отказывались мужчины (11%, женщины - 4%), курильщики (14%, некурильщики - 1%), люди, злоупотребляющие алкоголем (15%, остальные - 0%). В группе больных, перенесших ишемический инсульт и регулярно принимающих лечение, значительно реже, чем у остальных пациентов, возникали повторный инсульт (соответственно 3% и 16%), инфаркт миокарда (1% и 7%), смерть от сердечнососудистых заболеваний (1% и 13,8%) и смерть от всех причин (0% и 17,4%). У больных, перенесших геморрагический инсульт и достигающих на фоне антигипертензивной терапии нормальных значений артериального давления, значительно снижается риск повторного инсульта (до отсутствия) в сравнении с пациентами, которые отказываются от регулярного приема антигипертензивных средств - (33,3%).

6. В группе больных, перенесших инсульт, в течение 5 лет отмечается постепенное ухудшение когнитивных функций, увеличивается число пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, достигающими степени деменции (исходно – 20,5%, через год - 24,2%, через 3 года – 29,5%, через 5 лет – 34,5%),

уменьшается число пациентов с нормальными когнитивными функциями (исходно – 16,9%, через год - 13,2%, через 3 года – 12,7%, через 5 лет – отсутствие). Снижение когнитивных функций наиболее значительно у больных, перенесших повторный инсульт, но оно отмечается и у больных без повторного инсульта.

7. В группе больных, перенесших инсульт, в течение 5 лет не отмечается прогрессирования депрессивных расстройств и тревожности, поэтому наблюдаемое снижение когнитивных функций не обусловлено эмоциональными расстройствами. Эффективное лечение депрессии и тревожных расстройств у больных, перенесших инсульт, способствует повышению приверженности пациентов к регулярной терапии и вследствие этого способно снизить риск инсульта и прогрессирования когнитивных нарушений.

8. Постоянное применение у больных с постинсультной деменцией противодementных средств способствует улучшению когнитивных функций и препятствует их прогрессированию при отсутствии инсультов и поддержании нормального артериального давления на фоне антигипертензивной терапии.

Практические рекомендации

При ведении больных, перенесших инсульт, большое значение имеет проведение нейропсихологического обследования, потому что когнитивные нарушения отмечаются у большинства больных. Высокой информативностью обладает краткое нейропсихологическое обследование, которое занимает около 20 минут. Проведение повторных регулярных (один раз в 6-12 месяцев) кратких нейропсихологических обследований позволяет выявить прогрессирование когнитивных нарушений и при показаниях начать лечение, среди которого наиболее эффективны нормализация артериального давления и применение противодementных средств в случае развития деменции.

Обследование пациентов на наличие депрессивных и тревожных расстройств имеет большое значение при ведении пациентов, перенесших инсульт. Оно необходимо хотя бы однократно в начале наблюдения, потому что эмоциональные расстройства чаще возникают в течение нескольких месяцев после развития инсульта. Эффективное лечение эмоциональных расстройств способно улучшить когнитивные функции пациентов и повысить их приверженность к регулярной терапии с целью профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

В амбулаторной практике диспансерное наблюдение позволяет добиться регулярного приема лекарственных средств, для этого требуется регулярные (не менее одного раза в полгода) консультации пациентов. Проведение во время консультаций информации пациентов о факторах риска повторного инсульта позволяет более чем у трети пациентов добиться изменения образа жизни (отказ от злоупотребления алкоголем и курения, увеличение физической активности, диета) и вследствие этого снизить риск повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

При длительном диспансерном наблюдении у многих больных удается добиться нормализации артериального давления и регулярного приема

анти тромботических средств. Однако значительная часть больных не достигает нормального артериального давления, что обычно вызвано нерегулярным приемом антигипертензивных средств и требует более активного участия невролога и кардиолога в повышении приверженности пациентов регулярному приему антигипертензивных средств и контролю артериального давления.

При ведении больных, перенесших ишемический инсульт, следует учитывать, что назначение не только антикоагулянтов, но и анти тромботических средств, существенно повышает риск развития геморрагического инсульта. Поддержание нормального артериального давления при проведении анти тромботической терапии существенно снижает риск развития геморрагического инсульта.

При ведении больных, перенесших геморрагический инсульт, следует учитывать, что у многих больных повышен риск развития ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Поэтому у этих больных, перенесших геморрагический инсульт, целесообразно назначение не только антигипертензивной, но и во многих случаях анти тромботической терапии для профилактики ишемического инсульта и инфаркта миокарда.

Больные, перенесшие инсульт, нуждаются в регулярных беседах или образовательных школах, например, «Жизнь после инсульта», в которых необходимо информировать пациентов и их родственников о важности регулярного (в большинстве случаев пожизненного) приема лекарственных средств с целью профилактики инсульта и модификации образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточная физическая активность, рациональное питание).

Пациентам, перенесшим кардиоэмболический инсульт, необходимо (при отсутствии противопоказаний) регулярно принимать антагонисты витамина К (варфарин) при регулярном лабораторном контроле или новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, диабигатран, ривароксабан). Прием аспирина, осуществляемый большинством пациентов, менее значительно снижает риск

повторного инсульта и не уменьшает риск геморрагических осложнений (в сравнении с варфарином и новыми пероральными антикоагулянтами).

