

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дементьева Олеся Владимировна

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОГНОЗОМ ПЕРВОГО
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ**

14.01.11– нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Старикова Наталья Леонидовна

Пермь - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК	ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ	СОКРАЩЕНИЙ...5
ВВЕДЕНИЕ.....		6
ГЛАВА 1. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ (обзор литературы)		
1.1. Демография и социально-экономическое значение инсульта.....		11
1.2. Факторы прогноза функциональных исходов и летальности при инсульте		13
1.3. Эмоциональные расстройства при инсульте и их динамика на протяжении острого периода		14
1.4. Когнитивные расстройства при инсульте и их динамика.....		16
1.5. Общее понятие копинг-стратегий, копинг при инсульте и его значение.		18
1.6. Качество жизни при развитии инсульта.....		19
1.7. Биохимические маркеры прогноза инсульта.....		20
1.8. Нейрон-специфическая эналаза (виды, клиническое значение)		22
1.9. Эффекты тромболизиса на эмоциональные и биохимические показатели у пациентов с первым ишемическим инсультом.....		25
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		
2.1. Клиническая характеристика группы обследованных.....		27
2.2. Описание методов исследования		
2.2.1. Физикальное и неврологическое обследование		30
2.2.2. Нейропсихологическое обследование.....		30
2.2.3. Определение уровня нейрон-специфической эналазы (НСЕ) в сыворотке крови.....		32
2.2.4. Инструментальные методы обследования.....		32
2.2.5. Стандартная лабораторная диагностика.....		33
2.3. Контрольная группа.....		33
2.4. Статистическая обработка результатов исследования.....		33

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
3.1. Показатели эмоционального статуса у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом.....	34
3.2. Показатели когнитивного статуса у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом и их динамика на протяжении острого периода.....	43
3.3. Копинг-стратегии у пациентов с первым ишемическим инсультом.....	49
3.4. Качество жизни у пациентов с первым ишемическим инсультом.....	57
3.5. Динамика двигательных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с первым ишемическим инсультом, которым не проводилась системная тромболитическая терапия, на протяжении срока госпитализации.....	63
3.6. Корреляции исходов инсульта к концу острого периода с клиническими параметрами заболевания у пациентов, которым не проводилась системная тромболитическая терапия.....	67
3.7. Корреляции нейрон-специфической энлазы у пациентов с первым ишемическим инсультом.....	68
3.8. Клинические особенности заболевания и показатель нейрон-специфической энлазы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболизиса.....	80
3.9. Динамика уровня двигательного и психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом, которым проводилась системная тромболитическая терапия.....	92
3.10. Корреляции исходов инсульта к концу острого периода с клиническими параметрами заболевания у пациентов, которым проводился системный тромболизис.....	93
3.11. Сравнительный анализ показателей с группой контроля.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)	101
ВЫВОДЫ.....	113

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	115
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

СОКРАЩЕНИЯ

- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения;
- ЦНС — центральная нервная система;
- NIHSS — шкала инсульта Национального Института Здоровья;
- ПИКН — постинсультные когнитивные нарушения
- КЖ — качество жизни;
- NSE — нейрон-специфическая энолаза;
- НСЕ — нейрон-специфическая энолаза;
- Me — медиана;
- ДИ — доверительный интервал;
- ИМТ — индекс массы тела;
- АД — артериальное давление;
- MMSE — краткая шкала оценки психического статуса;
- MoCA — монреальская шкала оценки когнитивных функций;
- ЛТ — личностная тревожность;
- РТ — реактивная тревожность;
- MOS SF 36 — короткая версия опросника здоровья;
- РН — физический компонент здоровья;
- МН — психологический компонент здоровья;
- ТЛТ — тромболитическая терапия;
- УЗИ — ультразвуковое исследование;
- МРТ — магнитно-резонансная томография;
- КТ — компьютерная томография;
- СМА — средняя мозговая артерия;
- ВББ — вертебро-базилярный бассейн;
- БЦА — брахиоцефальные артерии;
- mRs — шкала Рэнкина;
- Δ — динамика показателей на протяжении периода госпитализации.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Инсульт – это медицинская и социальная проблема, распространенность которой приобретает черты глобальной эпидемии, угрожающей жизни и здоровью населения [43, 111].

