

На правах рукописи

ВЕРБИЦКАЯ СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2019

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Парфенов Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты:

Котов Сергей Викторович - доктор медицинских наук, профессор, ГБУ здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой ФУВ

Савин Алексей Алексеевич - доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней профессор кафедры

Фонякин Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией кардионеврологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Защита состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета Д 208.040.07
доктор медицинских наук, профессор

Дамулин Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Профилактика инсульта, развитие и прогрессирование когнитивных нарушений представляет одну из актуальных проблем современной неврологии [Гусев Е.И. с соавт, 2012, 2014].

Перенесенный инсульт – основной фактор развития когнитивных нарушений [Gorelick PB et al., 2011]. Частота когнитивных нарушений после инсульта существенно различается по данным разных исследований, что может быть связано как с разницей в возрасте и сочетанных заболеваниях у включенных в исследования пациентов, так и с применением разных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [Sun J-H et al. 2014, Delavaran H et al. 2017]. Постинсультные когнитивные нарушения бывают вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных либо других поражений, которые могут усилиться (декомпенсироваться) после развития инсульта [Яхно Н.Н. соавт. 2006, 2010, 2015; Sahathevan R et al., 2012].

Во многих многоцентровых плацебо контролируемых рандомизированных исследованиях показана эффективность антитромботической, антигипертензивной и гиполипидемической терапии в отношении профилактики повторного инсульта [Фонякин А.В. с соавт., 2012, 2014]. Менее изучена эффективность этих методов при их комбинации в реальной клинической практике, особенно в сочетании с модификацией образа жизни, отказом от вредных привычек.

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 [Котов С.В., 2016; Arba F et al., 2017]. 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.

Целью исследования было выяснение частоты, выраженности и динамики когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт, и совершенствование вторичной профилактики инсульта и когнитивных нарушений 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 и 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 и когнитивных нарушений у пациентов, перенесших инсульт, в амбулаторной практике.

Научная новизна исследования

Впервые проведено изучение частоты, выраженности и динамики 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 комбинированной терапии (нелекарственные методы, антигипертензивные, антитромботические и гиполипидемические средства) 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 диспансерного наблюдения больных с целью профилактики инсульта и когнитивных нарушений.

Результаты проведенного исследования выявили высокую частоту 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 существенное влияние на инвалидность больных, оцениваемую по индексу Бартел.

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 противодementных средств. При длительном диспансерном наблюдении у многих больных удается добиться нормализации артериального давления и регулярного приема анти тромботических 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.

Результаты исследования показали, что 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 и 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.

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.

Внедрение результатов в практику

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 московский

государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова и сертификационных циклах региональных школ.

Лечение постинсультных когнитивных нарушений, включающее образовательную программу, оптимизацию фармакотерапии, поведенческую терапию и лечебную гимнастику, успешно применяется в практической деятельности Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.

Апробация работы

Апробация диссертации проведена 28 июня 2018 года Протокол № 14 на заседании кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова по теме «Возрастные особенности неврологических заболеваний» (№ гос. регистрации 01970007146).

Основные положения работы были представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции, г. Ярославль, 2006г.; XII 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 опубликовано 32 научных работ, из них 26 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 238 страницах, состоит из введения, 8 глав, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками, содержит 58 таблиц, списка литературы, включающего 305 источников, в том числе 89 отечественных и 216 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

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). 326 (93%) больных перенесли ишемический инсульт, 24 (7%) больных - геморрагический. 66 (19%) больных перенесли два и более инсульта. Среди них были 171 (49%) мужчины (средний возраст 60 лет) и 179 (51%) женщин (средний возраст 64 года). Диагноз и характер инсульта у всех больных был подтвержден результатами компьютерной или магнитно – резонансной томографии головы.

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

Продолжение таблицы 1

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 внутренней сонной артерии	32	9,14
Гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии	11	3
Закупорка внутренней сонной артерии	3	0,85
Функциональное состояние по шкале Бартел 90-100%	122	35
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

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. Когнитивные расстройства составляли одну из важных причин инвалидности, потому что у наблюдаемых пациентов не отмечалось выраженных речевых и двигательных расстройств.

Методы исследования

С 2005 по 2013 г. с целью профилактики повторного инсульта в поликлинике № 151 Москвы под наблюдением находились 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст – $65 \pm 17,7$ года), перенесших инсульт. У 93% больных был ишемический, у 7% – геморрагический инсульт, с момента развития заболевания прошло от 3 мес до 7 лет (в среднем – 4 года и 5 мес). Диагноз и характер инсульта у всех пациентов был подтвержден результатами рентгеновской КТ или МРТ головного мозга. Пациенты исходно имели относительно небольшую степень неврологического дефицита (1–3 балла по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США – National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и степени инвалидности (60–100 баллов по индексу Бартел).

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), по шкалам Бартел, Рэнкина.

У 50 больных для оптимизация антигипертензивной терапии оценивалась динамика АД при помощи суточного мониторирования 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. et al. (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 мониторирования 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 3-6 месяцев), 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 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 краткой шкале оценки психического статуса, 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. Наличие депрессии определяли по шкалам Бека и Гамильтона.

