

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Амирахова Лариса Шириновна

**НЕЙРОТРОФИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ В
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПЕРВОГО ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА ПОЛУШАРНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОД ВЛИЯНИЕМ
ТЕРАПИИ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТОМ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Каракулова Ю.В.

Пермь 2014

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. РОЛЬ НЕЙРОТРОФИНОВ В МЕХАНИЗМАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	13
1.1. Механизмы восстановления после ишемического инсульта.....	13
1.2. Нейротрофические факторы и их роль в деятельности мозга	23
1.3. Роль нейропротекторов в восстановительном периоде ишемического инсульта.....	34
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Общая характеристика групп наблюдения.....	40
2.2. Методы обследования больных.....	44
2.2.1. Исследование объективного статуса.....	44
2.2.2. Нейропсихологические исследования.....	45
2.2.3. Количественная оценка качества жизни.....	50
2.2.4. Количественное определение содержания нейротрофических факторов в сыворотке крови.....	54
2.3. Характеристика относительно здоровых лиц группы контроля.....	64
2.4. Методы лечения.....	65
2.5. Статистические методы.....	65
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОЛУШАРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	67
3.1. Неврологический статус и индекс повседневной активности пациентов до лечения.....	67
3.2. Эмоциональный статус больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения	69

3.3. Когнитивные нарушения больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения	71
3.4. Качество жизни пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения	73
3.5. Количественное содержание нейротрофических факторов в сыворотке крови больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения	76
3.6. Математическая модель прогнозирования восстановления после инсульта.....	82
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ, КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И НЕЙРОТРОФИНОВ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ.....	88
4.1. Сравнительный анализ до и после проведения нейропротекторной терапии в основной группе.....	88
4.2. Сравнительный анализ до и после проведения нейропротекторной терапии в группе сравнения.....	101
4.3. Сравнение показателей до и после проведения нейропротекторной терапии в группах.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)...	121
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВАК	- Высшая аттестационная комиссия
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ИИ	– ишемический инсульт
КЖ	– качество жизни
НАБИ	- Национальная ассоциация борьбы с инсультом
НРФ	- нейротрофический ростовой фактор
НСЕ	- нейронспецифическая енолаза
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ПБЦА-НЧ-ПС-80-	полибутилцианоакрилатные наночастицы, покрытые полисорбатом-80
ЦНС	– центральная нервная система
bFGF	- фактор роста фибробластов
BDNF	- нейротрофический фактор головного мозга
Beta-NGF	- бета субъединицы человеческого фактора роста нервов
BP	- интенсивность боли
FAB	- батарея лобной дисфункции
GDNF	- глиальный нейротрофический фактор
GH	- общее состояние здоровья
MH	- психическое здоровье
MFI – 20	- субъективная шкала оценки астении
MMSE	- Mini Mental State Examination

MOS SF-36 - неспецифический опросник для оценки качества жизни
Medical Outcomes Study Short Form-36

NIH-NINDS - шкала оценки степени тяжести инсульта (National Institute of Health — National Institute of Neurological Disorders and Stroke)

NGF - фактор роста нервов

NT-3 - нейротрофин – 3

NT-4/5 - нейротрофин 4/5

RP -ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

RE - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

SF - социальное функционирование

TGF-β1 - трансформирующий ростовой фактор

VT - жизненная активность

VEGF - человеческий васкулоэндотелиальный фактор

VAS-A - визуальная аналоговая шкала.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

M - среднее значение

σ - стандартное отклонение

p^{M-w} - критерия Mann-Whitney

p^w - критерий Wilcoxon

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Инсульт – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем [3,1 51, 86]. В России живут более 1 млн лиц, перенесших инсульт, при этом ежегодно происходит более 450 тыс. новых случаев инсульта [29, 30, 31, 85, 86, 109]. Инсульт служит не только одной из основных причин смерти (наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями), но и часто является причиной инвалидизации больных. По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) постинсультная инвалидизация составляет в настоящее время около 92%, из нее 76% приходится на долю тяжелой инвалидизации [29, 30, 31, 85, 109]. В России проживает более 1 млн. человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста [31, 93]. Ожидается, что вследствие демографического старения населения и недостаточного контроля над факторами риска заболеваемость инсультом будет расти [115, 135, 137, 156, 186, 226, 245].

По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), ишемический инсульт (ИИ) является лидирующей причиной инвалидизации населения страны [32, 86]. Традиционно, в клинической картине инсульта основное влияние уделяют очаговому неврологическому дефициту, связанному с физической инвалидизацией, прежде всего с параличами. Между тем доказано, что когнитивные и эмоциональные расстройства способствуют худшему восстановлению неврологического статуса, низкой выживаемости, бытовой, социальной и профессиональной дезадаптации пациентов, перенесших инсульт [169, 233].

Восстановление поврежденных нейронов в течение первых нескольких дней в основном осуществляется за счет разрешения отека и / или реперфузии зоны ишемической полутени. В последующий период основная роль в реабилитации принадлежит непосредственно самому головному мозгу, обеспечивающему реорганизацию сохранившихся в поврежденной

зоне элементов нервной системы [83, 111, 127]. Это становится возможным благодаря развитию таких патогенетических процессов, как диашиз, нейротрофичность и нейропластичность [241].

В настоящее время активно обсуждается вопрос нейропластичности головного мозга и возможность восстановления утраченных после инсульта функций. Нейротрофины - регуляторные белки нервной ткани, которые оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов, обуславливают пластичность нейрональной ткани и формируют механизмы участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций после церебральной ишемии в позднем периоде, являясь мощным стимулятором нейрогенеза. Одним из путей повышения выживаемости и снижения инвалидизации после перенесенного ишемического инсульта является применение лекарственных препаратов, положительно влияющих на функциональное состояние нервных клеток и обладающих вероятным нейропротективным свойством.

Механизм нейропротективного действия Глиатилина заключается в том, что он способствует высвобождению холина из активного вещества в головном мозге, а холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервного возбуждения. Клиническая эффективность Глиатилина в остром периоде инсульта и черепно-мозговой травмы подтверждена многочисленными исследованиями [15, 56, 82, 106, 155, 113, 155].

Все вышесказанное подтверждает актуальность изучения количественного содержания нейротрофических факторов в сыворотке крови в контексте прогнозирования восстановления неврологического дефицита, когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в восстановительном периоде.

Цель работы. Изучить клинико-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус, качество жизни и количественное содержание нейротрофинов в сыворотке крови в восстановительном периоде первого

ишемического инсульта полушарной локализации до и после лечения препаратом холина альфосцерат (глиатилин).

Основные задачи.

1. Исследовать клинико-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус, качество жизни и количественное содержание нейротрофинов (BDNF, NGF, NT-3) в периферической крови пациентов в восстановительном периоде первого ишемического инсульта.

2. Сопоставить количественное содержание нейротрофинов сыворотки крови с показателями нейропсихологического статуса и качества жизни, выявить особенности изменения нейротрофинов у больных в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта.

3. Изучить динамику неврологического, эмоционального, когнитивного статусов, качества жизни и количественного содержания нейротрофинов (BDNF, NGF, NT-3) в периферической крови пациентов в восстановительном периоде первого ишемического инсульта после применения нейропротекторной терапии холина альфосцератом (глиатилин) и оценить его эффективность относительно изучаемых показателей.

4. Построить математическую модель, позволяющую прогнозировать степень восстановления нарушенных функций пациентов после первого ишемического полушарного инсульта в процессе нейропротекторной терапии.

Научная новизна исследования. У пациентов в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта впервые выявлено снижение количественного содержания фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови, ассоциированное с выраженностью неврологического дефицита и снижением когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса. Автором показано, что количество фактора роста нервов (NGF) в периферической крови существенно ниже у пациентов после инсульта с наличием такого фактора риска как сахарный диабет. Впервые продемонстрировано, что уровень нейротропина-3 (NT-3) существенно ниже

у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта, имеющих депрессию. Показано, что после проведенного лечения с применением холина альфосцерата (глиатилина) через 3 месяца у больных ишемическим полушарным инсультом происходит увеличение концентрации фактора роста нервов (NGF), что сопровождается объективным клиническим улучшением неврологического статуса, уменьшением степени тревоги и депрессии, когнитивных нарушений, общей, психической и физической астении, повышением качества жизни по всем изучаемым параметрам. На основании регрессионного анализа разработана математическая модель, которая позволяет прогнозировать способность к восстановлению (оценить реабилитационный потенциал) пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне проводимого лечения.

Практическая значимость работы. Исследование нейротрофических факторов, в частности фактора роста нервов (NGF), методом иммуноферментного анализа в периферической крови позволяет объективизировать степень неврологического дефицита и выраженность когнитивных нарушений пациентов в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта. На основании математического регрессионного анализа показано, что способность пациентов к восстановлению неврологического дефицита в процессе лечения зависит от степени тяжести по шкале NIH-NINDS, личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина и количественному содержанию NGF. Для повышения эффективности лечения пациентов в восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта необходимо наряду с базисной терапией применять нейропротектор холина альфосцерат (Глиатилин) в дозе 1000 мг (4 мл) в/в капельно на 100 мл 0,9 % хлорида натрия 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 месяцев.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Пациенты в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта наряду с неврологическим дефицитом характеризуются умеренной степенью реактивной и личностной тревожности, легкой степенью депрессии и когнитивных нарушений, общей, психической и физической астенией, снижением физического и психического компонента качества жизни, ассоциированных с уменьшением концентрации фактора роста нервов (NGF) в периферической крови пациентов. Корреляционный анализ показал, что степень неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS, а также усугубление когнитивного статуса по краткой шкале оценки психического статуса сопровождается снижением в крови фактора роста нервов. Средние значения мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и нейротропина-3 (NT3) не отличаются от показателей здоровых лиц.

2. Количественное содержание нейротрофинов в сыворотке крови в восстановительном периоде каротидного инсульта не зависит от латерализации очага инсульта, возраста пациентов. Содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в группе наблюдения у мужчин статистически достоверно ниже, чем у женщин. У пациентов с депрессией уровень нейротропина-3 (NT-3) существенно ниже. Пациенты с наличием сахарного диабета в восстановительном периоде ишемического инсульта имеют значимо низкий уровень фактора роста нервов (NGF) в периферической крови.

3. После проведенного лечения с применением холина альфосцерата в динамике через 3 месяца у больных основной группы существенно уменьшились субъективные и объективные клинические проявления последствий первого ишемического инсульта, степень тревоги и депрессии, когнитивных нарушений, общей, психической и физической астении, повысилось качество жизни по всем изучаемым параметрам и количественное содержание фактора роста нервов (NGF), как одного из модуляторов нейрогенеза, обеспечивающего улучшение функционального

неврологического исхода после церебральной ишемии в позднем восстановительном периоде.

4. Разработанная с помощью трехфакторной линейной регрессии математическая модель позволяет прогнозировать способность к восстановлению пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта через 3 месяца после лечения по параметрам шкал NIH-NINDS, личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина и количественному содержанию фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови.

Личный вклад автора в исследование. Лично автором проведено клинико-неврологическое обследование, анкетирование по шкалам и лечение пациентов на базе стационарного неврологического отделения БУЗ УР «Консультативно-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики» в период с 2011 по 2013 гг. Автором у всех пострадавших проводился забор венозной крови для исследования нейротрофических факторов. Данный раздел работы выполнялся на базе клинической лаборатории при непосредственной технической и консультативной помощи заведующего лабораторией Вагановой Н.П. Самостоятельно проведен систематический и статистический анализ всей полученной информации, разработана математическая модель на основании метода линейной регрессии.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 статей, три из которых в рекомендованных ВАК изданиях.

Апробация работы. Основные положения диссертации отражены в докладах на республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии им. проф. В.П. Первушина «Избранные вопросы клинической неврологии» (Пермь, 2011), межрегиональной научной сессии молодых ученых «Молодые ученые – здравоохранению Урала (Пермь, 2012), межрегиональной научной сессии молодых ученых «Избранные вопросы неврологии» (Пермь, 2013), научной сессии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего

медицинского образования на Урале», секции: избранные вопросы неврологии и психиатрии (Пермь, 2014), на III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014).

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в работу неврологического отделения ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №1», неврологического отделения БУЗ УР «Консультативно-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики». Полученные результаты используются в учебном процессе студентов, интернов и ординаторов на кафедрах неврологии ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 158 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 109 работ отечественных и 138 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 20 рисунками, 2 клиническими примерами. Исследование выполнялось на базе неврологического отделения БУЗ УР «Консультативно-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики» и на кафедре неврологии имени профессора В.П. Первушина ГБОУ ВПО «ПГМА им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России. Диссертация входит в план НИР ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (регистрационный № 0120.0800816) и в проблемно-тематический план научно-исследовательских работ Научного совета по неврологии РФ на 2013 г. (№149).

ГЛАВА 1. РОЛЬ НЕЙРОТРОФИНОВ В МЕХАНИЗМАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

1.1. Механизмы восстановления после ишемического инсульта

Количество мозговых инсультов, и в первую очередь за счет ишемических нарушений мозгового кровообращения, в последние годы в мире интенсивно возрастает [136, 246, 247]. В настоящее время в РФ проживает более 1 000 000 людей, перенесших инсульт и 80% из них – инвалиды. По данным Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) постинсультная инвалидизация составляет в настоящее время около 92%, из нее 76% приходится на долю тяжелой инвалидизации [29, 30, 31, 109].

По количеству смертельных исходов во всем мире инсульт занимает прочное второе место после инфаркта миокарда. Так, в России более 20% всех смертей (175 на 100 000 населения, трудоспособного возраста 41 на 100 000 населения) происходит именно в результате острого инсульта. При этом 25% больных погибает в течение первого месяца, еще 30% - в течение первого года [86,199].

По данным НАБИ показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста увеличилась за последние 15 лет более чем на 18% и прослеживается стойкая тенденция к «омоложению» состава больных с цереброваскулярной патологией не только с острым инсультом, но и хронической ишемией мозга [10, 31, 89, 99]. Учитывая, что заболеваемость острым инсультом составляет 348 на 100 000 населения и в РФ ежегодно происходит 450 000 острых нарушений мозгового кровообращения, число наших сограждан, ставших инвалидами именно в результате инсульта, исчисляется на сегодняшний день не тысячами, а сотнями тысяч [86, 87].

Эксперты ВОЗ предполагают, что в течение ближайшего десятилетия рост количества мозговых инсультов увеличится [135, 137, 186, 245]. Это объясняется тем, что увеличивается количество людей пожилого возраста в популяции населения планеты и распространением таких факторов риска возникновения мозгового инсульта как, артериальная гипертензия, болезни сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, ожирение, курение и др. [115, 156, 226].

После перенесенного инсульта в РФ полностью восстанавливаются не более 10% выживших больных, в то время, как в странах Западной Европы, США, Японии, Австралии за последние 15 лет смертность от инсульта снизилась более чем на 50% (ежегодно на 3-7%) и составляет в настоящее время 0,4-0,6 на 1000 населения (в 2-3 раза меньше, чем в Российской Федерации) [96].

Установлено, что степень повреждающего действия ишемии определяется, прежде всего, глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока [29, 64, 85, 100, 116]. Область мозга с наиболее выраженной олигиемией (менее 10-15 мл) становится необратимо поврежденной очень быстро, в течение 6-8 мин с момента развития ишемии ("сердцевина", или "ядерная" зона ишемии). В течение нескольких часов центральный "точечный" инфаркт окружен ишемизированной, но живой тканью (со снижением мозгового кровотока до 20-40 мл/100г/мин) - так называемой зоной "ишемической полутени", или пенумбры, в которой сохранен энергетический метаболизм и присутствуют лишь функциональные, но не структурные изменения [29, 64, 65, 74, 95, 152, 158]. Длительность существования пенумбры индивидуальна у каждого больного и определяет границы временного периода, внутри которого с наибольшей эффективностью могут проводиться лечебные мероприятия (так называемое терапевтическое окно) [12, 13, 59, 65, 94, 152, 158]. Формирование большей части инфаркта заканчивается через 3-6 ч с момента появления первых симптомов инсульта. «Доформирование» очага в среднем продолжается 2-3

дня, но в некоторых случаях продлевается до 7 дней, что определяется не только компенсаторными возможностями сосудистого русла, но и доинсультным состоянием метаболизма мозга и реактивностью единой нейро-иммунноэндокринной системы [30, 31, 66].

Доказательства отсроченности необратимых повреждений мозга от момента ОНМК и появления первых симптомов заболевания укоренили мнение, что терапия ишемического инсульта должна быть начата как можно раньше - желательно в первые 3 ч заболевания и должна быть наиболее интенсивной и патогенетически направленной в течение первых 3-5 дней (острейший период инсульта) [9, 29, 58, 72, 76].

В результате снижения кровотока в мозге запускается цепь биохимических реакций. Их реализация приводит к гибели нейронов в периинсультной зоне. Эта цепь реакций получила название «ишемический каскад». Зона ишемизированной нервной ткани вокруг очага инсульта возникает в результате снижения тканевой перфузии ниже критического порога, что приводит к нарушению снабжения нейронов и других типов клеток кислородом и питательным субстратом. Ишемия вызывает различные формы повреждения клеток в церебральных структурах, в том числе, первичная деполяризация мембран клеток [116, 161]. Большое значение в патологии имеет развитие оксидантного стресса. Он заключается в избыточном внутриклеточном накоплении свободных радикалов, активации процессов перекисного окисления липидов и избыточного их накопления. Это возникает при возбуждении глутаматных рецепторов и усиливает глутаматный эксайтоксический эффект. Оксидантный стресс, взаимодействуя с ишемическим каскадом, вызывает эффект взаимного усиления. Кислород для любой клетки, особенно для нейрона, является ведущим энергоакцептором в дыхательной митохондриальной цепи. Но в условиях нарушения энергообразующих процессов, при неполном восстановлении кислорода, происходит образование высокорепактивных, а потому токсичных, свободных радикалов или продуктов, их генерирующих [7, 52, 97, 163].

Возникают отдаленные последствия ишемического каскада, такие как реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и др. Нарушения ГЭБ присутствуют с первых минут острой фокальной ишемии, однако наиболее выраженными они становятся через несколько часов [77]. Большая внеклеточная концентрация патологических ионов вызывает экспрессию генов, регулирующих постишемическое воспаление. Во время этого процесса ишемизированные клетки начинают продуцировать медиаторы воспаления, такие, как фактор некроза опухоли α (TNF α) и интерлейкин 1 β [220]. Так же клетки начинают продуцировать факторы адгезии, такие, как P- и E селектины [232]. Последние, комплементарны рецепторам на поверхности нейтрофилов. Нейтрофилы, в свою очередь, прилипают к стенке сосудов и проникают через нее в паренхиму мозга. Вслед за ним туда следуют макрофаги и моноциты, которые остаются в ишемизированном мозге в течение 5-7 дней после ишемии [164]. Нарушение проницаемости ГЭБ приводит к проникновению в кровь нейроспецифических белков, стимулирующих образование аутоантител, появление которых способствует еще более значимому повреждению нервной ткани и еще большему нарушению проницаемости ГЭБ с активацией уже вторичной аутоиммунной реакции [77, 107].

Инсульт является не одномоментным событием, а процессом, развивающимся во времени, с эволюцией церебральной ишемии от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного поражения мозга- некроза. Восстановление поврежденных нейронов в течение первых нескольких дней в основном осуществляется за счет разрешения отека и / или реперфузии зоны ишемической полутени. В последующий период основная роль в реабилитации принадлежит непосредственно самому головному мозгу, обеспечивающему реорганизацию сохранившихся в поврежденной зоне элементов нервной системы [83, 111, 127].

Это становится возможным благодаря развитию таких патогенетических процессов, как диашиз, нейротрофичность и нейропластичность [241].

Диашиз (от греч. *diaschisis* — раскалывать, разделять; синоним — диасхиз) — это нарушение функции нервных центров или скопления клеточных элементов, расположенных на отдалении от первичного основного очага поражения, но функционально связанных с ним системой проводящих путей. Вследствие внезапного прекращения притока физиологических импульсов к нервным структурам функциональной системы с эффекторными функциями нарушаются реакции-ответы, появляется очаговая неврологическая симптоматика, не соответствующая локализации основного анатомического очага повреждения, то есть не прослеживается корреляции между первичным очагом и общим неврологическим дефицитом [60]. Термин «диашиз» был предложен известным российско-швейцарским неврологом, нейроанатомом и нейропсихологом Константином фон Монаковым в 1911 году. Учение К. Монакова о диашизе позволило дать научное объяснение таким особенностям центрального паралича, как арефлексия сухожильных и периостальных рефлексов, мышечная гипо-/атония конечностей, вместо характерных для центральной гемиплегии гиперрефлексии и мышечной гипертонии [14].

Нейротрофичность - естественная реакция, которая выражается в пролиферации, миграции, дифференциации и выживании нервных клеток и характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях естественных либо патологических повреждений [133, 241].

В современной неврологии рассмотрение патогенеза многих заболеваний и вопросов восстановления нарушенных функций проводятся с учетом процессов нейропластичности [5, 27, 29, 32, 34, 70, 81, 101, 127, 194]. Нейропластичность — способность нервной системы в ответ на эндогенные и экзогенные стимулы адаптироваться путем оптимальной структурно-функциональной перестройки [32]. Согласно современным представлениям,

репаративные процессы и компенсация нарушенных функций происходят за счет реорганизации ЦНС. Нейропластичность характеризуется способностью нейронов изменять свои функции, количество и типы продуцируемых нейротрансмиттеров или структуру [148, 162].

Система мероприятий для проведения реабилитации постинсультных больных не всегда четко учитывает патогенетические основы восстановительных процессов [18, 44, 45, 70, 92].

Выделяют три уровня восстановления двигательных функций после инсульта. Первым из них является истинное восстановление — возвращение нарушенных двигательных функций к исходному уровню. Оно возможно при отсутствии гибели нейронов, когда патологический очаг состоит преимущественно из инактивированных вследствие отека, гипоксии и дишиза клеток. Второй уровень восстановления — компенсация, основной механизм которой заключается в функциональной перестройке и вовлечении новых, ранее незадействованных структур. Третий уровень — реадaptация, или приспособление, к имеющемуся дефекту. На каждом уровне должна проводиться адекватная реабилитационная терапия [44, 45]. Комплексность реабилитации состоит в использовании не одного, а нескольких взаимодополняющих медикаментозных и немедикаментозных средств восстановления, при этом появление новых методик восстановительной терапии, направленных на стимуляцию нейропластичности, повышает терапевтический потенциал реабилитационных технологий [70].

Нейропластичность подразумевает также пластичность всех систем жизнеобеспечения нейрона, включая нейроглию и систему регуляции кровообращения головного мозга [5]

В основе преобразования интактной мозговой ткани при церебральных повреждениях лежат механизмы пластичности, протекающие на клеточном уровне, связанные с дисбалансом между возбуждением и торможением различных отделов ЦНС. Важную роль при этом играют возбуждающие медиаторы, особенно глутамат [170, 171].

Если до сосудистой катастрофы нейроны находятся под тормозным влиянием, то в условиях прекращения этого влияния резко повышаются их активность и воздействие на другие отделы ЦНС. При активации тормозящих ГАМК-А-рецепторов происходит снижение интенсивности нейропластических процессов, а активация глутаматергических NMDA-рецепторов, норадренергических, дофаминергических и серотонинергических рецепторов облегчает процессы нейропластичности [33, 127, 153].

Процессы нейропластичности в ЦНС возникают на разных уровнях (молекулярном, клеточном, синаптическом, анатомическом, в последнем случае — захватывая большие группы нейронов) не только в корковых отделах, но и в подкорковых структурах. При этом помимо структурных изменений отмечаются и динамические, последовательно сменяющие друг друга сдвиги функционального характера как в окружающей очаг повреждения зоне, так и на расстоянии от этого очага [34,111].

К основным механизмам пластичности головного мозга относятся изменение функциональной активности синапсов, изменение количества, протяженности и конфигурации их активных зон, изменение числа шипиков дендритов и синапсов на них, формирование новых синапсов, сопряженное с аксональным или дендритным спрутингом, длительное потенцирование или подавление, регулирующее эффективность синаптической передачи, изменение порога возбудимости потенциалзависимых мембранных каналов, компенсаторные возможности метаболизма на мембранном и молекулярном уровнях [183, 207].

Синаптическая пластичность является составляющей нейропластичности и рассматривается как свойство синапсов реагировать на физиологические и патологические воздействия изменением эффективности транссинаптической передачи информации [6, 183].

Выделяются следующие виды пластичности синапсов: 1) эволюционная, которая обеспечивает развитие простых нейронных сетей в сверхсложные

мультимодульные сети, способные осуществлять высшие психические функции; 2) онтогенетическая, связанная с индивидуальным развитием и обеспечивающая приспособление организма к внешней и внутренней среде; 3) физиологическая, связанная с физиологической активацией функциональных систем; 4) реактивная, которая проявляется краткосрочной активацией синапсов после патологического воздействия на них различных факторов (ишемия, гипоксия, токсины); 5) адаптационная, связанная с длительной активацией существующих функциональных систем мозга и появлением новых функциональных систем мозга в процессе адаптации организма к окружающей среде; 6) репаративная, которая обеспечивает восстановление функциональных систем мозга после их повреждения и реализуется всем спектром повышения эффективности синаптического пула, от активации сохранившихся синапсов до неосинаптогенеза и роста нервных отростков [81, 127].

Существует несколько основных направлений регуляции синаптической пластичности мозга: 1) избирательное воздействие на определенные компоненты системы межнейронной трансдукции (рецепторы, ионные каналы) и различные уровни внутриклеточной регуляторной системы (кальциевая, фосфоинозитидная, аденозин- и гуанозинмонофосфатная); 2) повышение адаптивных возможностей нейронов головного мозга в целом; 3) целенаправленная нейропротекция с помощью различных медикаментозных и немедикаментозных средств [81].

Говоря о нейропластичности, стоит оценивать не только позитивную, но и негативные ее стороны. Если организм восстанавливается после перенесенного заболевания ЦНС до нормального уровня жизнедеятельности или с минимальной утратой функций, это может считаться примером «позитивной» пластичности. Но в ряде случаев именно нейропластичность лежит в основе изменений, приводящих к инвалидизации больного, например к постинсультной эпилепсии [160, 211].

Чрезмерный уровень роста нейронов, приводящий к формированию спастичности, или чрезмерная выработка нейромедиаторов в ответ на ишемическое повреждение, приводящая к гибели неповрежденных нейронов, могут считаться примерами «негативной» пластичности. Развитие постинсультного обсессивно-компульсивного расстройства также может являться неблагоприятным последствием нейропластичности [35, 213].

Возможны неблагоприятные последствия стимуляции процессов нейропластичности, которые могут возникать при чрезмерно активной реабилитации больных в раннем периоде инсульта. Так, форсированная нагрузка на паретичную конечность в течение первых 7–14 дней от начала развития инсульта может приводить к задержке восстановления двигательных функций и увеличению очага поражения [34, 35]. В основе неблагоприятного влияния такой активной реабилитации на процесс восстановления может лежать дополнительный выброс глутамата и катехоламинов, гипервозбудимость нейронов в перифокальной зоне инфаркта, а также нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения [134, 170, 175]. После стабилизации повреждения увеличение нагрузки на пораженную конечность приводит к лучшему восстановлению утраченных функций, что связано с активацией синаптогенеза. Следует помнить о влиянии на замедление процессов восстановления после инсульта агонистов ГАМКергических рецепторов (в частности, бензодиазепиновые производные) и некоторые антиконвульсанты (фенитоин, фенобарбитал) [34, 190].

Описанные восстановительные механизмы могут быть естественными или фармакологически активированными. Они переплетены между собой и вместе являются катализаторами таких процессов, как нейрогенез, сохранение и регенерация нервной ткани [133].

Нейрогенез, т.е образование новых клеточных структур (нейронов, олигодендроцитов, астроцитов) в результате трансформации эндогенных стволовых клеток происходит в течение всей жизни. Этот процесс служит

основой обеспечения пластической функции мозга и регулируется многими факторами. Экспрессивное образование новых нейрональных структур происходит и при ишемии мозга [26]. Основой нейрогенеза является клеточная пролиферация, миграция и дифференцировка клеток. Существуют доказательства того, что нейрогенез происходит у взрослых млекопитающих в любом возрасте в области гиппокампа и обонятельной луковицы, а также других частях мозга, например в мозжечке [205]. При экспериментальной окклюзии средней артерии мозга крыс отмечается интенсивная пролиферация нейрональных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне и их миграция в поврежденный регион мозга [203]. Была выявлена пролиферация нейрональных стволовых клеток; вновь образующиеся после инсульта клетки превращаются в зрелые нейроны в зонах гиппокампа и полосатого тела мозга [215]. Индукция нейрогенеза и пролиферация нейрональных предшественников были выявлены также у возрастных животных. Однако выраженность нейрогенеза после острой ишемии была у них заметно меньше, чем у контрольных молодых крыс [26].

При каждом повреждении нервной системы после определенного латентного периода запускаются эндогенные нейропротективные реакции. Локальное повреждение ткани мозга также приводит к активации механизмов реактивной и репаративной нейропластичности. Первая является непосредственным ответом на патологическое воздействие сохранившихся нейронов, в то время как при репаративной, включаются все компенсаторно-восстановительные механизмы [185]. Процессы нейропротекции и нейропластичности, регулирующиеся нейротрофическими факторами, во многом являются последовательными реакциями [195]. Патогенетическая и нейромодулирующая терапия при инсульте будет неэффективна без последующей нейрореабилитации, при этом важную роль играет активное участие больного в реабилитационном процессе [101]. Комплексность реабилитации - это использование не одного, а нескольких взаимодополняющих медикаментозных и немедикаментозных средств

восстановления. Уверенно повышает терапевтический потенциал реабилитационных технологий появление новых методик восстановительной терапии, направленных на стимуляцию нейропластичности [70].

Исследование степени неврологического, когнитивного дефицита, качества жизни пациентов в восстановительном периоде первого полушарного ишемического инсульта в процессе нейропротекторной терапии проводится в нашей работе.

1.2. Нейротрофические факторы и их роль в деятельности мозга

Активация образования нейронов происходит под влиянием нейротрофических факторов, которые вырабатываются выжившими нейронами, а также под внешним воздействием вследствие ингибирования спонтанного апоптоза и увеличения числа клеток-предшественников [143, 229]. В последние годы получено множество доказательств вовлечения в процессы нейропластичности нейротрофических ростовых факторов (НРФ) в патогенезе развития ишемических и нейродегенеративных заболеваний [24, 131, 144, 200].

Нейротрофины – семейство крупных полипептидов, которые регулируют выживание, развитие и функцию нейронов [25, 27, 194]. Секретируемые нейрональными структурами (нейронами и глией), они выполняют сигнальную миссию в большом спектре физиологических процессов, осуществляя структурную и функциональную организацию, как отдельных клеток мозга, так и нейрональной сети в целом, являясь регуляторами нейрональной пластичности [24, 80, 180, 195]. Одна из основных функций нейротрофинов связана со способностью противостоять окислительному стрессу и апоптозу («программируемой смерти» клетки), служить важными регуляторами нейрогенеза, образования из

прогениторных (стволовых) нейрональных предшественников новых клеток [24, 157, 182, 185].

Личность, предопределившая развитие знаний о нейротрофических/ростовых факторах - итальянка, работавшая в США, Рита Леви-Монтальчини. Проведя в 1951 году серию экспериментов совместно с биохимиком Стенли Козном, обнаружила перерождение и последующее бурное развитие симпатических нервных клеток при пересадке опухоли в куриный зародыш. Эти результаты легли в основу гипотезы о наличии в раковых клетках вещества, стимулирующего рост нервной ткани, т.е. - «фактор роста». Он был назван Nerve Growth Factor (NGF, фактор роста нервов), первый из большого семейства нейротрофических факторов, что отмечено присуждением Нобелевской премии и повлекло бурное развитие данного направления и открытие других нейротрофных факторов [26].

Группа нейротрофических факторов состоит, по меньшей мере, из 7 семейств структурно гомологичных пептидов (нейротрофины, цитокины, фибробластные, инсулинзависимые, трансформирующие факторы роста, эпидермальные факторы роста и другие) [112, 145, 167, 168, 212, 216, 234].

В таблице 1 представлены сводные данные по составу, специфике протекторного действия нейротрофических факторов с указанием рецептора к ним и возможных областей практического применения.

Таблица 1.1

Потенциальный терапевтический эффект некоторых нейротрофических факторов [143].

	Рецептор		Эффект, область применения
	Высоко аффинный	Низко аффинный	
Нейротрофины:			
Фактор роста	TrkA	p75NTR	Протекторное действие на

нервов (NGF)		холинергические нейроны переднего мозга; участвуют в de novo синаптогенезе. Болезнь Паркинсона; инсульт, диабетическая нейропатия
Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)	TrkB p75NTR	Протекторное действие на дофаминергические нейроны эмбриона; аксомирированные нейроны неокортекса. Болезнь Паркинсона; инсульт.
Нейротрофин – 3 (NT-3)	TrkC p75NTR	Протекция аксомирированных нейронов неокортекса. Инсульт
Нейротрофин- 4/5 (NT-4/5)	TrkB p75NTR	Протекция мотонейронов. Боковой амиотрофический склероз

Существенную роль в ингибировании апоптоза играют трофические и ростовые факторы [180, 208]. Они действуют локально в месте высвобождения и особенно интенсивно индуцируют ветвление дендритов (арборизацию) и рост аксонов (спрутинг) в направлении клеток-мишеней. Синаптический спрутинг, обеспечивающий "реусиление" существующих нейрональных токов [173] и образование новых полисинаптических связей [132], обуславливает пластичность нейрональной ткани и формирует механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций.