Смертность от сосудистых заболеваний мозга в структуре общей смертности в России занимает второе место. Около 25% больных инсультом погибают в течение первых суток после развития заболевания, 60% пациентов становятся тяжелыми инвалидами, и только пятая часть возвращается к трудовой деятельности [6, 22, 35, 36, 43, 46, 47, 50, 107].

Инсульт ведет не только к развитию двигательных нарушений, но и к эмоциональным расстройствам [126].

Развитие постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), постинсультной депрессии существенно ухудшают познавательную деятельность пациента, снижают функциональную активность [25, 31, 95].

У пациентов после перенесенного инсульта в течение года отмечается снижение всех показателей качества жизни, которые в дальнейшем не приходят к нормальным значениям [4] и затрудняют планирование реабилитационных мероприятий [9, 112, 143].

В связи с быстрым развитием психоэмоциональных нарушений выявление и оценка тяжести должны производиться уже в стационаре и в динамике на протяжении лечения пациентов [172]. Но остаются мало изученными факторы, ассоциированные с динамикой психоэмоционального и двигательного статуса в раннем сроке, на протяжении острого периода инсульта.

С развитием лабораторной диагностики активно идет изучение патофизиологических маркеров прогноза инсульта, однако по данным литературы отмечается низкая диагностическая ценность многих показателей [7, 51, 55, 121, 180]. Последние десятилетия внимание уделено показателю

повреждения головного мозга - нейрон-специфической энolahе (НСЕ) [69, 156]. Изучалось прогностическое значение НСЕ при ишемическом инсульте. Отмечено снижение уровня НСЕ к концу лечения у пациентов с клиническим улучшением [81]. В работах некоторых авторов [84, 157], а также в наших работах [18] отмечались значимые корреляции НСЕ с шкалами функционального исхода - Ривермид и Рэнкин, что позволило обсуждать прогностический потенциал НСЕ.

Реализация программы по борьбе с инсультом, внедрившая методы реперфузионной терапии, позволила за последние годы добиться успехов в лечении и реабилитации пациентов, перенесших инсульт, что ведет к снижению смертности и инвалидности [1, 10, 11, 38, 57]. Между тем в литературе изучение уровня НСЕ после тромболитической терапии и оценка её прогностической составляющей остается малоизученной.

Цель исследования

Изучить факторы, определяющие исход первого ишемического инсульта в остром периоде.

Задачи исследования

1. Изучить связь клинических параметров заболевания и их динамики на протяжении острого периода первого в жизни ишемического инсульта у пациентов, получивших и не получавших тромболитическую терапию, с эмоциональными нарушениями, когнитивным статусом, копинг-стратегиями, а также с качеством жизни.

2. Исследовать уровень биохимического маркера нейронального повреждения – нейрон-специфической энolahы – при исследовании её на протяжении острейшего периода первого ишемического инсульта.

3. Изучить взаимосвязь уровней нейрон-специфической энolahы в сыворотке крови с клиническими параметрами первого ишемического инсульта и качеством жизни пациентов.

4. Исследовать показатель нейрон-специфической эналазы у пациентов с первым ишемическим инсультом до и после системной тромболитической терапии во взаимосвязи с динамикой заболевания и в сравнении с группой пациентов, не получавших тромболитическую терапию.

Научная новизна исследования

1. Впервые получены данные о динамике уровня нейрон-специфической эналазы на протяжении острейшего периода первого в жизни ишемического инсульта после проведения пациентам системной тромболитической терапии в сравнении с группой пациентов, не получавших тромболитическую терапию.

2. Впервые доказана корреляция показателя нейрон-специфической эналазы в сыворотке крови с клиническими параметрами первого в жизни ишемического инсульта и качеством жизни пациентов, получавших и не получавших тромболитическую терапию.

3. Впервые подтверждена зависимость уровня нейрон-специфической эналазы к концу острейшего периода первого в жизни ишемического инсульта с исходами инсульта к концу острого периода.

4. Впервые показана взаимосвязь клинических параметров заболевания с психоэмоциональными показателями и их динамикой на протяжении острого периода первого в жизни ишемического инсульта у пациентов, получавших и не получавших тромболитическую терапию.

Практическая значимость

1. Результаты работы позволяют внести показатель уровня НСЕ в план обследования пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом.