Повторные исследования через 1 год проведены у 337 пациентов, через 3 года – у 305, через 5 лет – у 275. Также проводились учет, оценка и анализ новых сосудистых событий (инсульт, инфаркт, острая сосудистая смерть) и побочных эффектов лечения.

Статистический анализ

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. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS v.19.

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

При сравнении различий показателей в динамике для количественных признаков применяли критерий Стьюдента для связанных выборок, для качественных признаков – критерий Мак-Немара.

Риск развития когнитивных расстройств после инсульта под влиянием независимых факторных переменных оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса методом пошагового включения предикторных переменных. 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 полученной модели проводили при помощи критерия χ^2 .

Для изучения длительности выживания пациентов после перенесенного инсульта применяли метод анализа дожития Каплана–Мейера, для оценки статистической значимости различий выживаемости при разбивке исследуемой группы по категориальным признакам – логранговый критерий Мантела–Кокса и критерий Бреслау.

Результаты исследования и их обсуждение

За время наблюдения развилось 89 повторных инсультов (75 ишемических, 5 геморрагических и 9 неустановленного характера), 45 (12,8%) больных умерли от повторного инсульта. Всего умер 61 (17,4%) из 350 пациентов.

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%).

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.

За весь период наблюдения основные сосудистые события (повторный инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть) развились почти у половины (153 из 350, 44,7%) пациентов. Они различались у пациентов, перенесших ишемический и геморрагический инсульт (табл. 2).

Таблица 2 - Основные сосудистые события у 350 больных, перенесших ишемический 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 2

Повторный инсульт	фатальный	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

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. В группе пациентов, которые не имели повторных сосудистых событий, большинство (95%) перенесли только один инсульт, что отражает важную роль повторных инсультов в развитии основных сосудистых событий. Повторный ишемический инсульт развился у 16% больных после первого инсульта и значительно чаще у 38% больных после повторного инсульта. Гемодинамически значимый стеноз сонной артерии достоверно чаще (26%) встречался у пациентов, которые имели сосудистые события, чем у пациентов с его отсутствием (3%). Следует отметить, что его наличие стеноза сонных артерий 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, достоверно чаще страдали сахарным диабетом, чем пациенты без сосудистых событий за весь период наблюдения

В группе 326 больных, перенесших ишемический инсульт, за период наблюдения повторный ишемический инсульт развился у каждого четвертого пациента (25%), инфаркт миокарда почти у каждого десятого пациента (8,6%), геморрагический инсульт у 1,4% пациентов, что отражает преобладание сосудистых ишемических. 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. Средний возраст пациентов, перенесших сосудистые события, был на 6,5 лет больше среднего возраста пациентов, которые не переносили повторного инсульта. Гемодинамически значимый стеноз сонной артерии достоверно чаще (28%) встречался у пациентов, которые имели сосудистые события, чем у пациентов с его отсутствием (3,4%). Хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия) было 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. Напротив, у 2 пациентов, отказавшихся от хирургического лечения, развились повторные инсульты, хотя в значительной степени это было обусловлено тем, что эти пациенты не проводили и рекомендованную им лекарственную терапию. Развитие геморрагического инсульта у больных, перенесших ишемический инсульт, могло быть связано с нерегулярностью приема антигипертензивных средств и отсутствием достижения нормального АД; во всех наблюдаемых нами случаях

геморрагического инсульта у пациентов не отмечалось стойкой нормализации АД.

В группе 24 больных, перенесших геморрагический инсульт, за период наблюдения, повторный инсульт развился почти у каждого третьего пациента (33%), при этом в большинстве случаев носил геморрагический характер, однако у части больных развился ишемический инсульт (8,3%), что связано с наличием нескольких факторов риска его развития (атеросклероз церебральных артерий, артериальная гипертензия, сахарный диабет) в этой группе пациентов.

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 (рис. 1).