Наиболее изучены нейротрофические факторы семейства нейротрофинов, близких друг к другу по структуре: фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), фактор роста, выделенный из головного мозга (brain-derive neurotrophic factor, BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3), а также NT-6 и NT-4/5 (у разных видов просто NT-4 или NT-5).

Фактор роста нервов (NGF) представляет собой димер, содержащий две идентичные субъединицы по 118 аминокислотных остатков, с молекулярной массой около 26 кДа [26]. NGF явился первым известным нейротрофным фактором. Он регулирует выживаемость симпатических и сенсорных нейронов периферической нервной системы, а также холинергических нейронов ЦНС [25, 121, 197, 218, 224]. Кроме того, NGF влияет на выделение медиаторов (ацетилхолина, глутамата и др.) в нервно-мышечных синапсах и синаптосомах гиппокампа [240].

BDNF (нейротрофический фактор головного мозга) сходен по структуре и биохимическим превращениям с NGF и синтезируется в эндоплазматическом ретикулёме как белковый предшественник с молекулярной массой 32 кДа и аминокислотной последовательностью в 249 аминокислотных остатков. При последующей транспортировке в аппарат Гольджи пренеуротрофин гидролизуется матриксными металлопротеиназами (плазмин, фурин). Упакованная в секреторный везикул молекула «зрелого» нейротрофина присутствует в пресинаптических терминалях аксонов и постсинаптических дендритов, откуда они высвобождаются в активной форме под влиянием Ca^{++} [26].

NT-3 – это фактор роста с молекулярной массой 13,6 кДа. NT3 играет роль в развитии симпатической нервной системы. Мишенями для NT-3 являются холинергические нейроны лобной доли, холинергические нейроны гипоталамуса, нейроны коры головного мозга, система проприорецепторов, мышечные веретена, нейроны слуховых ядер, клетки нейроглии [121, 131, 144].

Это семейство объединяет белки, сходные по структуре с NGF - небольшие положительно заряженные молекулы членов этого семейства имеют высоко гомологичные аминокислотные последовательности и способны образовывать гомодимеры. Димеризация является неременным условием для осуществления биологических функций нейротрофинов. В развивающемся организме они синтезируются клеткой-мишенью (например, мышечным веретеном), диффундируют по направлению к нейрону, связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона и достижения им клетки-мишени, устанавливая с ней синаптический контакт [119, 120, 124, 138]. Факторы роста поддерживают жизнь нейронов, которые в их отсутствие не могут существовать [4, 143, 163, 200].

Основным методическим подходом позволившим углубить наши знания о функциях нейротрофинов, стало изучение способности нейронов выживать в первичных диссоциированных культурах в присутствии рекомбинантных нейротрофинов [139, 141]. Большая часть выводов, сделанных на основании экспериментов с первичными культурами нейронов, получила подтверждение при анализе нейронных популяций у животных с направленно инактивированными генами нейротрофинов и их рецепторов [140].

Огромное значение в развитии процессов ишемического повреждения ткани мозга имеет недостаточность трофического обеспечения, уровень которого определяет альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и антиапоптозной защиты, влияет на механизмы некротических и репаративных процессов [29, 50]. Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительно не приводить к инфарктным изменениям [142]. В случае же формирования ишемического повреждения, высокий уровень трофических

факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, вызвавшего его [125, 180, 182, 212, 239]. Еще в 70-х годах [174] в экспериментальных исследованиях установлено защитное влияние фактора роста нервов (NGF) на выживаемость нейронов, состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза в условиях ишемии.

Экспериментально установлено защитное влияние NGF на выживаемость нейронов, состояние их энергетического метаболизма и белкового синтеза в условиях ишемии. Факт повышения концентрации NGF в спинномозговой жидкости впервые 12 ч после развития каротидного ишемического инсульта, выраженность которого имела прогностическую значимость, был подтвержден рядом клинических исследований [40, 217]. Однако значительные размеры полипептидной молекулы нейротрофина не позволяют ему проникать через ГЭБ, что ограничивает возможности его терапевтического применения.

BDNF, NGF и bFGF (basic fibroblas growth factor) могут предупреждать гибель нейронов в культуре частично за счет стимуляции продукции антиоксидантных ферментов, членов семейства Bcl-2 и белков, участвующих в регуляции гомеостаза кальция [150].

Установлено, что BDNF участвует в модулировании роста и ветвления дендритов, изменения плотности «шипиков», а также осуществляет баланс возбуждающих (глутамат) и тормозных (ГАМК) медиаторных реакций в мозге. Нарушение этого соотношения, эксцессивный релизинг глутамата и развитие эксайтотоксичности является одной из исходных причин нейрональной патологии [25, 26].

В клинико-экспериментальном исследовании [166] анализировали эффекты BDNF на индукцию миграции нейрональных прогениторных клеток и сенсомоторное восстановление после коркового фототромботического инсульта, путем ежедневного болюсного внутривенного введения BDNF в течение первых 5 дней после инсульта. Авторами получены достоверно

лучшие результаты по сенсомоторным тестам через 6 недель. На структурном уровне BDNF достоверно увеличивал нейрогенез в зубчатой извилине и усиливал миграцию прогениторных клеток субвентрикулярной зоны к близлежащему стриатуму ишемизированного полушария, но не стимулировал интеграцию прогениторных клеток в кору. Полученные данные подтверждают роль BDNF как модулятора нейрогенеза в головном мозге и фактора, обеспечивающего улучшение функционального неврологического исхода после церебральной ишемии в позднем периоде.

При внутрижелудочковом введении BDNF, наряду с уменьшением зоны поражения мозга, отмечалось уменьшение в ней числа апоптотирующих клеток [204].

Было показано, что мозговой нейротрофический фактор (BDNF) индуцирует антиапоптотические механизмы после инсульта, уменьшает размер инфаркта и вторичную гибель нервных клеток [102].

Стимулируемая вирусным вектором трансдукция BDNF в нейрональные стволовые клетки может служить перспективным подходом для компенсации патологических нарушений в мозге, связанных с ишемией. Экспрессия BDNF регулирует выживание и дифференцировку нейрональных стволовых клеток и обеспечивает их защиту от нейротоксичности, вызываемой в эксперименте триметилтином [202].

Определение уровня м-РНК BDNF при умеренной (олигомической) ишемии мозга в отсутствие очевидных признаков нейронального нарушения показало его значительную (более 80%) экспрессию в гранулярных клетках гиппокампа уже через 6 часов окклюзии [234].

Попытка нивелировать последствия церебральной ишемии в эксперименте с помощью BDNF продемонстрировала уменьшение размеров инфарктной зоны. Нейропротективный эффект был связан со снижением числа погибших нейронов; в то же время блокада активности BDNF стимулировала проявления церебральной ишемии [123, 151].

Уровень BDNF снижается после экспериментальной фокальной ишемии в бассейне средней мозговой артерии у крыс, что значительно уменьшает возможность восстановления двигательных нарушений. Это свидетельствует о критической роли BDNF в восстановлении моторной функции. Таким образом, при проведении инфузионного введения BDNF в субарахноидальное пространство после инсульта ускоряет восстановление нейропластичности и моторной функции [122].

На основе экспериментальных данных подтверждают значение эндогенного BDNF для обучения и памяти животных [149, 223]. Экзогенно введенный в гиппокамп крыс BDNF улучшает кратковременную память. Мыши с повышенной экспрессией его рецепторов демонстрируют улучшенное запоминание [117,149].

Выявлено, что длительная фокальная ишемия вызывала постепенное нарастание синтеза нейротрофинов с максимумом через 12 ч после развития инсульта с последующей нормализацией ко 2-м суткам. Гипергликемия и гиперкапния подавляла активацию синтеза BDNF [237].

Выявлено нейропротективное действие BDNF. Показано, что внутривенное введение BDNF после корковой ишемии ассоциируется с лучшим восстановлением, сопровождается индукцией широкомасштабного нейронного ремоделирования, приводит к уменьшению сенсомоторного дефицита, усиливает миграцию из субвентрикулярной зоны ростовых клеток в стриатум и ишемизированное полушарие. При этом, после индукции ишемии сокращался размер инфарктной зоны на 35—50% [118, 184].

Документирована роль астроцитов, секретирующих нейротрофин-3 (NT-3) при ишемии мозга. Супернатант экстракта микроглии, получаемый из ишемизированного мозга, содержал, помимо NT-3, глиальный нейротрофический фактор (GDNF) и трансформирующий ростовой фактор (TGF- β 1), которые обладали протективными свойствами. Число окружающих микроглию астроцитов и выживаемость клеток, подвергнутых ишемии,

значительно возрастали при внесении в культуру нейронов супернатанта астроглиальных клеток [214].

Голосной Г.С. (2005), Котий С.А.(2006), Поповой Ю.Ю. (2008) проведены ряд исследований в педиатрии, учитывая огромную значимость диагностики и прогноза формирования структурных постгипоксических изменений головного мозга у новорожденных. Содержание нейротрофина BDNF в сыворотке крови новорожденных с тяжелыми гипоксическими ишемическими поражениями ЦНС в первые сутки жизни было очень низким, что, по данным авторов, имеет прогностическое значение при формировании этих нарушений и влияет на выживаемость новорожденных [22].

В исследовании Поповой Ю.Ю в 2007 году, показано, что критериями степени тяжести гипоксического поражения ЦНС может служить динамическое повышение нейрон-специфической енолазы (NSE) и снижение концентрации фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови в неонатальный период, а также снижение микро- и макроэлементов (Zn, Mn, Cu, Fe, Ca) у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС. Как считает автор, полученные результаты можно использовать для ранней диагностики гипоксического поражения ЦНС у новорожденных [68].

Прогностически неблагоприятным является снижение уровня BDNF в первые сутки жизни до следовых значений [22, 49, 79].

У новорожденных, перенесших гипоксию и не имеющих структурных изменений головного мозга, установлен повышенный синтез нейротрофических факторов: VEGF в 1,5-2 раза, BDNF в 2-3 раза, что свидетельствует о хороших адаптационных возможностях нервной системы [22, 49]. Изучение динамики сывороточного уровня VEGF и BDNF в течение первых 10 дней жизни позволяет уточнить прогноз состояния новорожденного в неонатальном периоде, что важно для разработки ранних адекватных методов терапии. Автор считает, что хроническая внутриутробная гипоксия плода предрасполагает к снижению синтеза нейротрофических факторов и развитию перинатальных гипоксических

повреждений головного мозга. Поэтому эти дети составляют группу высокого риска по развитию структурных изменений головного мозга и требуют ранних лечебно-коррекционных мероприятий [49].

Установлена особенность продукции нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у детей с перинатальным поражением головного мозга и их отдаленных последствий. По мнению автора, одной из причин замедленного темпа восстановления процессов, происходящих в нервной системе ребенка после перенесенной гипоксии является снижение уровня BDNF, а также снижение продукции BDNF у подростков основной группы, что отражает особенности перестройки нейрогуморальной регуляции в подростковом возрасте после перенесенного перинатального поражения головного мозга [79].

По данным экспериментального исследования, после моделирования геморрагического инсульта в области внутренней капсулы с последующим ежедневным интраназальным введением супернатанта гомогената вытяжки из коры больших полушарий головного мозга животных в течение 10 дней, наблюдалось снижение выраженности неврологического дефицита т.к. вытяжка обладает достаточным нейропротективным действием, что приводит к усилению синтеза и секреции фактора роста нервов (NGF), и, по-видимому других нейротрофинов, повышая при этом выживаемость и ускоряя динамику восстановления после перенесенного инсульта [23].

Коррекция и лечение заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) является социально значимой проблемой. Факторы роста, представляющие собой эндогенные полипептиды, являются идеальными претендентами для лечения ишемических поражений головного мозга, так как обладают нейропротективными, репаративными и пролиферативными свойствами [29].

Но наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) препятствует проникновению многих потенциально эффективных лекарственных веществ (противоопухолевых и антибактериальных препаратов, нейротропных соединений и др.) и поэтому ограничивает возможности фармакотерапии.

Существенным моментом, лимитирующим применение ФРН в клинической практике, является низкая способность проникать через ГЭБ ввиду гидрофильности и относительно высокой молекулярной массы [128, 177, 196].

В то же время предпосылками для решения возникающей проблемы является использование нанокорпускулярных систем, а именно полимерных наночастиц для доставки лекарственных веществ в ЦНС, что позволит решить одну из актуальных задач современной фармакологии – преодоление ГЭБ с помощью специальных носителей [165, 190, 235, 236]. Изучали возможность направленного транспорта фактора роста нервов в мозг с помощью полибутилцианоакрилатных наночастиц (ПБЦА-НЧ), покрытых полисорбатом-80 (ПС-80). NGF вводили в разных лекарственных формах (раствор NGF; раствор NGF с ПС-80; NGF, сорбированный на ПБЦА-НЧ; NGF, сорбированный на ПБЦА-НЧ, покрытых ПС-80). Полученные данные свидетельствуют о возможности доставки NGF через ГЭБ с помощью ПБЦА-НЧ, покрытых ПС-80 [1, 17, 104, 176].

Разнообразие возможностей транспорта веществ в мозг не означает решения проблемы, так как многие методы недостаточно изучены, многие из существующих методов нефизиологичны, что лимитирует их использование [159, 172].

Получена экспериментальная наносомальная форма ФРН для внутривенного и интраназального введения, стабильная после ресуспендирования и при хранении в лиофилизированном виде. Максимальную концентрацию ФРН в ЦНС при внутривенном и интраназальном введении отметили на 45 мин после введения [38].

В эксперименте удалось показать, что интрацеребральное введение NGF существенно усиливает активность ацетилхолинтрансферазы и повышает уровень ацетилхолина в мозге [81].

Открытие нейротрофических ростовых факторов побудило к формированию новой стратегии – «пептидергической», или «нейротрофной» терапии ишемических и нейродегенеративных состояний [243].

Своевременная коррекция всего блока патофизиологических расстройств, возникающих при церебральной ишемии головного мозга, требует максимально раннего применения комплексной нейропротекции. Эта помощь должна включать воздействие на все звенья этиопатогенеза, прежде всего на ранние этапы ишемического каскада. Именно эти ранние звенья патогенеза, в конечном итоге, запускают все последующие расстройства и локального, и системного гомеостаза [3].

Каждый из трех фундаментальных биологических процессов - нейропротекция, нейропластичность и нейрорепарация может быть подвергнут фармакологической коррекции. Изучению нейротрофических факторов при фармакологической коррекции и посвящено наше исследование.

1.3. Роль нейропротекторов в восстановительном периоде ишемического инсульта

Развитие представлений о причинах и механизмах повреждения ткани мозга, предотвращение распространения необратимого ишемического повреждения на фоне острого нарушения мозгового кровообращения и фокальной ишемии мозга определяет основные стратегические направления терапии ишемического инсульта (29, 102, 154, 244).

Основой медикаментозной реабилитации должно быть использование препаратов, которые влияют на все механизмы патогенеза: нейропластичность, нейротрофику, одновременную коррекцию церебральной перфузии, системную гемодинамику, энергетический метаболизм [20, 41, 62, 66, 93].

Нейропротекция - это сумма всех механизмов, которая направлена против повреждающих факторов, непрерывная адаптация нейроваскулярной единицы к новым функциональным условиям. Механизмы нейропротекции

действуют на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов (29, 43, 51, 63, 178, 195, 219, 225].

Выделяют два вида нейропротекции: первичную, предусматривающую прерывание быстрых механизмов некротической смерти клеток (реакция глутамат-кальциевого каскада), применяется с первых минут ишемии и продолжается в течение первых трех дней инсульта, и вторичную, направленную на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (оксидантного стресса, дисбаланса цитокинов, локального воспаления, апоптоза, иммунотрофической дисфункции и др.) и уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии [101].

В клиническом арсенале невролога большое многообразие препаратов нейроцитопротекторного действия, что позволяет создать основу для классификации данной группы препаратов по механизму действия. Кратко остановимся на механизмах действия некоторых достаточно известных нейроцитопротекторов:

- стимуляторы гликолиза и ко-трансмиссии в тропотропных системах (актовегин) [47, 67, 75, 90, 99, 105, 194];
- сукцинаты, усиливающие производительность гликолиза и цикла Кребса (цитофлавин, мексидол, реамберин) [19, 46, 53, 69, 82, 88, 108];
- действующие на пептидергические системы головного мозга (церебрализин, семакс, кортексин) [16, 21, 37, 39, 48, 71, 91, 114, 129, 130, 147, 179, 230];
- действующие на липидергические системы мембран и холинореактивные системы (цераксон) [105, 110, 201, 206, 221]
- действующие на холинергические системы головного мозга и липидергические системы клеточных мембран (глиатилин) [3, 8, 11, 15, 54, 55, 56, 62, 64, 78, 82, 106, 113, 155, 188, 192, 209, 210, 219, 225].

Особо обращает внимание наличие препаратов, способных оказывать действие сразу на несколько этапов ишемического каскада. Даже учитывая то, что механизмы действия нейроцитопротекторов описаны кратко, это говорит о многообразии их влияния на системы патологических дисбалансов, возникающих при ишемии и гипоксии [20].

Известно, что следствием церебральной ишемии является когнитивный дефицит, в основе которого лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетилхолина и потерей холинергических нейронов [106, 113, 188, 192, 209, 210].

Ацетилхолин является основным нейромедиатором, механизмы действия которого препятствуют разрушительным серотонинергическим, адренергическим и глутаматергическим реакциям в ответ на повреждение нервной ткани. Холина альфосцерат (глиатилин), на сегодняшний день, является уникальным донором ацетилхолина и превосходит в этом качестве все существующие предшественники холина и другие нейротрофические препараты [8, 65, 84].

Глиатилин (Л-глицерилфосфорилхолин, холина альфосцерат, альфа-GPC) - это центральнодействующий, пресинаптический холинергический препарат, являющийся предшественником синтеза медиатора ацетилхолина и способный проникать через гематоэнцефалический барьер. При разработке этого препарата основная задача заключалась в создании липофильной и незаряженной молекулы, которая в максимально стабильной концентрации высвобождала бы холин для синтеза ацетилхолина в ЦНС [3].

Механизмы действия глиатилина при церебральной ишемии многогранны. Являясь донором ацетилхолина (стимулирует выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей), способствует восстановлению межнейрональных связей и нейротрансмиссии. Осуществляет прямую репарацию нейрональных мембран (глицерофосфат участвует в синтезе фосфотидилхолина (мембранного фосфолипида)).

Метаболотропное действие связано с уменьшением дегенерации свободных жирных кислот [56, 193].

Есть единичные сведения, что глиатилин увеличивает количество холинергических нейронов и число рецепторов фактора роста нервов (Vega, 1993). Применение глиатилина не сопровождается развитием характерных для данной группы лекарственных средств побочных эффектов, что свидетельствует о высоком профиле его безопасности. Он не связывается с ацетилхолиновыми рецепторами, не влияет на активность холинэстеразы, не вмешивается в механизмы церебральной ауторегуляции [55, 62, 106].

В результате ряда многолетних экспериментальных и клинико-нейрорентгенологических рандомизированных клинических исследований выявлен отчетливый нейропротективный эффект глиатилина [15, 56, 78, 155, 178, 219, 225].

В 2006-2008 гг. в России проведено многоцентровое (пилотное) плацебо-контролируемое исследование (GLIA) эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте на базе четырех клинических центров г. Москвы и Санкт-Петербурга. В состав исследуемой группы вошли 122 пациента, которым была назначена терапия глиатилином по схеме: в течение первых 15 дней после начала инсульта - по 2000 мг в/в, затем по 1000 мг в/в в течение последующих 15 дней, затем по 800 мг в сутки перорально 60 дней. Одновременно проводили количественный анализ данных МРТ в 1-е, 3-и и 30 сутки после дебюта инсульта. Исследование позволило установить, что применение глиатилина способствует уменьшению неврологического дефицита и увеличению способности пациентов к самообслуживанию. Оценка конечного объема инфарктной зоны в группе обследованных больных дает возможность говорить об эффективном сохранении массы мозгового вещества в области обратимых изменений у больных с ишемическим инсультом средней степени тяжести [56].

В 176 неврологических центрах Италии было проведено многоцентровое плацебо-контролируемое исследование эффективности глиатилина у 2048

пациентов с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Глиатилин достоверно уменьшал неврологический дефицит, способность больных к самообслуживанию, значительно улучшал речь, память, двигательные нарушения после 3-х месяцев лечения. По данным МРТ отмечено уменьшение объема дефекта мозговой ткани в течение месяца от начала лечения глиатилином (в/в, в/м) [155].

В России проводились исследования по применению глиатилина в комбинации с другими лекарственными препаратами [54, 82]. В 2008 году проведена работа, в которой пациентам, перенесшим ишемический инсульт, назначалась схема с эффективной последовательностью препаратов (сульфат магния 25% 10 мл+ берлитион 600-1200 мг в сутки+ 1000 мг глиатилина). Авторы обосновывали усиление действия глиатилина за счет антиоксидантного компонента (берлитион) и НМДА-блокирующего действия (магния сульфата). Данная последовательность назначения была эффективной, особенно при крупных поражениях белого вещества головного мозга [54].

Лечебное действие комбинации глиатилин (15 мг/кг)+цитофлавин (0,14 мг/кг) проводилось на ранних стадиях средне-тяжелого ишемического инсульта. Установлено, что данная комбинация оказывает положительное действие на степень восстановления сознания, неврологического дефицита и социальной адаптации больных, улучшении показателей кислородного обмена на 20% через 30 минут от начала проведения терапии, уменьшение выраженности оксидантного дисбаланса в 1,2 раза, стабилизацию вегетативного баланса за счет увеличения холинергического звена. Коэргическое действие данной комбинации позволяет расширить границы «терапевтического окна» [2, 77].

По данным метаанализов, глиатилин является высокоэффективным препаратом, активно действующим на когнитивный дефицит, имеет крупнейшую доказательную базу среди всех предшественников холина [113, 209].

При дифференцированной оценке степени доказательности терапевтической эффективности зарегистрированных в России нейропротекторов, глиатилин является препаратом 1-го уровня доказательности и, следовательно, препаратом первой очереди выбора [11].

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп наблюдения

Объектом исследования послужили 70 жителей города Ижевска Удмуртской Республики, перенесшие первый ишемический полушарный инсульт и находящиеся на момент обследования в восстановительном периоде. Пациенты отобраны на базе стационарного неврологического отделения БУЗ УР «Консультативно-диагностический центр Минздрава Удмуртской Республики». Отбор больных основной группы проводился на основе следующих **критериев включения**: наличие первого полушарного ишемического инсульта давностью от 4 до 12 месяцев, подтвержденного магнитно-резонансной томографией, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Обследованные пациенты были в возрасте 40-74 лет (средний возраст $59,1 \pm 9,6$ лет). Распределение по возрастным группам представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Возрастной состав пациентов перенесших первый ишемический инсульт

Возраст	Количество пациентов	
	Абс.	%
до 40 лет	3	4,3
41-50	11	15,7
51-60	24	34,3
61-70	21	30
71-80	11	15,7
Итого	70	100

Среди обследованных пациентов 30 человек (42,9%) были лица трудоспособного и социально активного возраста, из них 10 человек женщины до 55 лет (14,3%), 20 человек мужчины в возрасте до 60 лет (28,6%).

По полу пациенты распределились следующим образом: женщин было 39 человек, что составило 55,7% от общего числа, мужчин - 31 человек, что составило 44,3% (рис.2.1).

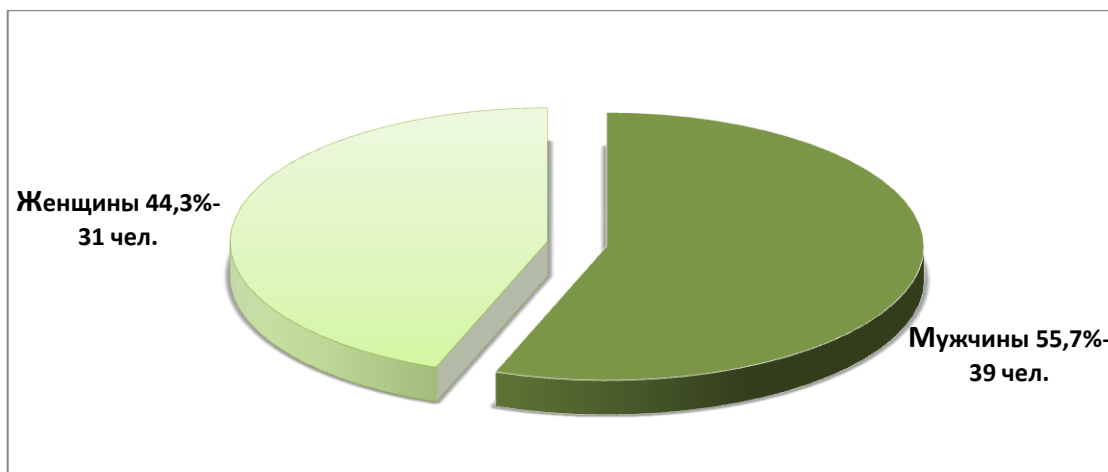


Рис. 2.1. Распределение пациентов по полу.

У 41,5% (29 человек) пациентов имела место левополушарная локализация инсульта, а у 58,5% (41 человек) - правополушарная (рис.2.2).

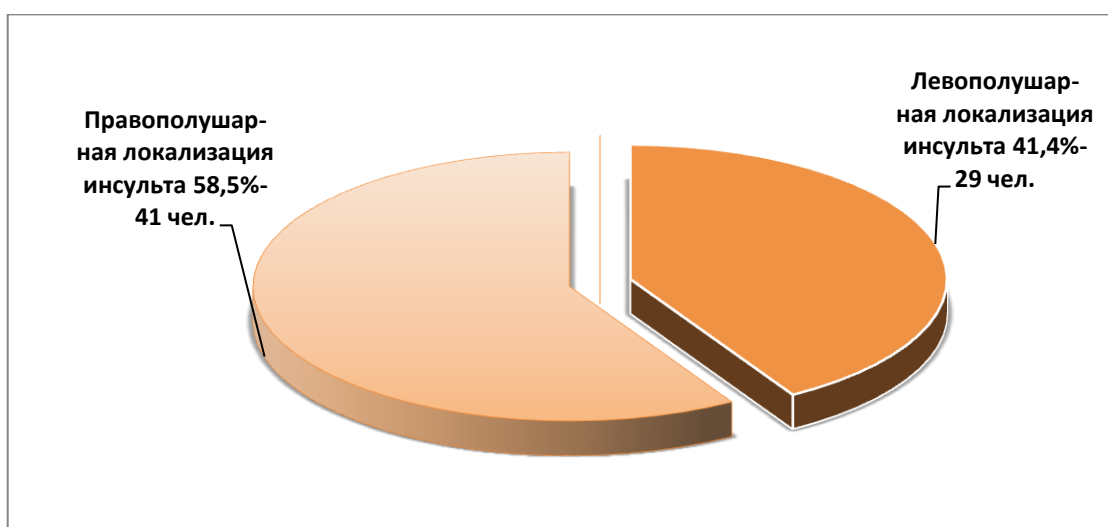


Рис. 2.2. Распределение пациентов по локализации перенесенного инсульта

Длительность заболевания (количество месяцев) после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения составила от 4 до 12 месяцев (средний показатель $7,6 \pm 0,61$) (табл.2.2)

Таблица 2.2

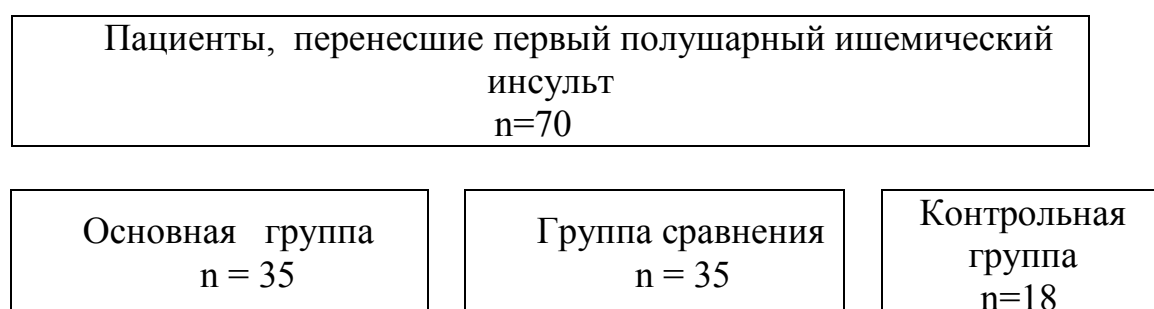
Распределение больных перенесших первый ишемический инсульт в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания в месяцах и число больных (n)	
до 6 месяцев (ранний восстановительный период)	после 6 месяцев (поздний восстановительный период)
8 (11,4 %)	62 (88,6 %)

Для исследования, в зависимости от вида проводимого медикаментозного лечения, все больные, перенесшие первый ишемический инсульт в восстановительном периоде, были разделены на 2 группы по 35 человек (основная и группа сравнения).

Для определения количественного содержания уровня нейротрофических факторов в сыворотке периферической крови из имеющихся групп были сформированы подгруппы: в основной группе n=15 человек, в группе сравнения n= 11 человек. Дизайн исследования предполагал 3 этапа (рис. 2.3)

1 этап исследования



Первичное комплексное исследование общесоматического, клинико-неврологического, нейропсихологического статуса, изучение качества жизни больных и определение количественного содержания уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови до лечения

2 этап исследования

Проведение медикаментозного инфузионного лечения в течение 10 дней

Основная группа
(n = 35 чел.)

Группа
сравнения
(n = 35 чел.)

Повторное определение количественного содержания уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови через 10 дней лечения

В основной группе
(n = 15 чел.)

В группе сравнения
(n = 11 чел.)

3 этап исследования

Проведение перорального медикаментозного лечения в течение 3 месяцев

Основная группа
(n = 35 чел.)

Группа сравнения
(n = 35 чел.)

Повторное исследование общесоматического, клинико-неврологического, нейропсихологического статуса, изучение качества жизни больных и определение количественного содержания уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови через 3 месяца лечения

Рис. 2.3. Дизайн исследования.

Сформированные группы являлись исходно сопоставимыми по всем основным клиническим признакам, способным повлиять на эффективность лечения.

2.2. Методы обследования больных

Комплекс обследования больных состоял из общесоматического, клинико-неврологического, нейропсихологического и лабораторно-инструментального методов.

Общесоматическое обследование включало в себя констатацию состояния основных функциональных систем, а также общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, которые у всех больных находились в пределах возрастной нормы. Анализ анамнестических сведений о начале и развитии заболевания, история жизни (социальный статус, семейное положение, образование, характер рабочей деятельности, наличия вредных привычек), тщательное общесоматическое и неврологическое исследование позволило исключить из группы наблюдения больных с наличием сопутствующей соматической патологии.

2.2.1 Исследование объективного статуса

Тяжесть неврологической симптоматики после перенесенного ишемического инсульта целесообразно оценивать в динамике с помощью широко распространенной и хорошо зарекомендовавшей себя шкалы National Institutes of Health- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS) [187]. Результаты оценки состояния по шкале NIH-NINDS позволяют ориентировочно определить прогноз заболевания. Так, при оценке менее 10 баллов вероятность благоприятного исхода через 1 год составляет 60–70 %, а при оценке более 20 баллов — 4–16 %.

Для оценки выраженности нарушений активности повседневной жизнедеятельности (степени зависимости от посторонней помощи) был использован индекс Бартел: оценка самостоятельного приема пищи, личной гигиены, использования одежды, контролирования мочеиспускания и дефекаций, способности к передвижению. Индекс Бартел был предложен Dorothea Barthel и начал использоваться с 1955 г. Изучалась и доказана высокая надежность теста (тест-ретестовая, межрейтинговая). Индекс Бартел включает 10 пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. Оценка уровня повседневной активности производится по сумме баллов, определенных у больного по каждому из разделов теста.

Показатели результатов (суммарный балл – 100): - от 0 до 20 баллов соответствует полной зависимости, от 21 до 60 баллов - выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов - умеренной, от 91 до 99 баллов - легкой зависимости в повседневной жизни.

2.2.2 Нейропсихологическое исследование

Для исследования эмоционально-личностной и когнитивной сферы использовали следующие тесты: шкала депрессии Бека (BDI), тест Спилбергера-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, батарея лобной дисфункции (FAB), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE - Mini Mental State Examination), субъективная шкала оценки астении MFI – 20, тест VAS-A для оценки физического и психического состояния.

Для выявления депрессии применялась шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), предложенная А.Т. Беком в 1961 г. Использование шкалы Бека в клинической практике показало его высокую эффективность при скрининговых и предварительных обследованиях. Опросник, включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям, симптомам

депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории включают в себя альтернативные утверждения, обладающие эквивалентным удельным весом. Опросник заполняется пациентом самостоятельно. Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния.

При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям.

0-9 – отсутствие депрессивных симптомов

10-15 – легкая депрессия (субдепрессия)

16-19 – умеренная депрессия

20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести)

30-63 – тяжелая депрессия

Градуально оценивается выраженность 21 симптома депрессии. Пункты 1-13 – когнитивно-аффективная субшкала (С-А) Пункты 14-21 – субшкала соматических проявлений депрессии (S-P)

Определение тревожности проводили по шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера (США), которая является единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность и как личностное свойство, и как состояние. В нашей стране употребляется в модификации Ю.Л. Ханина (1976), которая им же была адаптирована к русскому языку. Данная шкала представляет собой баллированный опросник из 40 вопросов.