2. Данные, полученные в результате проведенного исследования, позволяют прогнозировать клинические исходы первого ишемического инсульта к концу острого периода на основании оценки факторов, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным их вариантом.

Личный вклад диссертанта в исследование

Автором самостоятельно произведен обзор литературы по проблемам диссертации, сформулирована гипотеза, цель и задачи научного исследования. Этапы исследования, включая формирование групп пациентов, клиническое и нейропсихологическое обследование лиц с подтвержденным диагнозом "ЦВБ. Ишемический инсульт", статистическая обработка результатов исследования выполнены лично автором. Собственноручно в неврологическом отделении для больных с ОНМК Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ№4 выполнен забор венозной крови. Лабораторное исследование сыворотки крови выполнялось в медицинской лаборатории "Медлабэкспресс" г. Перми.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Лучшие функциональные исходы первого ишемического инсульта к концу острого периода ассоциированы, кроме степени тяжести неврологического дефицита, с низкими уровнями депрессии и более высокими показателями когнитивного статуса. Имеется зависимость качества жизни пациентов в остром периоде первого ишемического инсульта от выраженности эмоциональных расстройств, сохранности когнитивных функций и приверженности адаптивным копинг-стратегиям «самоконтроль» и «планирование решения проблемы».

2. Нейрон-специфическая эналаза может рассматриваться в качестве биохимического маркера, ассоциированного с исходом первого ишемического инсульта в остром периоде. Уровень нейрон-специфической эналазы у пациентов после системной тромболитической терапии коррелирует с основными клиническими показателями тяжести инсульта по шкалам NIHSS, Бартел, Рэнкин и Ривермид. Более высокие уровни НСЕ соответствуют большей тяжести неврологического дефицита. Наибольшей прогностической ценностью обладает показатель нейрон-специфической эналазы, исследованный на третьи сутки от начала заболевания.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на следующих конференциях: научная сессия Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера "Навстречу 100-летию Высшего медицинского образования на Урале" (г. Пермь, 2014), "Средневожская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием (от 18 до 40 лет)" (г. Пермь, 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 134 страницы машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы "Материалы и методы исследования", главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 180 источников, в том числе 58 отечественных и 122 иностранных. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами, 36 рисунками и 2 клиническими примерами.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - д.м.н., профессор И.П. Корюкина) на базе кафедры неврологии ФДПО (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор В.В. Шестаков).

ГЛАВА 1. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Демография и социально-экономическое значение инсульта

Инсульт представляет собой группу заболеваний, обусловленных острой сосудистой патологией мозга, характеризующихся внезапным нарушением или исчезновением мозговых функций, длящимся более 24 часов или приводящих к смерти [53].

В последние годы число сосудистых заболеваний увеличивается, в том числе и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Ежегодно около 16 миллионов человек в мире переносят первый инсульт, около трети из них умирают, еще у трети пациентов остается ограничение функций [161]. В России около 450 000 человек в год переносят инсульт, то есть каждые 1,5 минуты у одного из россиян развивается данное заболевание, при этом число повторных ОНМК достигает 100 000. Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности [6, 43, 46, 74, 107].

Инсульт – это медицинская, социальная, экономическая проблема, приобретающая черты глобальной эпидемии, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира [43, 111].

В ближайшие 10–20 лет Всемирная Организация Здравоохранения предполагает дальнейшее увеличение количества инсультов [181]: к 2020 году заболеваемость инсультом возрастет на 25% (до 7,6 миллионов человек в год); более того, прослеживается тенденция к омоложению инсульта, приводящая к снижению и утрате трудоспособности или смерти лиц молодого возраста.

Объективный показатель ситуации в России – уровень смертности, вследствие инсульта. Смертность от сосудистых заболеваний мозга в России занимает второе место в структуре общей смертности (20%), уступая смертности от кардиоваскулярных заболеваний (28%). Среднегодовой

показатель смертности от инсульта оценивается как 313 на 100 тыс. населения. В 2005 г. показатели смертности составили около 325 на 100 тыс. населения, в 2010 г. данный показатель составил 262,3 на 100 тыс. населения [6, 76, 108, 110].

Смертность населения по причине сосудистых заболеваний мозга распределилась следующим образом: 45,2% – ишемический инсульт, 28,9% – внутримозговые кровоизлияния, 2,9% – субарахноидальные гематомы, 14,3 – инсульт неуточненный [43].