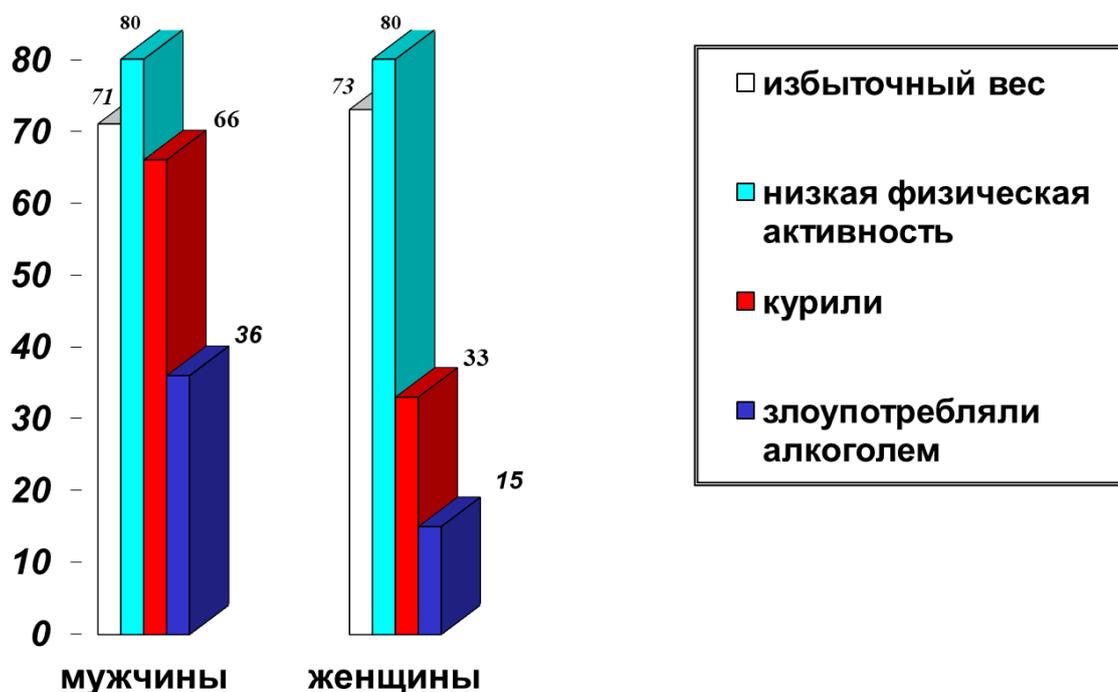


Рисунок 1. Факторы риска повторного инсульта.

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 злоупотребления алкоголем почти половина (47%) пациентов. Полученные данные наглядно демонстрируют, что относительно небольшая часть больных, перенесших инсульт, меняют свой образ жизни, отказываются от курения и злоупотребления алкоголем, увеличивают свою физическую активность.

До начала диспансерного наблюдения только небольшая часть (20%) пациентов регулярно принимали антигипертензивные препараты под контролем АД. Большинство пациентов, перенесших ишемический инсульт, не принимали ни антитромботические средства, ни статины. Многие больные, перенесшие инсульт, не проводили профилактику повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, потому что недостаточно информированы об эффективных средствах лечения; они считали, что длительный прием лекарственных средств крайне опасен для здоровья и не дает существенного эффекта. В результате диспансерного 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 ишемическим инсультом) 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 вызвали у них существенных проблем.

В группе пациентов, которые отказались от регулярного приема лекарственных средств, ни один не изменил свой образ жизни и не отказался от вредных привычек. 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%). Большинство пациентов, которые изменили свой образ, отказались от вредных привычек, стали принимать рекомендованное им лечение с целью вторичной профилактики ишемического 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%), что согласуется с данными других авторов о важной роли нормализации АД в профилактике инсульта [Фонякин А.В., 2012, 2017; Воронцов М.М., 2011; Чердак М.А. 2013]. Полученные данные отражают важность достижения нормального АД у больных, перенесших инсульт; нормализация АД после перенесенного инсульта расценивается как ведущее направление профилактики не только повторного ишемического или геморрагического инсульта, но и прогрессирования КН, развития деменции [Sun JH et al., 2014; Gorelick RB, 2014].

В наблюдаемой нами группе пациентов, перенесших ишемический инсульт, исходно 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 (рис. 2), что подтверждает тот факт, что применение статинов в большей степени снижает частоту кардиальных, чем повторных церебральных событий [Amarencо P et al.,2009; 2014].



Рисунок 2 - Повторные события в течение 5 лет в зависимости от приема статинов у больных, перенесших ишемический инсульт.

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 (рис. 3). Повторный инсульт развился более чем у половины (58%) пациентов,

отказавшихся от регулярного лечения, и только у каждого пятого пациента (22%), проводившего регулярное лечение. 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. 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.

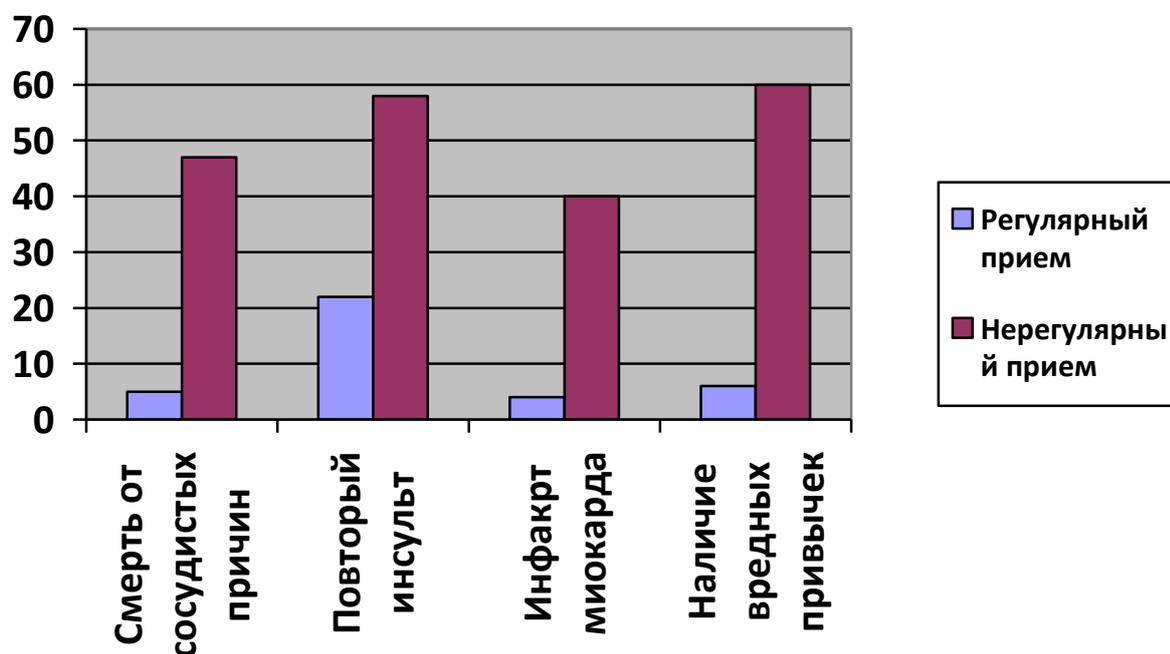


Рисунок 3 - Сосудистые события у пациентов с регулярным и нерегулярным лечением.