Ведущее значение для прогрессирования когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, имеет достижение и сохранение нормального артериального давления. При развитии деменции использование противодементных средств способно не только улучшить когнитивные функции, но и замедлить прогрессирование когнитивных нарушений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВПФ – высшие психические функции

КТ – компьютерная томография

КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса

МАГ– магистральные артерии головы

МНО – международное нормализованное отношение

МоСА - монреальская шкала для оценки когнитивных расстройств

МРТ – магнитно–резонансная томография

ОСА – общая сонная артерия

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

САД – систолическое артериальное давление

САК– субарахноидальное кровоизлияние

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ПКН – постинсультные когнитивные нарушения

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale - Шкала инсульта
Национального института здоровья

Список литературы

1. Абраменко Ю.В., Яковлев Н.А. Когнитивные и эмоциональные расстройства у мужчин и женщин с дисциркуляторной энцефалопатией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. - № 2. – С. 70–74.
2. Амелин А.В., Илюхина А.Ю. Ноопепт в терапии умеренных когнитивных расстройств у пациентов, перенесших инсульт// Consilium medicum. Неврология и ревматология. - 2011. - № 1. - С. 69–71.
3. Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А., Котов С.В. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Москва, 2017.
4. Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией. // Лечение заболеваний нервной системы. – 2011. –Том 3. - №3(8). – С. 16-22.
5. Вахнина Н.В., Захаров В.В. Опыт применения ривастигмина (экселона) в лечении постинсультных когнитивных нарушений. Неврологический журнал. – 2009. - №14(4). – С.42-6
6. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу. - 2008. - № 22. - С. 16–21.
7. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции// Неврологический журнал. – 2008. - №13(4). - С. 45–47.
8. Верткин А.Л., Лукашов М.И., Наумов А.В. и др. Клинико-фармакологические аспекты нейропротективной терапии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения // Русский медицинский журнал. - 2007. - №15(2). – С.106–13.

9. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамулинова М.Н. и др. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед. // Русский медицинский журнал. - 2007. - №15 (4). – С. 1-5.
10. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Шустов А.Г., Смола Х., Фарафонова А.Ю. «Клинико-экономический анализ эффективности использования подгузников MoliCare® Premium extra soft (Моликар Премиум экстрасофт) для профилактики развития дерматита и пролежней у неподвижных больных с недержанием мочи». В сборнике «Пролежни. Экономика и профилактика» под ред. Воробьева П.А., Красновой Л.С. М., Ньюдиамед, 2012. – С. 34-99.
11. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизмы действия // Арматека. - 2009. - №6. - С. 28-31.
12. Воронцов М.М. Подтипы ишемического инсульта: острый период, факторы риска, течение, инвалидность и вторичная профилактика. // Дисс. К.м.н. – Москва. - 2011.
13. Григорьева В.Н., Нестерова В.Н. Когнитивная реабилитация больных с очаговыми поражениями головного мозга. Практическая медицина. – 2012. - № 2. – С. 70-74.
14. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению – Москва. – 2018.
15. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р., Ясаманова А.Н., Щукин И.А., Колесникова Т.И. Церебральный инсульт. - Справочник поликлинического врача. - 2015. - № 1. - С. 44-45.
16. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ануфриев В.А., Щукин И.А., Капельницкий П.В., Чубыкин В.И., Глухарева А.П., Ярославцев А.В., Макаров А.Н., Авдеев С.А. Прогностическое значение шкалы ком Глазго и лабораторных показателей у больных с тяжелым ишемическим инсультом. Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2011. - № 2. - С. 34-39.
17. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Доктор.Ру. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. - 2013. - № 5 (83). - С. 7-12.

18. Гусев Е.И., Чуканова Е.И. Клиническая эффективность и фармакоэкономика лечения пациентов с острым ишемическим инсультом препаратом церебролизин. Церебральный инсульт. - Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2011. - № 2. - С. 34-41.
19. Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых. Русский медицинский журнал. – 2009. - №17(11). – С. 721–725.
20. Деревянных Е.А., Бельская Г.Н., Кноль Е.В. и др. Опыт применения актовегина при лечении больных с когнитивными расстройствами в остром периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Приложение «Инсульт». - 2007. - № 20. – С. 55-57.
21. Дударова М.А. Динамика когнитивных нарушений у больных с ишемическим инсультом в каротидном бассейне. // Дисс. К.м.н. – Москва. – 2010.
22. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика) // Санкт – Петербург. – 2010.
23. Ермакова Н.Г. Психологическая коррекция нарушений высших психических функций больных с последствиями инсульта в нейрореабилитации (теоретико-методологические аспекты). Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2008. - №12. - Вып. 2 – С. 345-349.
24. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. - № 2. – С. 16-21.
25. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. - Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – С. 8-14.
26. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология и психиатрия. Эффективная фармакотерапия. – 2014. - №1. – С.36-43.
27. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс- информ, 2013. – С. 315.

28. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. Неврологический журнал. – 2008. - № 13(5). – С. 39-44.
29. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М., Гэотар-медиа, 2009. – С.221.
30. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика повторного ишемического инсульта. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2010. - №4. – с.4-9.
31. Камчатнов П.Р., Денисов Д.Б. Предупреждение когнитивных нарушений после перенесенного инсульта. Фарматека. – 2011. - № 5. – с. 46-50.
32. Киспаева Т.Т. Особенности формирования и прогрессирования некоторых когнитивных нарушений при церебральном инсульте и пути их коррекции. // Лечащий врач. – 2010. - №5. – с.14.
33. Климов Л.В. Когнитивные расстройства при полушарном инфаркте. // Дисс. К.м.н. – Москва. – 2005.
34. Кроткова О.А., Смирнова Н.Я., Каверина М.Ю. и др. Проблема осознания нарушения при направленной нейропсихологической коррекции дефектов памяти. Материалы I Международного конгресса “Нейрореабилитация-2009», 2-3 июня 2009 г. Москва, 2009.
35. Корягина Т.Д. Коррекция когнитивных нарушений с использованием компьютерных тренировочных программ у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. // Красноярск. – 2014.
36. Котов С.В., Турбина Л.Г., Бирюкова Е.В. и др. Реабилитационный потенциал постинсультных больных, обучающихся кинестетическому воображению движения - двигательный и когнитивный аспекты. Физиология человека. - 2017. - Т. 43. - № 5. - С. 52-62.
37. Котов С.В., Бирюкова Е.В., Турбина Л.Г., Кондур А.А., Зайцева Е.В. Исследование памяти, пространственного мышления и праксиса у

постинсультных больных, проходивших реабилитацию с применением «ИМК+ экзоскелет кисти». - Вестник восстановительной медицины. - 2017. - № 2 (78). - С. 101-106.

38. Кубряк О.В., Гроховский С.С., Исакова Е.В., Котов С.В. Биологическая обратная связь по опорной реакции: методология и терапевтические аспекты. Москва, 2015.

39. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: Медпресс-информ, 2009.

40. Левин О.С. Диагностика и лечение деменций в клинической практике. - М., Медпресс-информ, 2010, 256 с.