Около четверти больных с инсультом погибают в течение первых суток после развития заболевания, до 60% лиц становятся инвалидами и только 20% возвращаются к своей профессии [6, 43, 46, 107].

Больничная (28- дневная летальность) летальность в острой стадии всех видов инсульта составляет примерно 22%, к концу первого года увеличиваясь на 12-15%; в течение года умирают примерно половину больных. Регистрируется высокий уровень повторных инсультов – 30% [50].

Инсульт остается одной из важнейших проблем современного общества, являясь причиной глубокой и длительной инвалидизации и занимая первое место среди всех причин первичной инвалидности взрослого населения (32 на 100 тыс. населения) [41]. К труду возвращаются только 10–20% пациентов, из них около 8% сохраняют профессиональную пригодность, 19-35% полностью нуждаются в посторонней помощи [22, 35, 36, 47, 50]. У 25-30% больных к концу года после перенесенного инсульта развивается деменция, причем с возрастом она имеет тенденцию к увеличению. Инсульт накладывает на окружающих больного особые обязательства и является огромным финансовым бременем для системы здравоохранения [43].

Социально-экономическое значение инсульта обусловлено и тем, что является причиной быстрого роста расходов на стационарную помощь. Оценка риска неблагоприятного исхода необходима как для уточнения прогноза заболевания, так и для выработки тактики лечения, оценки длительности пребывания в стационаре.

Исход при инсульте оценивают с помощью шкал, выражающих степень неврологического дефицита или функциональные нарушения. Балльные оценки по шкалам функционального состояния после инсульта включают измерения инвалидизации или зависимости в повседневной активности, а также измерение функциональной независимости.

1.2. Факторы прогноза функциональных исходов и летальности при инсульте

В последнее время широко исследуется взаимосвязь между риском смерти от инсульта и социально-экономическим статусом, а именно уровнем доходов или уровнем образования [61, 67, 158]. Большинство исследований показали обратную связь между заболеваемостью/смертностью от инсульта и социально-экономическим статусом [159].

Прогноз ишемического инсульта определяется клиническим и функциональным исходом заболевания - вероятностью летального исхода, длительность периода восстановления, вероятность развития осложнений, отдаленных неврологических последствий и повторного инфаркта мозга.

Главными факторами, влияющими на прогноз для жизни, являются возраст пациента, локализация очага, причина, тип и изначальная тяжесть инсульта. В дальнейшем на исход инсульта влияют своевременность поступления в стационар, адекватность лечения, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, психических нарушений, присоединение неврологических осложнений (отек мозга с поражением ствола или мозжечка, комы), позднее начало реабилитации, развитие повторного инсульта [43, 50].

Функциональный исход острого ишемического инсульта обусловлен выраженностью неврологического дефицита, величиной очага поражения, эффективностью лечения, в частности, тромболитической терапии. Функциональный исход является интегральным показателем эффективности лечения острого ишемического инсульта. Наиболее часто для его оценки

используют индекс Бартел и модифицированную шкалу Рэнкина. Модифицированная шкала Рэнкина наиболее устойчива к ошибкам при анализе и интерпретации [82, 105, 141, 153]. Однако критерии благоприятного и неблагоприятного функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина переменны [68, 71, 80, 83, 96, 101, 117, 177].

Поиск биохимических предикторов функционального исхода является актуальной задачей, так как они способствуют ранней оценке реабилитационного потенциала и грамотному планированию программы реабилитации.

1.3. Эмоциональные расстройства при инсульте и их динамика на протяжении острого периода

В клинике инсульта традиционно основное внимание уделяют очаговому неврологическому дефициту, связанному с физической инвалидизацией, прежде всего параличам. Между тем эмоциональные расстройства, которые возникают у значительного числа пациентов после перенесенного инсульта, оказывают на бытовую, профессиональную и социальную адаптацию чуть ли не больший эффект, чем моторный дефицит [90, 126]

Инсульт нередко приводит к нарушениям со стороны психических функций (в частности, к развитию депрессии, когнитивных расстройств), которые находятся в «тени» основного (двигательного) дефекта, но иногда в большей степени влияют на качество жизни постинсультных больных. Нарушения высших психических функций также оказывают существенное влияние на ход восстановительного лечения и могут являться серьезным препятствием в реабилитации лиц, перенесших мозговой инсульт [10, 11].