Первая часть опросника состоит из 20 высказываний (1-20), относящихся к реактивной (ситуативной) тревожности — это состояние субъекта в

данный момент времени, которая характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью в данной конкретной обстановке. Это состояние возникает как эмоциональная реакция на экстремальную или стрессовую ситуацию, может быть разным по интенсивности и динамичным во времени.

Расчет реактивной тревожности подсчитывается по формуле:

$$PT = \sum_1 - \sum_2 + 35, \text{ где}$$

\sum_1 - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 3,4,6,7,9,12,13,14,17,18

\sum_2 - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 1,2,5,8,10,11,15,16,19,20

Вторая часть представлена 20-ю утверждениями (21-40), характеризующими личностную тревожность – это устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий спектр ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией.

Расчет реактивной тревожности подсчитывается по формуле:

$$LT = \sum_1 - \sum_2 + 50, \text{ где}$$

\sum_1 - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;

\sum_2 - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). Показатели теста интерпретировали следующим образом: низкий уровень тревожности- до 30 баллов, умеренный уровень тревожности - 31-45 баллов, высокий уровень тревожности - выше 46 баллов.

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) [189] - используется во всем мире для оценки состояния когнитивных функций. Она является достаточно надежным

инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменций. При этом оценивают ориентировку во времени, ориентировку в месте, восприятие, концентрацию внимания, память, речевые функции. Итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

Невелика чувствительность этой методики при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур или лобных долей головного мозга. Для таких случаев в арсенале есть другие тесты.

Для определения наличия деменции была использована методика - батарея лобной дисфункции (Frontal assessment battery FAB) [231].

Данная методика была предложена для скрининга деменций с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур. В данном тесте оценивали показатели концептуализации (каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл, максимальный балл в данном субтесте - 3, минимальный - 0), беглости речи (более 9 слов за минуту - 3 балла, от 7 до 9 - 2 балла, от 4 до 6 - 1 балл, менее 4 - 0 баллов), динамического праксиса (правильное выполнение трех серий движений - 3 балла, двух серий - 2 балла, одной серии (совместно с врачом) - 1 балл), простой реакции выбора (правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, полное копирование ритма врача - 0 баллов), усложненной реакции выбора

(правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, много ошибок - 1 балл, полное копирование ритма врача - 0 баллов), исследования хватательных рефлексов (отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла, если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2; если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно; если при повторном исследовании рефлекс отсутствует ставится 1, в противном случае - 0 баллов).

Результат теста:

-17-18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям.

- 12-16 баллов соответствуют легким когнитивным расстройствам

- 11 и менее - деменция лобного типа.

Для оценки степени общей, физической и психической астении нами была использована субъективная шкала оценки астении (MFI-20), отражающая различные аспекты астении, которая часто сопутствует боли, тревоге и депрессии. В соответствии со своим состоянием пациент должен оценить свое самочувствие в последнее время и обозначить степень соответствия всех приведенных утверждений. По характеру астении (общая, физическая, психическая) сгруппированы утверждения, по 4 в каждой шкале. Каждое утверждение ранжируется по 5 пунктам. Наивысший балл отражает самую высокую тяжесть астении.

Выделяли следующие подшкалы:

общая астения

физическая астения

психическая астения

Оценка производилась по каждой из подшкал в отдельности. Сумма баллов более 12 хотя бы по одной шкале является основанием для диагноза астения.

Тест VAS-A для оценки физического и психического состояния. Пациент должен оценить свое физическое и психическое состояние и отметить на

представленной линейной шкале (10 делений) вертикальной линией, которую надо начертить на каждой линейке теста VAS-A. Для оценки физического состояния, пациент должен ответить на вопрос оценки своей физической слабости, где 0 баллов - вообще не чувствую слабости, а 10 баллов - испытываю страшную слабость, ни на что нет сил.

Для оценки психического состояния, пациент должен ответить на вопрос оценки на сколько в последнее время он чувствует себя более истощенным психологически, усталым, утомленным, где 0 баллов - вообще не чувствую психического истощения, а 10 баллов - чувствую себя ужасно утомленным и истощенным. Если по одной из шкал пациент указывает более 5 баллов, это является признаком астенического состояния, чем более высокий балл, тем сильнее выражена астения.

2.2.3. Количественная оценка качества жизни

Для оценки КЖ нами использован опросник Medical Outcomes Study Short Form-36 (MOS SF-36) [222]. Он относится к неспецифическим опросникам для оценки качества жизни, широко распространен в США и странах Европы при проведении исследований качества жизни. Перевод на русский язык и апробация методики была проведена «Институтом клинико-фармакологических исследований» (Санкт-Петербург). Опросник MOS SF-36 был нормирован для общей популяции США и репрезентативных выборок в Австралии, Франции, Италии [242]. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие [242]. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам,

составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. *Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)*, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. *Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning- RP)* – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. *Интенсивность боли (Bodily pain - BP)* и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. *Общее состояние здоровья (General Health - GH)* - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. *Жизненная активность (Vitality - VT)* подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. *Социальное функционирование (Social Functioning - SF)*, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. *Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role- Emotional - RE)* предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. *Психическое здоровье (Mental Health - MH)*, характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Шкалы можно сгруппировать в два интегральных показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (Physical health – PH)

Составляющие шкалы:

физическое функционирование,
ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием,
интенсивность боли,
общее состояние здоровья

2. Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)

Составляющие шкалы:

психическое здоровье,
ролевое функционирование, обусловленное
эмоциональным состоянием,
социальное функционирование,
жизненная активность.

Для каждого показателя определено минимальное, максимальное значения и возможный диапазон значений (табл. 2.3.).

Таблица 2.3.

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36.

Показатели	Вопросы	Минимальн. и максимальное значения	Возможн. диапазон значений
Физическое функционирование (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4
Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

Упрощенная формула вычисления значений (для каждого показателя в отдельности, учитывая перекодировку в ряде вопросов): [(реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя)] : (возможный диапазон значений) *100 [42].

2.2.4 Количественное определение содержания нейротрофических факторов в сыворотке крови

Количественное определение бета субъединицы человеческого фактора роста нервов (Beta-NGF) в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа (Human Beta-NGF ELISA) с помощью иммуноферментного набора для количественного определения бета субъединиц человеческого фактора роста нервов (Beta-NGF) в сыворотке, плазме, супернатантах клеточных культур и моче. Исследование проводилось на иммуноферментном анализаторе Multiskan Ascent V1.25 354-909779.

Для исследования сыворотки использовали негепаринизированную периферическую кровь, взятую натощак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Для получения сыворотки образцы центрифугировали при 3000 об\мин при комнатной температуре, а затем замораживали при температуре не менее -20 градусов и хранили до 3-6 месяцев.

Принцип метода. Метод основан на использовании специфических антител к beta-NGF человека, сорбированных в лунках микроланшета. Стандарты и образцы вносят в лунки микроланшета, и beta-NGF, присутствующая в образце, связывается с антителами, иммобилизованными в лунках. После инкубации лунки промывают и вносят биотинилированные антитела к человеческому beta-NGF. После инкубации, при промывке удаляются несвязавшиеся биотинилированные антитела, и в лунки вносят конъюгат стрептавидин – HRP. После инкубации и промывки в лунки вносят субстрат ТМВ, и развивающееся окрашивание пропорционально количеству связавшегося beta-NGF. При внесении стоп-раствора окрашивание раствора меняется с голубого на желтое, и интенсивность развивающегося окрашивания измеряют при длине волны 450 нм.

Подготовка образцов к анализу. Разведение образцов сыворотки, используя рабочий буфер (компонент E). Рабочий буфер разводим в 5 раз деионизированной водой перед использованием. Приготовление стандарта: коротко центрифугируем флакон со стандартом (компонент C), вносим 400 мкл готового рабочего буфера (компонент E) во флакон с компонентом C, для приготовления раствора стандарта с концентрацией 50 нг/мл. Тщательно перемешиваем до полного растворения порошка. Вносим 100 мкл стандарта beta-NGF из флакона с компонентом C в пробирку, содержащую 400 мкл готового рабочего буфера, для приготовления сток-раствора стандарта с концентрацией 10000 пг/мл. Вносим по 400 мкл готового рабочего буфера в пустые чистые пробирки. Сток-раствор стандарта используем для приготовления серий разведений. Готовый рабочий буфер служит стандартом «0» (0 пг/мл). Разводим 20 мл концентрата буфера для промывок деионизированной водой, для приготовления 400 мл готового буфера для промывок. Коротко центрифугируем флакон с биотинилированными антителами (компонент F) перед вскрытием. Вносим 100 мкл готового рабочего буфера во флакон для приготовления концентрата биотинилированных антител (концентрат может храниться в течение 5 дней при температуре 4 градусов). Перед использованием концентрат биотинилированных антител разводится в 80 раз готовым рабочим буфером. Коротко центрифугируем флакон с концентратом конъюгата HRP – стрептавидина (компонент G) перед вскрытием. Концентрат конъюгата HRP – стрептавидин разводим в 40000 раз готовым буфером.

Протокол анализа. Перед использованием все реагенты должны достичь комнатной температуры (18-25 градусов по Цельсию). В соответствующие лунки вносят по 100 мкл каждого стандарта и образцов. Закрывают лунки и инкубируют 2,5 часа при комнатной температуре или в течение ночи при 4 градусах по Цельсию, при аккуратном шейкировании. Затем удаляют раствор из лунок и промывают все лунки 4 раза, готовым буфером для промывок, используя 300 мкл буфера на лунку на один цикл промывки, с помощью

автоматического промывочного устройства (Multiwash). Полное удаление жидкости на каждом этапе промывки очень важно для получения достоверных результатов. После последней промывки удалили всю оставшуюся жидкость аспирацией или декантированием. Затем аккуратно постучали перевернутым микропланшетом по чистой фильтровальной бумаге. Вносим по 100 мкл приготовленного раствора биотинилированных антител во все лунки. Инкубируем 1 час при комнатной температуре на шейкере. Удаляем раствор из лунок и промываем все лунки. Вносим 100 мкл приготовленного раствора конъюгата HRP-стрептавидин во все лунки. Инкубируем 45 мин при комнатной температуре. Снова удаляем раствор из лунок и промываем все лунки. Вносим по 100 мкл раствора субстрата ТМВ (компонент Н) во все лунки. Инкубируем 30 минут при комнатной температуре в темноте на шейкере. Затем вносим 50 мкл стоп-раствора (компонент I) во все лунки и немедленно считали абсорбцию (ОП) при длине волны 450 нм.

Расчет результатов проводили по среднему значению абсорбции (ОП) для каждого дубля стандартов и образцов и вычитанию среднего значения ОП стандарта «0». Проводили построение калибровочной кривой, откладывая концентрацию стандартов по оси X (абсцисс) и абсорбцию по оси Y (ординат). (Рис. 2.4).

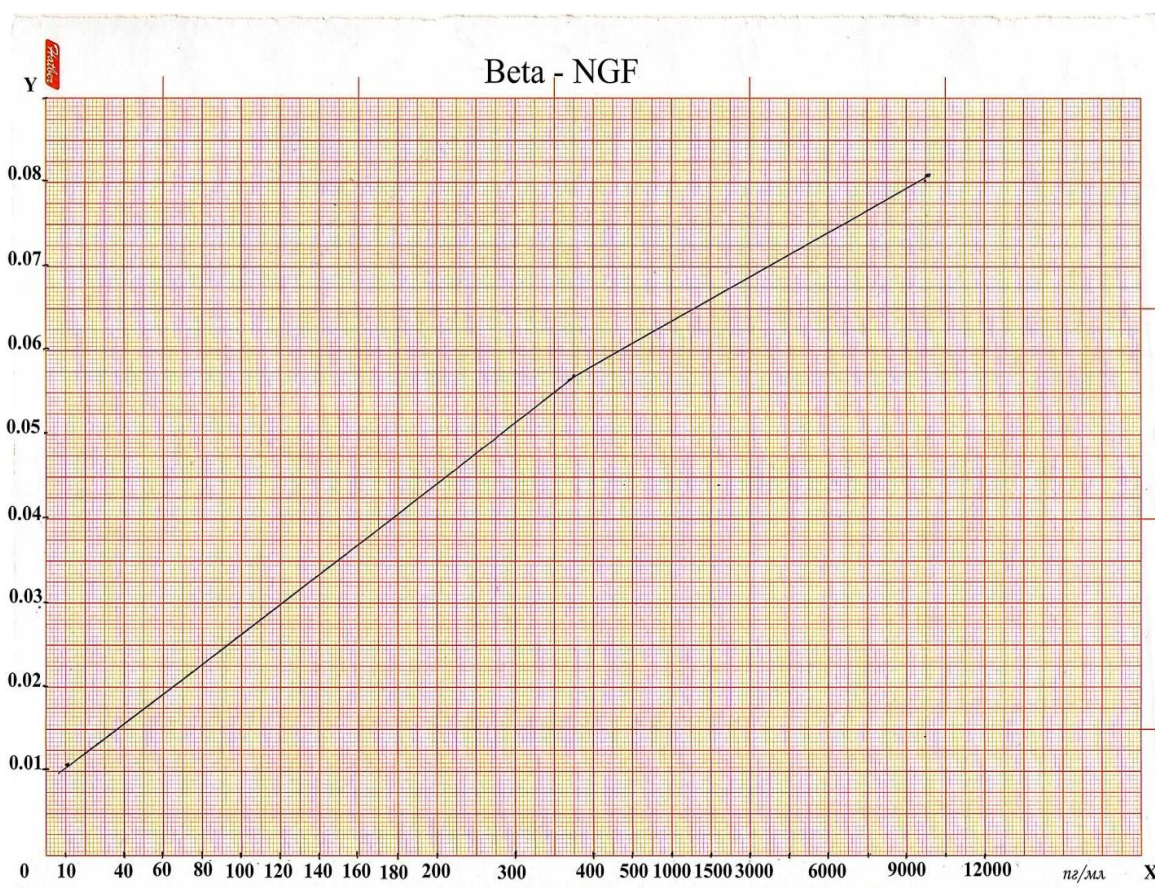


Рис. 2.4. Калибровочный график для определения концентрации Beta-NGF по значениям оптической плотности

Чувствительность: минимально определяемая концентрация beta-NGF составляет менее 14 пг/мл.

Количественное определение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови проводили тест-системой основанной на твердофазном иммуноферментном анализе сэндвичевого типа с продолжительностью анализа 3,5 часа и разработанной для определения человеческого BDNF в супернатанте культуры клеток, сыворотке и плазме. Анализ проводили с помощью иммуноферментного набора (RD Systems Human BDNF) для количественного определения мозгового нейротрофического фактора (BDNF) человека в супернатанте культуры клеток, сыворотке, плазме. Исследование проводилось на иммуноферментном анализаторе Multiskan Ascent V1.25 354-909779.

Для исследования сыворотки использовали негепаринизированную периферическую кровь, взятую натощак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. В течение 30 минут позволяем свернуться крови в пробирке, затем для получения сыворотки образцы центрифугировали 15 мин. при 1000 об\мин при комнатной температуре, а затем замораживали при температуре не менее -20 градусов и хранили до 3-6 месяцев.

Принцип метода. Моноклональные антитела к BDNF нанесены в ячейки микропланшета. Стандарты и образцы вносятся в ячейки м присутствующий в них BDNF связывается с антителами. Вторые антитела к BDNF, меченные ферментом, вносятся в ячейки. Последующая промывка удаляет несвязанный конъюгат антител с ферментом, после чего в ячейки вносится раствор ферментного субстрата, развитие окраски пропорционально количеству BDNF, связавшегося на первом шаге анализа. Цветную реакцию останавливают и считывают оптическую плотность ячеек.

Приготовление образцов. Образцы сыворотки требуют 20-ти кратного разбавления разбавителем калибратора RD6P перед анализом (10 мкл образца+190 мкл разбавителя калибратора RD6P).

Приготовление реагентов. Все реагенты должны достичь комнатной температуры перед использованием. Промывочный буфер - 20 мл концентрата буфера разбавляем дистиллированной водой до объема 500 мл. Раствор субстрата - цветные реагенты А и В смешиваем в равных объемах за 15 мин перед использованием. Готовый раствор предохраняем от света. На 1 ячейку используем 200 мкл готового раствора. BDNF стандарт- растворяем лиофилизированный стандарт в 2 мл разбавителя стандарта RD6P. Позволяем стандарту раствориться в течение 15 мин при осторожном встряхивании, после чего получается исходный раствор стандарта с концентрацией 4000 пг/мл. Затем вносим по 300 мкл соответствующего разбавителя калибратора в каждую из 6 пробирок и выполняем последовательные разбавления исходного стандарта. Исходный стандарт используется в качестве последнего

стандарта 4000 пг/мл, разбавитель стандарта используется в качестве стандарта 0 пг/мл.

Процедура анализа. Перед началом анализа приводим все реагенты и образцы к комнатной температуре. Вносим по 100 мкл разбавителя RDIS в каждую ячейку. Вносим по 50 мкл стандартов, контролей и образцов в соответствующие ячейки и накрываем ячейки пленкой, инкубируем 2 часа при комнатной температуре. Не промывая ячейки, вносим по 100 мкл BDNF конъюгата в каждую ячейку, накрываем новой пленкой и инкубируем 1 час при комнатной температуре. Удаляем содержимое ячеек и промываем их, повторяем процедуру 2 раза (общее число промывок=3). Промываем ячейки наполнением их 400 мкл промывающего буфера. После последней промывки удаляем остатки промывочного буфера и переворачиваем микропланшет на чистую промокательную бумагу. Вносим по 200 мкл готового раствора субстрата в каждую ячейку и инкубируем в темноте в течение 30 мин при комнатной температуре. Раствор субстрата меняет цвет из бесцветного в голубой. Затем вносим по 50 мкл стоп-раствора в каждую ячейку, при этом голубая окраска раствора в ячейках сменяется желтой, перемешиваем содержимое микропланшета путем постукивания по его рамке. Определяем оптическую плотность ячеек при 450 нм не позднее 30 мин после внесения стоп-раствора.

Расчет результатов. Рассчитываем среднее значение ОП дублей для каждого стандарта, контроля и образца и вычитаем из них среднее значение ОП стандарта 0 пг/мл. Проводили построение калибровочной кривой, откладывая по оси Y среднее значение ОП стандартов, а по оси X- их концентрацию. (Рис. 2.5)



Рис. 2.5. Калибровочный график для определения концентрации BDNF по значениям оптической плотности

Чувствительность: минимальное количество BDNF составляет менее 20 пг/мл.

Количественное определение нейротропина-3 (NT3) в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора Ray Bio Human NT-3 ELISA Kit. Исследование проводилось на иммуноферментном анализаторе Multiskan Ascent V1.25 354-909779

Принцип метода. Метод основан на использовании специфических антител к NT3 человека, сорбированных в лунках микроланшета. Стандарты и образцы вносят в лунки планшета, и NT3, присутствующая в образце, связывается с антителами, иммобилизованными в лунках. После инкубации и промывки вносят биотинилированные антитела к человеческому NT3. После инкубации, при промывке удаляются несвязавшиеся биотинилированные антитела, и в лунки вносят конъюгат

стрептавидин – HRP. После инкубации и промывки в лунки вносят субстрат ТМВ, и развивающееся окрашивание пропорционально количеству связавшегося человеческого NT-3. Для остановки реакции использовался стоп-реагент, изменяющий окраску раствора с синего на желтый. Измерение концентрации проводилось при длине волны 450 нм.

Подготовка образцов к анализу. Перед использованием все реагенты и образцы доводились до комнатной температуры. Для разведения образцов сыворотки, используем разбавитель «А» (30 мл). Рабочий буфер разводим в 2 раз дистиллированной водой перед использованием. Приготовление стандарта: центрифугируем флакон со стандартом (реагент С – рекомбинантный человеческий NT-3), добавляем 400 мкл реагента «D» (разбавитель) для получения стандарта с концентрацией 50 нг/мл. Тщательно перемешиваем до полного растворения порошка. Затем в пробирку с 940 мкл разбавителя «В» добавляем 60 мкл разведенного стандарта (реагент «С») для получения сток-раствора стандарта с концентрацией 3000 пг/мл. Вносим 400 мкл раствора для разведения «А» в каждую пробирку. С помощью сток-раствора стандарта готовят серию разведений. Тщательно перемешиваем раствор в каждой пробирке перед следующим переносом. Готовый рабочий буфер служит стандартом «0» (0 пг/мл). В результате получаем растворы с концентрацией:

- 1 стандарт – 3000 пкг/мл (60 мкл сток-стандарта+940 мкл «А»)
- 2 стандарт - 1000 пкг/мл (200 мкл 1 стандарта+ 400 мкл «А»)
- 3 стандарт - 333,3 пкг/мл (200 мкл 2 стандарта+ 400 мкл «А»)
- 4 стандарт - 111,1 пкг/мл (200 мкл 3 стандарта+ 400 мкл «А»)
- 5 стандарт - 37,04 пкг/мл (200 мкл 4 стандарта+ 400 мкл «А»)
- 6 стандарт - 12,35 пкг/мл (200 мкл 5 стандарта+ 400 мкл «А»)
- 7 стандарт - 4,12 пкг/мл (200 мкл 6 стандарта+ 400 мкл «А»)
- 8 стандарт (готовый рабочий буфер «А»).

Коротко центрифугируем флакон с биотинилированными антителами NT-3 (компонент F). Перед использованием добавляем 100 мкл готового

разбавителя «В» во флакон. Аккуратно перемешиваем (концентрат может храниться в течение 5 дней при температуре 4 градусов). Перед использованием концентрат биотинилированных антител разводится в 80 раз концентрированным разбавителем «В». Коротко центрифугуем флакон с концентратом HRP – стрептавидина (реагент G) перед использованием. Разводим необходимое количество HRP – стрептавидина в 300 раз разбавителем «В» (например: 40 мкл концентрата HRP – стрептавидина добавить в пробирку с 12 мл концентрированного разбавителя «В»), может храниться в течение дня).

Протокол анализа. Перед использованием все реагенты должны достичь комнатной температуры (18-25 градусов по Цельсию). Добавляем 100 мкл каждого стандарта и образцов в соответствующие лунки. Закрывают лунки и инкубируют 2,5 часа при комнатной температуре или в течение ночи при 4 градусов по Цельсию, при осторожном встряхивании. Удаляют раствор из лунок и промывают все лунки 4 раза промывочным раствором, используя 300 мкл раствора на лунку на один цикл промывки, с помощью автоматического промывочного устройства (Multiwash). Каждый раз полностью удаляем жидкость из лунок (полное удаление жидкости на каждом этапе промывки очень важно для получения достоверных результатов). После последней промывки удалили всю оставшуюся жидкость аспирацией или декантированием. Переворачиваем планшет на фильтровальную бумагу. Добавляем 100 мкл приготовленного раствора биотинилированных антител в каждую лунку. Инкубируем 1 час при комнатной температуре на шейкере. Удаляем раствор из лунок и промываем все лунки. Вносим 100 мкл приготовленного раствора HRP-стрептавидин во все лунки. Инкубируем 45 минут при комнатной температуре. Снова удаляем раствор из лунок и промываем все лунки. Вносим по 100 мкл раствора субстрата ТМВ (компонент Н) во все лунки. Экспозиция в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте на шейкере. Затем вносим 50 мкл стоп-раствора

(компонент I) в каждую лунку и немедленно фотометрируем при длине волны 450 нм.

Расчет результатов проводили по среднему значению абсорбции (ОП) для каждого набора стандартов, образцов и контроля и вычитанию среднего значения ОП стандарта «0». Проводили построение калибровочной кривой, откладывая концентрацию стандартов по оси X (абсцисс) и абсорбцию по оси Y (ординат). (Рис. 2.6).

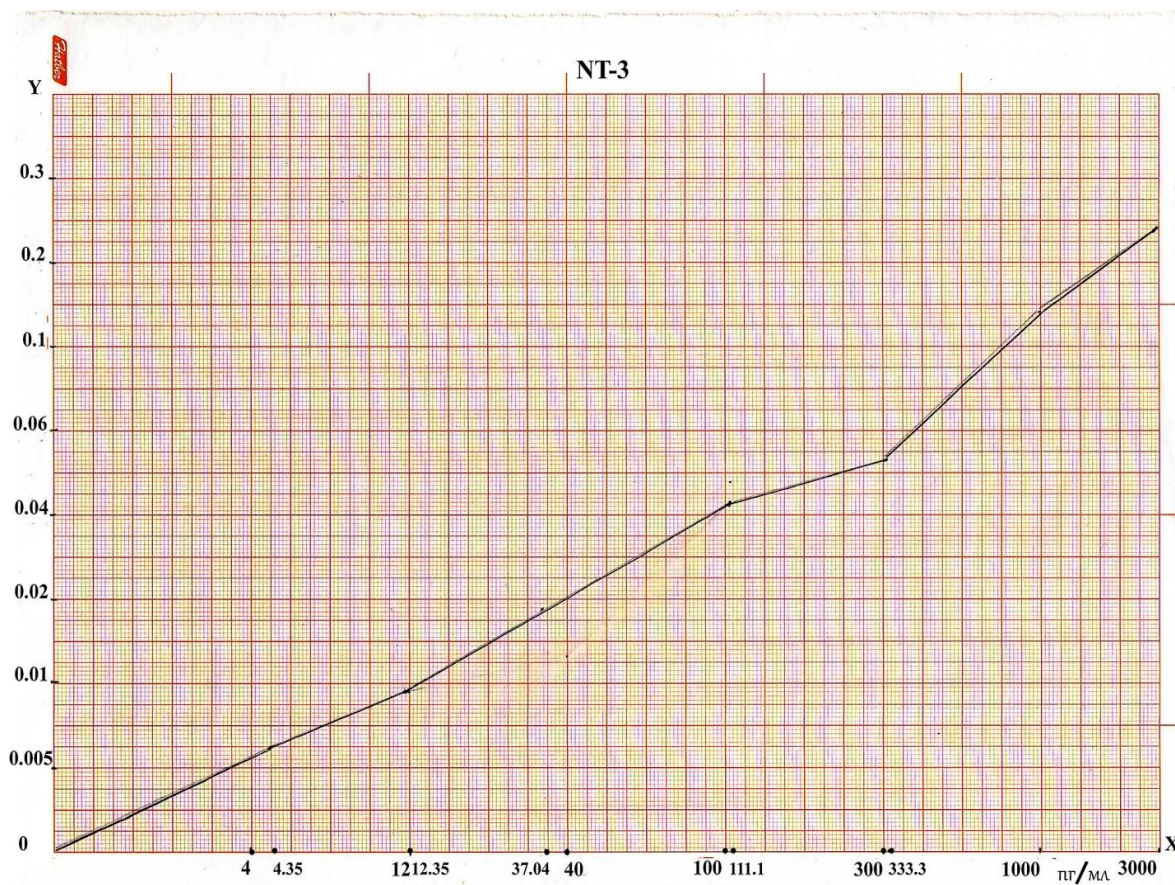


Рис. 2.6. Калибровочный график для определения концентрации NT3 по значениям оптической плотности

Чувствительность: минимальная определяемая дозы NT-3, составляет менее 4 пг/мл.

Исследование проводилось одновременно во всех сериях. До исследования сыворотки хранились при температуре – 20 градусов по Цельсию. Температурный режим не нарушался. Отклонений от инструкций по проведению исследований не было. В ходе исследования использовались

термостатирующий шейкер (Stat Fax-2200) и промывающее устройство (Multiwach).

Данный раздел работы выполнялся на базе клинической лаборатории при непосредственной технической и консультативной помощи заведующего лабораторией Вагановой Надежды Петровны, которой мы приносим искреннюю благодарность.

2.3. Характеристика относительно здоровых лиц группы контроля

Контрольную группу составили 18 относительно здоровых добровольцев, не имеющих в анамнезе данных о перенесенном остром нарушении мозгового кровообращения, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту. Среди них было 15 (83,3%) женщин и 3 (16,6%) мужчины в возрасте 49-74 года. Средний возраст обследуемых составил $61,22 \pm 8,8$ лет.

У всех здоровых лиц изучен общесоматический, клинико-неврологический, нейропсихологический статус. Средний балл по шкале депрессии Бека составил $8,28 \pm 1,25$, что является показателем отсутствия депрессивных проявлений. Тест Спилбергера – Ханина показал умеренную степень реактивной ($35,06 \pm 1,24$ балла) и личностной ($40,61 \pm 1,46$ баллов) тревожности. Показатели опросника КЖ практически здоровых лиц: физическое функционирование (PF) - $66,11 \pm 5,28$, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) - $58,33 \pm 8,33$, интенсивности боли (BP) - $50,22 \pm 5,29$, общее состояние здоровья (GH) - $53,33 \pm 3,24$, жизненная активность (VT) - $54,44 \pm 3,33$, социальное функционирование (SF) - $69,36 \pm 4,20$, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) - $64,22 \pm 7,87$, психическое здоровье (MH) $60,00 \pm 3,05$.

Содержание нейротрофических факторов в сыворотке периферической крови составило: BDNF - $916,00 \pm 229,53$ пг/мл; NGF - $553,1 \pm 435,94$ пг/мл; NT3 - $752,20 \pm 194,50$ пг/мл.

2.4. Методы лечения

Всем пациентам проводилась базовая терапия антиагрегантами и гипотензивными препаратами по показаниям для контроля факторов риска развития инсульта в рамках вторичной профилактики. В процессе работы с больными проведено открытое, сравнительное, рандомизированное исследование эффективности курса применения нейрометаболического препарата холина альфосцерата (Глиатилин). В зависимости от выбора медикаментозной терапии пациенты были разделены на 2 группы. Рандомизация проводилась методом «конвертов». Пациенты не были информированы о принадлежности к группе, но были информированы о дизайне и задачах исследования. Основная группа - это 35 пациентов, которые получали инфузионную терапию препаратом глиатилин в течение 10 дней в дозе 4 мл (1000 мг) внутривенно капельно на 100 мл 0,9 % хлорида натрия, с последующим приемом перорально в дозе 400 мг 3 раза в день (1200 мг суточная доза) в течение 3 месяцев. Группа сравнения, в которой больным проводилась традиционная терапия (кавинтон 2 мл внутривенно капельно + пирацетам 20% 10 мл внутривенно струйно в течение 10 дней с последующим приемом перорально в течение трех месяцев). Группы были сопоставимы по исследуемым параметрам.

2.5. Статистические методы

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета «Statistica 6.0». Рассчитывались показатели: среднее значение (M), стандартное отклонение (σ). При анализе распределения выборки выявлено, что распределение было отлично от нормального, в связи с этим при статистической обработке полученных результатов исследования использовались непараметрические методы описательной и сравнительной

статистики [103]. Достоверность различий результатов между группами для независимых выборок устанавливалась с помощью U-критерия Манна-Уитни (p^{M-W}) для непараметрических данных. Корреляция рассчитывалась с помощью критерия Спирмана. Для попарного сравнения в группе до и после лечения использовали критерий Вилкоксона (p^W). При $p < 0,05$ различия считались достоверными. Изучение связи между исследуемыми параметрами проводилось с использованием вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (применимым для исследования связи как количественных, так и качественных данных).

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОЛУШАРНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

3.1. Неврологический статус и индекс повседневной активности пациентов до лечения

Нами проведено исследование 70 больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического полушарного инсульта, среди которых было 39 женщин (55,7%) и 31 мужчина (44,3%). Данные пациенты были в возрасте 40-74 лет (средний возраст 59 лет). У 41,5% (29 человек) пациентов имела место левополушарная, а у 58,5% (41 человек) - правополушарная локализация инсульта.

Основные субъективные жалобы пациентов перенесших инсульт – это слабость и/или снижение чувствительности в конечностях (правых или левых) с разной степенью нарушения двигательного стереотипа, трудности в восприятии обращенной к ним речи, воспроизведении слов, предложений, а также артикуляции. Практически каждого пациента в той или иной степени беспокоила эпизодическая головная боль, давящего, ноющего характера, головокружение несистемного характера, неуверенность и пошатывание при ходьбе. Практически все пациенты, перенесшие инсульт, отмечали снижение памяти на текущие события, концентрации внимания, тревогу, волнение за свое состояние.

В неврологическом статусе у пациентов преобладали наличие спастических гемипарезов разной степени выраженности, гемигипестезий, элементов моторной, сенсорной, семантической и амнестической афазий, дизартрий, центральных парезов мимической мускулатуры лица различной степени выраженности. Все пациенты были в сознании (табл. 3.1.).

Таблица 3.1.

Показатели неврологического статуса больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения

Очаговые неврологические симптомы	Количество пациентов	Процент от 70 пациентов
Легкий гемипарез	46	65,7
Умеренный гемипарез	21	30
Грубый гемипарез	3	4,29
Гемигипестезия	56	80
Элементы афазии	12	17,14
Центральный парез 7 пары	5	7,14
Центральный парез 12 пары с дизартрией	27	38,56

Средний балл функциональной оценки неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS составил $6,64 \pm 0,26$. Выраженность нарушения активности повседневной жизнедеятельности по индексу Бартела составил $91,86 \pm 1,31$, что соответствует легкой степени зависимости в повседневной жизни и статистически значимо отличается от здоровых лиц группы контроля ($97,5 \pm 0,83$ балла, $p < 0,05$).

Степень неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS и выраженность нарушения активности повседневной жизнедеятельности по индексу Бартела по результатам нашего исследования не зависят от латерализации очага инсульта, от возраста и пола пациентов.