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 сердечно-сосудистых 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%).

Оценка когнитивных функций представляет одно из важных направлений ведения больных, перенесших инсульт, потому что их развитие и прогрессирование часто служит причиной инвалидности [Gorelick PB et al., 2011]. 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.

При первом обследовании у 59 (17%) пациентов не выявлено когнитивных нарушений, у 218 (62%) установлены умеренные когнитивные нарушения, у 73 (21%) – выраженные когнитивные нарушения, соответствующие деменции легкой или умеренной степени выраженности. Депрессивные симптомы отсутствовали у 70 (20%) пациентов, легкая депрессия (субдепрессия) отмечалась у 46 (13%), умеренная – у 35 (10%) и выраженная – у 199 (57%). Ведущее значение для развития когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, имели увеличение возраста, наличие ≥ 2 инсультов и артериальной гипертензии (табл. 3). Инвалидность по индексу Бартел была более выражена при наличии когнитивных нарушений. Не обнаружено

существенного влияния на развитие когнитивных нарушений пола пациентов, степени неврологических нарушений, а также характера инсульта (ишемический и геморрагический) и подтипа ишемического инсульта.

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 [Arba F. et al., 2017]. Повторный инсульт представлял один из ведущих факторов развития когнитивных нарушений; в наблюдаемой нами группе не было ни одного пациента, перенесшего 2 и более инсультов и имеющих нормальные когнитивные функции. Результаты проведенного исследования подтверждают имеющуюся точку зрения о том, что артериальная гипертензия – ведущий фактор риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений [Gorelick PB, 2014]. Важно отметить, что у пациентов без артериальной гипертензии исходно отмечались нормальные когнитивные функции, более выраженная степень артериальной гипертензии ассоциировалась с большей выраженностью когнитивных нарушений.

Таблица 3 - Клиническая характеристика пациентов с отсутствием и различной степенью когнитивных нарушений

Показатель	Отсутствие КН, n=59 (17%)	УКН, n=218 (62%)	Выраженные КН, n=73 (21%)
Возраст, годы (M±m)	48,28±2,7	65,45±1,9*	74,2±1,1***
Женщины (n=179)	28 (15,6)	115(64,2)	36 (20,1)
Мужчины (n=171)	31 (18,1)	103(60,2)	37 (21,6)
1 инсульт (n=284)	59 (20,8)	183(64,4)	42 (14,8)
≥2 инсульта (n=66)	0 (0)	35(53,3)*	31(46,7)*
Индекс Бартел (M±m)	82,12±0,9	77,5±1,1*	75,48±1,21*
Тяжесть неврологического дефицита (M±m)	1,78±0,27	2,17±0,19	2,27±0,21

Примечание. **p<0,01 в сравнении с группой без КН; ***p<0,01 в сравнении с группой с УКН. В скобках – процент больных (здесь и в табл. 3, 5, 7).

В наблюдаемой группе пациентов когнитивные расстройства составляли одну из важных причин инвалидности, потому что у пациентов не отмечалось выраженных речевых и двигательных расстройств. Выявлено существенное влияние наличия выраженных когнитивных расстройств на качество жизни пациентов, оцениваемых по опроснику качества жизни (табл. 4). Выраженное снижение качества жизни отмечалось только у небольшой части (3,4%) пациентов, которые не имели КН и у большинства (91,6%) пациентов с деменцией.

Таблица 4 - Влияние когнитивных нарушений на качество жизни пациентов, перенесших ишемический инсульт

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

Достоверное различие * ($p \leq 0,05$), ** ($p \leq 0,01$) в сравнении с группой без когнитивных нарушений

За период наблюдения отмечено постепенное прогрессирование когнитивных нарушений и увеличение пациентов с выраженной степенью когнитивных нарушений, достигающих степени деменции (рис. 4,5).