41. Левин О.С., Усольцева Н.И. Факторы риска и динамика когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Клиническая неврология. – 2007. - № 2. – С. 3-5.

42. Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. - Русский медицинский журнал. – 2009. - № 4. – С. 20-24.

43. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения // Трудный пациент. — 2007. — № 8. - С. 26-29.

44. Локшина А.Б. Дифференциальная диагностика постинсультных когнитивных нарушений. Эффективная фармакотерапия. Неврология. – 2015. - №4(39). – С. 25-27.

45. Максимова М. Ю., А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина. Стратегии анти тромботической терапии при ишемическом инсульте. - Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – том 9. - № 2. – С. 58-64.

46. Меркин А.Г., Комаров А.Н., Кажин В.А., Динов Е.Н., Белоскурская О.П., Косяева С.В., Симолина Д.А., Аронов П.В., Бычкова А.С., Кезина Л.П., Никифоров И.А.. Деменция и легкое когнитивное расстройство: дифференциальная оценка и терапия. Фарматека. – 2014. - № 19. - С. 13-17.

47. Михайлова Н.М., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б. и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. - № 7. – С. 69–76.
48. Незнамов Г.Г., Телешова Е.С. Результаты сравнительного изучения Ноопепта и пирацетама при лечении больных с легкими когнитивными нарушениями при органических заболеваниях головного мозга сосудистого и травматического генеза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - Т. 108. - № 3. - С. 33–42.
49. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта.// Русский медицинский журнал. – 2008. – Том 16. - №12. – с.1694-1699.
50. Парфенов В.А. Долгосрочная терапия цитиколином может привести к уменьшению выраженности постинсультных сосудистых когнитивных нарушений. – Нервные болезни. - 2013. - №3. – с.15-20.
51. Парфенов В.А. Лечение дегенеративной и сосудистой деменции: возможности применения мемантина. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2013. - №5(47)- С.11-15.
52. Парфенов В.А. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. - №3. – С.9-13.
53. Парфенов В.А., Беланина Г.Р., Вахнина Н.В. и др. Применение омарона у больных с умеренными постинсультными когнитивными нарушениями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2009. – № 6.
54. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства и их лечение у больных артериальной гипертензией. Русский медицинский журнал. 2007. - №15(2). – С. 117–121.
55. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. М., МИА, 2012.
56. Парфенов В.А., Чердак М.А., Вахнина Н.В., Вербицкая С.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. - Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012 - № 4(2S) – С. 17-22.

57. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Корягина Т.Д., Дядюк Т.В., Родиков М.В. Когнитивные нарушения после инсульта: происхождение, выявление, лечение. *Consilium medicum*. – 2014 - № 16(5). – С. 100-104.
58. Пизова Н.В. Амбулаторное ведение больных после тяжелого инсульта с деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2013. - № 4. – С. 79 – 85.
59. Преображенская И.С. Постинсультные когнитивные расстройства: причины, клинические проявления, лечение. *Фарматека*. – 2013. - № 9. – с. 36-40.
60. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства: клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврологический журнал* — 2007. — Т.12. –№5. –С.45–50.
61. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Корягина Т.Д. Возможности когнитивного тренинга с использованием специализированных компьютерных программ у постинсультных больных. - *Неврологический журнал*. – 2014 - №1. - 20-24.
62. Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. - *Атмосфера. Нервные болезни*. – 2009. - №3. – С. 8-12.
63. Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова, А.В. Фонякина. М.:МАИ-ПРИНТ. – 2012. – С. 466.
64. Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитиколином в остром периоде церебрального инсульта // *Врач*. — 2007. — № 12.
65. Сергеева С.П., Савин А.А., Шишкина Л.В., Виноградов Е.В. Головной мозг после ишемического инсульта: клинко-гистологическое исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. - 2017. - Т. 117. - № 3-2. - С. 66-70.
66. Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Савин А.А., Литвицкий П.Ф., Шишкина Л.В., Архипов В.В. Роль апоптотических факторов в повреждении нервной ткани

и восстановлении ее функционирования после ишемического инсульта Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2017. - Т. 14. - № 2. - С. 156-163.

67. Сергеева С.П., Савин А.А., Архипов В.В., Гультияев М.М., Бреславич И.Д., Литвицкий П.Ф. Прогнозирование исхода острого периода ишемического инсульта: роль маркеров апоптоза. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2017. - Т. 11. - № 1. - С. 21-27.

68. Сергеева С.П., Савин А.А., Литвицкий П.Ф. Роль системы FAS в патогенезе ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2016. - Т. 116. - № 3-2. - С. 3-8.

69. Сергеева С.П., Литвицкий П.Ф., Гультияев М.М., Савин А.А., Бреславич И.Д. К механизму fas-индуцированного апоптоза нейронов в патогенезе ишемического инсульта. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2013. - № 3. - С. 15-18.

70. Табеева Г. Р. Азимова Ю. Э. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте // Практическая медицина. – 2010. - С. 1-56.

71. Тул Д.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга. Руководство для врачей. Перевод с англ. под ред. Гусева Е.И., Гехт А.Б., Москва, Гэотар, 2007.

72. Усольцева Н.И., Левин О.С. Соотношение когнитивных и двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт //Современные подходы к нейрореабилитации. М.: 2007.

73. Успенская О.В., Чердак М.А. Сосудистая деменция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. - № 1. – С. 30-35.

74. Файзулина Е.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с ишемическим инсультом. // Дисс.к.м.н. – Иркутск. – 2009.

75. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Практические рекомендации. Под ред. Суслиной З.А. М.: Спецкнига, 2012.

76. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. Суслиной З.А. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2014. – С. 72.