В остром периоде болезни эмоциональное состояние пациентов крайне неустойчиво: апатия сменяется агрессивностью, на смену радости от встречи с родственниками приходит раздражение [40].

Постинсультная депрессия является одним из наиболее распространенных эмоциональных расстройств, развивающихся после инсульта [106, 139].

Являясь наиболее частым психиатрическим осложнением инсульта, постинсультная депрессия встречается у 20 - 60% пациентов, перенесших инсульт, и в среднем частота составляет 30-35% [125].

Однако, несмотря на высокую распространенность постинсультной депрессии, она часто не диагностируется, либо недооценивается [139].

Длительность постинсультной депрессии варьирует в широких пределах от 2–3 месяцев до 1–2 лет (в среднем 9 месяцев). Наличие депрессии существенно влияет на восстановительное лечение постинсультных больных. Так, многие пациенты желают быстрого восстановления нарушенных функций. К сожалению, у большинства их них этот процесс затягивается на долгое время. В силу этого возможности восстановительного лечения представляются больным бесперспективными, что значительно снижает качество их жизни [34].

Около трети выживших после инсульта пациентов рано или поздно начинают испытывать проявления депрессии, что затрудняет процесс реабилитации и восстановления, ставит под угрозу качество жизни, увеличивает смертность [95, 142].

В общей популяции риск развития депрессии увеличивается с возрастом; депрессия примерно в два раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [88, 181].

Изучено, что снижение фона настроения с прогрессированием до депрессивных состояний разной степени выраженности - наиболее частая и ранняя реакция пациента на инсульт, независимо от локализации поражения. Период выписки из стационара после инсульта и выход в микросоциум характеризуется развитием субдепрессий [45]. В 15–20% случаев у больных отмечается выраженная депрессия [66, 166, 167]. В результате изучения уровней депрессии после впервые развившегося инсульта Žikič T.R. и

соавторы [98, 165] обнаружили у пациентов с депрессией более низкий реабилитационный потенциал в сравнении с группой без таковой. Имеются сведения о том, что наличие у пациента постинсультной депрессии является предиктором худшего прогноза в отношении реабилитации через 1 год от развития инсульта [171]. Наличие депрессии значительно ухудшает качество жизни пациентов после инсульта в различные сроки [92, 98, 148, 165, 166, 170]; сниженный уровень качества жизни оказывается особенно выраженным в доменах «ролевое эмоциональное функционирование» и «социальные отношения» [98, 148, 165]. Успешное регулирование когнитивных и эмоциональных нарушений может привести к психологическому благополучию и социальному функционированию [165, 174].

Тревога – одна из базовых эмоций человека, является физиологическим состоянием, характеризующим когнитивную, эмоциональную, поведенческую сторону жизни. Тревожные расстройства широко распространены в популяции и диагностируются у 13,6-28,8% населения [137]. Тревожные расстройства негативно влияют на процессы реабилитации пациентов. Тревога является фактором риска развития повторных инсультов, способствует росту числа случаев инвалидизации [14, 30].

1.4. Когнитивные расстройства при инсульте и их динамика

Когнитивные расстройства, наряду с другими нервно-психическими нарушениями, являются важными и нередко ведущими проявлениями органического поражения головного мозга. Исследования показали, что около 30% пациентов после перенесенного инсульта имеют когнитивные нарушения (снижение результата MMSE до уровня менее 27 баллов) [72].

Когнитивные расстройства после инсульта проявляются снижением памяти, внимания, гнозиса, праксиса и социального интеллекта, а также ухудшаются способности к планированию и контролю познавательной деятельности [20]. Наличие у пациента когнитивных нарушений после

инсульта является неблагоприятным ввиду низкой функциональной активности пациента, повышения зависимости от окружающих близких людей, низкой бытовой, социальной и профессиональной дезадаптации, снижения долгосрочной выживаемости и высокой смертности [25, 31].

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) и эмоциональные расстройства негативно влияют на клинический и функциональный исход инсульта [13, 63, 91, 127, 168]. Влияние тяжести инсульта на риск развития ПИКН изучено [27, 29, 48, 49] и играет роль в прогнозировании когнитивных нарушений в восстановительном периоде инсульта. Влияние тяжести неврологического дефицита на когнитивный статус объясняется связью с размером очага и массивностью поражения головного мозга [28].