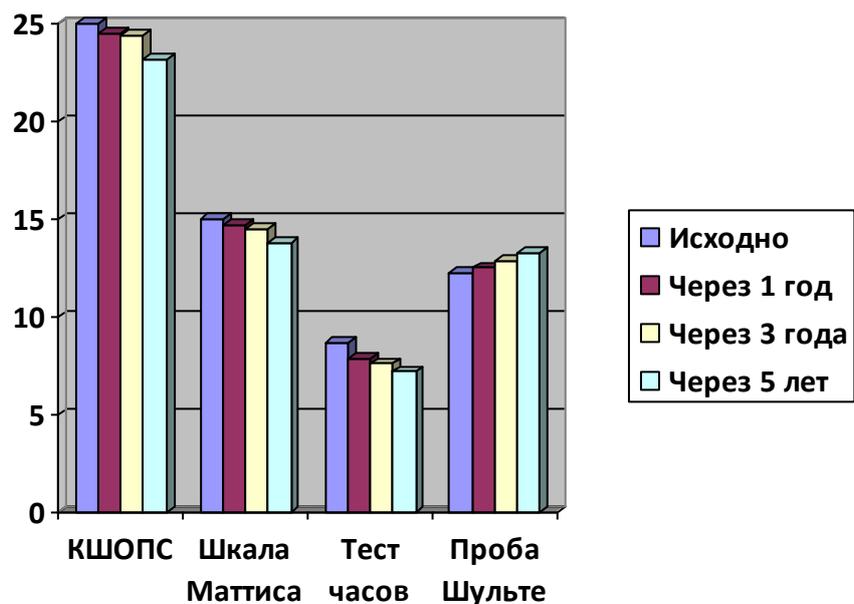


Рисунок 4 - Ухудшение показателей когнитивных функций по данным нейропсихологического обследования (КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса, Шкала деменции Маттиса и Тест часов (баллы), Проба Шульте (время)) в течение 5 лет наблюдения.

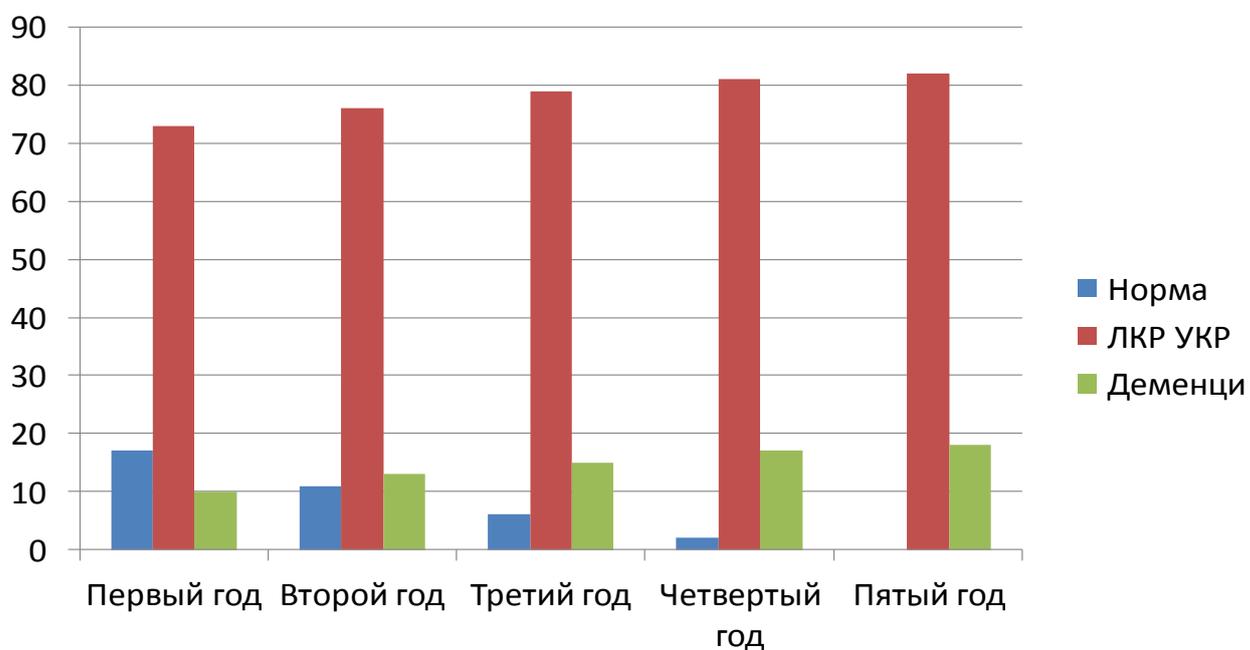


Рисунок 5 - Увеличение частоты умеренных и выраженных когнитивных нарушений в течение 5 лет наблюдения.

В регрессионной модели Кокса с включением показателей статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на развитие КН после ишемического инсульта, были определены степень инвалидности по индексу Бартел ($p=0,049$), достижение оптимального АД ($p=0,015$), наличие в анамнезе артериальной гипертензии ($p=0,002$), наличие и степень депрессии ($p=0,0001$). Когнитивные функции были существенно лучше у пациентов, достигших нормального АД, чем у пациентов с артериальной гипертензией. Наличие когнитивных расстройств, а также деменции представляло независимый фактор риска развития повторного инсульта (рис. 6,7).