77. Фонякин А. В., Гераскина Л.А. Ключевые направления консервативной терапии при ишемическом инсульте. - Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. - Том 5 . - №2. – С. 64-69.
78. Фонякин А. В. Тромбоцитарные антиагреганты в лечении и профилактике ишемического инсульта. - Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. - Том 5 . - №4. – С. 54-59.
79. Фрис Я.Е., Шелякина Л.А., Камчатнов П.Р., Зверева И.В., Гусев Е.И. Информированность о факторах риска сосудистых заболеваний головного мозга и симптомах инсульта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2009. - № 2. - С. 63-67.
80. Чердак М.А. Значение нейродегенеративных и сосудистых факторов в развитие постинсультных когнитивных расстройств. // Дисс. К.м.н. – Москва. – 2013.
81. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор //Неврологический журнал 2011. - Т. 16. - № 6. - С.37–44.
82. Шахпаронова Н.В. Постинсультные нарушения высших функций: феноменология, прогноз, реабилитация.// Дисс....д.м.н. – Москва. – 2011.
83. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Реабилитация больных, перенесших инсульт. Восстановление двигательных, речевых, когнитивных функций. Трудный пациент. - 2012. - № 11. – с. 21-25.
84. Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Нейропротективная терапия в реабилитации больных с постинсультными когнитивными нарушениями и в профилактике деменции при хронических сосудистых заболеваниях мозга. // Нервные болезни. – 2011. - №1. – с.23-26.
85. Шергешев В.И., Плясова Ю.В., Котов С.В., Исакова Е.В., Сташук Г.А. Оптимизация реабилитационного процесса у пациента в остром периоде на основе механотерапии и когнитивной стимуляции с использованием планшетных

технологий. - Альманах клинической медицины. - 2016. - Т. 44. - № 3. - С. 369-375.

86. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2011.
87. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010. – С. 264.
88. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения// Неврологический журнал. - 2010. - Т.15. - №2. - С. 52-58.
89. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема)// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - №2. - С.30-34.
90. Adie K, James M (2010) Does telephone follow-up improve blood pressure after minor stroke or TIA? Age Ageing 39: 598–563.
91. Allen K, Hazelett S, Jarjoura D, Hua K, Wright K, Weinhardt J, et al. (2009) A randomized trial testing the superiority of a postdischarge care management model for stroke survivors. J Stroke Cerebrovasc. 2013; 16:92–98.
92. Almeida OP, Garrido GJ, Lautenschlager NT, Hulse GK, Jamrozik K, Flicker L. Smoking is associated with reduced cortical regional gray matter density in brain regions associated with incipient Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2008; 16:92–98.
93. Alonso A, Bengtson LG, MacLehose RF, Lutsey PL, Chen LY, Lakshmi-narayan K. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. Stroke. 2014;45(8):2286–2291.
94. Alvarez-Sabin J., Ortega G., Jacas C. et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743) // Cerebrovasc. Dis. 2010; 29 (Suppl 2): 268.

95. Alvarez-Sabin J, Roman G.C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // *Stroke*. 2011; 42: S40-S43.
96. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40(4):1405–1409.
97. Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*. 2014; 45(5):1248–1257.
98. Andersen G, Vestergaard K, Riis J, Lauritzen L. Incidence of post-stroke depression during the first year in a large unselected stroke population determined using a valid standardized rating scale. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;90(3):190–195.
99. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014;371(22): 2141–2142.
100. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O’Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007; 166:367–378.
101. Antithrombotic Trialists’ (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860.
102. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(2):179–196.
103. Avecilla ST, Ferrell C, Chandler WL, Reyes M. Plasma-diluted thrombin time to measure dabigatran concentrations during dabigatran etexilate therapy. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):572–574.
104. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979–2984.

105. Bejot Y., Aboa-Eboule C., Durier Jerome. et al. Prevalence of early dementia after first-ever stroke: a 24-year population-based study // *Stroke*. 2011; 42: 607-612.
106. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012; 367: 817–825.
107. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012; 367:817-825.
108. Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM, de Cordoue A, Fratacci MD. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011; 377:2013-2022.
109. Brayne C., Ince P.G., Keage H.A. EClipSE Collaborative Members. Education, the brain and dementia: Neuroprotection or compensation? // *Brain*. 2010 Aug; 133: 2210.
110. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al; DEcIDE AVR (Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness–Aortic Valve Replacement) Research Team. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation*. 2013;127(16):1647–1655.
111. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11–23.
112. Brott TG. Carotid Revascularization and Medical Management for Asymptomatic Carotid Stenosis Trial (CREST-2). In: ClinicalTrials.gov [website on the Internet]. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2014 [updated May 27, 2015]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089217>. NLM identifier: NCT02089217. Accessed April 14, 2015.

113. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al; ESC Committee for Practice Guidelines-CPG; Document Reviewers. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385–1413.
114. Campbell S, Moffatt R, Stamford B (2008) Smoking and smoking cessation: the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism—A review. *Atherosclerosis* 20(2): 225–35.
115. Carod-Artal F, Ferreira Coral L, Trizotto D, Menezes Moreira C. Poststroke depression: prevalence and determinants in Brazilian stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(2):157–165.
116. Carod-Artal F. Are mood disorders a stroke risk factor? *Stroke*. 2007; 38(1):1–3.
117. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al; RESPECT Investigators. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1092–1100.
118. Cheng HL, 443. Lin CJ, Soong BW, Wang PN, Chang FC, Wu YT, Chou KH, Lin CP, Tu PC, Lee IH. Impairments in cognitive function and brain connectivity in severe asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2567-73
119. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–1151.
120. Cumming T.B., Marshall R.S., Lazar R.M. Stroke, cognitive deficits and rehabilitation still an incomplete picture/ *Int J Stroke*. 2013 Jan; 8(1):38-45.
121. Damush TM, Ofner PS, Yu Z, Plue L, Nicholas G, Williams LS (2011) Abstract TP415: Implementation of a secondary stroke prevention program *Transl Behav Med* 1(4): 561–572.
122. Demaerschalk B.M., Wingerchuk D.M. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment // *Neurologist*. 2007; Vol. 13: 37-41.

123. Deplanque D, Lavallee PC, Labreuche J, et al; Lacunar-BICHAT Investigators. Cerebral and extracerebral vasoreactivity in symptomatic lacunar stroke patients: a case-control study. *Int J Stroke*. 2013;8(6):413–421.
124. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al; Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2014; 383(9914):333–341.
125. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, Sacco RL, Mohr JP, Homma S; Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study Investigators. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation*. 2009; 119(17):2376–2382.
126. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan DM, Zinman B, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1307–1316.
127. Dixon A. Motivation and Confidence: what does it take to change behaviour? London, The Kings Fund. Accessed 06 December 2014.
128. Dong Y., Sharma V.K., Chan B.P. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurosci* 2010;299(1–2):15–8.
129. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South london stroke register 1995-2010. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):138-45
130. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDR criteria. *Lancet Neurol* 2007;6(8):734–46.