3.2. Эмоциональный статус больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения

Шкала депрессии Бека у пациентов в восстановительном периоде после перенесенного ишемического инсульта определила наличие клинической тяжелой депрессии у 6 пациентов (8,6%), выраженной депрессии у 11 пациентов (15,7%), умеренной депрессии у 13 человек (18,6%), наличие легкой депрессии у 25 пациентов (35,7%). У 15 (21,4%) обследованных по данной шкале депрессии выявлено не было.

Среднее значение депрессии по шкале Бека составило $14,86 \pm 0,90$, что соответствует легкой степени депрессии (субдепрессия), что достоверно ($p=0,002$) превышало аналогичный показатель в группе контроля ($8,28 \pm 1,25$ балла) (табл.3.2.).

Средние значения показателей реактивной ($35,17 \pm 0,62$) и личностной тревоги ($40,59 \pm 0,64$) по шкале Спилбергера-Ханина не выявили статистической значимости различий по отношению к группе здоровых и соответствовали умеренной степени тревожности (табл.3.2.).

Умеренная степень реактивной тревожности наблюдалась у 54 (77,1%) человек, низкая – у 16 (22,3%) человек. Преобладали лица с умеренным уровнем личностной тревожности (55 человек, 78,65%), высокая личностная тревожность выявлена у 13 (18,6%) человек, низкий уровень личностной тревожности имеют 2 (2,9%) пациента.

Степень изменения общей ($14,90 \pm 0,39$) и психической ($15,50 \pm 0,46$) астении по опроснику MFI-20 имеет статистически более значимые различия с группой здоровых ($p < 0,001$) $11,28 \pm 0,76$ и $11,39 \pm 0,95$ соответственно. При оценке уровня физической астении ($12,47 \pm 0,62$) выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) с группой здоровых ($8,61 \pm 0,79$) (табл.3.2).

Также выявлена достоверная разница ($p < 0,05$) при определении средних показателей физической слабости ($6,09 \pm 0,25$, в группе здоровых $4,00 \pm 0,57$) и

психического истощения ($5,94 \pm 0,27$, в группе здоровых $4,00 \pm 0,64$) по VAS-A (табл.3.2.).

Таблица 3.2.

Показатели эмоционального статуса больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения

Шкалы	Пациенты в восстановительном периоде ИИ ($M \pm \sigma$) (n=70)	Достоверность, p^{M-W}	Здоровые лица группы контроля (n=18)
Шкала Бека, баллы	$14,86 \pm 0,90$	0,002	$8,28 \pm 1,25$
Шкала тревоги Спилбергера (реактивная тревога), баллы	$35,17 \pm 0,62$	0,880	$35,06 \pm 1,24$
Шкала тревоги Спилбергера (личностная тревога), баллы	$40,59 \pm 0,64$	0,913	$40,61 \pm 1,46$
Общая астения (MFI-20), баллы	$14,90 \pm 0,39$	<0,001	$11,28 \pm 0,76$
Психическая астения (MFI-20), баллы	$15,50 \pm 0,46$	<0,001	$11,39 \pm 0,95$
Физическая астения (MFI-20), баллы	$12,47 \pm 0,62$	0,004	$8,61 \pm 0,79$
Физическая слабость (VAS-A)	$6,09 \pm 0,25$	0,002	$4,00 \pm 0,57$
Психическое истощение (VAS-A)	$5,94 \pm 0,27$	0,011	$4,00 \pm 0,64$

Анализ показателей эмоционального статуса в зависимости от латерализации перенесенного инсульта и возраста пациента не показал статистически значимой зависимости .

Выявлена достоверная разница ($p < 0,05$) при определении среднего показателя психического истощения (VAS-A) в группе мужчин $6,31 \pm 2,28$ (в группе женщин $5,48 \pm 2,25$).

3.3. Когнитивные нарушения больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения

Исследование когнитивной сферы у больных перенесших первый ишемический инсульт, выявило статистически значимые различия по данным батареи лобной дисфункции (FAB - $12,86 \pm 0,39$, $p < 0,001$) по отношению к здоровым ($16,83 \pm 0,20$), что является показателем легких когнитивных нарушений (рис.3.1). При этом легкие когнитивные расстройства наблюдались у 41 (58,56%) пациента, деменция лобного типа у 23 (32,86%) человек, отсутствие когнитивных нарушений имеют 6 человек (8,67%), перенесших первый полушарный ишемический инсульт.

По данным MMSE среднее значение показателей у пациентов перенесших ишемический инсульт составило $25,87 \pm 0,35$ баллов, что статистически достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с показателями здоровых лиц группы контроля и соответствует легким когнитивным нарушениям (рис.3.2). При ранжировании результатов краткой шкалы оценки психического статуса в группе больных у 45 человек (64,29%) имели место легкие когнитивные нарушения, у 17 человек (24,29%) отсутствовали когнитивные нарушения, у 6 человек (8,57%) выявлена деменция легкой степени выраженности, а 2 пациентам (2,86%) определена деменция умеренной степени выраженности.

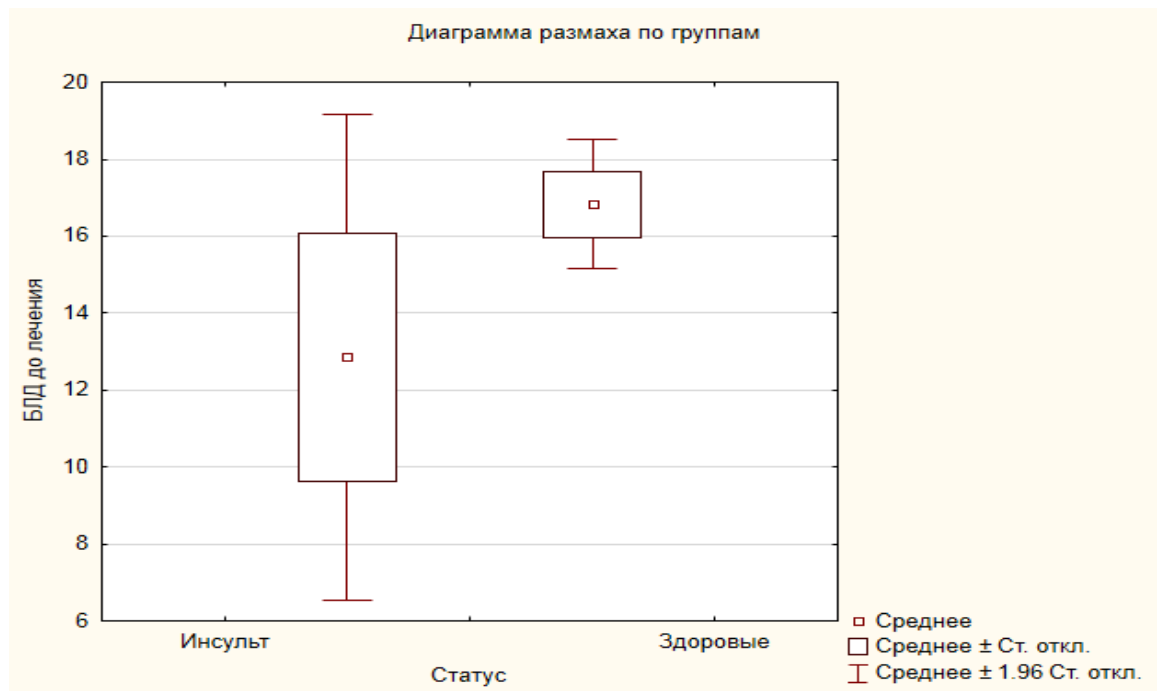


Рис.3.1. Показатели батареи лобной дисфункции (FAB) у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта в сравнении с группой контроля (**- $p < 0,001$)

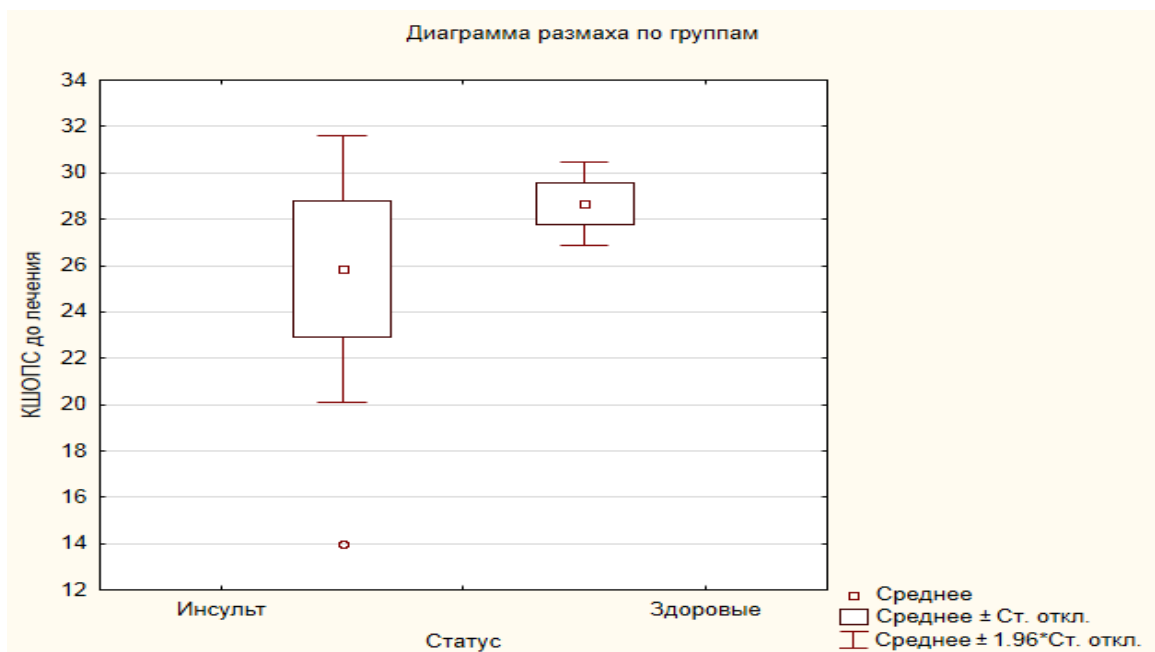


Рис.3.2. Показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта в сравнении с группой контроля (**- $p < 0,001$)

3.4. Качество жизни пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения

Качество жизни пациентов перенесших первый ишемический инсульт практически по всем его составляющим оказалось существенно ниже, чем в группе здоровых.

Более значимые различия ($p < 0,001$) выявлены по данным ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP); ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) (табл.3.3.). Показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (Role-Physical Functioning- RP) – характеризует влияние физического состояния на способность выполнять типичную для возраста и социальной принадлежности повседневную работу (домашнее хозяйство, ходьба на работу, сама работа). Данный показатель в среднем составляет $17,86 \pm 3,91$ (у здоровых $58,33 \pm 8,33$), что свидетельствует о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента. Оценка ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE) указывает на то, в какой степени эмоциональное состояние человека мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности, в результате чего затрачивается больше времени, уменьшается объем работы, снижается ее качество и т.п. Среднее значение данного показателя, по нашим данным, соответствует $21,77 \pm 3,69$ (у здоровых - $64,22 \pm 7,87$) и интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

Статистическая значимость различий ($p < 0,05$), по сравнению с показателями здоровых лиц группы контроля, была выявлена по шкале физического функционирования (PF); социального функционирования (SF); жизненной активности (VT); общего состояния здоровья (GH) (табл. 3.3).

Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок: от минимальных (самообслуживание, способность больного самостоятельно умыться, одеться) до максимальных (выполнение всех видов физической активности без ограничений, длительная ходьба, занятие спортом, бег). Среднее значение данного показателя $49,64 \pm 2,75$ (у здоровых - $66,11 \pm 5,28$), что свидетельствует о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

С помощью шкалы социального функционирования (Social Functioning-SF), определяется степень, с которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение с родственниками, друзьями, возможность адекватного профессионального общения, развития). Показатель социального функционирования у пациентов, перенесших первый ишемический инсульт $55,70 \pm 2,27$ (у здоровых $69,36 \pm 4,20$), что означает наличие ограничения социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния. Показатель качества жизни по шкале жизненной активности (Vitality-VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии, что нельзя сказать о пациентах после первого ишемического инсульта. Среднее значение по данной шкале составляет $45,21 \pm 1,83$ (у здоровых $54,44 \pm 3,33$) и означает наличие утомления пациентов, снижение жизненной активности.

По шкале общего состояния здоровья (General Health - GH) пациенты оценивают субъективное восприятие предшествующего и настоящего состояния здоровья, что позволяет определить его перспективы. Нами выявлены средние значения $45,44 \pm 1,95$ (у здоровых - $53,33 \pm 3,24$).

Показатели качества жизни по шкалам интенсивности боли (BP) и психического здоровья (MH) не имели значимых различий с группой здоровых людей (табл. 3.3). Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью (работа по дому и вне дома) имеет значение как для пациентов перенесших инсульт

(48.73±3.14), так и для здоровых людей (50.22±5.29), при этом ограничивая жизненную активность.

Таблица 3.3.

Составляющие качества жизни (MOS SF-36) у пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения

Шкалы	Пациенты в восстановительном периоде ИИ (M±σ) (n=70)	Достоверность, p ^{M-W}	Здоровые лица группы контроля (n=18)
Физическое функционирование (PF)	49,64±2,75	0,008	66,11±5,28
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	17,86±3,91	<0,001	58,33±8,33
Интенсивность боли (BP)	48,73±3,14	0,598	50,22±5,29
Общее состояние здоровья (GH)	45,44±1,95	0,033	53,33±3,24
Жизненная активность (VT)	45,21±1,83	0,011	54,44±3,33
Социальное функционирование (SF)	55,70±2,27	0,014	69,36±4,20
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	21,77±3,69	<0,001	64,22±7,87
Психическое здоровье (MH)	53,09±1,93	0,112	60,00±3,05

Соответственно, показатели качества жизни по шкале психического здоровья (Mental Health - МН), характеризующие настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций, составляют $53,09 \pm 1,93$ (у здоровых $60,00 \pm 3,05$) и показывают наличие депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии как у пациентов после инсульта, так и у практически здоровых людей.

Таким образом, наиболее значимыми для пациентов перенесших первый ишемический инсульт являются показатели, составляющие физический компонент качества жизни. Это взаимосвязано с наличием у пациентов наиболее часто встречающегося физического двигательного дефекта в виде гемипареза. Кроме того, после инсульта четко среагировали показатели социального функционирования и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, что связано с нарушением коммуникаций и социальных контактов в связи с заболеванием.

3.5. Количественное содержание нейротрофических факторов в сыворотке крови больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до лечения

При исследовании количественного содержания нейротрофических факторов (фактор роста нервов- NGF, нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, нейротропин-3- NT3) в сыворотке периферической крови до лечения у пациентов в восстановительном периоде после перенесенного первого ишемического инсульта получены следующие результаты: содержание (пг/мл) фактора роста нервов - NGF было достоверно ($p < 0,05$) ниже ($178,85 \pm 37,80$ пг/мл), чем в группе здоровых ($553,1 \pm 435,94$ пг/мл), что, на наш взгляд, является показателем степени гипоксически-ишемического поражения головного мозга (рис. 3.3).

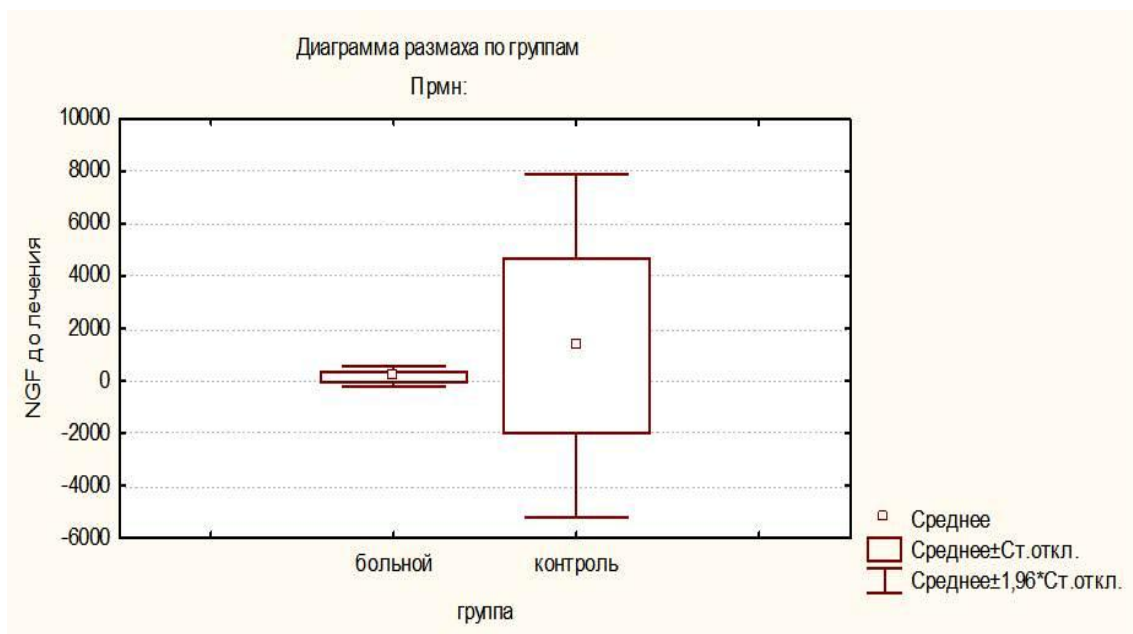


Рис. 3.3. Средние значения NGF (пг/мл) у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта и у практически здоровых лиц.

Определение уровня BDNF и NT3 в сыворотке крови у обследуемых пациентов до лечения был соответственно $1017,12 \pm 216,35$ и $922,23 \pm 183,68$ пг/мл, что не отличалось от группы здоровых ($916,0 \pm 229,53$ и $752,20 \pm 194,50$ пг/мл соответственно).

Таблица 3.4.

Показатели количественного содержания нейротрофических факторов сыворотки крови до лечения пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта и здоровых лиц

Показатель	Пациенты в восстановительном периоде ИИ (M±σ) (n=26)	Достоверность, p^{M-W}	Здоровые лица группы контроля (n=15)
Фактор роста нервов - NGF, (пг/мл)	$178,85 \pm 37,80$	0,05	$553,1 \pm 435,94$

Нейротрофический фактор головного мозга - BDNF, (пг/мл)	1017,12±216,35	0,79	916±229,53
Нейротропин-3-NT-3, (пг/мл)	922,23±183,68	0,37	752,20±194,50

Группа обследуемых характеризуется пониженным уровнем фактора роста нервов периферической крови относительно контрольных значений ($p=0,05$).

Определение зависимости уровня количественного содержания нейротрофических факторов сыворотки крови от латерализации очага инсульта, возраста пациентов не дало статистически значимых различий

Количественное содержание нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у группы мужчин, согласно полученных данных, статистически значимо ($p<0,05$) отличается от группы женщин до лечения (табл. 3.5).

Таблица 3.5.

Зависимость уровня количественного содержания нейротрофических факторов сыворотки крови от пола пациентов до лечения

Шкалы	Мужчины (n=31) M± σ	Достоверность, p^{M-W}	Женщины (n=39) M± σ
BDNF, (пг/мл)	1016,15±1521,48	0,029	1018,08±469,47
NGF, (пг/мл)	132,39±50,84	0,073	225,31±264,84
NT-3, (пг/мл)	1137,54±1297,36	0,959	706,92±209,48

При статистической обработке материала выявлено, что количество NGF в периферической крови достоверно ($p < 0,05$) ниже у пациентов с наличием сахарного диабета ($119,71 \pm 23,894$ пк/мл), в то время как без СД $200,63 \pm 222,596$ пк/мл. (рис.3.4).

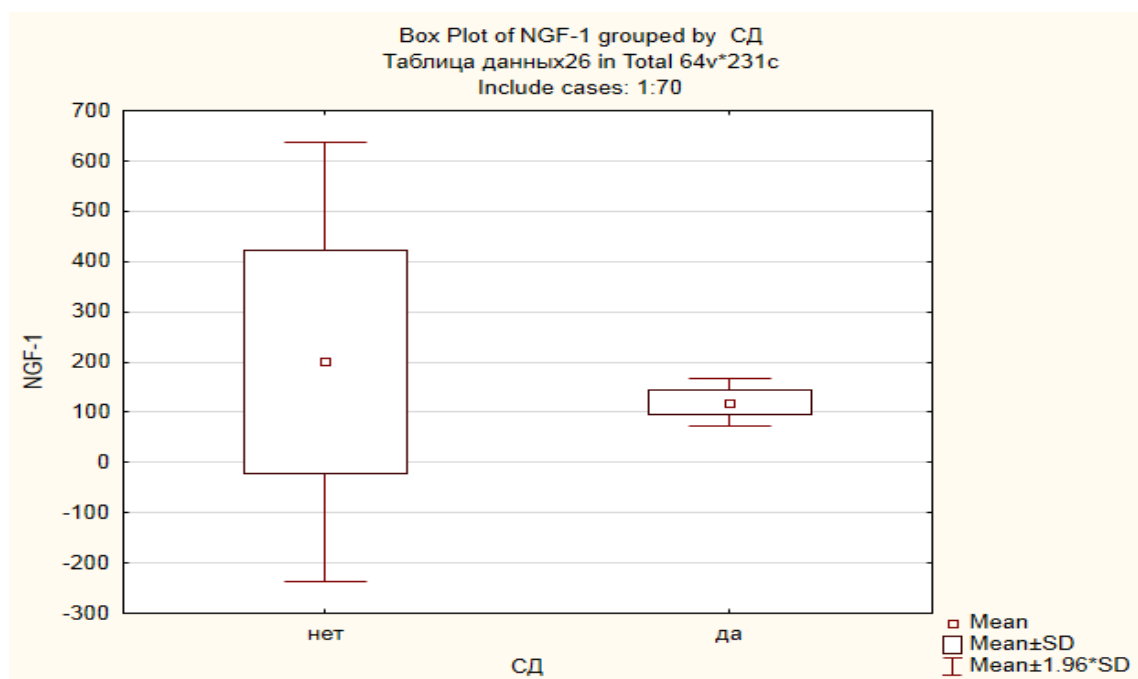


Рис. 3.4. Количественные показатели NGF (пг/мл) у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта с наличием сахарного диабета и без него.

Также нами получены достоверные ($p < 0,05$) сведения, что уровень NT-3 ниже у пациентов с наличием депрессии по шкале Бека ($545,36 \pm 138,96$), чем без таковой ($1198,6 \pm 1165,83$ пг/мл) (рис. 3.5).

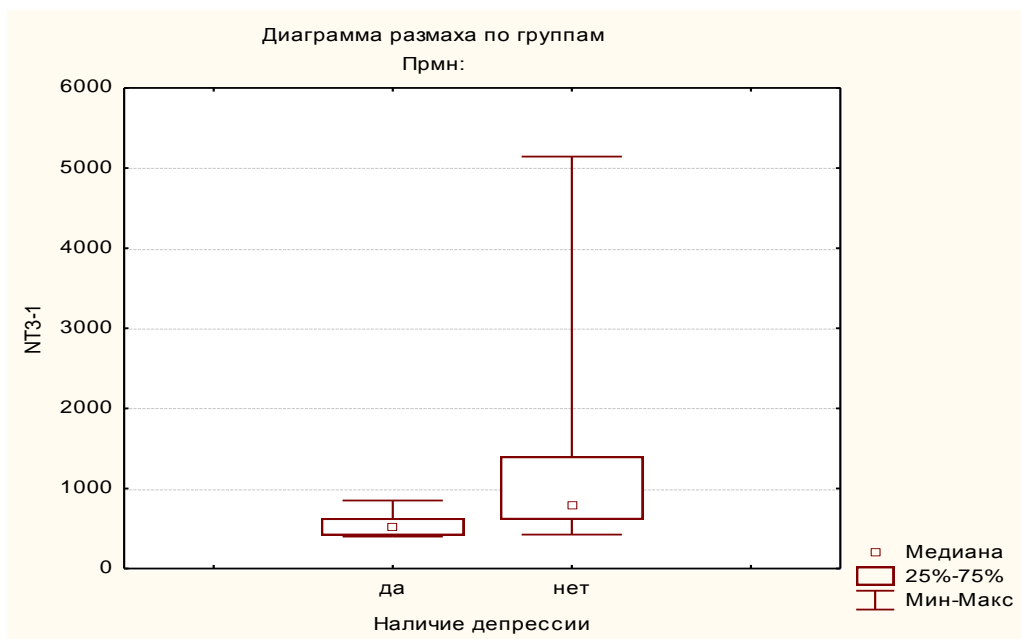


Рис. 3.5. Количественные показатели NT-3 (пг/мл) у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта с наличием депрессии и без таковой.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что количественное содержание NGF напрямую зависит от показателя MMSE ($r=0,53$) (рис.3.6) и обратно пропорционально оценке неврологического статуса по шкале NIH-NINDS ($r=-0,52$) (рис.3.7).

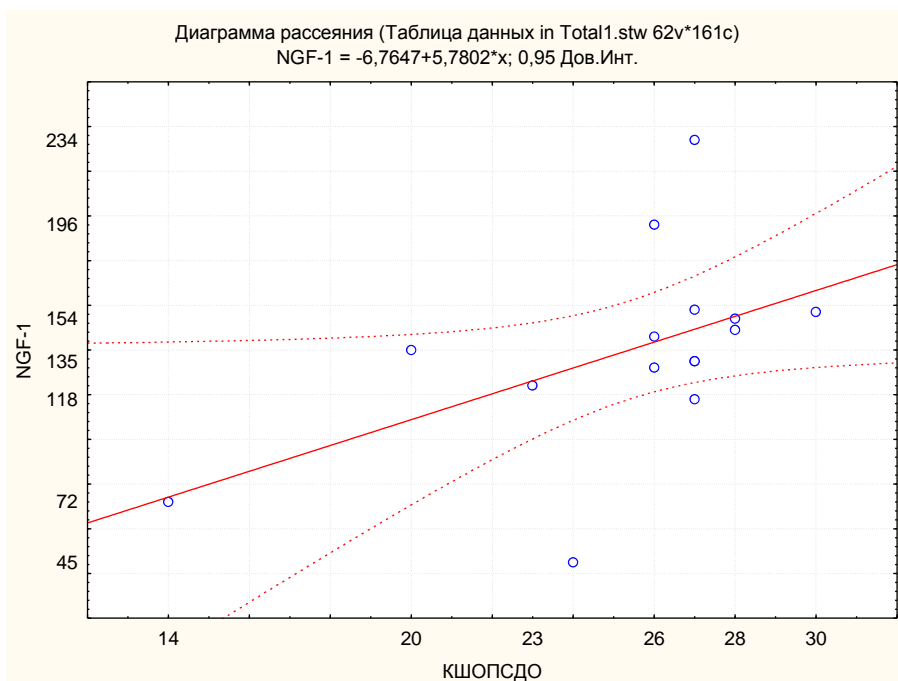


Рис. 3.6. Корреляционная связь количественного показателя NGF (пг/мл) с показателем краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE).

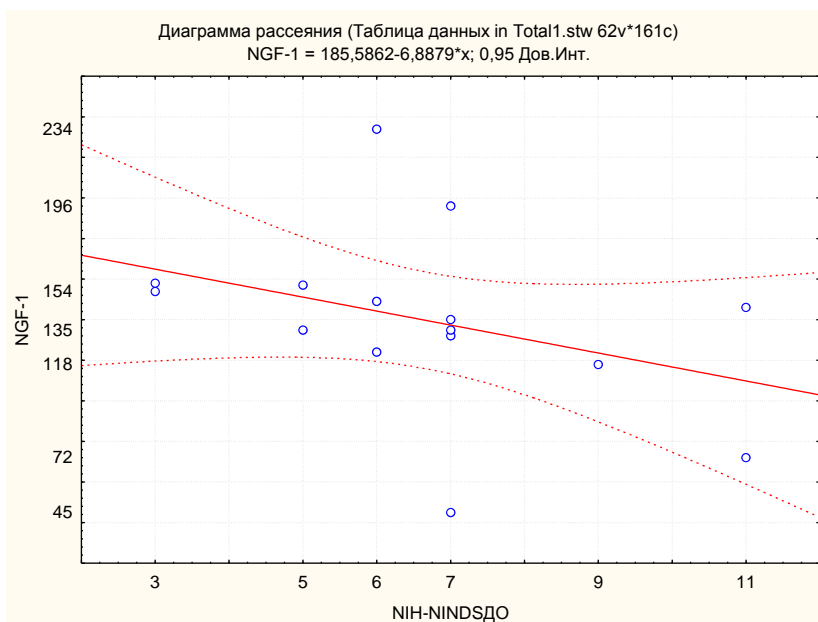


Рис. 3.7. Корреляционная связь количественного показателя NGF (пг/мл) с показателем неврологического статуса по шкале NIH-NINDS .

Полученные в работе данные свидетельствуют о снижении количественного содержания фактора роста нервов в сыворотке периферической крови пациентов с полушарным инсультом в восстановительном периоде, что, на наш взгляд, является индикатором ишемического поражения ткани головного мозга. В подтверждение этому выявлена корреляционная зависимость количественных показателей NGF с клинической оценкой неврологического дефицита по шкалам NIH-NINDS и индексом Bartell. Интересные факты получены при внутригрупповом сравнении, оказалось, что в восстановительном периоде ишемического инсульта достоверно ниже уровень BDNF в крови у мужчин. У пациентов с таким фактором риска нарушений мозгового кровообращения как СД 2 типа значимо меньше уровень NGF, а при наличии депрессии снижается содержание NT-3.

3.6. Математическая модель прогнозирования восстановления после инсульта

На основании изучения влияния отдельных факторов на степень восстановления неврологического дефицита пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта была разработана математическая модель с помощью трехфакторной линейной регрессии, которая позволяет прогнозировать результат по шкале NIH-NINDS на основании сочетания ряда факторов.

Способ прогнозирования заключается в следующем: у больного в восстановительном периоде после перенесенного первого ишемического инсульта оценивают степень неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS, определяют уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера - Ханина, содержание в сыворотке крови нейротрофического

фактора (NGF). Способ прогнозирования степени регресса неврологического дефицита определяют по формуле:

$$Y = 1,58 + 0,82 \cdot X1 - 0,04 \cdot X2 + 0,00025 \cdot X3 \quad (p < 0,0001, RI = 0,87), \text{ где}$$

Y – степень неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS через 3 месяца после лечения, X1 – степень неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS до лечения, X2 – уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина до лечения, X3 – количественное содержание NGF в крови до лечения (пг/мл)

При значении Y менее 10 баллов вероятность благоприятного исхода через 1 год составляет 60–70 %, а при оценке более 20 баллов — 4–16 %.

Примеры конкретного выполнения.

Пример № 1. Пациентка С-на, 67 лет, пенсионерка, житель города, замужем.

При поступлении предъявляла жалобы на периодические головные боли, преимущественно в лобно – височной, затылочной областях, с чувством давления на глазные яблоки, головокружение несистемного характера, неуверенность при ходьбе, слабость и снижение чувствительности в левых конечностях, нарушение двигательного стереотипа. Общую слабость, повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания, снижение памяти на текущие события. Считает себя больной с 2010 года, после перенесенного атеротромботического ишемического инсульта (7 месяцев). В течение 10-12 лет страдает гипертонической болезнью. Постоянно принимает гипотензивную терапию и антиагреганты.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное. Ориентирована в месте, времени, лицах уверенно. Менингеальных симптомов нет. ЧМН: глазные щели и зрачки S=D, фотореакция и конвергенция в норме, не доводит глазные яблоки кнаружи на 1-2 мм, девиация языка влево. Речь в норме. СХР с рук и ног S > D, высокие с расширением рефлексогенных зон и клоноидным ответом слева, тонус в левых конечностях повышен по спастическому типу, снижение мышечной силы с левых конечностей до 4 б,

с-м Бабинского, Россолимо + слева, в верхней и нижней пробе Барре быстрее утомляется левые конечности. Легкий левосторонний спастический гемипарез. Левосторонняя гемигипестезия. Глубокая чувствительность в норме. ПНП выполняет с промахиванием слева, неуверенно справа. Походка гемипаретичная на S ногу с нарушением стереотипа движения. Кисти и стопы на ощупь влажные, теплые. Дермографизм розовый и стойкий.

Дополнительные методы исследования: степень неврологического дефицита по шкале NIH–NINDS- 6 баллов, индекс Бартел- 70 баллов; уровень депрессии по шкале Бека – 19 баллов; уровень реактивной и личностной тревожности – 41 и 44 баллов соответственно, данные теста FAB (батарея лобной дисфункции) – 14 баллов; краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 27 баллов; по тесту VAS-A физическая слабость и психическое истощение – 8 и 8 баллов соответственно; общая, физическая и психическая астения - 16, 20, 16 баллов соответственно; качество жизни по шкале SF-36: PF (физическое функционирование) – 10, BP (боль) – 31, GH (общее здоровье) – 35, VT (жизнеспособность) – 30, SF (социальное функционирование) – 25, MH (психологическое здоровье) – 32. Уровень NGF сыворотки крови – 234 пг/мл, BDNF 740 пг/мл, NT-3 – 675 пг/мл.

Клинический диагноз:

Ранний восстановительный период ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА (2010 г.). Левосторонний гемипарез, гемигипестезия, легкие когнитивные нарушения.

Результат прогнозирования степени восстановления нарушенного неврологического дефицита в восстановительном периоде первого полушарного ишемического инсульта.