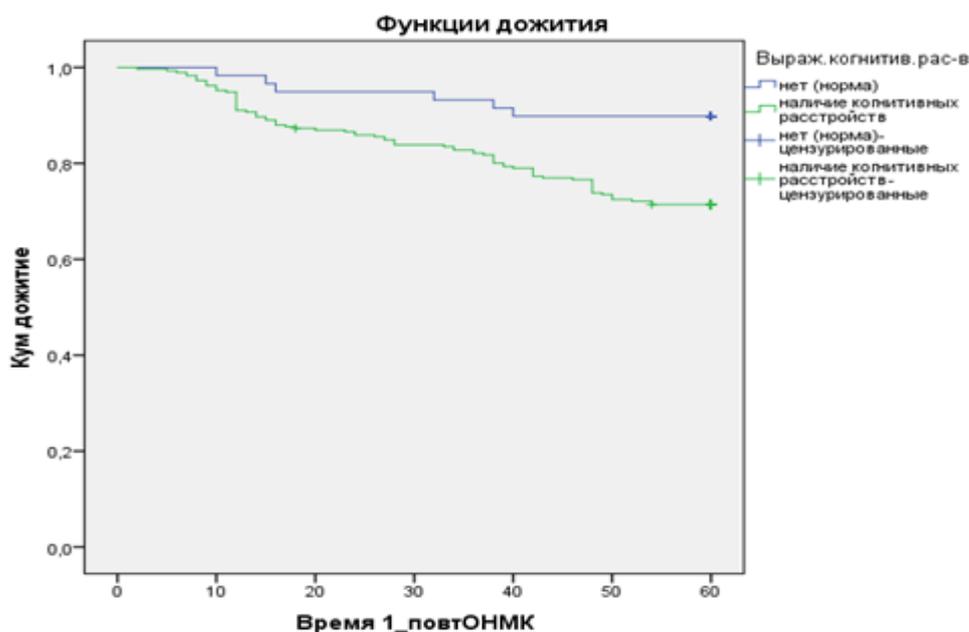


Рисунок 6 - Кривая Каплана–Мейера оценки функции дожития пациентов с наличием и отсутствием КН до повторного инсульта.

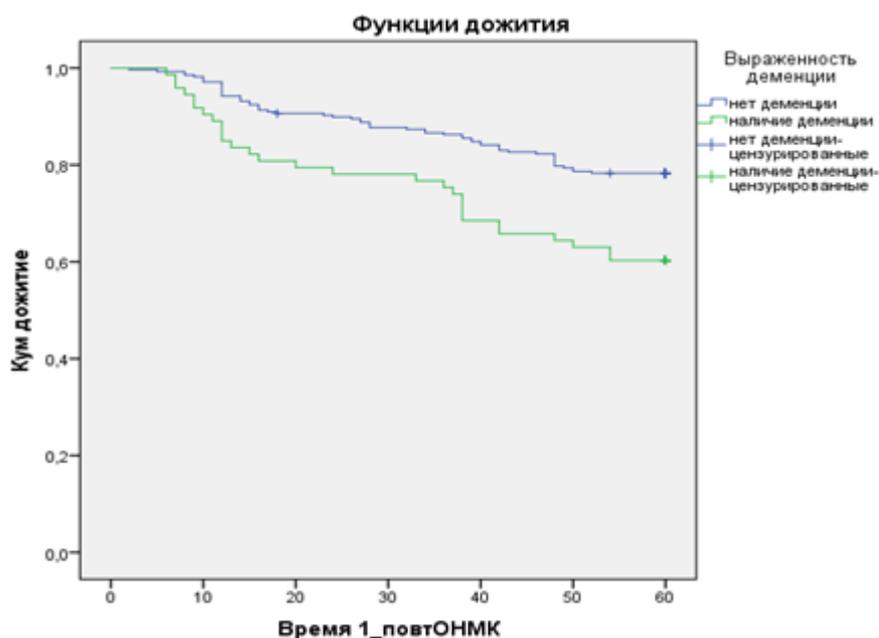


Рисунок 7 - Кривая Каплана–Мейера оценки функции дожития пациентов с деменцией и без деменции до повторного инсульта.

Кривая Каплана–Мейера показывает, что вероятность дожития до повторного инсульта в течение всего срока наблюдения у всех пациентов составляет почти 74,6%, при отсутствии когнитивных нарушений – 89,8%, при наличии когнитивных нарушений она достоверно меньше – 71,5% ($p < 0,001$), при отсутствии деменции – 78,3%, при наличии деменции этот показатель также достоверно меньше – 60,3% ($p < 0,001$).

В отличие от когнитивных нарушений наличие депрессии достоверно не влияло на время развития повторного инсульта ($p > 0,05$). Средняя длительность выживания у больных инсультом при отсутствии деменции достигала $53,3 \pm 0,91$ мес, при наличии деменции – $53,0 \pm 1,83$ мес ($p > 0,05$).

В наблюдаемой нами группе пациентов, имеющих небольшую степень неврологического дефицита, наличие когнитивных нарушений служило одной из причин инвалидности, оцененной по индексу Бартел. Как уже отмечалось, факторами, влияющими на развитие когнитивных нарушений у больных после инсульта, были увеличение возраста, наличие артериальной гипертензии, повторные инсульты в анамнезе, что согласуется

с данными других авторов [Douiri et al., 2014; Jokinen H et al., 2015; Arba F, et al., 2017]. В нашем исследовании не обнаружено достоверного влияния на когнитивные нарушения сахарного диабета, что, вероятно, обусловлено относительно небольшой (350 пациентов) группой наблюдения.

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 ($p \leq 0,01$). Тревожные расстройства чаще встречались у пациентов с повторным инсультом, что подтверждает роль перенесенного инсульта как фактора развития тревожности. Преобладание тревожных расстройств у пациентов, имеющих более значительный неврологический дефицит и инвалидность, вероятно связано с негативным влиянием имеющейся инвалидизации на эмоциональное состояние пациентов.