131. Eames S, Hoffmann T, Worrall L, Read S, Wong A (2013) Randomised controlled trial of an education and support package for stroke patients and their carers. *BMJ Open* 3: 2013. -80(3): 315-22.
132. Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(10):893–902.
133. Edwards J.D., Jacova C., Sepehry A.A., Pratt B., Benavente O.R. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke// *Neurology*. 2013; Jan; 15; 80(3):315-22.
134. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1206–1214.
135. Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2013; 369(7):676–677.
136. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc Dis*. – 2008; 25:457–507.
137. Faulkner J, Lambrick D, Woolley B, McGonigal G, Stoner L, Wong L (2013b) Effects of Early Exercise Engagement on Vascular Risk in Patients with Transient Ischemic Attack and Nondisabling Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22(8): 388– 396.
138. Faulkner J, Lambrick D, Woolley B, Stoner L, Wong L, McGonigal G (2013a) Health-enhancing physical activity programme (HEPAP) for transient ischaemic attack and non-disabling stroke: recruitment and compliance. *The N Z Med J* 125(1364): 68–76.
139. Favilla CG, Ingala E, Jara J, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2015;46(5):1210–1215.

140. Firbank M., Burton E.J., Barbur R. et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predicts cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging* 2007;28(11):1664–9.
141. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, Nedeltchev K, Gralla J, De Marchis GM, et al. What is a minor stroke? *Stroke*. 2010; 41: 661–666.
142. Fiske A, Wetherell J, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009; 5:363–389.
143. Flemming KD, Allison TG, Covalt JL, Herzig DE, Brown RD (2013) Utility of a post-hospitalization stroke prevention program managed by nurses. *Hosp Pract* 41(3): 70–9.
144. Fukuuchi Y, Tohgi H, Okudera T, Ikeda Y, Miyanaga Y, Uchiyama S, Hirano M, Shinohara Y, Matsumoto M, Yamaguchi T. A randomized, double-blind study comparing the safety and efficacy of clopidogrel versus ticlopidine in Japanese patients with noncardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25:40-49.
145. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011; 42: 227-276.
146. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 227–276.
147. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(1):227–276.

148. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al; CLOSURE I Investigators. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366(11):991–999.
149. Gabaldon L, Fuentes B, Frank-Garcia A, Diez-Tejedor E. Poststroke depression: importance of its detection and treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(1):181–188.
150. Gaete J, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(1):75–92.
151. Gallagher-Thompson D, Steffen A, Thompson L, Vandenbulcke M. *Handbook of Behavioral and Cognitive Therapies with Older Adults*. New York: Springer; 2008.
152. Garcia-Cobos R., Frank-Garcia A., Gutierrez-Fernandez M., Diez-Tejedor E. Citicoline use in cognitive decline: vascular and degenerative // *J. Neurol. Sci*. 2010; 299: 188-192.
153. Gillham S, Endacott R (2010) Impact of enhanced secondary prevention on health behaviour in patients following minor stroke and transient ischaemic attack: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 24: 822–830.
154. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–2104.
155. Goldfinger JZ, Kronish IM, Fei K, Graciani A, Rosenfeld P, Lorig K, et al. Peer education for secondary stroke prevention in inner-city minorities: Design and methods of the prevent recurrence of all inner-city strokes through education randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials*. -2012. - 33: 1065–1073.
156. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2011; 42(9): 2672-713.
157. Gottesman R.F., Hillis A.E. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke // *Lancet Neurol*. 2010; 9: 895-905.

158. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992.
159. Greenberg S.M. Memory, executive function, and dementia. In *Stroke recovery and rehabilitation* / Ed. by Stein J., Harvey R.L., Macko R.F., Winstein C.J., Zoro-witz R.D. — New York, USA: Demos Medical Publishing, 2009. — P. 213-220.
160. Guo JJ, Xu E, Lin QY, Zeng GL, Xie HF. Effect of cilostazol on cerebral arteries in secondary prevention of ischemic stroke. *Neurosci Bull*. 2009; 25:383-390.
161. Gusev E, Bogolepova A. Depressive disorders in stroke patients. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(7):639–643.
162. Gutierrez J, Koch S, Dong C, et al. Racial and ethnic disparities in stroke subtypes: a multiethnic sample of patients with stroke. *Neurol Sci*. 2014;35(4):877–582.
163. Hachinski V. World Stroke Day 2008 “Little Strokes, Big Trouble.” *Stroke*. 2008; 39: 2407–2408.
164. Hackett M, Anderson C, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Stroke*. 2009;40(7): 487– 488.
165. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, Mak KH, Bhatt DL, Fox KA, Topol EJ. Effect of clopidogrel plus asa vs. Asa early after tia and ischaemic stroke: A substudy of the CHARISMA trial. *Int J Stroke*. 2011; 6:3-9.
166. Healey A, Kneebone I, Carroll M, Anderson S. A preliminary investigation of the reliability and validity of the Brief Assessment Schedule Depression Cards and the Beck Depression Inventory-Fast Screen to screen for depression in older stroke survivors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;23(5):531–536.
167. Heiss WD, Zimmermann-Meinzingen S. PET imaging in the differential diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):268-73.
168. Hemmingsson T, v Essen J, Melin B, Allebeck P, Lundberg I. The association between cognitive ability measured at ages 18–20 and coronary heart disease in middle age among men: a prospective study using the Swedish 1969 conscription cohort. *Soc Sci Med*. 2007; 65:1410–1419.