- Показатель по шкале инсульта NIH-NINDS составил 6 баллов, уровень личностной тревожности по шкале Спилгергера-Ханина до лечения составил 44, содержание NGF в до лечения составил 234 пг/мл. Значение показателя неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS после курса

лечения, согласно формуле, должно составить 4,8 баллов, что означает наличие 60-70 % вероятности благоприятного исхода через 3 месяца лечения.

$$Y = 1,58 + 0,82 \cdot 6 - 0,04 \cdot 44 + 0,00025 \cdot 234 = 4,8.$$

Пример 2. Больной Б-ов., 1944 года рождения, работающий пенсионер (заведующий кафедрой, профессор), житель города, женат.

При поступлении предъявлял жалобы на слабость и неловкость в правых конечностях, снижение чувствительности в них, а также периодическую головную боль в теменно-височных областях, головокружение несистемного характера, пошатывание при движении. Снижение концентрации внимания, снижение памяти на текущие события. Снижен фон настроения.

Считает себя больным с 2011 года, после перенесенного атеротромботического ишемического инсульта (6 месяцев). В течение 15-20 лет страдает гипертонической болезнью. Постоянно принимает гипотензивную терапию и антиагреганты.

Неврологический статус при поступлении: сознание ясное. Ориентирован в месте, времени. Менингеальных нет. ЧМН: глазные щели и зрачки S=D, фотореакция и конвергенция в норме, движения глазных яблок в полном объеме, девиация языка влево, глоточные вызываются с 2 сторон, мягкое небо при фонации подвижно, н/губный треугольник симметричен. В речи легкая моторная афазия. СХР с рук и ног S<D, высокие с расширением рефлексогенных зон справа, тонус в правых конечностях повышен по спастическому типу, снижение мышечной силы 4 б, с-мы Бабинского, Россолимо, Жуковского справа. Спастический гемипарез. Правосторонняя гемигипестезия. ПНП выполняет с промахиванием, грубее справа. Походка гемипаретичная на правую ногу с нарушением двигательного стереотипа. Кисти и стопы на ощупь влажные, теплые. Дермографизм розовый и стойкий. Пальпация п/verteбральных зон вдоль позвоночного столба б/болезненная. Фон настроения снижен.

Дополнительные методы исследования: уровень депрессии по шкале Бека – 7 баллов; уровень реактивной и личностной тревожности – 41 и 40 баллов соответственно, индекс Бартел- 90 баллов; данные теста FAB (батарея лобной дисфункции) – 14 баллов; краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 27 баллов; по тесту VAS-A физическая слабость и психическое истощение – 6 и 8 баллов соответственно; общая, физическая и психическая астения- 12, 11, 4 баллов соответственно; степень неврологического дефицита по шкале NIH –NINDS - 5 баллов. Качество жизни по шкале SF-36: PF (физическое функционирование) – 65 баллов, BP (боль) – 22 балла, GH (общее здоровье) – 50 баллов, VT (жизнеспособность) – 50 баллов, SF (социальное функционирование) – 37,5 баллов, MH (психологическое здоровье) – 68 балла. Уровень NGF в сыворотке крови – 112 пг/мл, BDNF – 605 пг/мл, NT-3 – 659 пг/мл.

Клинический диагноз:

Ранний восстановительный период ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА (2011г.) Правосторонний гемипарез, правосторонняя гемигипестезия, моторная афазия, когнитивные нарушения легкой степени.

Результат прогнозирования степени восстановления нарушенного неврологического дефицита в восстановительном периоде первого полушарного ишемического инсульта.

- Показатель по шкале инсульта NIH-NINDS до лечения составил 5 баллов, уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера - Ханина до лечения составил 40, содержание NGF в до лечения составил 112 пг/мл. Значение показателя неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS после курса лечения, согласно формуле, должно составить 4,1 балла, что означает наличие 60-70 % вероятности благоприятного исхода через 3 месяца лечения.

$$Y = 1,58 + 0,82 \cdot 5 - 0,04 \cdot 40 + 0,00025 \cdot 112 = 4,1$$

Предлагаемый способ прогнозирования степени нарушения активности повседневной жизнедеятельности (зависимости от посторонней помощи) и степени восстановления нарушенного неврологического дефицита в восстановительном периоде первого ишемического полушарного инсульта является доступным, легко воспроизводим, не требует больших временных затрат и специального оборудования.

Таким образом, у больных в восстановительном периоде после перенесенного первого ишемического инсульта имеет место статистически значимое снижение показателей, характеризующих физическую, когнитивную и эмоциональную сферы пациента. Наличие существенной физической и психической астении является видимой причиной ухудшения таких показателей качества жизни, как ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, физическое функционирование, социальное функционирование, жизненная активность, общее состояние здоровья. Однако такие показатели качества жизни, как интенсивность боли (ВР) и психическое здоровье (МН) не имели значимых различий с группой здоровых людей.

Степень нарушения активности повседневной жизнедеятельности по индексу Бартела у пациентов после инсульта соответствует легкой. Переживание своей нарастающей интеллектуальной и, как правило, двигательной неспособности вносит свой вклад в формирование депрессивных расстройств и наличия тревожности у пациентов после инсульта. У больных в восстановительном периоде после перенесенного первого ишемического инсульта имеет место снижение уровня количественного показателя фактора роста нервов в сыворотке периферической крови, что является индикатором ишемического поражения ткани головного мозга и как следствие этого снижение уровня трофического обеспечения.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ, КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И НЕЙРОТРОФИНОВ БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

4.1. Сравнительный анализ пациентов до и после проведения нейропротекторной терапии в основной группе

Исследуемые нами 70 пациентов в зависимости от выбора медикаментозной терапии были разделены на 2 группы. Рандомизация проводилась методом «конвертов». Основная группа - это пациенты, которые получали инфузионную терапию препаратом глиатилин в течение 10 дней в дозе 4 мл (1000 мг) внутривенно капельно на 100 мл 0,9 % хлорида натрия, с последующим приемом перорально в дозе 400 мг 3 раза в день (1200 мг суточная доза) в течение 3 месяцев.

На фоне терапии глиатилином установлено статистически отличное ($p=0,0001$) от исходных до лечения изменение суммы баллов при функциональной оценке неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS с $6,6\pm 0,39$ до $5,34\pm 0,32$ (табл.4.2), что характеризуется более видимым регрессом неврологической симптоматики к третьему месяцу лечения: частичным уменьшением степени пареза, чувствительных нарушений, частичным восстановлением функции черепных нервов, уменьшением степени нарушения речи (табл.4.1).

Таблица 4.1.

Динамика изменения неврологического дефицита в процессе лечения больных основной группы в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта

Очаговые неврологические симптомы	Абсолютное количество до лечения n=35, %	Абсолютное количество после лечения n=35, %
Грубый гемипарез	2 (5,71)	2 (5,71)
Умеренный гемипарез	12 (34,29)	9 (25,71)
Легкий гемипарез	17 (48,57)	15 (42,86)
Гемианестезия	27 (77,14)	25 (71,43)
Элементы афазии	4 (11,43)	1 (2,86)
Центральный парез 7 пары	3 (8,57)	2 (5,71)
Центральный парез 12 пары с дизартрией	12 (34,28)	10 (27,96)

При оценке выраженности нарушений активности повседневной жизнедеятельности (степени зависимости от посторонней помощи) с помощью индекса Бартела, выявлено статистически отличное ($p=0,0002$) от исходных до лечения изменение суммы баллов с $89,57 \pm 2,17$, что соответствовало умеренной степени зависимости до $94,14 \pm 1,53$, что соответствует легкой степени зависимости в повседневной жизни. Динамика показателей тестов до и после лечения в основной группе исследования представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Динамика показателей индекса Бартела и шкалы NIH-NINDS больных основной группы в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и после лечения

Шкалы	До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	Значимость различий p^w
Индекс Бартела, баллы	89,57±2,17	94,14±1,53	0,0002
Шкала NIH-NINDS	6,6±0,39	5,34±0,32	0,0001

При тестировании эмоционального статуса пациентов основной группы после лечения с помощью шкалы Бека наличие умеренной депрессии определялось у 17,4% - 6 человек, легкой депрессии у 42% (15 человек), отсутствие депрессивных признаков выявлено у 40% (14 человек).

У пациентов основной группы с помощью шкалы Бека выявлена статистически более значимая динамика ($p=0,0002$) изменения суммы баллов с $13,85\pm 1,1$ до лечения до $10,85\pm 0,76$ после лечения глиатилином. Таким образом, выявлена достоверная тенденция к снижению депрессии с уровня легкой до отсутствия депрессивных проявлений. По тесту Спилбергера-Ханина у больных в основной группе имеется существенное ($p=0,0001$) снижение как степени личностной тревожности (с $41,26\pm 0,67$ до $34,94\pm 0,74$), так и реактивной тревожности (с $36,0\pm 0,79$ до $30,05\pm 0,8$) после проведения курса лечения (табл. 4.3).

После лечения глиатилином в группе обследованных преобладали лица с низким уровнем реактивной тревожности (51,43% - 18 человек) и умеренным уровнем личностной тревожности 85,71% (30 человек). Степень изменения общей ($12,46\pm 0,55$), психической ($11,51\pm 0,76$) и физической ($13,69\pm 0,67$) астении по опроснику MFI-20 имеет статистически значимые ($p<0,05$) различия с показателями до лечения: $14,02\pm 0,57$, $12,17\pm 0,82$, $14,69\pm 0,71$ соответственно (табл.4.3.). При этом результатом лечения в основной

группе, явилось отсутствие признаков психической астении по данным среднего показателя $11,51 \pm 0,76$.

Более достоверная разница ($p < 0,001$) после лечения глиатилином выявлена при определении средних показателей физической слабости ($3,69 \pm 0,29$, до лечения - $5,63 \pm 0,39$) и психического истощения ($3,8 \pm 0,33$, до лечения - $5,31 \pm 0,46$) по тесту VAS-A (табл.4.3). Учитывая данные средних показателей физической слабости ($3,69 \pm 0,29$) и психического истощения ($3,8 \pm 0,33$) после лечения, мы видим отсутствие признаков астенического расстройства по данным оценки результатов теста VAS-A.

Таблица 4.3.

Показатели эмоционального статуса больных основной группы в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и после лечения

Шкалы	До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	Значимость различий p^w
Шкала Бека, баллы	$13,85 \pm 1,1$	$10,85 \pm 0,76$	0,0002
Шкала тревоги Спилберга (реактивная тревога), баллы	$36,0 \pm 0,79$	$30,05 \pm 0,8$	0,0001
Шкала тревоги Спилберга (личностная тревога), баллы	$41,26 \pm 0,67$	$34,94 \pm 0,74$	0,0001
Общая астения (MFI-20), баллы	$14,02 \pm 0,57$	$12,46 \pm 0,55$	0,002
Психическая астения (MFI-20), баллы	$12,17 \pm 0,82$	$11,51 \pm 0,76$	0,02
Физическая астения (MFI-20), баллы	$14,69 \pm 0,71$	$13,69 \pm 0,67$	0,01
Физическая слабость (VAS-A)	$5,63 \pm 0,39$	$3,69 \pm 0,29$	0,0001
Психическое истощение (VAS-A)	$5,31 \pm 0,46$	$3,8 \pm 0,33$	0,0001

Изучение показателей когнитивной сферы после проведения курса лечения в основной группе у больных перенесших первый ишемический инсульт по батарее лобной дисфункции ($13,65 \pm 0,54$) выявило статистически значимые различия ($p < 0,001$) по отношению к данным до лечения ($12,77 \pm 0,58$) (рис.4.1). При этом легкие когнитивные расстройства выявлены у 19 пациентов (54,29%), в то время как до лечения - у 20 человек (57,14%); деменция лобного типа у 9 человек (32,86%), до лечения – у 11 человек (31,43%); отсутствие когнитивных нарушений у 7 человек (20%), до лечения – у 4 человек (11,43%).

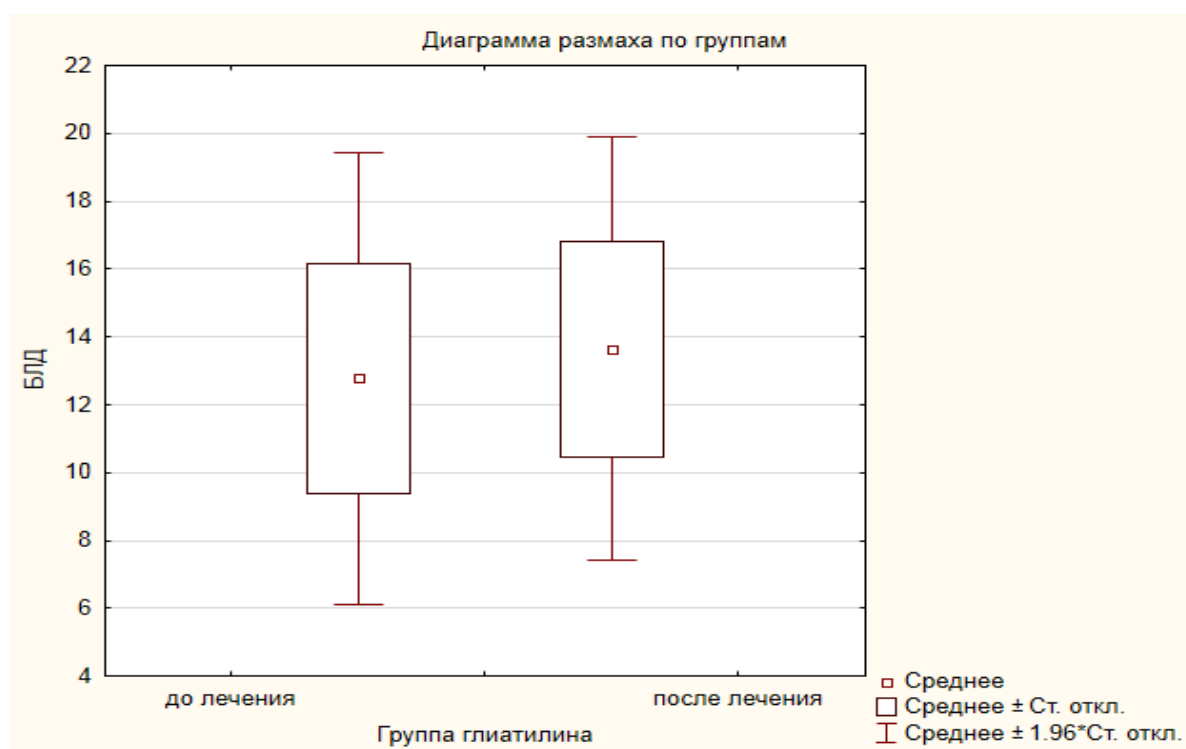


Рис. 4.1. Показатели батареи лобной дисфункции (FAB) у пациентов основной группы в восстановительном периоде ишемического инсульта до и после лечения.

По данным краткой шкалы оценки психического статуса, проведенной после лечения, среднее значение показателя составляет $26,2 \pm 0,51$ баллов, что соответствует легким когнитивным нарушениям и является статистически

значимым ($p=0,005$) результатом в сравнении с показателем до лечения ($25,71 \pm 0,60$) (рис.4.2). При ранжировании результатов краткой шкалы оценки психического статуса в основной группе после лечения, у 18 человек (51,43%) имели место легкие когнитивные нарушения, то время как до лечения – у 20 человек (57,14%); у 13 человек (37,14%) отсутствовали когнитивные нарушения, до лечения – у 9 человек (25,71%); у 2 человек (5,7%) выявлена деменция легкой степени выраженности, до лечения - у 4 человек (11,42%); у 2 пациентов (5,7%) определена деменция умеренной степени выраженности, до лечения – у 3 человек (11,42%).

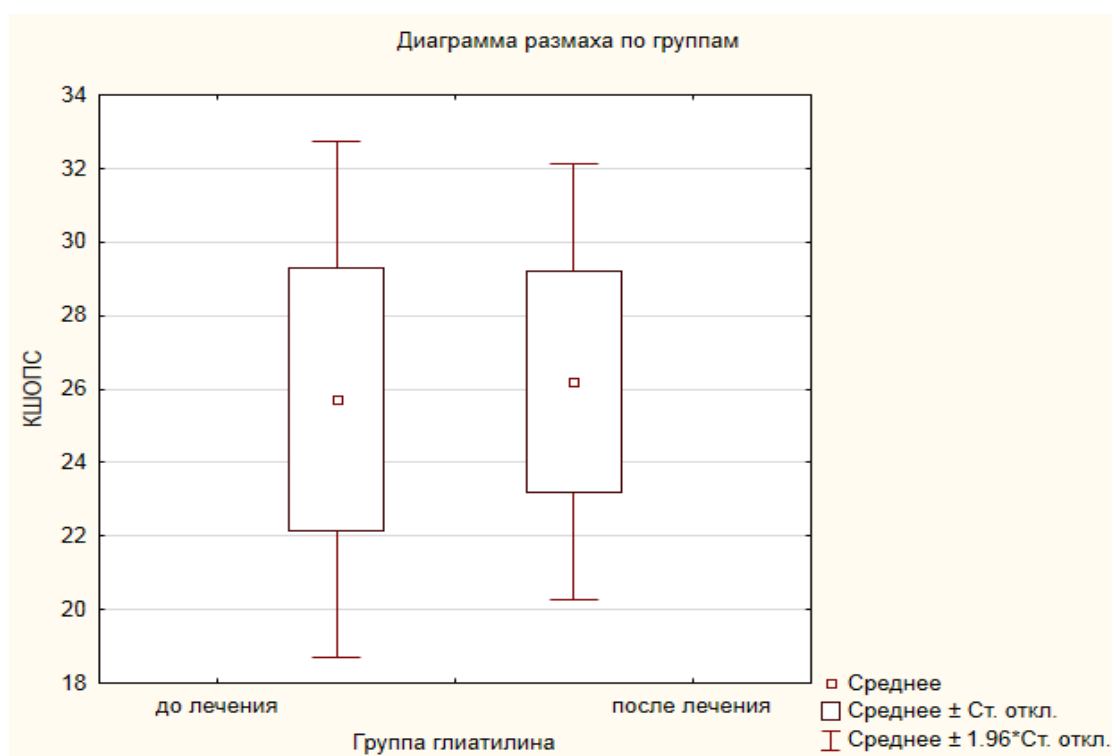


Рис.4.2. Показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) у пациентов основной группы в восстановительном периоде ишемического инсульта до и после лечения.

Результаты изучения показателей когнитивной сферы, после проведенного лечения через три месяца в основной группе, показали

достоверную тенденцию к снижению когнитивного дефицита у пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта.

Количественные показатели качества жизни пациентов после лечения глиатилином в течение 3 месяцев, по данным опросника MOS-SF-36, существенно улучшились практически по всем его составляющим.

Значимые различия ($p < 0,001$) в показателях до и после лечения, выявлены по данным значений физического компонента здоровья (рис.4.3), а в частности физического функционирования (PF) с $52,29 \pm 4,15$ до $58,71 \pm 3,65$, что означает большую переносимость физических нагрузок и уменьшение роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности, при этом пациенты отмечали повышение энтузиазма при выполнении своих повседневных обязанностей; интенсивности боли (BP) с $51,83 \pm 4,02$ до $67,31 \pm 3,30$, что указывает на снижение чувствительности к некоторым проявлениям физической боли и как следствие, меньшим влиянием ее на активность и объем выполняемых работ (табл. 4.4).

Статистическая значимость различий ($p = 0,005$) была выявлена у показателя ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) с $26,43 \pm 6,31$ до $32,0 \pm 6,0$, что характеризует уменьшение влияния физического состояния пациентов на повседневную деятельность (домашнее хозяйство, работа и т.п) после лечения.

По шкале общего состояния здоровья (GH) результаты после лечения в основной группе ($50,29 \pm 3,27$) значимо ($p = 0,03$) выше, чем до лечения ($47,26 \pm 3,13$), что указывает на более позитивное восприятие настоящего состояния своего здоровья и оптимистичные его перспективы (табл. 4.4).

Оценка динамики показателей психологического компонента здоровья пациентов основной группы выявила более значимые различия ($p = 0,003$) по данным шкалы жизненной активности (VT) до $56,29 \pm 2,55$ после лечения, что показывает, что пациенты ощущают себя более полными сил и энергии после проведенного курса восстановительной терапии (табл. 4.4). Показатель ролевого функционирования, обусловленного

эмоциональным состоянием (RE) после курса лечения имеет статистически значимое ($p=0,02$) изменение с $22,73\pm 5,24$ до $28,39\pm 4,94$.

Анализируя полученные данные по шкале социального функционирования (SF), выявлена статистически значимая ($p=0,02$) динамика показателей с $22,73\pm 5,24$ до лечения до $28,39\pm 4,94$ после курсовой нейропротекторной терапии (табл. 4.4). При этом пациенты основной группы отмечали повышение своей социальной активности, получая удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими (друзьями, родственниками, коллегами по работе).

Учитывая то, что показатели тестов тревоги, депрессии, астении на фоне лечения в основной группе достоверно уменьшились, соответственно, показатель качества жизни по шкале психического здоровья (MH) статистически значимо ($p=0,03$) изменился с $56\pm 2,74$ до лечения и $59,54\pm 2,67$ после лечения, что характеризует улучшение фона настроения, увеличение объема положительных эмоций.

Таким образом, в результате проведенной терапии глиатилином в основной группе получены высокие параметры физического и психологического компонентов качества жизни по опроснику MOS-SF-36 (рис.4.3). Улучшение общего физического состояния оказывало положительный эффект и на осознание своего психического здоровья, так как для большинства пациентов психологический статус тесно связан с физическим.

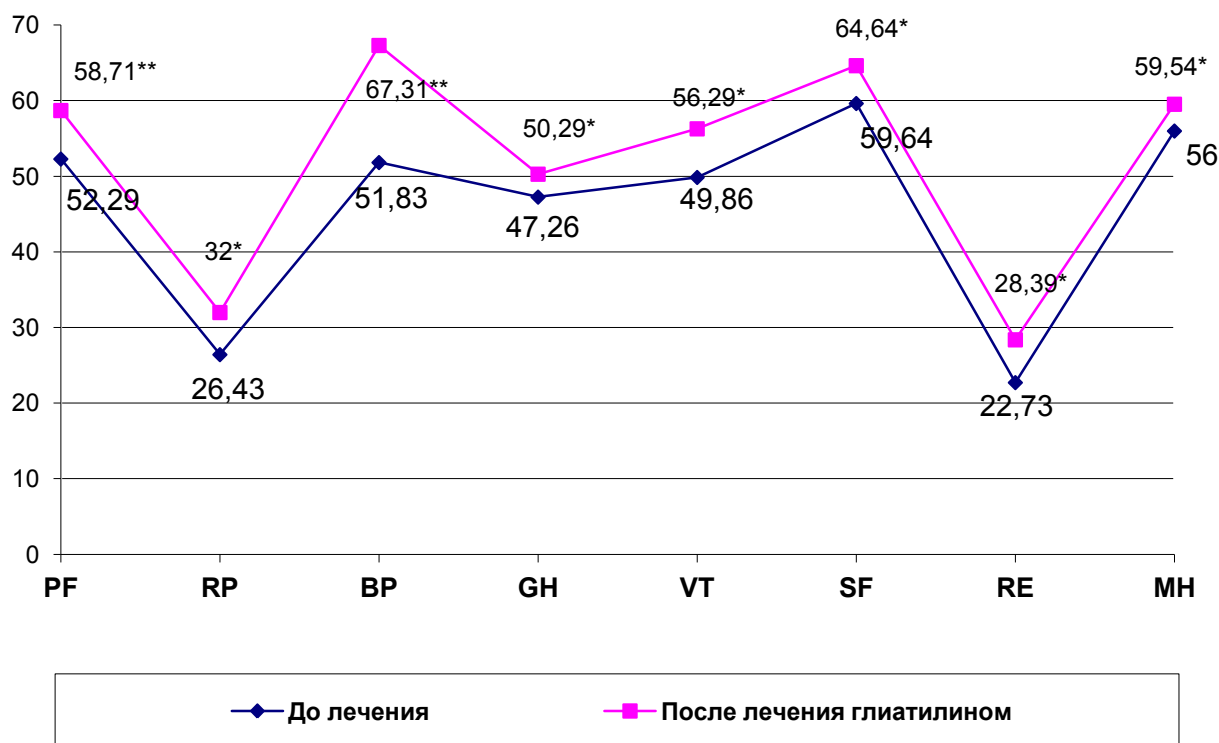


Рис.4.3. Динамика составляющих качества жизни у пациентов основной группы в восстановительном периоде ишемического инсульта до и после лечения (**- $p < 0,001$, *- $p < 0,05$).

Таблица 4.4.

Составляющие качества жизни исследуемых основной группы в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и после лечения по опроснику MOS-SF-36

Шкалы	До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	Значимость различий p^w
Физическое функционирование(PF)	52,29±4,15	58,71±3,65	0,001
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	26,43±6,31	32,0±6,0	0,005
Интенсивность боли (BP)	51,83±4,02	67,31±3,30	0,0001

Общее состояние здоровья (GH)	47,26±3,13	50,29±3,27	0,03
Жизненная активность (VT)	49,86 ±2,61	56,29±2,55	0,003
Социальное функционирование (SF)	59,64±3,48	64,64±3,26	0,02
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	22,73±5,24	28,39±4,94	0,02
Психическое здоровье (MH)	56,0±2,74	59,54±2,67	0,03

Исследование количественного содержания нейротрофических факторов (фактор роста нервов- NGF, нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, нейротропина-3 - NT3) в сыворотке периферической крови до и после лечения у пациентов в восстановительном периоде после перенесенного первого ишемического инсульта проводилось трижды: до лечения, в динамике через 10 дней лечения и через 3 месяца от начала терапии .

Уровень NGF в сыворотке крови через 10 дней терапии был 162,2±19,61, что достоверно не отличалось от показателя до лечения (139,67±11,42) (табл. 4.5). Через 3 месяца уровень NGF в крови вырос с 139,67±11,42 пг/мл до 1838,93±1095,26 пг/мл (p=0,006), что практически соответствует показателю в группе контроля у здоровых людей (553,1 ± 435,94 пг/мл) (табл.4.6). Динамика изменения количественного содержания исследуемого нейротрофина отражает роль NGF, как активного модулятора нейрогенеза в головном мозге и фактора, обеспечивающего улучшение функционального неврологического исхода после церебральной ишемии в позднем восстановительном периоде.

Количественное содержание BDNF и NT3 в сыворотке крови у обследуемых пациентов основной группы через 10 дней и после 3 месяцев

после лечения не отличалось от показателей до лечения (858,33±124,16 и 838,47±117,69 пг/мл соответственно) (табл. 4.5, 4.6).

Таблица 4.5

Показатели количественного содержания нейротрофических факторов сыворотки крови основной группы пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и через 10 дней

Показатель	До лечения (n=35)	Через 10 дней от начала лечения (n=35)	Значимость различий p ^W
Фактор роста нервов – NGF, (пг/мл)	139,67±11,42	162,2±19,61	0,191
Нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, (пг/мл)	858,33±124,16	831,00±92,27	1,000
Нейротропин-3- NT3, (пг/мл)	838,47±117,69	870,47±97,78	0,307

Таблица 4.6

Показатели количественного содержания нейротрофических факторов сыворотки крови основной группы пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и после лечения

Показатель	До лечения (n=35)	После лечения (через 3 месяца) (n=35)	Значимость различий p ^W
Фактор роста нервов – NGF, (пг/мл)	139,67±11,42	1838,93±1095,26	0,006
Нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, (пг/мл)	858,33±124,16	936,33±130,85	0,427
Нейротропин - 3- NT3, (пг/мл)	838,47±117,69	912,87±106,76	0,460

Анализируя динамику количественного показателя NGF в периферической крови пациентов основной группы, можно сказать, что в процессе лечения наблюдается значимый рост количественного содержания NGF в группе пациентов, которым применяли глиатилин. Таким образом, можно достоверно судить о степени влияния препарата на функциональную активность нейротрофинов, регулирующих выживаемость холинергических нейронов ЦНС.

Пример 1 (продолжение).

Больная С., 1944 года рождения, пенсионерка, житель города, замужем. В результате проводимого лечения, через 3 месяца, отмечает значительное уменьшение головной боли по интенсивности и частоте возникновения, головокружения практически не отмечает, походка стала более уверенной. Увеличилась сила в левых конечностях, сохраняется снижение чувствительности в них. Отмечает ровный фон настроения, улучшение концентрации внимания.

Неврологический статус: сознание ясное. Ориентирована в месте, времени. Менингеальных с-ов нет. ЧМН: глазные щели и зрачки S=D, фотореакция и конвергенция в норме, не доводит глазные яблоки кнаружи на 1-2 мм, девиация языка влево, глоточные ослаблены с 2 сторон, мягкое небо при фонации подвижно, н/губный треугольник симметричен. Речь в норме. СХР с рук и ног S > D повышены умеренно, спастичный тонус в левых конечностях уменьшился по степени выраженности, мышечная сила с левых конечностей увеличилась до 4,5 б, с-м Бабинского, Россолимо + слева, в верхней и нижней пробе Барре левые конечности удерживает более уверенно. Легкий левосторонний спастический гемипарез, левосторонняя гемигипестезия. Походка стала более уверенная. ПНП выполняет уверенно справа, более уверенно слева.

Клинический диагноз:

Ранний восстановительный период ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА (2010г.) Левосторонний гемипарез, левосторонняя гемигипестезия, легкие когнитивные нарушения.

Результаты дополнительных методов исследования после лечения:

уровень депрессии по шкале Бека – 12 баллов; уровень реактивной и личностной тревожности – 28 и 36 баллов соответственно, индекс Бартел- 80 баллов; данные теста FAB (батарея лобной дисфункции) – 15 баллов; краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 28 баллов; по тесту VAS-A физическая слабость и психическое истощение –4 и 4 баллов соответственно; общая, физическая и психическая астения- 10, 20, 12 баллов соответственно; степень неврологического дефицита по шкале NIH –NINDS- 5 баллов. Качество жизни по шкале SF-36: PF (физическое функционирование) – 10 баллов, BP (боль) – 52 балл, GH (общее здоровье) – 35 баллов, VT (жизнеспособность) – 30 баллов, SF (социальное функционирование) – 50 баллов, MH (психологическое здоровье) – 32 балла. Уровень фактора роста нервов (NGF) сыворотки крови – 290 пг/мл, BDNF- 1095 пг/мл, NT-3 - 1018 пг/мл .

В результате проводимого лечения в основной группе, пациентка отмечает улучшение состояния: практическое отсутствие субъективного ощущения головокружения, головной боли, увеличилась мышечная сила с левых конечностей. Сохраняется левосторонняя гемигипестезия. Уменьшилась степень когнитивного дефицита, депрессии. Уровень реактивной тревоги снизился до легких проявлений, а личностная тревога уменьшилась по степени выраженности. Степень зависимость от посторонней помощи уменьшилась. Наличие общей и психической астении не отмечает, но наличие физической астении сохраняется. Показатели физического и психологического компонентов качества жизни увеличились. Имеет место увеличение количественного содержания нейротрофических факторов (NGF, BDNF, NT-3) сыворотки крови.

Оценка результата прогнозирования степени восстановления нарушенного неврологического дефицита в восстановительном периоде первого полушарного ишемического инсульта после лечения.

- Показатель по шкале инсульта NIH-NINDS до лечения составлял 6 баллов, уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина до лечения составил 44, содержание NGF в сыворотке крови до лечения составил 234 пг/мл. Значение показателя неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS после курса лечения, согласно формуле, должно составить 4,8 баллов.

$$Y = 1,58 + 0,82 \cdot 6 - 0,04 \cdot 44 + 0,00025 \cdot 234 = 4,8.$$

У данной пациентки результат по шкале инсульта NIH-NINDS после курса лечения составил 5 баллов, прогноз оказался верным.

4.2. Сравнительный анализ до и после проведения нейропротекторной терапии в группе сравнения

В группе сравнения больным проводилась традиционная терапия (кавинтон 2 мл внутривенно капельно, пирацетам 20% 10 мл внутривенно струйно в течение 10 дней с последующим приемом перорально в течение трех месяцев). Всем пациентам проводилась базовая терапия антиагрегантами и гипотензивными препаратами.

На фоне лечения установлено статистически отличное ($p=0,0001$) от исходных до лечения изменение суммы баллов при функциональной оценке неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS с $6,69 \pm 0,34$ до $5,63 \pm 0,34$, в результате чего имеет место уменьшение степени выраженности неврологической симптоматики к третьему месяцу лечения: уменьшением степени пареза, чувствительных нарушений, уменьшением степени нарушения речи (табл. 4.7).

Таблица 4.7.

Динамика изменения неврологического дефицита в процессе лечения больных группы сравнения в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта

Очаговые неврологические симптомы	Абсолютное количество до лечения n=35, %		Абсолютное количество после лечения n=35, %	
	Грубый гемипарез	1	(2,86)	1
Умеренный гемипарез	9	(25,71)	8	(22,86)
Легкий гемипарез	29	(82,86)	30	(85,71)
Гемианестезия	29	(82,86)	29	(92,86)
Элементы афазии	8	(22,86)	2	(5,71)
Центральный парез 7 пары	2	(5,71)	2	(5,71)
Центральный парез 12 пары с дизартрией	15	(42,86)	15	(42,86)

С помощью индекса Бартела (степени зависимости от посторонней помощи), выявлено статистически отличное ($p=0,005$) от исходных до лечения изменение суммы баллов с $94,14 \pm 1,38$, что соответствовало легкой степени зависимости в повседневной жизни до $95,86 \pm 0,99$.