Результаты проведенного исследования показали, что депрессивные расстройства преобладают 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 – $63 \pm 2,0$ лет и её отсутствием - $71,5 \pm 2,4$ лет ($p \leq 0,01$). В определенной степени это могло 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.

Снижение когнитивных функций было максимальным у больных, перенесших повторный инсульт, но оно отмечалось и у пациентов, у которых не было повторного инсульта за весь период наблюдения. Полученные данные согласуются с результатами ряда других исследований, в которых также наблюдалось ухудшение когнитивных функций у пациентов после инсульта; у больных, у которых с момента развития инсульта прошло от 3

мес до 20 лет, показана высокая частота развития деменции – от 6 до 32% [Gorelick PB et al., 2011; Gutiérrez Pérez C et al., 2014; Mohd Zulkifly MF et al., 2016]. Особенность нашего исследования заключается в том, что пациенты имели минимальные речевые и двигательные нарушения, их инвалидизация во многом была обусловлена когнитивными нарушениями, при этом прогрессирование когнитивных нарушений со временем могло иметь большое значение для нарастания степени инвалидности и ухудшения качества жизни.

У наблюдаемых пациентов нормализация АД ассоциировалась с замедлением прогрессирования когнитивных нарушений. Через 5 лет у пациентов, достигших нормального АД, показатель когнитивных функций по КШОПС был на 5,5 балла выше, чем у пациентов с артериальной гипертензией 2-й степени. Полученные данные согласуются с результатами метаанализа, показавшего, что у больных, перенесших инсульт, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития когнитивных нарушений и тенденцией к снижению случаев деменции [Levi Marpillat N et al., 2013]. Достижение нормального АД у пациентов с артериальной гипертензией, цереброваскулярным заболеванием рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений [Gorelick PB, 2014]. В нашем исследовании у многих пациентов можно было предположить наличие сочетанной болезни Альцгеймера, при которой также возможен небольшой эффект от нормализации АД [Ihle-Hansen H et al., 2014]. В настоящее время артериальная гипертензия рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к болезни Альцгеймера [Solomon A et al., 2014].

При ведении пациентов с постинсультной деменцией используется назначение противодементных средств – ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина [Gorelick PB et al., 2011]. В

наблюдаемой нами группе пациентов с сосудистой деменцией применение акатинола мемантина сопровождалось улучшением как когнитивных функций, так и качества жизни пациентов (табл. 5). У всех пациентов, принимающих акатинола мемантин, отмечено улучшение когнитивных функций при отсутствии инсультов и поддержании нормального артериального давления на фоне антигипертензивной терапии.

Таблица 4 - 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 (баллы)	Исходно	Через 3 месяца лечения	Через 6 месяцев лечения
Краткая шкала оценки психического статуса	19,9±2,75	24,3±3,11*	24,95±3,31*
Шкала деменции Маттиса	10,1±3,1	12,3±2,7*	14,1±1,9*
Шкала общего клинического впечатления о деменции	7,2±1,24	7,4±1,43	7,8±1,51*
Самочувствие по визуальной аналоговой шкале	50±7,3	57±5,7	71,5±5,3*

Наблюдаемое снижение когнитивных функций не было обусловлено прогрессированием депрессии и тревожных расстройств у больных, перенесших инсульт. Если в начале наблюдения депрессивные расстройства отмечались у половины пациентов, то через 3 года они наблюдались менее чем у трети (29%) пациентов. 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. Результаты проведенного исследования показывают, что 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.

Таким образом, 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 развития как инсульта, так и 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 противодементных средств способствует улучшению когнитивных функций и препятствует их прогрессированию при отсутствии инсультов и поддержании нормального артериального давления на фоне антигипертензивной терапии.

Практические рекомендации

1. 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.

2. Необходимо учитывать, что основными причинами смертности у больных, перенесших инсульт, при длительном (пятилетнем)

наблюдении, являются повторный ишемический инсульт и инфаркт миокарда.

3. Целесообразно организовывать в условиях поликлиники кабинета, специализирующегося на первичной и вторичной профилактике инсульта.

4. Необходимо отметить, высокую частоту 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. Необходимо учитывать, что когнитивные нарушения оказывают не менее существенное влияние на инвалидность больных, оцениваемую по индексу Бартел, чем выраженность очагового неврологического дефицита.

5. При длительном диспансерном наблюдении у многих больных удается добиться нормализации артериального давления и регулярного приема антитромботических средств. Однако, значительная часть больных не достигает нормального артериального давления вследствие нерегулярного приема антигипертензивных средств, что требует более активного участия неврологов в контроле артериального давления в амбулаторной практике.

6. Следует учитывать, что 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. Также, следует учитывать высокую эффективность комбинации хирургического и последующего консервативного лечения (антитромбоцитарные средства, статины) у пациентов с гемодинамически значимым стенозом сонной артерии. Широкое внедрение в повседневную клиническую практику научно

доказанных методов профилактики способно привести к существенному снижению заболеваемости повторным инсультом и смертности от него в нашей стране.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. К.Н.Борисов, **С.В. Гурак (С.В.Вербицкая)** Вопросы организации амбулаторной помощи больным, перенесшим инсульт. // **Клиническая геронтология.** – 2006. - № 11. – том 12 –С. 31-34.