169. Hoffman TC, Erueti C, Glasziou PP (2013) Poor description of non-pharmacological interventions: analysis of consecutive sample randomised controlled trials. *BMJ* 347: 3755.
170. Hofmeijer J, van der Worp HB, Kappelle LJ, Amelink GJ, Algra A, van Zandvoort MJ. Cognitive outcome of survivors of space-occupying hemispheric infarction. *Neurol.* 2013 Jan 10.
171. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–1589.
172. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(1):1–12.
173. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1859–1869.
174. Homma S, Thompson JL, Sanford AR, et al; WARCEF Investigators. Benefit of warfarin compared with aspirin in patients with heart failure in sinus rhythm: a subgroup analysis of WARCEF, a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2013;6(5):988–997.
175. Hornnes N, Larsen K, Boysen G (2011) Blood Pressure 1 Year after Stroke: The Need to Optimize Secondary Prevention. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 20(1): 16–23. Stroke Secondary Prevention: Systematic Review PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0120902 March 20, 2015 23 / 25
176. Horowitz C, Fei K, Tuhim S, Negron R, Kronish I (2013) A Peer-led Intervention Improves Stroke Survivors' Blood Pressure Control. [conference abstract] *Stroke* 44: AWP421.
177. Huang Y, Cheng Y, Wu J, Li Y, Xu E, Hong Z, Li Z, Zhang W, Ding M, Gao X, Fan D, Zeng J, Wong K, Lu C, Xiao J, Yao C. Cilostazol as an alternative to aspirin

after ischaemic stroke: A randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol.* 2008; 7:494-499.

178. Hurford R, Charidimou A, Fox Z, Cipolotti L, Werring DJ. Domain-specific trends in cognitive impairment after acute ischaemic stroke. *J Neurol.* 2013 Jan;260(1):237-41.

179. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Fagerland MW, Oksengård AR, Wyller TB, Engedal K, Fure B. Multifactorial vascular risk factor intervention to prevent cognitive impairment after stroke and TIA: a 12-month randomized controlled trial. *Int J Stroke.* 2012 Dec 4.

180. Ikeda A, Yamagishi K, Tanigawa T, et al. Cigarette smoking and risk of disabling dementia in a Japanese rural community: a nested casecontrol. *Intern Med.* 2008; 168:1165–1173.

181. International Carotid Stenting Study Investigators, Ederle J, Dobson J, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9719):985–997.

182. Jaillard A., Naegel B., Trabucco-Miguel S., Le Bas J.F., Hommel M. Hidden dysfunctioning in subacute stroke // *Stroke.* 2009; 40: 2473-2479.

183. Jellinger K.A. Morphologic diagnosis of «vascular dementia»: a critical update // *J. Neurol. Sci.* 2008; 270: 1-12.

184. Johnson G, Burvill P, Anderson C, Jamrozik K, Stewart-Wynne E, Chakera T. Screening instruments for depression and anxiety following stroke: experience in the Perth community stroke study. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;91(4):252–257.

185. Johnston S, Mendis S, Mathers C (2009) Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 8(4): 345–354.

186. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke.* 2013;8(6):479–483.

187. Jorge R.E., Acion L., Moser D., Adams H.P. Jr., Robinson R.G. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2010; 67(2): 187-196.
188. Joubert J, Reid C, Barton D, Ruth D, Jackson D, Sullivan JO, et al. (2009) Integrated care improves risk factor modification after stroke: initial results of the Integrated Care for the Reduction of Secondary Stroke Model. *Jnl Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 279–84.
189. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. // *Lancet Neurol*. —2007. — Vol.6, N9. — p.782 — 792.
190. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 961–969.
191. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619–625.
192. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 2160–2236.
193. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–2236.
194. Khedr Eman M., Hamed Sherifa A., El-Shereef Hala K. et al Neuropsychiatric Disease and Treatment // 2009; 5; 104-117.

195. Kirk H, Kersten P, Crawford P, Keens A, Ashburn A, Conway J (2013) The cardiac model of rehabilitation for reducing cardiovascular risk factors post transient ischaemic attack and stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* -2013; 28:207–213.
196. Kirsch W., McAuley G., Holshouser B. et al. Serial susceptibility-weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia // *J. Alzheimers. Dis.* 2009; 17: 599–609.
197. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Hassinen M, Helkala EL, Patja K, Nissinen A, Rauramaa R. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. *Neuroepidemiology.* 2007; 28:207–213.
198. Kono Y, Yamada S, Yamaguchi J, Hagiwara Y, Iritani N, Ishida S, et al. (2013) Secondary Prevention of New Vascular Events with Lifestyle Intervention in Patients with Noncardioembolic Mild Ischemic Stroke: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Cerebrovasc Dis* 36: 88–97.
199. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(1): 315–353.
200. Laidlaw K. Post-stroke depression and CBT with older people. In: Dolores G-T, Ann MS, Lary WT, editors. *Handbook of Behavioral and Cognitive Therapies with Older Adults.* New York: Springer; 2007:233–248.
201. Lavallée PC, Labreuche J, Faille D, et al; Lacunar-BICHAT Investigators. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(2):131–138.
202. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the

context of expectations from prospective epi-demiological studies. *BMJ*. 2009; 338:1665.

203. Lawrence M, Booth J, Mercer S, Crawford E (2013) A systematic review of the benefits of Mindfulness- Based Interventions following transient ischaemic attack and stroke. *Int J Stroke* 8: 465–474

204. Lawrence M, Kerr S, McVey C, Godwin J (2011) A systematic review of the effectiveness of secondary prevention lifestyle interventions designed to change lifestyle behaviour following stroke. *JBIC Library of Systematic Reviews* 9: 1782–1827.

205. Lawrence M, Kerr S, McVey C, Godwin J. The effectiveness of secondary prevention lifestyle interventions designed to change lifestyle behaviour following stroke: summary of a systematic review. *Int J Stroke*. - 2012. - 7: 243–247.

206. Lawrence M, Kinn S (2013) Needs, priorities, and desired rehabilitation outcomes of family members of young adults who have had a stroke: findings from a phenomenological study *Disabil Rehabil*. – 2013. - 35(7): 586–595.

207. Lawrence M, Pringle J, Kerr S, Booth J (2014) Stroke survivors' & family members' perspectives of participation in multimodal stroke secondary prevention interventions: qualitative review & meta-aggregation. *Cerebrovasc Dis* 37(suppl 1): Abstract e-Book 1–2.