При анализе эмоционального статуса пациентов группы сравнения до и после базового лечения с помощью шкалы Бека не выявлено статистически значимой динамики ($p=0,45$) изменения степени депрессии. По тесту Спилбергера-Ханина после проведения курса лечения у больных в группе сравнения имеется достоверное снижение уровня как реактивной тревожности (с $34,34 \pm 0,93$ до $32,46 \pm 0,94$, $p=0,001$), так и личностной тревожности (с $39,91 \pm 0,67$ до $37,54 \pm 1,29$, $p=0,008$) (табл. 4.8).

После лечения низкий уровень реактивной тревожности был у 14 (40%) человек (до лечения - у 10 (28,57%) человек), умеренный уровень реактивной тревожности наблюдался у 21 (60%) человека (до лечения - у 25 (71,43%) человек). Анализируя показатель личностной тревожности после лечения, низкий уровень выявлен у 6 (17,14%) человек (до лечения - у 2 (5,71%) человек), умеренный уровень - у 27 (77,14%) человек (до лечения - у 29 (82,86%) человек) и у 2 человек сохранялся высокий уровень тревожности даже после курса лечения (до лечения - у 4 человек).

Изменение показателей общей ($14,86 \pm 0,50$), психической ($15,45 \pm 0,55$) и физической ($11,83 \pm 0,89$) астении по опроснику MFI-20 имеет статистически значимые различия ($p < 0,05$) с показателями до лечения ($15,77 \pm 0,50$, $16,31 \pm 0,54$, $12,77 \pm 0,94$ соответственно) (табл.4.8.). При этом результатом лечения в группе сравнения, явилось отсутствие признаков физической астении по данным среднего показателя $11,83 \pm 0,89$.

При определении в группе сравнения после лечения средних показателей физической слабости ($5,03 \pm 0,21$, до лечения $6,54 \pm 0,29$) и психического истощения ($4,91 \pm 0,28$, до лечения $6,57 \pm 0,26$) по ВАШ выявлена достоверная разница ($p < 0,001$) (табл.4.8.). Учитывая данные среднего показателя психического истощения ($4,91 \pm 0,28$) после лечения, мы видим отсутствие признаков астенического расстройства по данным оценки результатов теста VAS-A.

Таблица 4.8.

Показатели эмоционального статуса больных группы сравнения в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и после лечения

Шкалы	До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	Значимость различий p^w
Шкала Бека, баллы	$15,86 \pm 1,43$	$14,57 \pm 1,33$	0,45
Шкала Спилберга тревоги (реактивная)	$34,34 \pm 0,93$	$32,46 \pm 0,94$	0,001

тревога), баллы			
Шкала тревоги Спилберга (личностная тревога), баллы	39,91±0,67	37,54±1,29	0,008
Общая астения (MFI-20), баллы	15,77±0,50	14,86±0,50	0,008
Психическая астения (MFI-20), баллы	16,31±0,54	15,45±0,55	0,018
Физическая астения (MFI-20), баллы	12,77±0,94	11,83±0,89	0,008
Физическая слабость (VAS-A)	6,54±0,29	5,03±0,21	0,0001
Психическое истощение (VAS-A)	6,57±0,26	4,91±0,28	0,0001

Изучение показателей когнитивной сферы после проведения курса лечения в группе сравнения у больных перенесших первый ишемический инсульт, выявило статистически значимые различия ($p < 0,05$) по батарее лобной дисфункции ($13,06 \pm 0,59$) по отношению к данным до лечения ($12,94 \pm 0,52$), что является показателем легкой когнитивной дисфункции (табл. 4.9). При ранжировании результатов в группе легкие когнитивные расстройства выявлены у 23 (65,71%) пациентов (до лечения - у 22 (62,86%) человек), деменция лобного типа - у 9 (25,71%) человек (до лечения - у 11, 31,43%), отсутствие когнитивных нарушений - у 3 (8,57 %) человек (до лечения - у 2 (5,71 %)).

По данным краткой шкалы оценки психического статуса, проведенной после лечения, среднее значение показателя составляет $26,43 \pm 0,28$ балла, что соответствует легким когнитивным нарушениям и не является статистически значимым ($p = 0,07$) результатом в сравнении со средним показателем до лечения ($26,03 \pm 0,36$) (табл.4.9).

Таблица 4.9.

Показатели когнитивного статуса больных группы сравнения в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и после лечения

Шкалы	До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	Значимость различий p^w
Батарея лобной дисфункции (FAB), баллы	12,94±0,52	13,06±0,59	0,05*
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	26,03±0,36	26,43±0,28	0,07

Показатели качества жизни пациентов после лечения в течение 3 месяцев в группе сравнения, по данным опросника MOS-SF-36 дали в динамике статистически значимый результат, кроме ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) (рис.4.4).

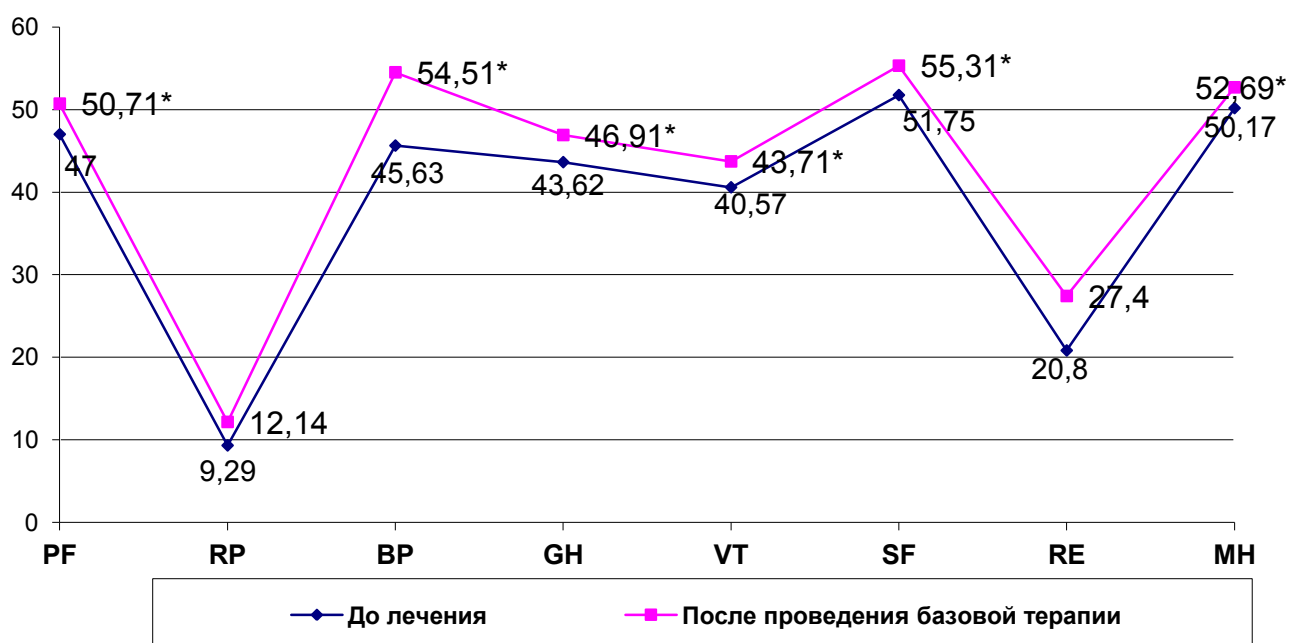


Рис. 4.4. Динамика составляющих качества жизни у пациентов группы сравнения до и после лечения (**- $p < 0,001$, *- $p < 0,05$)

Оценка динамики показателей психологического компонента здоровья пациентов выявила значимые ($p=0,005$) различия по данным шкалы жизненной активности (VT): $40,57\pm 2,34$ до лечения и $43,71\pm 2,22$ после лечения (табл. 4.10).

По данным показателя ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) после курса лечения имеет статистически значимое ($p=0,018$) изменение с $20,8\pm 5,28$ до $27,4\pm 5,35$.

Анализируя данные по шкале социального функционирования (SF), выявлена статистически значимая ($p=0,018$) динамика показателей до и после лечения с $51,75\pm 2,81$ до $55,31\pm 2,87$ (табл. 4.10).

Показатель качества жизни по шкале психического здоровья (MH) также статистически значимо ($p=0,028$) изменился с $50,17\pm 2,65$ до лечения на $52,69\pm 2,61$ после лечения, что характеризует улучшение фона настроения, увеличение объема положительных эмоций.

По данным значений физического компонента здоровья только показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) не дал в динамике до ($9,29 \pm 4,24$) и после ($12,14\pm 4,27$) лечения статистически значимого результата в группе сравнения. По остальным показателям различия были значимые (табл. 4.10).

Анализ физического функционирования (PF) показал, что в результате лечения данный показатель достоверно ($p=0,008$) увеличился с $47\pm 13,62$ до $50,71\pm 3,40$. Динамика изменения шкалы интенсивности боли (BP) после лечения с $45,63\pm 4,82$ до $54,51\pm 4,78$ в группе сравнения, означает, что болевой компонент стал менее чувствителен и в меньшей степени стал влиять на активность и объем выполняемых работ (табл. 4.10).

По шкале общего состояния здоровья (GH) результаты после лечения ($46,91\pm 2,27$) значимо ($p=0,012$) выше, чем до лечения ($43,62\pm 2,34$) и являются следствием более позитивного восприятия состояния своего здоровья и оптимистичные его перспективы (табл. 4.10).

Таблица 4.10.

Составляющие качества жизни исследуемых группы сравнения в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и после лечения по опроснику MOS-SF-36

Шкалы	До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	Значимость различий p ^w
Физическое функционирование (PF)	47±13,62	50,71±3,40	0,008
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	9,29 ±4,24	12,14±4,27	0,068
Интенсивность боли (BP)	45,63±4,82	54,51±4,78	0,002
Общее состояние здоровья (GH)	43,62±2,34	46,91±2,27	0,012
Жизненная активность (VT)	40,57±2,34	43,71±2,22	0,005
Социальное функционирование (SF)	51,75±2,81	55,31±2,87	0,018
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	20,8±5,28	27,4±5,35	0,018
Психическое здоровье (MH)	50,17±2,65	52,69±2,61	0,028

Лабораторное исследование количественного содержания нейротрофических факторов (фактор роста нервов - NGF, нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, нейротропина-3 - NT3) в сыворотке периферической крови до и после лечения у пациентов в восстановительном периоде после перенесенного первого ишемического инсульта в группе

сравнения, также проводилось до лечения, через 10 дней лечения и через 3 месяца от начала терапии.

Уровень NGF в сыворотке крови через 10 дней терапии был $831,91 \pm 570,80$, что достоверно не отличалось от показателя до лечения ($232,27 \pm 87,75$). В результате проведения базовой терапии, через 3 месяца, уровень NGF увеличился ($1310,73 \pm 936,33$), но недостоверно, относительно до лечения ($232,27 \pm 87,75$).

Через 10 дней терапии уровень количественного содержания BDNF и NT3 в сыворотке крови $680,45 \pm 85,30$ и $636,82 \pm 84,27$ пк/мл соответственно, также достоверно не отличался от исходного показателя до лечения ($1233,64 \pm 488,90$ и $1036,45 \pm 413,10$ пк/мл соответственно). Количественное содержание BDNF и NT3 в сыворотке крови у обследуемых пациентов группы сравнения через 3 месяца лечения было соответственно $644,55 \pm 72,27$ и $599,45 \pm 67,18$ пк/мл, что достоверно не отличалось от показателей до лечения ($1233,64 \pm 488,90$ и $1036,45 \pm 413,10$ пг/мл соответственно).

Динамическое измерение количественного содержания нейротрофинов (фактор роста нервов- NGF, нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, нейротропина-3 – NT-3) в сыворотке периферической крови пациентов группы сравнения через 3 месяца лечения не дало статистически значимых различий.

Пример 2 (продолжение).

Больной Б., 1944 года рождения, работающий пенсионер (заведующий кафедрой, профессор), житель города, женат.

В результате проведенного лечения пациент отмечает некоторое уменьшение головной боли. Сохраняется слабость и неловкость в правых конечностях, снижение чувствительности в них, головокружение и неуверенность при ходьбе, нарушение речи. Концентрации внимания и память на текущие события снижена.

Неврологический статус: сознание ясное. Ориентирован в месте, времени. Менингеальных нет. В речи легкая моторная афазия сохраняется. ЧМН: глазные щели и зрачки S=D, фотореакция и конвергенция в норме, движения глазных яблок в полном объеме, девиация языка влево, глоточные вызываются с 2 сторон, мягкое небо при фонации подвижно, н/губный треугольник симметричен. Сохраняется легкий спастический гемипарез (4б) и правосторонняя гемигипестезия. ПНП выполняет немного уверенней. Походка гемипаретичная на правую ногу с нарушением двигательного стереотипа. Фон настроения ровный.

Клинический диагноз:

Ранний восстановительный период ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА (2011г.) Правосторонний гемипарез, правосторонняя гемигипестезия, моторная афазия, когнитивные нарушения легкой степени.

Результаты дополнительных методов исследования после лечения:

уровень депрессии о шкале Бека – 11 баллов; уровень реактивной и личностной тревожности – 40 и 40 баллов соответственно, индекс Бартел-95 баллов; данные теста FAB (батарея лобной дисфункции) – 14 баллов; краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) – 27 баллов; по тесту VAS-A физическая слабость и психическое истощение – 5 и 5 баллов соответственно; общая, физическая и психическая астения- 12, 11, 4 баллов соответственно; степень неврологического дефицита по шкале NIH –NINDS - 4 балла. Качество жизни по шкале SF-36: PF (физическое функционирование) – 65 баллов, BP (боль) – 22 балла, GH (общее здоровье) – 60 баллов, VT (жизнеспособность) – 55 баллов, SF (социальное функционирование) – 75 баллов, MH (психологическое здоровье) – 68 балла. Уровень фактора роста нервов (NGF) сыворотки крови – 98 пг/мл, BDNF – 460 пг/мл, NT-3- 428 пг/мл.

Таким образом, после курса терапии в группе сравнения у пациента сохраняется очаговая неврологическая симптоматика (легкий спастический правосторонний гемипарез - 4 б, левосторонняя гемигипестезия, легкая

моторная афазия), нарушение двигательного стереотипа. Головокружение и головная боль уменьшились по интенсивности. Сохраняется наличие легких когнитивных расстройств. Степень нарушения активности повседневной жизнедеятельности (зависимость от посторонней помощи) уменьшилась. Сохраняется умеренный уровень реактивной и личностной тревожности и появились признаки легких депрессивных проявлений. Уровень психологического истощения и физической слабости уменьшился. Наблюдается увеличение таких показателей качества жизни, как общее здоровье, жизненная активность, социальное функционирование.

Уровень количественного содержания фактора роста нервов (NGF) сыворотки крови после лечения в группе сравнения у пациента Б-ва, уменьшился.

Оценка результата прогнозирования степени восстановления нарушенного неврологического дефицита в восстановительном периоде первого полушарного ишемического инсульта после лечения.

- Показатель по шкале инсульта NIH-NINDS до лечения составил 5 баллов, уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера - Ханина до лечения составил 40, содержание NGF в до лечения составил 112 пг/мл. Значение показателя неврологического дефицита по шкале инсульта NIH-NINDS после курса лечения, согласно формуле, должно составить 4,1 балла

$$Y = 1,58 + 0,82 \cdot 5 - 0,04 \cdot 40 + 0,00025 \cdot 112 = 4,1$$
 У данного пациента результат по шкале инсульта NIH-NINDS. после курса лечения составил 4 балла, прогноз оказался верным.

4.3. Сравнение показателей после проведения нейропротекторной терапии в группах

После проведения терапии у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта отмечается улучшение субъективного и

объективного состояния во всех группах. Уменьшились жалобы на головную боль, головокружение

Таблица 4.11.

Динамика изменения неврологического дефицита в процессе лечения больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта

Очаговые неврологические симптомы	Абсолютное количество до лечения n=70, %	Абсолютное количество после лечения n= 70, %
Грубый гемипарез	3 (4,29)	3 (4,29)
Умеренный гемипарез	21 (30)	17 (24,29)
Легкий гемипарез	46 (65,7)	45 (64,29)
Гемиянестезия	56 (80)	54 (77,14)
Элементы афазии	12 (17,14)	9 (12,86)
Центральный парез 7 пары	5 (7,14)	4 (5,71)
Центральный парез 12 пары с дизартрией	27 (37,95)	25 (35,71)

По шкале функциональной оценке неврологического дефицита NIH-NINDS средний балл в группах после лечения достоверно ($p < 0,0001$) снизился и составил $5,34 \pm 0,32$ и $5,63 \pm 0,34$. Исследуемые группы больных спустя 3 месяца после лечения (по критерию Манна-Уитни) оказались без статистически значимых различий (табл.4.12).

По данным шкалы Бартела после проводимой терапии средний показатель в группах достоверно повысился (более значимо $p = 0,0002$, в основной группе) и составил $94,14 \pm 1,53$ и $95,86 \pm 0,99$. При этом достоверная значимость различий, согласно критерия Манна-Уитни, между группами после лечения не обнаружена (табл.4.12).

Таблица 4.12.

Сравнительная характеристика групп по данным индекса Бартела и шкалы NIH-NINDS в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта после лечения

Шкалы	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий между группами p^{M-W}
Индекс Бартела, баллы	94,14±1,53	95,86±0,99	0,15
Шкала NIH-NINDS	5,34±0,32	5,63±0,34	0,3

По показателям шкалы Бека уровень депрессии достоверно ($p=0,0002$) снизился к концу курса лечения только в основной группе с 13,85±1,1 до 10,85±0,76. В группе сравнения уровень депрессии после лечения практически не изменился. Исследуемые группы больных спустя 3 месяца после лечения (по критерию Манна-Уитни) оказались без статистически значимых различий (табл. 4.13).

Оценка эмоционально-личностных характеристик по тесту Спилбергера-Ханина показала позитивные изменения в процессе лечения. Реактивная и личностная тревожность больных снизилась в обеих группах. Максимальное снижение уровня личностной тревожности отмечено в основной группе – до 34,94±0,74 балла ($p^{M-W} < 0,05$ между основной группой и группой сравнения). Таким образом, по тесту Спилбергера–Ханина наибольший эффект мы видим после лечения у больных основной группы (лечение глиатилином) по показателям личностной тревожности (табл. 4.13)

По данным опросника MFI-20 уровень общей и физической астении существенно снизился в обеих группах. Наилучший показатель общей астении отмечен в основной группе: средний балл снизился до 12,46±0,55 ($p^{M-W} < 0,05$ между основной группой и группой сравнения). Уровень физической астении в большей степени снизился в группе сравнения: средний балл 11,83±0,89 ($p^{M-W} < 0,05$ между группой сравнения и основной

группой), что соответствует отсутствию признаков астении. Средний балл психической астении в основной группе снизился до $11,51 \pm 0,76$ баллов (отсутствие астенического расстройства), в группе сравнения - до $15,45 \pm 0,55$ балла (наличие астении), но статистических различий (по критерию Мана-Уитни) между группами по данному показателю спустя 3 месяца от начала лечения не выявлено (табл. 4.13).

Учитывая оценку результатов теста VAS-A, уровень физической слабости и психического истощения через 3 месяца от начала лечения существенно снизился во всех группах. Лучший показатель уровня снижения физической слабости отмечен в основной группе: средний балл снизился до $3,69 \pm 0,29$ ($p^{M-W} = 0,001$ между основной группой и группой сравнения), что указывает на отсутствие физической слабости у пациентов после лечения. Уровень психического истощения в большей степени снизился также в основной группе: средний балл $3,8 \pm 0,33$ ($p^{M-W} < 0,05$ между основной группой и группой сравнения), что является показателем отсутствия признаков психического истощения (табл. 4.13).

Таблица 4.13.

Сравнительная характеристика групп по показателям эмоционального статуса больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта после лечения

Шкалы	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий между группами p^{M-W}
Шкала Бека, баллы	$10,85 \pm 0,76$	$14,57 \pm 1,33$	0,07
Шкала тревоги Спилберга (реактивная тревога), баллы	$30,05 \pm 0,8$	$32,46 \pm 0,94$	0,07
Шкала тревоги Спилберга (личностная тревога), баллы	$34,94 \pm 0,74$	$37,54 \pm 1,29$	0,04
Общая астения (MFI-20), баллы	$12,46 \pm 0,55$	$14,86 \pm 0,50$	0,003

Психическая астения (MFI-20), баллы	11.51±0.76	15.45±0.55	0,7
Физическая астения (MFI-20), баллы	13,69±0,67	11,83±0,89	0,049
Физическая слабость (VAS-A)	3,69±0.29	5,03±0.21	0,001
Психическое истощение (VAS-A)	3,8±0.33	4,91±0.28	0,016

Данные динамики изменения когнитивного статуса после лечения отражают сопоставимые результаты у больных обеих групп, а именно по данным батареи лобной дисфункции (FAB) в основной группе - 13,65±0,54 баллов, в группе сравнения - 13,06±0,59 баллов; по данным краткой шкалы оценки психического статуса в основной группе - 26,2 ± 0,51 баллов, в группе сравнения - 26,43±0,28 баллов (табл. 4.14).

Таблица 4.14.

Сравнительная характеристика групп по показателям когнитивного статуса больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта после лечения

Шкалы	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий между группами p^{M-W}
Батарея лобной дисфункции (FAB), баллы	13,65± 0,54	13,06±0,59	0,43
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	26,2 ± 0,51	26,43±0,28	0,42

Исследуемые группы больных спустя 3 месяца после начала лечения оказались статистически значимо (по критерию Манна-Уитни) различными по показателям оценки психологического компонента здоровья качества

жизни (MOS-SF-36): жизненная активность (VT), психическое здоровье (MH), социальное функционирование (SF).

Через 3 месяца после начала лечения исследуемые группы больных также оказались статистически значимо (по критерию Манна-Уитни) различными по показателям физического компонента здоровья: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP).

У больных основной группы через 3 месяца от начала лечения, более значимо ($p^{M-W}=0,001$) относительно группы сравнения улучшился количественный показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) до $32\pm 6,0$. Также в основной группе значимо

($p^{M-W}<0,05$) относительно группы сравнения улучшились количественные показатели качества жизни (MOS-SF-36): физическое функционирование (PF) до $58,71\pm 3,65$, интенсивность боли (BP) до $67,37\pm 3,30$, жизненная активность (VT) до $56,29\pm 2,55$, социальное функционирование (SF) до $64,64\pm 3,26$ и психического здоровья (MH) до $59,54\pm 2,67\%$ (рис. 4.5, табл. 4.15).

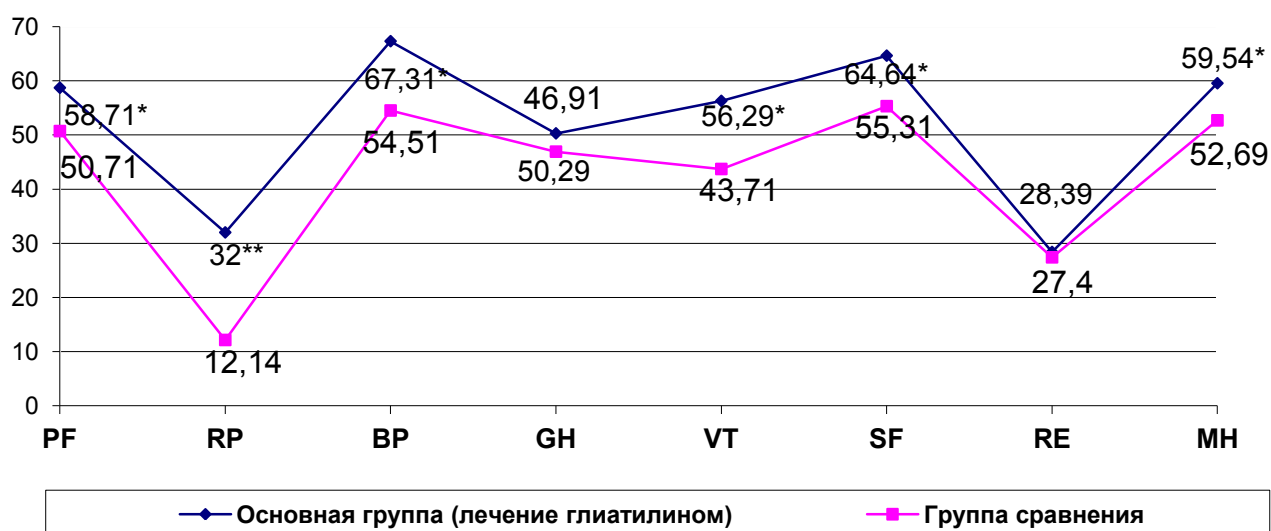


Рис. 4.5. Сравнительная характеристика составляющих качества жизни групп после лечения (**- $p<0,001$, *- $p<0,05$)

Данные динамики изменения показателей общего состояния здоровья (GH), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) после лечения отражают сопоставимые результаты (по критерию Манна-Уитни) в группах сравнения (табл. 4.15).

Таблица 4.15.

Сравнительная характеристика групп по составляющим качества жизни больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта после лечения по опроснику MOS-SF-36

Шкалы	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий между группами p^{M-W}
Физическое функционирование (PF)	58,71 ± 3,65	50,71±3,40	0,01
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	32 ± 6,0	12,14±4,27	0,001
Интенсивность боли (BP)	67,31± 3,30	54,51±4,78	0,04
Общее состояние здоровья (GH)	50,29 ± 3,27	46,91±2,27	0,46
Жизненная активность (VT)	56,29 ± 2,55	43,71±2,22	0,007
Социальное функционирование (SF)	64,64 ± 3,26	55,31±2,87	0,034
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	28,39 ± 4,94	27,4±5,35	0,74
Психическое здоровье (MH)	59,54 ±2,67	2,69±2,61	0,01

Полученные данные достоверно свидетельствуют об увеличении количественных показателей качества жизни больных в восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта получавших лечение глиатилином (рис.4.5).

Данные лабораторного исследования количественного содержания нейротрофических факторов (фактор роста нервов - NGF, нейротрофический фактор головного мозга – BDNF) в сыворотке периферической крови до и после лечения у пациентов в восстановительном периоде после перенесенного первого ишемического инсульта дали сопоставимые статистически результаты (по критерию Манна-Уитни) у больных всех групп. По результатам количественного содержания фактора роста нервов (NGF) в основной группе – увеличение до $1838,93 \pm 1095,26$ пг/мл, в группе сравнения - до $1310,73 \pm 936,33$ пг/мл. По данным количественного содержания нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в основной группе - увеличение до $936,33 \pm 130,85$ пг/мл, в группе сравнения - до $644,55 \pm 72,27$ пг/мл (табл. 4.16).

Значимые различия ($p^{M-W} < 0,05$) в сравниваемых группах после лечения получены лишь по количественному содержанию нейротропина-3 (NT3). В основной группе через 3 месяца от начала лечения увеличилось содержание нейротропина-3 (NT3) до $912,87 \pm 106,76$ пг/мл.

Таблица 4.16.

Сравнительная характеристика групп по показателям количественного содержания нейротрофических факторов сыворотки крови

Показатель	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий между группами p^{M-W}
Фактор роста нервов – NGF, (пг/мл)	$1838,93 \pm 1095,26$	$1310,73 \pm 936,33$	0,169

Нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, (пг/мл)	936,33±130,85	644,55±72,27	0,062
Нейротропин-3- NT3, (пг/мл)	912,87±106,76	599,45±67,18	0,017

Таким образом, при сравнительном анализе групп, установлено статистически значимое изменение суммы баллов шкалы реактивной тревоги, показателей общей, физической и психической астении в обеих группах больных после проводимого лечения. На фоне терапии глиатилином наблюдался более видимый регресс неврологической симптоматики к третьему месяцу приема препарата: частичное восстановление функции черепных нервов, частично регрессировала степень пареза, чувствительные нарушения по данным шкалы NIH- NINDS. В группе больных, получавших глиатилин установлено статистически отличное от исходных до лечения изменение суммы баллов шкалы Бека с $13,85 \pm 1,1$ до $10,85 \pm 0,76$; индекса Бартелла с $89,57 \pm 2,17$ до $94,14 \pm 1,53$; краткой шкалы оценки психического статуса с $25,71 \pm 0,60$ до $26,2 \pm 0,51$, что означает снижение когнитивного дефицита.

После проводимого лечения в обеих группах пациентов отмечается положительная динамика субъективных и объективных показателей разных сторон качества жизни. В основной группе больных, получавших глиатилин установлено статистически отличное ($p=0,002$) от исходных до лечения изменение суммы баллов показателей ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием – RP с $26,43 \pm 6,31$ до $32 \pm 6,0$, что означает уменьшение влияния физического состояния на повседневную и ролевую деятельность, а также индекса Бартелла с $89,57 \pm 2,17$ до $94,14 \pm 1,53$ ($p=0,001$). В результате проведенной терапии глиатилином получены существенно более высокие параметры качества жизни по опроснику SF-36 в основной группе наблюдения. Показатели физического функционирования (переносимость физических нагрузок и роль физических проблем в

ограничении жизнедеятельности) достоверно возросли. Пациенты отмечали повышение внутренней энергии и энтузиазма при выполнении своих обычных повседневных обязанностей. На фоне лечения глиатилином снизилась чувствительность к некоторым проявлениям физической боли, она меньше влияла на поведение, активность и объем выполняемых работ. Улучшение общего физического состояния оказывало положительный эффект и на осознание своего психического здоровья, так как для большинства пациентов психологический статус тесно связан с физическим и функциональным. Пациенты отмечали повышение своей социальной активности, они получали удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими.

Только в основной группе, через 3 месяца, уровень NGF в крови вырос значимо с $139,67 \pm 11,42$ пг/мл до $1838,93 \pm 1095,26$ пг/мл ($p=0,006$) (рис. 4.6).

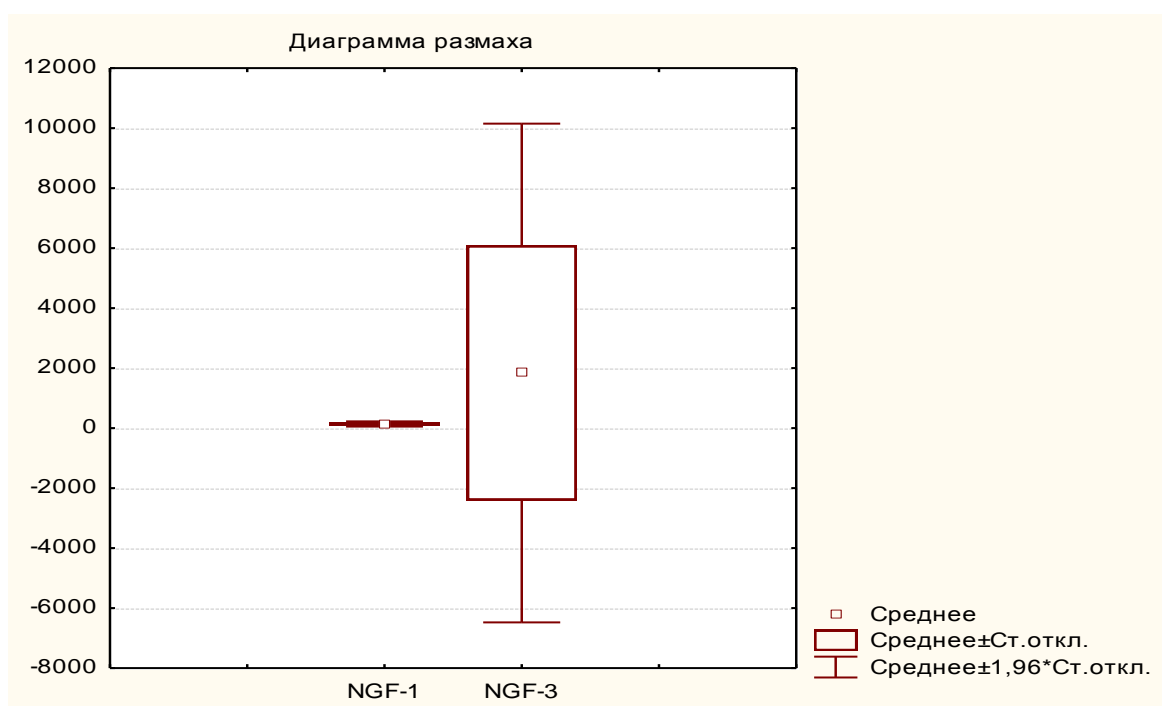


Рис. 4.6. Количественное содержание фактора роста нервов (NGF) до и после лечения в основной группе (пг/мл).

Динамика изменения количественного содержания исследуемого нейротрофина отражает роль NGF, как активного модулятора нейрогенеза в головном мозге и фактора, обеспечивающего улучшение функционального неврологического исхода после церебральной ишемии в позднем восстановительном периоде. Таким образом, можно достоверно судить о степени влияния препарата на функциональную активность нейротрофинов, регулирующих выживаемость холинергических нейронов ЦНС.

Значимые различия ($p^{M-W} < 0,05$) в сравниваемых группах после лечения получены лишь по количественному содержанию нейротропина-3 (NT3) (рис.4.7).