Большое внимание уделяется такой выраженной форме постинсультного когнитивного дефицита, как деменция. Однако гораздо чаще встречаются более лёгкие формы когнитивных расстройств после перенесенного инсульта, при раннем выявлении которых (и принятии необходимых лечебных мероприятий) можно способствовать предупреждению дальнейшего нарастания когнитивного дефицита и улучшению прогноза восстановления [164]. В целом у 40-70% пациентов, перенесших инсульт, выявляются разной степени выраженности ПИКН [12, 120]. По данным некоторых авторов частота ПИКН составляет до 87-96,7% [54, 56] Когнитивные и эмоциональные расстройства тесно взаимосвязаны. С одной стороны, эмоциональная регуляция необходима для познавательной деятельности, с другой, нарушения когнитивного статуса пациентов отражаются на поведении и эмоциях человека [59].

Эмоциональный и когнитивный статус пациентов неоднократно оценивался на протяжении длительного периода наблюдения, чаще, на 3, 6, 9 и 12 месяцы после развития инсульта. Однако для прогнозирования функционального восстановления пациентов после инсульта необходимо оценивать уровень когнитивного статуса и депрессии не только при поступлении, но и на протяжении лечения пациентов в стационаре, то есть в

остром периоде [172]. Вместе с тем, динамика двигательного, эмоционального и когнитивного статуса на протяжении острого периода первого ишемического инсульта остается недостаточно изученной.

1.5. Общее понятие копинг-стратегий, копинг при инсульте и его значение

Немаловажную роль среди факторов, определяющих дальнейшую судьбу и качество жизни пациентов, перенесших инсульт, играют копинг-стратегии пациентов [92, 172].

Проблемы совладания личности с трудными жизненными ситуациями изучается с 50–60 гг. XX в. в зарубежной психологии. Поведение личности в трудных, критических ситуациях принято обозначать понятием копинг-поведение (от англ. «to cope» – справляться, совладать с чем-либо, прежде всего с трудностями). Согласно одним библиографическим источникам, термин введен американским психологом Л. Мерфи в 1962 году для описания преодоления детьми кризисов развития. Другие авторы считают, что термин «копинг» впервые употреблён А. Маслоу [8].

«Копинг-поведение» - это целенаправленное поведение личности по сознательному овладению ситуацией для устранения или уменьшения вредного действия стресса [15, 87, 123].

В целом копинг – это изменчивый процесс. Устойчивые паттерны копинга формируют копинг-стратегии, или личностные стили [124]. По результатам факторного анализа было выделено два вида копинга: проблемно-ориентированный (направленный на преодоление самого источника стресса) и эмоционально-ориентированный (направленный на преодоление эмоционального возбуждения, вызванного стрессором). В последнее время оба вида копинга чаще рассматриваются в контексте эмоциональной регуляции: пусковым механизмом активных действий всегда служит эмоциональное возбуждение, вызванное стрессором [128].

В острейшем периоде ишемического инсульта выявлена приверженность к дезадаптивным (неэффективным) копинг-стратегиям. В то же время показатели таких адаптивных копинг-стратегий пациентов как «планирование решения проблемы», «самоконтроль», «положительная переоценка» обнаружили статистически значимую обратную корреляцию с уровнями депрессии пациентов по опроснику Бека. Имеются данные о положительной корреляции приверженности адаптивным копинг-стратегиям с показателями качества жизни [172]. К концу острого периода инсульта копинг-стратегии могут приобретать характер адаптивных: возрастают показатели копинг-стратегий «самоконтроль», «положительная переоценка», «планирование принятия решений», оказывающих позитивное влияние на качество жизни пациентов [17].

1.6. Качество жизни при развитии инсульта

Качество жизни (КЖ) определяется как интегральная характеристика психологического, физического и социального функционирования человека, которая основана на его субъективном восприятии [37].

Понятие качества жизни включает как субъективное восприятие ситуации самим пациентом, так и объективно выявляемые факторы состояния здоровья. Кроме неблагоприятного воздействия собственно заболевания, КЖ зависит и от ряда субъективных факторов, в частности, от того, как сам человек оценивает свое благополучие и положение в обществе [129], то есть от установок, ожиданий и убеждений пациента в отношении тяжести заболевания и возможности излечения. Следовательно, при исследовании КЖ оценивается не сам патологический процесс, а его воздействие на жизнь пациента [3].