208. Lee M, Wu YL, Saver JL, Lee HC, Lee JD, Chang KC, et al. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study. *Bmj Open*, 2014; 4.

209. Lee YH, Yeh SJ. Correlation of common carotid artery intima media thickness, intracranial arterial stenosis and post-stroke cognitive impairment. *Acta Neurol Taiwan*. 2007; 16:207–213.

210. Lennon O, Galvin R, Smith K, Doody C, Blake C (2013) Lifestyle interventions for secondary disease prevention in stroke and transient ischaemic attack: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 0(00): 1–7.

211. Leys D., Pasquier F. Post-stroke dementia // *VASCOG*, San Antonio, 2007; 21.

212. Linden T, Blomstrand C, Skoog I. Depressive disorders after 20 months in elderly stroke patients: a case-control study. *Stroke*. 2007;38(6):1860–1863.
213. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–272.
214. Lokk J., Delbari A. Management of depression in elderly stroke patients // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010; 6: 539-549.
215. Maasland L, Koudstaal PJ, Habbema JD, Dippel DW. Knowledge and understanding of disease process, risk factors and treatment modalities in patients with a recent TIA or minor ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* - 2007. - 23: 435–40.
216. MacKay-Lyons M, Thornton M, Ruggles T, Che M. Non-pharmacological interventions for preventing secondary vascular events after stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3,
217. Marszałł M, Czarnowski W. Smoking influence on the level of homocysteine and 5-methyltetrahydrofolic acid in active and non smokers. *Przegl Lek.* 2007; 64:685–688.
218. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007; 29:127–141.
219. McManus JA, Craig A, McAlpine C, Langhorne P, Ellis G (2009) Does behaviour modification affect post-stroke risk factor control? *Clin Rehab* 23: 99–105.
220. Meier B, Frank B, Wahl A, Diener HC. Secondary stroke prevention: patent foramen ovale, aortic plaque, and carotid stenosis. *Eur Heart J.* 2012;33(6):705–713, 713a, 713b.
221. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al; PC Trial Investigators. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368(12):1083–1091.

222. Michie S, Van Stralen MM, West R (2011) The behaviour change wheel: a new method for characterizing and designing behaviour change interventions. *Implement Sci* 16:42.
223. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):453–460.
224. Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL (2011) Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 45(5): 1489–1494.
225. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41(9):2108–2129.
226. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):329–322.
227. Nair R.D., Lincoln N.B. Cognitive rehabilitation for memory deficits following stroke // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007 Jul 18; (3): CD002293.
228. National Institute for Health and Clinical Excellence (2007) Behaviour change: the principles for effective interventions.
229. Negron R. (2014) Personal communication.
230. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology*. 2007; 69:1442–1450. 931–945.
231. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Elevated plasma homocysteine concentration in elderly patients with mental illness is mainly related to the presence of vascular disease and not the diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24:162–168.
232. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):1–132.

233. O'Brien J.T. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors // *VASCOG*, San Antonio, 2007; 31.

234. O'Donnell D, Xavier D, Lui L, Zhang H, Chin S, Rao-Melacini P, et al. (2010) Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study. *Lancet* 376: 112–123.

235. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112–123.

236. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127(4): 362– 425.

237. O'Carroll R, Whittaker J, Hamilton B, Johnston M, Sudlow C, Dennis M (2011) Predictors of adherence to secondary preventive medication in stroke patients. *Ann Behav Med* 41(3): 383–90.

238. Ortega G., Jacas C., Quintana M. et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* 2010; 29(Suppl 2): 268.

239. Ostlund U, Persson C (2014) Examining Family Responses to Family Systems Nursing Interventions: An Integrative Review. *J Fam Nurs* 20(3): 259–286.

240. Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(1):145–154.

241. Paradiso S, Vaidya J, Tranel D, Kosier T, Robinson R. Nondysphoric depression following stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008;20(1):52–61.

242. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin // *J.Neurol.Sci*, 2007. — V. 257. — P. 264-269.
243. Patel B, Lawrence AJ, Chung AW, Rich P, Mackinnon AD, Morris RG, Barrick TR, Markus HS. Source Cerebral microbleeds and cognition in patients with symptomatic small vessel disease. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):356-61.
244. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891.
245. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8(11):1006–18.
246. Peng B, Ni J, Anderson CS, Zhu Y, Wang Y, Pu C, et al. (2014) on behalf of the SMART Investigators. (2014) Implementation of a Structured Guideline–Based Program for the Secondary Prevention of Ischemic Stroke in China. *Stroke* 45: 515–519.
247. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–1100.
248. Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP; COSS Investigators. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA*. 2011;306(18):1983–1992.
249. Poynter B, Shuman M, Diaz-Granados N, Kapral M, Grace S, Stewart D. Sex differences in the prevalence of post-stroke depression: a systematic review. *Psychosomatics*. 2009;50(6):563–569.
250. Pullicino PM, Qian M, Sacco RL, et al. Recurrent stroke in the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):176–181.

251. Radman N, Staub F, Aboulafia-Brakha T, Berney A, Bogousslavsky J, Annoni JM. Poststroke fatigue following minor infarcts: a prospective study. *Neurology*. 2012 Oct 2;79(14):1422-7.
252. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373(9677):1765–1772.
253. Razay G., Vreugdenhil A., Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease // *Arch. Neurol*. 2007; 64(1): 93-96.
254. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123(4):417–424.
255. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
256. Ritter MA, Kochhäuser S, Duning T, et al. Occult atrial fibrillation in cryptogenic stroke: detection by 7-day electrocardiogram versus implantable cardiac monitors. *Stroke*. 2013;44(5):1449–1452.
257. Robinson R, Jorge R, Moser D, et al. Escitalopram and problemsolving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(20):2391–2400.
258. Röther J, Alberts MJ, Touzé E, Mas JL, Hill MD, Michel P, et al. Risk factor profile and management of cerebrovascular patients in the REACH Registry. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25: 366–374.
259. Sabia S, Marmot M, Dufouil C, Singh-Manoux A. Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study. *N Engl J Med*. 2008;359:1213-1217.
260. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlof B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste

M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1238-1251.

261. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064–2089.