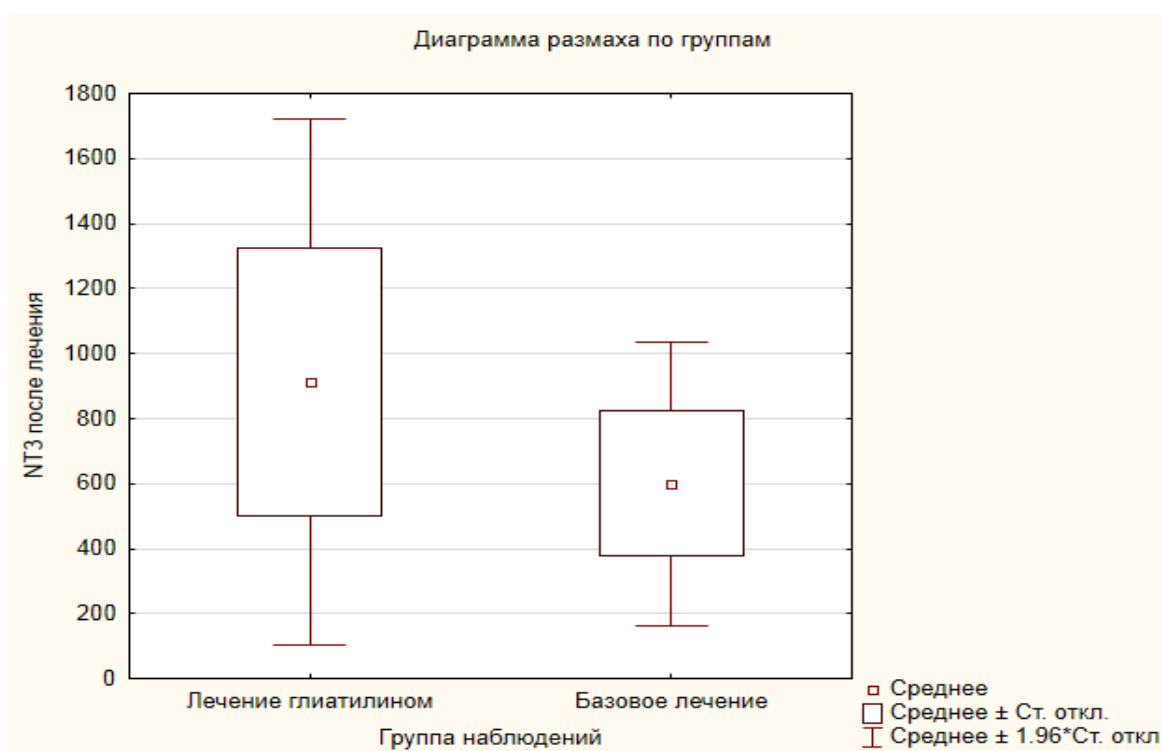


Рис. 4.7. Количественное содержание нейротропина 3 (NT3) в сравниваемых группах после лечения (пг/мл).

В основной группе через 3 месяца от начала лечения увеличилось содержание нейротропина-3 (NT3) до $912,87 \pm 106,76$ пг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Известен тот факт, что после перенесенного инсульта в РФ полностью восстанавливаются не более 10% выживших больных [3]. Продолжается поиск механизмов увеличения количества пациентов, которые после острого нарушения мозгового кровообращения могут сохранить трудоспособность и быть социально и физически активными.

Детальное осмысление и анализ полученных в настоящем исследовании результатов дает основание углубить представления о возможностях восстановления пластичности здоровой ткани, окружающей зону инфаркта головного мозга, вследствие церебральной ишемии, а также нарушенных неврологических функций в результате перенесенного ишемического инсульта на фоне проведения активной нейропротекторной и репаративной терапии. Известно, что когнитивные и эмоциональные нарушения, являются одним из наиболее частых проявлений сосудистых заболеваний головного мозга. Переживание своей нарастающей интеллектуальной и, как правило, двигательной неспособности вносит свой вклад в формирование депрессивных расстройств и снижения качества жизни пациентов после инсульта [109]. Основная роль в реабилитации принадлежит непосредственно самому головному мозгу, обеспечивающему реорганизацию сохранившихся в поврежденной зоне элементов нервной системы [83, 111, 127]. Это становится возможным благодаря развитию таких патогенетических процессов, как нейротрофичность и нейропластичность [241]. Активация образования нейронов происходит под влиянием нейротрофических факторов, которые вырабатываются выжившими нейронами, а также под внешним воздействием вследствие ингибирования спонтанного апоптоза и увеличения числа клеток-предшественников [229]. В последние годы получено множество доказательств вовлечения в процессы нейропластичности нейротрофических

ростовых факторов в патогенезе развития ишемических и нейродегенеративных заболеваний [24]. Комплексность реабилитации состоит в использовании не одного, а нескольких взаимодополняющих медикаментозных и немедикаментозных средств восстановления, при этом появление новых методик восстановительной терапии, направленных на стимуляцию нейропластичности, повышает терапевтический потенциал реабилитационных технологий [70]. Известно, что следствием церебральной ишемии является когнитивный дефицит, в основе которого лежит холинергическая недостаточность, обусловленная снижением выработки ацетилхолина и потерей холинергических нейронов [106]. Ацетилхолин является основным нейромедиатором, механизмы действия которого препятствуют разрушительным глутаматергическим реакциям в ответ на повреждение нервной ткани. Холина альфосцерат (глиатилин) на сегодняшний день является уникальным донором ацетилхолина и превосходит в этом качестве все существующие предшественники холина и другие нейротрофические препараты [64, 65].

Все вышесказанное послужило поводом для проведения в настоящем исследовании изучения количественного содержания нейротрофических факторов в сыворотке крови в контексте прогнозирования восстановления неврологического дефицита, динамики когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в восстановительном периоде.

Для достижения данной цели нами обследовано 70 пациентов, соответствующих критериям включения: наличие первого полушарного ишемического инсульта давностью от 4 до 12 месяцев, подтвержденного магнитно-резонансной томографией, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил $59,1 \pm 9,6$ лет, преобладали женщины (55,7%). По локализации, в нашем исследовании, чаще встречались пациенты с правополушарным инсультом (41 человек, 58,5%).

Для объективизации степени тяжести больных были использованы: шкалы NIH-NINDS, Бартелл для оценки неврологического дефицита и возможности повседневного обслуживания. Для исследования эмоционально-личностной и когнитивной сферы использовались шкала депрессии Бека, тест Спилбергера-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, батарея лобной дисфункции, краткая шкала оценки психического статуса, субъективная шкала оценки астении MFI – 20, тест VAS-A для оценки физического и психического состояния. Качество жизни оценивалось по опроснику MOS SF-36.

Новизной проводимого исследования явилось количественное определение нейротрофических факторов: фактора роста нервов (NGF), мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и нейротрофина-3 (NT-3) в сыворотке крови методом иммуноферментного твердофазного анализа у пациентов с первым ишемическим полушарным инсультом в восстановительном периоде заболевания. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием непараметрических методов описательной и сравнительной статистики.

При первичном исследовании пациентов, перенесших первый полушарный ишемический инсульт, средний балл функциональной оценки неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS составил $6,64 \pm 0,26$. Зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни по индексу Бартелл соответствовала легкой степени ($91,86 \pm 1,31$) и статистически значимо отличалась от здоровых лиц группы контроля. Показатели оценки неврологического дефицита и повседневной активности до лечения не зависели от латерализации очага инсульта, от возраста и пола пациентов.

В группе обследованных больных выявлена легкая степень депрессии (субдепрессия), превышающая средний показатель группы здоровых лиц. Показатели реактивной и личностной тревоги по шкале Спилбергера-Ханина соответствовали умеренной степени тревожности и не выявили статистической значимости различий к показателям контрольной группы.

Анализ параметров, характеризующих астению у больных с полушарным инсультом, показал статистически значимые различия по степени изменений общей, психической и физической астении по опроснику MFI-20. Выявлена достоверная разница при определении средних показателей физической слабости и психического истощения по визуально-аналоговой шкале астении VAS-A. Изменения когнитивного статуса пациентов, перенесших первый ишемический инсульт, характеризовались легкой степенью нарушений по данным батареи лобной дисфункции (FAB - $12,86 \pm 0,39$) и по краткой шкале оценки психического статуса ($25,87 \pm 0,35$).

Одной из задач исследования было изучение качества жизни пациентов после инсульта, которое по всем его составляющим существенно ниже, чем в группе здоровых. Более значимые различия выявлены по данным ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состояниями, что свидетельствует о значительном ограничении пациентов в повседневной деятельности. В связи с объективным неврологическим дефицитом нами получено снижение качества жизни по шкалам физического и социального функционирования, что является показателем уменьшения физической активности, социальных контактов, уровня общения пациентов в связи с заболеванием. Показатели качества жизни после перенесенного инсульта по шкалам интенсивности боли и психического здоровья не имели значимых различий с группой здоровых людей.

В представленной работе одной из основных задач было определение количественного содержания нейротрофических факторов в периферической крови пациентов и возможность оценки реабилитационного потенциала и прогнозирования восстановления неврологического дефицита по данным показателям. Нами проведен межгрупповой и внутригрупповой сравнительный и корреляционный анализ исследуемых нейротрофических факторов, который продемонстрировал следующие результаты.

У пациентов в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта выявлен достоверно низкий показатель концентрации фактора

роста нервов (NGF - $178,85 \pm 37,80$ пг/мл) по сравнению с группой здоровых ($553,1 \pm 435,94$ пг/мл). Кроме того, выявлен важный научный факт, что количество NGF в периферической крови достоверно ниже у пациентов после инсульта с наличием сахарного диабета ($119,71 \pm 23,894$ пк/мл), чем без такового ($200,63 \pm 222,596$ пк/мл).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что количественное содержание NGF напрямую зависит от показателя краткой шкалы оценки психического статуса ($r=0,53$) и обратно пропорционально оценке неврологического статуса по шкале NIH-NINDS ($r=-0,52$). Следовательно, более существенные изменения в неврологическом статусе пациентов, т.е. глубина неврологического дефицита сопровождается снижением в крови фактора роста нервов, что, на наш взгляд, является показателем степени снижения уровня трофического обеспечения при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга. Не исключается и обратное влияние, т.е. у лиц с низким уровнем NGF репаративно-трофические процессы и восстановление неврологических функций и повседневной активности происходит хуже. Не менее интересен факт прямой корреляционной зависимости количественного содержания NGF со степенью когнитивных нарушений пациентов в восстановительном периоде ишемии мозга. Вероятно, это обусловлено тем, что именно этот нейротрофин влияет на выделение медиаторов (ацетилхолина, глутамата и др.) в нервно-мышечных синапсах и синапсосамах гиппокампа [240].

При определении уровня других нейротрофинов BDNF и NT3 в сыворотке крови нами не получено достоверных изменений относительно здоровых лиц аналогичного возраста. Возможно, для получения достоверных сдвигов необходимы более крупные выборки. Количественное содержание нейротрофических факторов сыворотки крови не зависело от латерализации очага инсульта, возраста пациентов. Однако, уровень BDNF у мужчин был статистически ниже показателя у женщин. Также нами получены достоверные сведения, что уровень NT-3 ниже у пациентов с наличием

депрессии по шкале Бека ($545,36 \pm 138,96$), чем без таковой ($1198,6 \pm 1165,83$ пг/мл).

По-видимости, существенное снижение уровня NGF в сыворотке периферической крови в восстановительном периоде предопределяет дефицитарность трофических систем головного мозга, недостаточную пластичность нейрональной ткани после церебральной ишемии. Можно предположить, что активный метаболизм фактора роста нервов (NGF) в остром периоде ишемического инсульта критически истощил его запасы в гуморальном звене периферической крови к моменту обследования.

На основании изучения влияния отдельных факторов на степень восстановления неврологического дефицита пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта нами была разработана математическая модель с помощью трехфакторной линейной регрессии, которая позволяет прогнозировать способность к восстановлению или оценить реабилитационный потенциал пациентов через 3 месяца после лечения по параметрам шкал NIH-NINDS, личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина и количественному содержанию NGF.

Нейротрофины - регуляторные белки нервной ткани, которые оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов, обуславливают пластичность нейрональной ткани и формируют механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций после церебральной ишемии в позднем периоде, являясь мощным стимулятором нейрогенеза [24,79, 180, 194].

Одним из путей повышения пластичности здоровой ткани, окружающей инфаркт головного мозга, активации образования полисинаптических связей, увеличения плотности рецепторов и, как следствие, повышение выживаемости и снижение инвалидизации после перенесенного ишемического инсульта является применение нейропротекторной и репаративной терапии [29, 41, 61, 65, 93, 96, 101, 154, 241].

В ходе сравнительного открытого исследования пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: основная группа – 35 человек, которым в течение 3 месяцев наряду с базисной терапией (антиагреганты, антигипертензивные средства) проводилось курсовое лечение глиатилином (в течение 10 дней вводили в/в капельно глиатилин по 1000 мг (4 мл) на 100 мл 0,9 % хлорида натрия, с последующим приемом per os в течение трех месяцев по 1200 мг в день) и группа сравнения – 35 человек, которым в течение 3 месяцев наряду с базисной проводили стандартную терапию (кавинтон 2 мл в/в капельно + пирацетам 20% 10 мл в/в струйно в течение 10 дней, с последующим приемом per os в течение трех месяцев). По дизайну исследования мониторинг показателей проводился до лечения, через 10 дней и через 3 месяца от начала лечения.

На фоне терапии глиатилином выявлен регресс неврологической симптоматики по шкале NIH-NINDS до $5,34 \pm 0,32$ баллов к третьему месяцу лечения, что явилось статистически отличным от исходного показателя до лечения. Нами установлено достоверное уменьшение степени зависимости в повседневной жизни пациентов основной группы после лечения с умеренной до легкой по индексу Бартел. Выявлена статистически значимое ($p=0,0002$) снижение уровня депрессии к третьему месяцу лечения глиатилином с $13,85 \pm 1,1$ (легкая депрессия) до $10,85 \pm 0,76$ (отсутствие признаков депрессии) по данным шкалы Бека. Также у пациентов основной группы, получающих глиатилин, достоверно снизился уровень личностной и реактивной тревожности.

На наш взгляд, важным результатом лечения в основной группе явилось существенное снижение психической астении, общей и физической астении согласно опросника MFI-20. Учитывая данные средних показателей физической слабости и психического истощения после лечения в основной группе мы видим отсутствие признаков астенического расстройства по данным оценки результатов теста VAS-A. Показатели когнитивной сферы после проведенного лечения через три месяца в основной группе, показали

достоверную тенденцию к снижению когнитивного дефицита у пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта. Количественные показатели качества жизни пациентов после лечения глиатилином в течение 3 месяцев, по данным опросника MOS-SF-36, существенно улучшились практически по всем его составляющим. Более значимые различия в показателях до и после лечения, выявлены по данным значений физического компонента здоровья, а в частности физического функционирования.

Анализируя динамику количественного показателя NGF в периферической крови у пациентов основной группы, получавших глиатилин в течение 3 месяцев можно достоверно судить о степени влияния препарата на функциональную активность нейротрофинов, регулирующих выживаемость холинергических нейронов ЦНС. Через 3 месяца после лечения глиатилином выявлен достоверный ($p=0,006$) рост показателя с $139,67 \pm 11,42$ пг/мл до $1838,93 \pm 1095,26$ пг/мл. Значимых изменений количественного содержания BDNF и NT3 в сыворотке крови у обследуемых пациентов основной группы после лечения выявлено не было.

После проведения курса базовой терапии в группе сравнения в течение трех месяцев установлено статистически отличное ($p=0,0001$) от исходных до лечения изменение показателей функциональной оценки неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS и уменьшение степени зависимости от посторонней помощи, согласно индексу Бартел. Нами не получено достоверного уменьшения признаков депрессии по шкале Бека ($p=0,45$) у пациентов группы сравнения до и после лечения. Наблюдается достоверное снижение уровня личностной и реактивной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина. По опроснику MFI-20 выявлена статистически значимая динамика ($p<0,05$) показателей общей, психической и физической астении в сравнение с показателями до лечения. Изучая показатели физической слабости и психического истощения по данным оценки результатов теста VAS-A, выявлена достоверное уменьшение

степени астении. Показатели когнитивной сферы, согласно данным краткой шкалы оценки психического статуса, проведенной после лечения, не дали статистически значимых ($p=0,07$) результатов в сравнении со средним показателем до лечения в группе с базовым лечением. Однако, по показателю батареи лобной дисфункции (FAB) получены статистически значимые различия. Также в группе сравнения после проведения курса лечения в течение 3 месяцев наблюдается достоверное повышение уровня качества жизни пациентов по всем шкалам, за исключением показателя ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием по опроснику MOS-SF-36. В результате лечения в группе сравнения через 3 месяца количественное содержание фактора роста нервов (NGF) увеличилось до $1310,73 \pm 936,33$, но недостоверно ($p=0,824$). Количественное содержание BDNF и NT3 в сыворотке крови у обследуемых пациентов группы сравнения через 3 месяца лечения снизилось до $644,55 \pm 72,27$ и $599,45 \pm 67,18$ пк/мл соответственно, что достоверно не отличалось ($p=0,155$, $p=0,424$) от показателей до лечения ($1233,64 \pm 488,90$ и $1036,45 \pm 413,10$ пг/мл соответственно).

При проведении сравнительного анализа исследуемых показателей после проведения терапии у пациентов обеих групп имеет место положительная субъективная и объективная динамика: жалобы на головную боль, головокружение, двигательные нарушения уменьшились. Основные параметры объективизации неврологического статуса и повседневной активности по различным шкалам спустя 3 месяца лечения в обеих группах двигались в одном направлении и, в большей части, оказались без статистически значимых различий по критерию Манна-Уитни. Исключением явились показатели личностной тревожности, которые в основной группе после применения глиатилина снизились значимо больше – до $34,94 \pm 0,74$ балла ($p^{M-W} < 0,05$ между основной группой и группой сравнения). Кроме того, получены значимые различия по шкале общей астении по опроснику MFI-20 и психического истощения по VAS-A отмечен в основной группе

($p^{M-W} < 0,05$ между основной группой и группой сравнения). Сравнение данных изменения когнитивного статуса между группами после лечения отражают сопоставимые результаты у больных обеих групп. В результате сравнительного анализа между группами больных наблюдается убедительное увеличение количественных показателей качества жизни больных (MOS-SF-36) в восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта преимущественно в основной группе. У больных основной группы через 3 месяца от начала лечения более значимо относительно группы сравнения улучшились следующие показатели качества жизни: ролевое функционирование, обусловленного физическим состоянием, физическое функционирование, интенсивность боли, жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье. Данные динамики изменения показателей общего состояния здоровья, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием после лечения отражают сопоставимые результаты у больных сравниваемых групп. Количественное содержание фактора роста нервов - NGF сыворотки крови достоверно повысилось в обеих группах без межгрупповых различий ($p^{M-W}_{1-2} = 0,17$). Достоверных отличий количественного содержания нейротрофического фактора головного мозга – BDNF сыворотки крови между изучаемыми группами также не получено ($p^{M-W}_{1-2} = 0,06$). Однако неожиданно нами определены достоверное ($p^{M-W}_{1-2} = 0,017$), относительно группы сравнения, повышение количественного содержания нейротропина-3 (NT3) после лечения в основной группе до $912,87 \pm 106,76$ пг/мл.

Проведенное нами сравнительное исследование показало, что применение препарата глиатилин в дозе 1000 мг (4 мл) в/в капельно на 100 мл 0,9 % хлорида натрия 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 месяцев у больных в восстановительном периоде первого ишемического инсульта позволяет увеличить количественное содержание нейротропина-3 и фактора роста нервов и, возможно, ускорить активность процессов пластичности нервной системы. Анализируя динамику цифровых

показателей нейротрофинов в периферической крови в течение 3 месяцев у пациентов, получавших глиатилин, можно судить о степени влияния препарата на функциональную активность трофических систем головного мозга, и в большей степени, на трофику и регенерацию холинергических нейронов ЦНС.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты, перенесшие первый ишемический инсульт полушарной локализации, в восстановительном периоде характеризуются умеренной степенью реактивной и личностной тревожности, легкой степенью депрессии и когнитивных нарушений, общей, психической и физической астенией, снижением физического и психического компонента качества жизни и снижением концентрации фактора роста нервов (NGF) до $178,85 \pm 37,80$ пг/мл. Достоверных сдвигов нейротрофинов BDNF и NT3 в периферической крови пациентов в восстановительном периоде каротидного ишемического инсульта не получено. Количественное содержание нейротрофических факторов сыворотки крови не зависело от латерализации очага инсульта, возраста пациентов.

2. Получена обратная корреляционная зависимость количественного содержания NGF от балльной оценки неврологического статуса по шкале NIH-NINDS ($r=-0,52$) и прямая связь с количественным показателем краткой шкалы оценки психического статуса ($r=0,53$). Таким образом, степень неврологического дефицита, а также усугубление когнитивного статуса сопровождается снижением в крови фактора роста нервов, что является показателем уровня трофического обеспечения при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга.

3. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у мужчин статистически достоверно ниже, чем у женщин. Уровень нейротропина-3 (NT-3) существенно ниже у пациентов с наличием депрессии по шкале Бека ($545,36 \pm 138,96$), чем без таковой ($1198,6 \pm 1165,83$ пг/мл). Количество фактора роста нервов (NGF) в периферической крови достоверно ниже у пациентов после ишемического инсульта с наличием сахарного диабета ($119,71 \pm 23,894$ пк/мл), чем без такового ($200,63 \pm 222,596$ пк/мл).

4. После проведенного лечения с применением холина альфосцерата (глиатилина) в динамике через 3 месяца у больных основной группы

существенно уменьшились субъективные и объективные клинические проявления последствий первого ишемического инсульта. Статистически достоверно уменьшилась степень тревоги и депрессии, когнитивных нарушений, общей, психической и физической астении, повысилось качество жизни по всем изучаемым параметрам. Выявлен достоверный ($p=0,006$) рост показателя фактора роста нервов (NGF) с $139,67 \pm 11,42$ пг/мл до $1838,93 \pm 1095,26$ пг/мл, что отражает роль NGF, как активного модулятора нейрогенеза в головном мозге и фактора, обеспечивающего улучшение функционального неврологического исхода после церебральной ишемии в позднем восстановительном периоде. В основной группе через 3 месяца после применения холина альфосцерата в отличие от группы сравнения увеличилось содержание нейротропина-3 (NT-3), что вероятно означает более выраженное влияние препарата на функциональную активность данного нейротрофина и его связь с холинергическими системами.

5. Разработанная с помощью трехфакторной линейной регрессии математическая модель позволяет прогнозировать способность к восстановлению нарушенных неврологических функций у пациентов через 3 месяца после лечения в восстановительном периоде ишемического инсульта по параметрам шкал NIH-NINDS, личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина и количественному содержанию NGF.

Практические рекомендации

1. Исследование нейротрофических факторов, в частности фактора роста нервов (NGF), методом иммуноферментного анализа в периферической крови позволяет объективизировать степень неврологического дефицита и выраженность когнитивных нарушений пациентов в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта. На основании математического регрессионного анализа показано, что способность пациентов к восстановлению неврологического дефицита в процессе лечения зависит от степени тяжести по шкале NIH-NINDS, личностной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина и количественному содержанию NGF.

2. Для повышения эффективности лечения пациентов в восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта необходимо наряду с базисной терапией применять нейропротектор холина альфосцерат (Глиатилин) в дозе 1000 мг (4 мл) в/в капельно на 100 мл 0,9 % хлорида натрия 1 раз в сутки на протяжении 10 дней, затем 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляутдин, Р.Н. Направленный транспорт фактора роста нервов через гематоэнцефалический барьер с использованием полибутилцианоакрилатных наночастиц, покрытых полисорбатом-80 / Р.Н. Аляутдин, В.Е. Петров, В.Ю. Балабаньян // Молекулярная медицина. – 2008.- №5. – С. 19-24.
2. Афанасьев, В. В., Лукьянова И. Ю. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике / В.В. Афанасьев, И.Ю. Лукьянова.- СПб., 2010. - 80 с.
3. Афанасьев, В.В. Фармакология и клиническое применение холинотропных средств пресинаптического действия: руководство для врачей /В.В. Афанасьев, И.Ю. Лукьянова, Е.Р. Баранцевич. - СПб.: Искусство России, 2011. - 133 с.
4. Беридзе, М.З. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте /М.З. Беридзе, И.Т. Урушадзе, Р.Р. Шакаришвили //Инсульт.- 2001.- №3.- С. 35-40.
5. Боголепова, А.Н. Проблема нейропластичности в неврологии /А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканова //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2010.- № 8.- С. 72 -75.
6. Боголепов, Н.Н. Ультраструктура синапсов в норме и патологии / Н.Н. Боголепов. - М., 1975 - 96 с.
7. Болдырев, А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейронов / А.А. Болдырев // Успехи физиол. наук. – 2003. - № 3. – С. 21—34.
8. Быкова, О.В. Современные направления нейропротекции: анализ опыта использования холина альфосцерата в комплексной терапии острых цереброваскулярных заболеваний / О.В. Быкова, А.Н. Бойко // Фарматека. - 2005. -№ 9.- С. 56-59.
9. Верещагин, Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор

литературы) / Е.И. Верещагин // Журнал интенсивной терапии. — 2006. — № 3. — С. 4-28.

10. Верещагин, Н.В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики /Н.В. Верещагин, М.А. Пирадова, З.А Суслина. - М.: Интермедика, 2002. - 208 с.

11. Виленский, Б.С. Принципы доказательной медицины применительно к назначению нейропротективной терапии при ишемическом инсульте / Б.С. Виленский // Поликлиника. – 2010.- № 2.- С.28-31.

12. Виленский, Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б.С. Виленский. - СПб.: Фолиант, 2002. – 397 с.

13. Виленский, Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом / Б.С. Виленский. - СПб.: Фолиант, 2005. - 288 с.

14. Виничук, С.М. Диализ и его роль в развитии рефлекторно-двигательных расстройств при мозговом инсульте / С.М. Виничук // Украинский медицинский журнал. - 2013.- № 2 (94). - С. 143-147.

15. Виноградов, О.И. Применение холина альфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом / О.И. Виноградов, В.Д. Даминов, Н.В. Рыбалко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013.- № 1 (45). - С. 43-45.

16. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте /Н.А. Шамалов [и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. - 2010. – Т. 110, №12. – Вып. 2 – С.34-37.

17. Возможность доставки фактора роста нервов в мозг в эксперименте *in vivo*/ И.А. Джинджихашвили [и др.] // Фармация.- 2008.- №5.- С. 51-53.

18. Войтенко, Р.М. Основы реабилитологии и социальная медицина: концепция и методология / Р.М. Войтенко. - СПб.: «МЕДЕЯ», 2007. - С. 21-28.

19. Воронина, Т.А. Мексидол. Актуальные обзоры / Т.А. Воронина // Фарматека.- 2009.- № 6.- С. 28-31.

20. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции) / С.А. Румянцева [и др.]- М.: МИГ «Медицинская книга», 2010. - 176 с.
21. Герасимова, М.М. Влияние кортексина на терапию острого периода ишемического инсульта / М.М. Герасимова // Кортексин. 5-летний опыт отечественной неврологии. — Москва: Наука, 2006. — С. 82-89.
22. Голосная, Г.С. Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.13. 14.00.09 / Голосная Галина Станиславовна. - М., 2005. - 302 с.
23. Голобородько, Е.В. Структурно – функциональные аспекты терапевтического действия корковых нейротрофических факторов при экспериментальном геморрагическом инсульте (экспериментальное исследование): дис. ...канд. мед. наук: 03.00.13 / Голобородько Евгений Владимирович. – М., 2007.- 125 с.
24. Гомазков, О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга /О.А. Гомазков// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. - 2002. - № 7.- С.17—22.
25. Гомазков, О.А. Плейотропные эффекты нейротрофинов / О.А. Гомазков.- М.:ООО «КДМ», 2010.- 136 с.
26. Гомазков, О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия / О.А. Гомазков. - М.: Икар, 2011. - 92с.
27. Громова, О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Лекция / О.А.Громова// Международный неврологический журнал.- 2007. - № 2(12). – С. 94-106.
28. Гусев, Е.И. Неврология и нейрохирургия /Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, Г.С. Бурд.- М.: Медицина, 2000. - 656 с.
29. Гусев, Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова.-М.:Медицина,2001.-327с.
30. Гусев, Е.И. Проблемы инсульта в России / Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2003.- № 9.- С. 3-7.

31. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2003.- № 8.- С. 4-8.
32. Гусев, Е.И. Пластичность нервной системы / Е.И. Гусев, П.Р. Камчатнов //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2004.- № 3.- С.73-79.
33. Гусев, Е.И. Дизрегуляторная патология нервной системы/ Е.И. Гусев, Г.Н. Крыжановский. - М.: Медицинское информационное агентство, 2009.- С. 32-44.
34. Дамулин, И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение/ И.В. Дамулин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009.- № 4(109).- С.4-8.
35. Дамулин, И.В. Статолокомоторные нарушения у больных с полушарным инсультом / И.В. Дамулин, Е. В. Кононенко // Клиническая геронтология. - 2007. - № 8. - С. 42-49.
36. Дамулин, И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение / Е.В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - № 4 (2). – С. 15—20.
37. Данченко, И.Ю. Динамика когнитивных нарушений при сосудистых поражениях головного мозга на фоне лечения кортексином / И.Ю. Данченко // Молодой Гиппократ: материалы 1-го Международного конкурса молодых ученых и специалистов. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2006. — С. 17-18.
38. Джинджихашвили, И.А. Использование нанотехнологий для направленного транспорта фактора роста нервов через гематоэнцефалический барьер: автореф. дис. ... канд. фарм.наук: 14.00.25 / Джинджихашвили Ирма Ароновна. – М., 2009. – 13 с.
39. Долотов, О.В. Механизмы действия пептида Семакса на центральную нервную систему: роль нейротрофинов: дис. ...канд. биол. Наук: 03.00.13 / Долотов Олег Валентинович. - М., 2004. - 127 с.
- 40.Ефремова, Н.М. Роль «отдаленных последствий ишемии» (нейротрофической дисфункции, аутоиммунной и воспалительной реакций) в

патогенезе ишемического инсульта: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 /Ефремова Наталья Михайловна. М., 2003. - 217 с.

41. Захаров, В.В. Лечение ишемического инсульта / В.В. Захаров // Русский медицинский журнал. – 2006.- № 14(4). – С. 3 -6.

42. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36// Институт клинико-фармакологических исследований [Электронный ресурс].–2011.–Режим доступа: <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml> . – Дата доступа: 10.08.2011.

43. Исайкина, А.И. Применение нейропротекторной терапии при инсультах и черепно-мозговой травме /А.И. Исайкина, Е.А. Чернышова, Н. Н. Яхно // Трудный пациент. - 2012.- № 11.- С.18-21.

44. Кадыков, А.С. Реабилитация после инсульта / А.С. Кадыков. - М.: Миклош, 2003. - 176 с.

45. Клемешева, Ю.Н. Реабилитационный потенциал и его оценка при заболеваниях нервной системы / Ю.Н. Клемешева, О.Н. Воскресенская// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. - №1. – С. 120-123.

46. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование) / А.И. Федин [и др.] // Врач.- 2006.- № 13.- С.68-74.

47. Козелкин, А.А. Клинико-нейрофизиологические аспекты эффективности комбинированной нейропротекторной терапии с применением Цераксона и Актовегина у больных в остром периоде мозгового ишемического инсульта / А.А. Козелкин, А.А. Кузнецов, С.А. Медведкова // Международный неврологический журнал.- 2009. - № 2(24). - С. 67-79.

48. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта /А.А. Скоромец [и др.] // Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. — СПб.: Наука, 2007. — С. 7-17.

49. Котий, С.А. Нейротрофические факторы нервной системы как индикаторы адаптации и повреждения головного мозга при перинатальной

гипоксии у новорожденных детей: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13. 14.00.09 / Котий Светлана Александровна. - М., 2006. - 167 с.

50. Крыжановский, Г.Н. Значение нейротрофических факторов для патологии нервной системы /Г.Н. Крыжановский, В.К. Луценко // Успехи современной биологии. - 1995.- № 1.- С.31-49.

51. Кузнецов, А.Н. Лечение инсульта в Пироговском центре / А.Н. Кузнецов// Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2006.- №1(1).- С. 63—65.

52. Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы гипоксии / Л.Д. Лукьянова// Вестник РАМН.- 2000.- № 9.- С.3-12.

53. Луцкий, М.А. Применение отечественного антиоксиданта- препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта / М.А. Луцкий, Е.А. Назаренко, К.А. Разинкин // Русский медицинский журнал, раздел «Неврология».- 2008.- №12.- С. 14-17.

54. Мельникова, Е.В. Комплексная нейропротекция при ишемическом инсульте/ Е.В. Мельникова, Е.В. Проценко, Д.В. Герасименко// Медлайн-экспресс.- 2008.- № 1.- С. 15-19.

55. Мищенко, Т. С. Применение холина альфосцерата на восстановительном этапе лечения ишемического инсульта/ Т. С. Мищенко// Украинский неврологический журнал. – 2012.- №3.- Р. 98-99.

56. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте / М.М. Одинак [и др.] // Анналы неврологии. — 2010. — Т. 4, № 1. — С. 20-27.

57. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (Обзор литературы. Часть 2) / Е.В. Шляхто [и др.]// Вестник Российской академии медицинских наук.- 2012.- №7.- С.20-29.

58. Мурешану, Д.Ф. Комплексный подход в нейропротекции и нейропластичности при лечении инсульта /Д.Ф. Мурешану // Международный неврологический журнал. — 2007. — № 6. — С. 63-66.