2. **С.В. Гурак (Вербицкая),** К.Н.Борисов. Эмоциональные расстройства в восстановительном периоде инсульта. Вторичная профилактика инсульта в условиях поликлиники // В кн. «Конференция в Ярославле». - Ярославль. – 2006. – С. 44-49.

3. **Вербицкая С.В.,** Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции// **Неврологический журнал.** – 2008. - №4. – том 13. - С. 45–47.

4. **Вербицкая С.В.** Когнитивные расстройства у больных, перенесших инсульт. // **Клиническая геронтология.** – 2008. - № 8. – том 14. –С. 22-25.

5. **Вербицкая С.В.,** Парфенов В.А. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях// **Неврологический журнал.** – 2011. - № 1. – С. 17-21.

6. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Международные рекомендации по вторичной профилактике ишемического инсульта и их реализация в клинической практике. - **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.** – 2011. - № 1. - С. 16-21.

7. **Вербицкая С.В.,** Парфенов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт, в поликлинике // **Медико-социальная экспертиза и реабилитация.** – 2011. - № 4. – С. 3-6.

8. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Профилактика инсульта при атеросклеротическом стенозе сонной артерии. - **Клиническая геронтология.** – 2011. - № 7-8. - С. 3-9.

9. **Вербицкая С.В.**, Парфенов В.А. Реалии профилактики повторного инсульта в амбулаторных условиях. - **Клиническая геронтология.** – 2011. - № 7-8. - С. 10-14.

10. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Повторный инсульт реально предупредить в условиях поликлиники// Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии» Украина, Судак, 2011, С. 132-136

11. **Вербицкая С.В.**, Парфенов В.А., Частота и прогрессирование когнитивных расстройств у перенесших инсульт больных Когнитивные и другие нервно-психические расстройства. Сборник тезисов российско-французской научно-практической конференции. М., 2011, С. 19

12. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Новые возможности профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. - **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2012. – Том 4. - № 1. – С. 36-43.

13. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.**, Старчина Ю. А. Вторичная профилактика ишемического инсульта на основе антигипертензивной терапии. - **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2012. – Том 4. - № 1. – С. 96-101.

14. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Факторы риска и патогенетические подтипы ишемического инсульта. - **Атеротромбоз.**- 2012. - №1(12). - С. 16-25

15. 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. – Том 4. - №2S. – С. 17- 22.

16. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Перспективы и реалии предупреждения повторного ишемического инсульта. - **Медицинский совет.** – 2012. - № 4. - С. 86-90.

17. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Ведение больного, перенесшего ишемический инсульт. - **Клиническая геронтология.** – 2012. - № 11-12. - С.3-10.

18. **Вербицкая С.В.,** Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные расстройства. X Всероссийский съезд неврологов, тезисы докладов, Нижний Новгород. 2012. Глава когнитивные нарушения № 13. – С. 127-128.

19. **Вербицкая С.В.,** Парфенов В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта в амбулаторной практике. X Всероссийский съезд неврологов, тезисы докладов, Нижний Новгород. 2012. Глава Сосудистая патология № 61. – С.213-214.

20. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Профилактика инсульта на основе снижения артериального давления и исследование POWER. - **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.** – 2013. - № 1. - С. 64-69.

21. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Ведение больного, перенесшего инсульт. – **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.** - 2013. - №2(спецвыпуск). – С. 23-27.

22. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Лечение и профилактика кардиоэмболического инсульта при фибрилляции предсердий. - **Медицинский совет.** – 2013. - № 12. - С. 6-12.

23. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследование ARISTOTLE, AVERROES). - **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.** - 2014. –№2S. - Том 6. - «Инсульт». - С. 7-14.
24. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика. // **Неврологический журнал.** – 2014. - № 2. – Том 19 – С. 4-10.
25. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий. - **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.** - 2014. - № 3. - С. 55-60.
26. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, результаты исследования Rocket AF. - **Медицинский совет.** – 2014. - № 5. - С. 6-11.
27. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Вторичная профилактика ишемического инсульта. Рекомендации Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта 2014 года. - **Медицинский совет.** – 2014. - № 10. - С. 19-26.
28. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Антитромбоцитарная терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта. - **Медицинский совет.** – 2015. - №5. - С. 6-13.
29. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Профилактика повторного некардиоэмболического ишемического инсульта на основе антитромбоцитарных средств. - **Атеротромбоз.** – 2016. - №2.-С.89-97.

30. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. - **Медицинский совет.** – 2016. - № 11 - С. 18-25.

31. **Вербицкая С.В.**, Парфенов В.А., Решетников В.А., Козлов В.В., Кабаева А.Р. Постинсультные когнитивные расстройства. (результаты 5-летнего наблюдения). – **Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.** - 2018. - № 1. – С. 15-19.

32. Парфенов В.А., **Вербицкая С.В.** Ведение больного, перенесшего ишемический инсульт.// В книге «Болезни мозга: от изучения механизмов к диагностике и лечению.» Под ред. Е.И.Гусева. А.Б. Гехт. – Москва. – 2018. – С. 67-75.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

КЖ – качество жизни

КН – когнитивные нарушения

КТ – компьютерная томография

КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

УКН – умеренные когнитивные нарушения

Шкала NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale – шкала тяжести инсульта национального института здоровья