262. Sachdev P.S., Chen X., Joscelyne A. et al. Hippocampal size and dementia in stroke patients: the Sydney stroke study. *J Neurol Sci* 2007;260(1–2):71–7.

263. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2478–2486.

264. Sanossian N, Ovbiagele B. Prevention and management of stroke in very elderly patients. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1031–1041.

265. Savva G.M., Stephan B.C. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke*. 2010; 41: 41–46.

266. Schneider J.A., Aggarwal N.T., Barnes L., Boyle P., Bennett D.A. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts // *J. Alzheimers. Dis*. 2009; 18: 691-701.

267. Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P, et al. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.

268. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008) Management of Patients with Stroke or TIA: Assessment, Investigation, Immediate management and Secondary Prevention. Clinical Guideline 108. Accessed 06 December 2014.

269. Serrano S, Domingo J, Rodriguez-Garcia E, Castro MD, del Ser T. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. *Stroke*. 2007;38:105–110.
270. Serrano S., Domingo J., Rodriguez-Garcia E. et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study // *Stroke*. 2007; 38(1): 105-110.
271. Sevush-Garcy J, Gutierrez J. An epidemiological perspective on race/ethnicity and stroke. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015;9:19.
272. Sharma M, Romas JA . Theoretical foundations of health education and health promotion. Sudbury, Jones and Bartlett Publishers. – 2008. - 306.
273. Sharpe M, Hawton K, House A, et al. Mood disorders in long-term survivors of stroke: associations with brain lesion location and volume. *Psychol Med*. 2009;20(04):815–828.
274. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:959-968.
275. Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, Hayashi K, Tohgi H, Fukuuchi Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Kobayashi S, Kondo K, Otomo E, Gotoh F. Sarpogrelate-aspirin comparative clinical study for efficacy and safety in secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*. 2008;39:1827-1833.
276. Siennicki-Lantz A, Reinprecht F, Wollmer P, Elmstahl S. Smoking-related changes in cerebral perfusion in a population of elderly men. *Neuroepidemiology*. 2008;30:84–92.
277. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3): 000250.

278. Sit J, Yip V, Ko S, Gun AP, Lee JS (2007) A quasi-experimental study on a community-based stroke prevention programme for clients with minor stroke. *J Clin Nurs* 16(2): 272–81.
279. Snaphaan L, de Leeuw FE. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke*. 2007;38:198–203.
280. Sofi F., Valecchi D., Bacci D., Abbate R., Gensini G.F., Casini A., Macchi C. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies // *J. Intern. Med.* 2011; 269: 107-117.
281. Sonnen J.A., Larson E.B., Crane P.K. et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging // *Ann. Neurol.* 2007; 62: 406-413.
282. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367(9):817–825.
283. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9891):507–515.
284. Stoquart-ElSankari S, Baledent O, Gondry-Jouet C, Makki M, Godefroy O, Meyer ME. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:1563–1572.
285. Strober LB, Arnett PA. Assessment of depression in three medically ill, elderly populations: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and stroke. *Clin Neuropsychol.* 2009;23(2):205–230.
286. Strong K, Mathers C, Bonita R (2007) Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 6(2): 182–187.
287. Sundar U., Adwani S. Post-stroke cognitive impairment after 3 months. *Ann Indian Acad Neurol* 2010;13(1):42–6.
288. Tamam B., Tasdemir N., Tamam Y. The prevalence of dementia 3 months after stroke and it's risk factors. *Turk Psikiatri Derq* 2008;19(1):46–56.

289. Tangney C.C., Kwasny M.J., Li H., Wilson R.S., Evans D.A., Morris M.C. Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93: 601-607.
290. Tharwani H, Yerramsetty P, Mannelli P, Patkar A, Masand P. Recent advances in poststroke depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(3): 225–231.
291. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke.* 2009;40(5):1557–1563.
292. Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, Horie Y, Yamaguchi T. The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: A randomized, double-blind, controlled trial. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31:601-613.
293. Van Nes M, Sawatzky J (2010) Improving cardiovascular health with motivational interviewing: A nurse practitioner perspective. *J Am Acad Nurse Pract* 22: 654–60.
294. Vernooij M.W., van der Lugt A., Ikram M.A. et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study // *Neurology.* 2008; 70: 1208-1214.
295. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369(1):11–19.
296. Wanyong Yang, Anding Xu, Feng Qi, Yan Huang, Ke Yu, Youjia Li, et al. A Pilot Trial of Clopidogrel of Loading Dosage to Treat non Cardioembolic Acute Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack in China. *Lancet Neurol.* 2013; 9: 489–497.
297. Watkins C, Auton M, Deans C, et al. Motivational interviewing early after acute stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke.* 2007;38(3):1004–1009.
298. Willey JZ, Moon YP, Kahn E, et al. Population attributable risks of hypertension and diabetes for cardiovascular disease and stroke in the northern Manhattan study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5): 001106.
299. Wolfe CDA, Redfern J, Rudd AG, Grieve AP, Heuschmann PU, McKevitt C (2010) Cluster Randomized Controlled Trial of a Patient and General Practitioner

Intervention to Improve the Management of Multiple Risk Factors After Stroke Stop Stroke. *Stroke* 41: 2470–2476.

300. Wong GK, Lam S, Ngai K, Wong A, Mok V, Poon WS Evaluation of cognitive impairment by the Montreal cognitive assessment in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: prevalence, risk factors and correlations with 3 month outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Nov;83(11):1112-7.

301. Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 489–497.

302. World Health Organisation (2011) Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Accessed 05 December 2014.

303. Xu A., Lin Y., Genq J.L. et al. The prevalence and risk factors for cognitive impairment following ischemic stroke. *Zhanghua Nei Za Zhi* 2008;12:981–4.

304. Yu KH, Cho SJ, Oh MS, Jung S, Lee JH, Shin JH, Koh IS, Cha JK, Park JM, Bae HJ, Kang Y, Lee BC Cognitive Impairment Evaluated With Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a Multicenter Prospective Stroke Cohort in Korea. *Stroke*. 2012 Dec 27.

305. Zinn S., Bosworth H.B., Hoenig H.M., Swartzwelder H.S. Executive function deficits in acute stroke // *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2007; 88: 173-80.