59. Нарушения церебрального кровотока и перфузионные расстройства в остром периоде ишемического инсульта / И.А. Вознюк [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. - 2007. — Спец. вып. — С.242 - 243.
60. Нарушение невральности проводимости при травматических невропатиях (патогенез, клинические синдромы, диагностика и лечение) / М.М. Одинак [и др.] // Военно-медицинский журнал.- 2008.- Т.329, № 2.- С. 28-39.
61. Нейроцитопротекция на догоспитальном этапе при ишемическом инсульте / В.В. Афанасьев [и др.] // Скорая медицинская помощь: материалы конф. - Спб., 2009 . - С. 78-83.
62. Никонов, В.В. Новые возможности комбинированной нейропротекции при ишемическом инсульте / В.В. Никонов, И.Б. Савицкая // Нейронауки: теоретични и практични аспекти. – 2007. – Т.3, № 1-2.- С. 85-88.
63. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец [и др.] // Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. - 2008.- № 22.- С.32—38.
64. Одинак, М.М. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза. Алгоритмы диагностики и терапии / М.М. Одинак, И.А. Вознюк, С.Н. Янишевский.- СПб.:ВМедА,2005.-192с.
65. Одинак, М.М. Ишемия мозга — преобладающая в решении проблемы /М.М. Одинак, И.А. Вознюк // Медицинский академический журнал. — 2006. — Т. 6, № 3. — С. 88-94.
66. Парфенов, В.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения ишемического инсульта / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.- 2010.- №1.- С.13-18.
67. Пирадов, М.А. Нейропротективная терапия в ангионеврологии / М.А. Пирадов, С.А. Румянцева // Российский медицинский журнал. — 2005. — № 13. — С. 980 - 983.
68. Попова, Ю.Ю. Нейротрофические факторы и ионный гомеостаз у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной

нервной системы: дис. ... канд.мед.наук: 14.00.09. 14.00.16 / Попова Юлия Юрьевна.- Томск, 2007. - 165 с.

69. Привалов, А.А. Применение реамберина в лечение больных с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу/ А.А. Привалов, Н.В. Холмановских, Н.Г. Обухов // Клинические и экспериментальные исследования.- 2006.- № 1(7).- С. 102-104.

70. Путилина, М.В. Нейропластичность как основа ранней реабилитации пациентов после инсульта/ М.В. Путилина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011.- № 12.- С.64-69.

71.Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта/ В.И. Скворцова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. - 2004.- Т. 11.- С. 51-55.

72. Рациональная нейропротекция / Беленичев И.Ф [и др]. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. - 262 с.

73.Результаты многоцентрового исследования безопасности и эффективности церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом/ В.И. Скворцова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Прил. Инсульт. — 2006. — № 16. — С. 41-45.

74. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта / Г.Е. Труфанов [и др.]. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. - 192 с.

75. Румянцева, С.А. Фармакологическая характеристика и механизм действия Актовегина / С.А. Румянцева // Актовегин. Новые аспекты клинического применения. — Москва, 2002. — С. 3-9.

76. Румянцева, С.А. Комплексная нейромедиаторная терапия острых и хронических ишемических поражений мозга / С.А. Румянцева, Е.В. Силина, И.В. Корюкова// Атмосфера. Нервные болезни.- 2008.- № 2.- С.1—6.

77. Румянцева, С.А. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга / С.А Румянцева, В.В. Афанасьев, Е.В. Силина// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009.- № 3.- С.64-68.
78. Саватеева, Т.Н. Структура-функция-терапевтический эффект (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ)/ Т.Н. Саватеева [и др.] //Атмосфера. Нервные болезни.- 2011.- № 2.- С. 27-36.
79. Самсонова, Т.В. Продукция нейротрофического фактора головного мозга у детей с перинатальными поражениями ЦНС и их отдаленными последствиями/ Т.В. Самсонова // Вопросы современной педиатрии. – 2006. - Т. 5, № 1.- С. 516.
80. Селянина, Н.В. Активация репаративных процессов в остром периоде черепно-мозговой травмы под влиянием нейротрофической терапии /Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2012.- № 5.- С.46-49.
81. Семченко, В.В. Синаптическая пластичность головного мозга (функциональные и прикладные аспекты) / В.В. Семченко, С.С. Степанов, Н.Н Боголепов. - Омск, 2008. – 408 с.
82. Серегин, В.И. Применение глиатилина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта / В.И. Серегин //Фарматека.- 2006.- № 5.- С.4-8.
- 83.Скворцова, В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы / В.И. Скворцова// Неврологический журнал. - 2001. - № 6(3).- С. 4-6.
84. Скворцова, В.И. Лечение ишемического инсульта / В.И. Скворцова //Неотложная терапия. – 2005.- №1(2).- С. 20-21.
85. Скворцова, В.И. Ишемический инсульт / В.И. Скворцова, М.А. Евзельман.- Орел, 2006.- 404 с.

86. Скворцова, В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидизации от инсультов в Российской Федерации. Сб. методических рекомендаций, программ, алгоритмов / В.И. Скворцова.- М., 2007. – 192 с.
87. Скворцова, В.И. Современные нейропротекторные стратегии: применение нейропептидов в лечении двигательных и когнитивных нарушений / В.И. Скворцова, А.Б. Гехт// Здоровье Украины.- 2008.- №12(1).- С. 36-38.
88. Скоромец, А.А. Эффективность цитофлавина в постинсультном периоде ишемического нарушения мозгового кровообращения / А.А. Скоромец, А.А. Никитина, В.В. Голиков // Медицинский академический журнал.- 2003.-№ 3.- С. 90-97.
89. Скоромец, А.А. Нервные болезни /А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. - М.: Медпресс-информ, 2005. - 544 с.
90. Скоромец, А.А. Медикаментозная реабилитация пациентов после инсульта / А.А. Скоромец, В.В. Ковальчук // Журнал неврологии и психиатрии.- 2007.- №107 (2).- С. 21–24.
91. Скороходов, А.П. Опыт применения кортексина в лечении ишемического и геморрагического инсульта / А.П. Скороходов // Кортексин. 5-летний опыт отечественной неврологии. — Москва: Наука, 2006. — С. 68-82.
92. Степаненко, А.Д. Концептуальная и картежно-структурная модели реабилитационного потенциала / А.Д. Степаненко, Д.Г. Степаненко, Т.Я. Ткаченко//Электронный научный журнал “Системная интеграция в здравоохранении». – 2012. № 2 (16).- С. 19-24.
93. Суслина, З.А. Очерки ангионеврологии / З.А. Суслина. - М.: Атмосфера, 2005.- 368 с.
94. Суслина, З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, М.А. Пирадов М.А. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 283 с.
95. Труфанов, Г.Е. Магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта /Г.Е. Труфанов, М.М. Одинак, В.А. Фокин. - СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. - 271 с.

96. Фармакотерапия синдромов ишемии /В.В. Афанасьев [и др.]. - СПб.: «Юралекс», 2011. - 76 с.
97. Федин, А.И. Современная концепция патогенеза и лечения острой ишемии мозга / А.И. Федин // Лечение ишемии мозга: материалы науч.-практ. конф. - Москва, 2001. - С. 5-23.
98. Федин, А.И. Концепция инфузионной терапии с применением нейропротекторов в интенсивной терапии больных с инсультом / А.И. Федин, С.А. Румянцева // Актовегин в неврологии: сб. науч.-практ. статей. — Москва, 2002. — С. 119-124.
99. Федин, А.И. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения /А.И. Федин, С.А. Румянцева. - М.: Интермедика, 2002. - 256 с.
100. Федин, А.И. Интенсивная терапия ишемического инсульта / А.И. Федин, С.А. Румянцева. - М.: Медицинская книга, 2004. - 284 с.
101. Федин, А.И. Современные аспекты нейропротекции и нейропластичности: от теории к практике /А.И. Федин // Инновационные подходы к нейропротекции: материалы науч.-практ. конф. - Москва, 2012.
102. Фишер, М. Обзор подходов к терапии острого инсульта: прошлое, настоящее и будущее /М. Фишер, В. Шебиц // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Прил.Инсульт. - 2001.- №1.- С.21-33.
103. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, В. Вагнер. – М.: МедиаСфера, 1998. – 352 с.
104. Хосравани, М. Оценка нейропротективного действия фактора роста нервов при экспериментальном геморрагическом инсульте / М. Хосравани// Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в медицине и физиологии: материалы Всерос. науч.- практ. конф.- Санкт-Петербург, 2010. - С.2.
105. Черный, В.И. О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов при острой церебральной недостаточности различной

этиологии /В.И. Черний, Т.В. Островая, И.А. Андропова // Украинский неврологический журнал. — 2008. — № 1. — С. 48-56.

106. Черний, В.И. Холина альфосцерат, глиатилин - новые перспективы в современной стратегии церебральной нейропротекции / В.И. Черний // Актуальные направления в неврологии: материалы Междунар.науч.- практ. конф. – Киев, 2011.- С. 166-170.

107. Штарк, М.Б. Мозгоспецифические белки (антигены) и функция нейрона / М.Б. Штарк.- М., 1989. - 320 с.

108. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование) / А.И. Агафьина [и др.] // Врач. – 2006. - № 1. – С. 62-68.

109. Яхно, Н.Н. Когнитивные и эмоционально аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров // Российский медицинский журнал. – 2002. - №10 (12-13).- С. 28-37.

110. Adibhatla, R.M. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher, R.J. Dempsey // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 80(1). — P. 12-23.

111. Agnati, L.F. The brain as a system of nested but partially overlapping networks. Heuristic relevance of the model for brain physiology and pathology / L.F. Agnati, D. Guidolin, K. Fuxe // J. Neural. Transm. – 2007. – Vol.114. – P. 3–19.

112. Anand, P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies / P. Anand // Prog. Brain.Res. – 2004. – Vol.46. – P. 477– 492.

113. Analisi comparativa della sicurezza/efficacia degli inibitori delle colinesterasi e del precursore colinergico colina alfoscerato nelle demenze ad esordio nell'eta adulta / F. Amenta [et al.] // G. Gerontol. — 2010. — Vol. 58. — P. 64- 68.

114. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in

- acute ischaemic hemispheric stroke / Lang Wilfried [et al.] // *Int J Stroke*.- 2013.- Vol. 8(2).- P. 95-104.
115. Argentine, C. The Burden of stroke: a need for prevention. In: *Prevention of Ischemic Stroke*. C. Fieschi, M. Fischer (eds.) / C. Argentine , M. Prencipe. - London: Martin Dunitz, 2000.- P.1—5.
116. Arnold, A.C. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropath / A.C. Arnold // *J Neuroophthalmol*. – 2003.- Vol. 23(2).- P. 157- 163.
117. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory / E. Demster [et al.] // *Am J Med Genet*.- 2005.- Vol. 134.- P. 73—75.
118. Barone, F.C. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics / F.C. Barone, G.Z.Feurstein // *J Cereb Blood Flow Metab*.-1999.- Vol.19 (8).- P. 819—834.
119. BDNF mRNA expression during postnatal development, maturation and aging of the human prefrontal cortex / M.J. Webster [et al.] // *Brain Res. Dev. Brain Res*.- 2002.- Vol. 139(2).- P. 139-150.
120. BDNF stimulates migration of cerebellar granule cells / P.R. Borghesani [et al.] // *Development*. – 2002.- Vol.129.- P.1435-1442.
121. Bibel, M. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system / M. Bibel, Y.A. Barde // *Genes Dev*. -2000. - V. 14 (23).- P. 2919-2937.
122. Brain-Derived Neurotrophic Factor Contributes to Recovery of Skilled Reaching After Focal Ischemia in Rats / M. Ploughman [et al.] // *Stroke*.- 2009.- Vol. 40(4).- P. 1490-1495.
123. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after middle cerebral artery occlusion in the rat / I. Ferrer [et al.] // *Acta Neuropathol*. - 2001.- Vol.101.- P. 229–238.
124. Brain-derived neurotrophic factor modulates fast synaptic inhibition by regulating GABA (A) receptor phosphorylation, activity, and cell-surface stability / J.N. Jovanovic [et al.] // *J. Neurosci*. – 2004.- Vol. 24(2).- P. 522-530.

125. Brain-derived neurotrophic factor suppresses delayed apoptosis of oligodendrocytes after spinal cord injury in rats /M. Koda [et al.] // Journal of Neurotrauma. - June 2002.- Vol.19, № 6.- P. 777-785.
126. Buchman, V.L. Different neurotrophins are expressed and act in a developmental sequence to promote the survival of embryonic sensory neurons / V.L. Buchman, A.M. Davies // Development. - 1993. - Vol. 118. - P. 989-1001.
127. Butefisch, C.M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke / C.M. Butefisch // Neuroscientist. - 2004.- Vol.10.- P.163-173.
128. Cationic liposomes loaded with doxorubicin targeting to the tumor neovasculature in vitro / W. Zhao [et al.] // Yao Xue Xue Bao. - 2007. - Vol. 42, №9. - P.982-988.
129. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke / C. Zhang [et al.] // J Neurosci Res.- 2010.- Vol. 88(15). P. 3275–3281.
130. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial / W.D. Heiss [et al.] // Stroke.- 2012.- Vol.43(3).- P. 630-636.
131. Changes in spinal GDNF, BDNF, and NT-3 expression after transient spinal cord ischemia in the rat / J. Tokumine [et al.] //J.Neurosci Res. -2003.- Vol. 74(4).- P. 552-561.
132. Chen, S.C. Novel molecular correlates of neuronal death and regeneration / S.C. Chen, H. D. Soares, J.I. Morgan //Adv.Neurol. -1996. -Vol.71. - P.433-450.
133. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke / L. Wei [et al.] // Stroke.- 2001.- Vol. 32.- P. 2179—2184.
134. Constraint-induced movement therapy / J.C. Grotta [et al.] // Stroke.- 2004.- 35 (suppl.1). - 2699—2701.
135. Consensus document on European brain research / J. Olesen [et al.] // JNNP. — 2006. — 77 (suppl. 1). — il-49.

136. Cordonnier, C. Stroke: the bare essentials / C. Cordonnier, D. Leys // Practical Neurol. — 2008. — Vol. 8. — P. 263-272.
137. Costs of disorders of the brain in Europe / P. Andlin-Sobocki [et al.] // Europ. J. Neurol. — 2005. — 12 (suppl. 1). — 1- 24.
138. Cronberg, T. Ischemic Cell Death in the CNS- application of a new in vitro model: Doctoral dissertation, Faculty of Medicine / Tobias Cronberg. - 2004.
139. Davies, A.M. Tracking neurotrophin function / A. M. Davies // Nature.- 1994. - Vol. 368. - P. 193–194.
140. Davies, A.M. Neurotrophin switching: where does it stand? / A.M. Davies // Curr Opin Neurobiol. – 1997.- Vol. 7(1).- P. 110–118.
141. Davies, A.M. Neurotrophic factor bioassay using dissociated neurons. Nerve Growth Factors Wiley / A.M. Davies // Ed. Rush R. - 1988.- Vol. 10.- P. 95-109.
142. Decreased expression of neurotrophin-3 mRNA in the rat hippocampus following transient forebrain ischemia /A. Takeda [et al.] // Brain Res. - 1992. - Vol. 569.- P. 177-180.
143. Dechant, G. Neurotrophins / G. Dechant, H. Neumann //Adv. Exp. Med. Biol. – 2002.- Vol. 53.-P. 303-334.
144. Delayed grafting of BDNF and NT-3 producing fibroblasts into the injured spinal cord stimulates sprouting, partially rescues axotomized red nucleus neurons from loss and atrophy, and provides limited regeneration / C.A. Tobias [et al.] // Exp. Neurol. -2003.- Vol. 184(1).- P. 97-113.
145. Differential patterns of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNA and protein levels in developing regions of rat brain / K.P. Das [et al.] // Neuroscience. – 2000.- Vol. 03(3).- P. 739-761.
146. Dirnagl, U. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C. Iadecola, A. M. Moskowitz //Trends Neurosci. – 1999.- Vol. 22(9).- P. 391- 397.
147. Dmitrieva, V.G. Semax and Pro-Gly-Pro activate the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia / V.G. Dmitrieva, O.V.Povarova, V.I. Skvortsova // Cell Mol Neurobiol. – 2010. - Vol. 30(1).- P. 71-79.

148. Duffau, H. Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic Applications / H. Duffau // *J Clin Neurosci.*- 2006.- Vol. 13(9).- P. 885—897.
149. Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex / M. Alonso [et al.] // *Learn Mem.*- 2005.- Vol.12.- P. 504—510.
150. Enriched environment influences brain- derived neurotroph factor levels in rat forebrain after focalstroke / L.R. Zhao [et al.] // *Neurosci. Lett.* - 2001.- V. 3. - P. 169-172.
151. Evidence for neuroprotective effects of endogenous brain-derived neurotrophic factor after global forebrain ischemia in rats / E. Larsson [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1999.- Vol.19.- P. 1220–1228.
152. Fisher, M. The penumbra, therapeutic time window and acute ischemic stroke / M. Fisher, K.Takano // *Baillieres Clin. Neurol.* — 1995. — Vol. 4 (2). — P. 279-295.
153. Gage, F.H. Structural plasticity of the adult brain / F.H. Gage // *Dialog Clin Neurosci.*- 2004. - Vol. 6 (2). - P. 135 – 141.
154. Ginsberg, M.D. Current Status of Neuroprotection for Cerebral Ischemia. Synoptic Overview / M.D. Ginsberg // *Strok.* - 2009.- Vol. 40.- P. 111—114.
155. Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial / S.G. Barbagallo [et al.] // *Pharmacology of Aging Process (Annals of the New York Academy of Sciences).*—1994. — Vol. 717. - P. 253-269.
156. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke / H.P. Adams [et al.] // *Stroke.* — 2007. — V. 38. — P. 1655-1711.
157. Gustaffson, E. Brain-derived neurotrophic factor in cerebral ischemia: a quantitative study on surviving and newly formed neurons: Doctoral dissertation, Lund University, Section of Restorative Neurology / Elin Gustaffson. - 2002.
158. Heiss, W.D. Detection of the penumbra as a rationale for therapy of ischemic stroke / W.D. Heiss // *Журнал неврологии и психиатрии. Прил. Инсульт.* — 2003. — № 9. — С.13-15.

159. Hepatic drug targeting: phase I evaluation of polymer bound doxorubicin / L. W. Seymour // *J. Clin. Oncol.* - 2002. - Vol. 20. - P.1668-1676.
160. Herman, S.T. Epilepsy after brain insult: Targeting epileptogenesis / S.T. Herman // *Neurology.* — 2002. — Vol. 59. — P. 21—26.
161. Hinkle, J.L. Neuroprotection for ischemic stroke / J.L. Hinkle, L. Bowman // *J Neurosci Nurs.* - 2003.- Vol. 35 (2). - P. 114-118.
162. Hsieh, J. Chromatin remodeling in neural development and plasticity / J. Hsieh, F.H. Gage // *Curr Opin Cell Biol.*- 2005.- Vol. 17(6).- P. 664—671.
163. Hutter-Paier, B. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia / B. Hutter-Paier, E. Steiner, M. Windich // *J. Neural. Transm.* - 1998.- Vol. 53.- P. 351-361.
164. Iadecola, C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury / C. Iadecola // *Trends Neurosciences.* – 1997. – Vol. 20. – P. 132-139.
165. Interfacial stability of lipid nanocapsules / B. Heurtault [et al.] // *Coll SurfB: Biointerf.* – 2003.- Vol.30.- P. 225-235.
166. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis / W.R. Schäbitz [et al.] // *Stroke.* – 2007.- Vol.38 (7).- P. 2165- 2172.
167. Interactions between the cells of the immune and nervous system: neurotrophins as neuroprotection mediators in CNS injury / R. Tabakman [et al.] // *Prog. Brain Res.* – 2004.- Vol.146.- P. 387-401.
168. In vivo and in vitro localization of brain-derived neurotrophic factor, fibroblast growth factor-2 and their receptors in the bullfrog vestibular end organs / R. Cristobal [et al.] // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 2002.- Vol.102.- P. 83-99.
169. Is stroke history reliably reported by elderly with cognitive impairment? A community-based study / S. Di Legge [et al.]// *Neuroepidemiology.*- 2010.- Vol.35.- P. 215–220
170. Johansson, B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation / B.B. Johansson // *Stroke.* - 2000. -Vol.20.- P. 223-230.

171. Johansson, B.B. Neurorehabilitation and brain plasticity / B.B. Johansson // *J Rehabil Med.*- 2003.- Vol. 35 (1). P. 38-43.
172. Jonhagen, M.E. Nerve growth factor treatment in dementia/ M.E. Jonhagen // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* - 2000. - Vol. 14, №1.- P. 31-38.
173. Kang, H. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus / H. Kang, E. M. Schuman // *Science* . – 1995. Vol. 267. - P. 1658-1662.
174. Karasek, F. In: 2nd Sowjet-Osterrich Symp 1975 /F.Karasek, M.Windisch, A.Piswanger// *Neuropsychiatry*, - 1987. – Vol.10 (2).- P. 83-88.
175. Kesselring, J. Neurorehabilitation: a bridge between basic science and clinical Practice / J. Kesselring // *Eur J Neurol.*- 2001.- Vol. 8.- P. 221—225.
176. Khosravani Masood. Drug delivery to the brain by nanoparticles-Trojan Horse of modern neuropharmacology / Masood Khosravani // *Journal of Nanotechnology-Tehran.*- 2009.- № 7.- P. 28-31.
177. Kreuter, J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs / J. Kreuter // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. - Vol. 47, №1. - P. 65-81.
178. Labiche, L.A. Clinical trial for cytoprotection in stroke / L.A. Labiche, J.C. Grotta // *NeuroRx.*- 2004.- Vol. 1.- P. 46-70.
179. Ladurner, G. Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial / G. Ladurner, P. Kalvach, H. Moessler // *J Neural Transm.*- 2005.- Vol.112.- P. 415-428.
180. Lessmann, V. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects / V. Lessmann, K. Gottmann, M. Malcangio // *Prog. Neurobiol.*- 2003.- Vol. 69(5).- P. 341-374.
181. Liao, S.L. Effect of hypocapnia in the first three days of life on the subsequent development of periventricular leukomalacia in premature infants / S.L. Liao [et al.] // *Acta. Paediatr. Taiwan.* - 2001.- Vol. 42, № 2.- P. 90-93.

182. Lobher, D. Neurotrophic factor effect on oxidative stress-induced neuronal death / D. Lobher, S. Golner, J. Hjelmhaug // *Neurochem. Res.* – 2003.- Vol. 28(5).- P. 749-756.
183. Manto, M. Modulation of excitability as an early change leading to structural adaptation in the motor cortex / M. Manto, N. Oulad ben Taib, A.R. Luft// *J Neurosci Res.*- 2006.- Vol. 83(2).- P.177—180.
184. Mark, K.S. Stroke development prevention and treatment with peptides inhibitors / K.S. Mark, N.P. Davis // *Peptides.*- 2000.- Vol. 21(12).- P. 1965—1973.
185. Marrone, D.F. Changes in synaptic ultrastructure during reactive synaptogenesis in the rat dentate gyrus / D.F. Marrone, J.C. LeBoutillier, T.L. Petit // *Brain Res.* – 2004.- Vol. 1005.- P. 124—136.
186. Mathers, C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // *PloS Medicine.* — 2006. Vol. 3(11). — P. 2011-2030.
187. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott [et al.] // *Stroke.* – 1989.- Vol. 20.- P. 846–870.
188. Mena-Segovia, J. Cholinergic modulation of midbrain dopamine systems / J. Mena-Segovia, P.Winn, J.P. Bloam // *Brain Res Rev.* - 2008. - № 58 (2).- P. 265-271.
189. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician / M.F. Folstein [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* — 1975. — Vol. 12. —P. 189—198.
190. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex / U. Ziemann [et al.] // *Brain.*- 2001.- Vol. 124.- P. 1171—1181.
191. Molecular targeting of drug delivery systems to cancer / T. Minko [et al.] // *Curr. Drug Targets.* - 2004. - Vol. 5. - P. 389-406.
192. Monk, T.G. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery / T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan // *Anesthesiology.* – 2008.- № 108 (1). - P. 18-20.

193. Monzani, D. Stimulation of the cholinergic neurotransmissions enhances the efficacy of vestibular rehabilitation / D. Monzani, E. Genovese, A. Marrara // *Acta Otorhinolaryngol Ital.*- 2010.- Vol. 30 (1).- P. 11-19.
194. Muresanu, D.F. Neuroprotection and neuroplasticity - a holistic approach and perspective / D.F. Muresanu // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2007.- Vol. 257.- P. 38-43.
195. Muresanu, D.F. Neurotrophic factors — from bed to bench in dementia treatment; a short overview of some original data / D.F. Muresanu // *Second joint congress of GCNN and SSNN, 2009.*- C. 96.
196. Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges / J. K. Vasirl [et al.] // *Curr. Nanosci.*- 2005. - Vol. 1, № 1. - P. 47-64.
197. Nerve growth factor and cholinergic CNS neurons studied in organotypic brain slices. Implication in Alzheimer's disease / C. Hump [et al.] // *J. Neural Transm.*-2002. Vol. 62. - P. 253-263.
198. Nerve growth factor receptor immunoreactivity in the cerebellar cortex of aged rats: effect of choline alfoscerate treatment / J. A.Vega [et al.] // *Mech. Ageing.* -1993.- № 69 (1-2).- P. 119-127.
199. New developments in stroke rehabilitation based on behavioural and neuroscientific principles: constraintinduced therapy / T. Elbert [et al.] // *Text. Nervenarzt.* - 2003. -Vol. 47. № 4.- P. 334-342.
200. Neurotrophins and development / M.G. Hava [et al.] // *FENS.*- 2004. - Vol.2.
201. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport / O. Hurtado [et al.] // *Neurobiol. Dis.* — 2005. — Vol. 18(2). — P. 336-345.
202. Neural stem cells modified to express BDNF antagonize trimethyltin-induced neurotoxicity through PI3K/Akt and MAP kinase pathways / P. Casalbore [et al.] // *J Cell Physiol.* - 2010.- Vol. 224(3).- P. 710-721.
203. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke / A. Arvidsson [et al.] // *Nat Med.*- 2002.- Vol. 8(9).- P. 963-970.

204. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model / Y. Takeshima [et al.] // *Neurosurgery*.- 2011.- Vol. 68.- P. 1334–1341.
205. Nieto-Sampedro, M. Neural plasticity: changes with age / M. Nieto-Sampedro, M. Nieto-Dias // *J Neural Transm*.- 2005.- Vol. 112.- P. 3—27.
206. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials / A. Davalos [et al.] // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33(12). — P. 2850-2857.
207. Overcoming the effects of stress on synaptic plasticity in the intact hippocampus: rapid actions of serotonergic and antidepressant agents / A.C. Shakesby [et al.] // *J Neurosci*.- 2002.- Vol. 22.- P. 3638 -3644.
208. Pardridge, W. H. Neurotrophins, neuroprotection and the blood-brain barrier / W. H. Pardridge // *Gurr. Opin. Investig. Drugs*.- 2002.- Vol. 3 (12).- P. 1753- 1757.
209. Parnetti, L. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data / L. Parnetti, F. Amenta, V. Gallai // *Mech. of Aging and Devel*. — 2001. — Vol. 122. — P. 2041- 2055.
210. Poole, N.A. Cholinomimetic agents and neurocognitive impairment following head injury: a systematic review / N.A. Poole, N. Agrawal // *Brain Injury*.- 2008.- № 22 (7).- P. 519-534.
211. Post stroke epilepsy / S. Sitajayalakshmi [et al.] // *Neurol India*.- 2002.- Vol. 50 (1).- P. 78—84.
212. Prevention of apoptotic but not necrotic cell death following neuronal injury by neurotrophins signaling through the tyrosine kinase receptor / D.H. Kim [et al.] // *J. Neurosurg*. – 2004.- Vol. 100(1).- P. 79-87.
213. Prognostic factors in recovery of the ability to walk after stroke / S. Petrilli [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*.- 2002.- Vol. 11.- P. 330—335.
214. Protection of ischemic brain cells is dependent on astrocyte-derived growth factors and their receptors / C.H. Lin [et al.] // *Exp Neurol*. – 2006.- Vol. 201(1).- P. 225-330.

215. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors / H. Nakaomi [et al.] // *Cell*.- 2002.- Vol. 110 (4).- P. 429-441.
216. Regulation of glial glutamate transporter expression by growth factors / M. Figiel [et al.] // *Exp. Neurol*. 2003.- Vol. 183(1).- P.124-135.
217. Renke, E. Breaking or making immunological privilege in the CNS: The regulation of immunity by neuropeptides / E. Renke, F. Fabry // *Immunology Letters*.- 2006.- Vol. 104.- P. 102—106.
218. Reorganization of lipid nanocapsules at air-water interface: I. Kinetics of surface film formation / I. Minkov [et al.] // *Coll Surf B*. - 2005.- Vol.14.- P. 197-203.
219. Rosser, N. Pharmacological enhancement of motor recovery in subacute and chronic stroke / N. Rosser, A. Floel // *Neuro Rehabilitation*.- 2008.- Vol. 23(1).- P. 95—103.
220. Rothwell, N. J. Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action / N. J. Rothwell, S.J. Hopkins // *Trends Neurosci*.- 1995.- Vol. 18 (3).- P. 130-136.
221. Saver, J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair / J.L. Saver // *Rev. Neurol. Dis*. — 2008. — Vol. 5(4). — P. 167-177.
222. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware [et al.] // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.- 1993.
223. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents / S.M. Massa [et al.] // *J Clin Invest*. -2010. - Vol. 120.- P.1774–1785.
224. Smith, Q. R. Transport of glutamate and other aminoacids at the blood brain barrier/ Q. R. Smith // *J. Nutr*. 2000. - Vol. 130, №45. - P. 10165-10225.
225. Sprigg, N. Pharmacological enhancement of recovery from stroke / N. Sprigg, P. Bath // *Curr Med Literature Stroke Rev*.- 2005.- Vol. 8.- P. 33–39.

226. Stroke: practical management. 3rd ed. / C. Warlow [et al.] // Blackwell Publishing. - 2008. – P. 280.
227. Stroke induces widespread changes of gene expression for glial cell line-derived neurotrophic factor family receptors in the adult rat brain / A. Arvidsson [et al.] // Neuroscience. – 2001.- Vol.106(1).- P. 27-41.
228. Therapeutic efficiency of amphotericin B liposome modified by RMP-7 to transport drug across blood brain barrier / X. B. Zhang [et al.] // Yao Xue Xue Bao.- 2004. - Vol. 39. - P. 292-295.
229. The Effectiveness of the Bobath Concept in Stroke Rehabilitation: What is the Evidence? / B. Kollen [et al.] // Stroke.- 2009.- Vol. 40 (4).- P. 89—97.
230. The dentate gyrus neurogenesis: A therapeutic effect for Alzheimer disease / T. Tatebayashi [et al.] // Acta Neuropathologica – 2003.- Vol. 105.- P. 225-232.
231. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois [et al.] // Neurology.—2000. — Vol. 55. — P. 1621—1626.
232. The expression of P- and E-selectins in three models of middle cerebral artery occlusion / R. Zhang [et al.] // Brain Res.-1998.-Vol.785.- P.207-214.
233. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients / K. Narasimhalu [et al.] // Stroke.- 2011.- Vol.42 (4).-P. 883-888.
234. Transient changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in hippocampus during moderate ischemia induced by chronic bilateral common carotid artery occlusions in the rat / R. Schmidt-Kastner [et al.] // Brain Res. Mol. Brain. Res. – 2001.- Vol. 92(1).- P. 157-166.
235. Transport of proserine through blood-brain barrier using poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate-80 in rats / B. Abdel [et al.] // J. European Neuropsychopharmacology. - 2005. Vol. 15, №2. - P. 213-214.
236. Transferrin and transferrin receptor function in brain barrier systems / T. Moos [et al.] // Cell Mol. Neurobiol. - 2000. - Vol. 20, №1. - P. 77-95.
237. Translocation of apoptosis-inducing factor in vulnerable neurons after transient cerebral ischemia and in neuronal cultures after oxygen-glucose

- deprivation / G.Cao [et al.] // *Cereb Blood Flow Metab.*- 2003.- Vol. 23.- P. 1137—1150.
238. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis / H. Chen [et al.] // *Neurobiol Aging.*- 2007.- Vol. 28(8).- P. 1148-1162.
239. Twichell, T.E. The restoration of motor function following hemiplegia in man / T.E. Twichell // *Brain.* - 1951.- Vol.74.- P. 443-480.
240. Tyler, W.J. The role of neurotrophins in neurotransmitter release / W.J. Tyler, S. Perrett, L.D. Pozzo-Miller // *Neuroscientist.*- 2002.- Vol. 8.- P. 524 -531.
241. Ward, N.S. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke / N.S. Ward // *Postgrad Med J.*- 2005.- Vol. 81.- P. 510—514.
242. Ware, J.E. SF-36 Physical and mental health summary scales: a user`s manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. - 1994.
243. Windisch, M. Approach towards an integrative drug treatment of Alzheimers disease / M. Windisch // *J Neural Transm.*- 2000.- 59 (suppl).- 301-313.
244. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V.L. Feigin [et al.] // *Lancet Neurol.*- 2009.- Vol. 8(4).- P. 355—369.
245. World Health Organization. The World Health Report 2003: shaping the future. — Geneva, Switzerland: WHO, 2003.
246. World Health Organization. STEP wise approach to surveillance (STEPS).— Geneva, Switzerland: WHO, 2006 (<http://www.who.int/chp/steps/en>).
247. World health statistics 2007. — Geneva, Switzerland: WHO, 2006. (<http://www.who.int/statistics>).