У пациентов в остром периоде ишемического инсульта имеется снижение всех видов активности, что связано с неврологическим дефицитом, вследствие чего снижаются физический и психологический компонент

качества жизни, которые даже в течение первого года после инсульта не достигают уровня нормальных значений [4].

Выраженность расстройств после перенесенного инсульта затрагивают как физическую, так и психическую деятельность человека, тем самым влияя на его качество жизни. В настоящее время определение уровня качества жизни является существенным аспектом клинической деятельности, позволяющим разрабатывать эффективные реабилитационные мероприятия с учетом мнения пациента [9, 112, 122, 143].

1.7. Биохимические маркеры прогноза инсульта

В настоящее время выяснены факторы риска и патофизиологические механизмы развития инфаркта мозга, однако не все доступные методы диагностики заболевания достаточно эффективны. В связи с этим остается актуальной задача разработки и внедрения в клиническую практику новых современных методов диагностики и прогнозирования тяжести и исхода ишемического инсульта. Большое внимания привлекают новые направления в лабораторной диагностике различных патологических состояний, сочетание которых представляет собой качественно новый подход к изучению патогенеза заболеваний [118, 136, 145].

Ишемическое повреждение вызывает воспалительные каскады и изменения в синтезе белков, нейротрансмиттеров и нейрогормонов в паренхиме головного мозга, что может дополнительно усилить повреждение тканей. Воспаление является ключевым событием ишемическом каскада и некоторые воспалительные молекулы продуцируются и активируют иммунную систему в ответ на повреждение клеток [130]. В работах многих авторов показана роль воспаления в патогенезе сосудистых, в том числе, цереброваскулярных заболеваний [2, 16, 32].

По данным современной литературы, отмечается низкая диагностическая, а также прогностическая ценность многих биохимических маркеров, поэтому приоритетной задачей клинической лабораторной

диагностики является повышение аналитической достоверности, поиск, разработка и внедрение в практику новых биохимических маркеров, выполняющих специфические функции, которые были бы характерны для нервной системы [7, 51, 55, 121, 180].

В настоящее время известные маркеры классифицируются по локализационно-структурному принципу: нейрональные, мембраноассоциированные, глиальные, цитоплазматические и т.д. Кроме того выделяют маркеры, присутствующие в норме и при патологии [118].

Whiteley и соавт. был проведен систематический обзор 21 исследования, посвященного церебральным маркерам ишемического инсульта [180]. Согласно приведенным ими данным, было протестировано 58 различных биомаркеров, а также 7 панелей из нескольких маркеров. В этих исследованиях было показано, что большинство маркеров демонстрируют высокий уровень диагностической чувствительности и специфичности. Однако в связи с недостатками дизайна исследований (небольшие группы пациентов, отсутствие групп заболеваний, имитирующих инсульт и т.п.) ни одна из панелей предложенных биомаркеров в настоящее время не может быть рекомендована для рутинной клинической практики.

За последние пять лет клинические испытания прошли ряд иммунохимических и молекулярных лабораторных. Среди них тесты на определение белка S-100 (S-100B), глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), нейрон-специфической энolahзы, D-димера, матриксной металлопротеиназы (MMP-9), натрийуретического пептида мозга (BNP), моноцитарного хемотаксического белка 1. Однако только тест PLAC (diaDexis, Inc., South San Francisco, CA, USA), основанный на определении липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2), получил разрешение FDA (US Food and Drug Administration) для определения риска развития ишемической болезни сердца и инсульта в долгосрочном периоде (выяснено, что риск инсульта увеличивается в 2 раза при повышении концентраций PLAC в течение нескольких лет) [163].

Последние работы связаны с изучением иммунного ответа при инсульте. Доказано, что при ишемическом инсульте иммунный ответ развивается одновременно с участием про- и противовоспалительных механизмов, и его выраженность пропорциональна степени повреждения и преморбидному воспалительному фону. Особенности нейровоспаления, связанные с соотношением про- (ИЛ-1 β , ИЛ-6-опосредованных) и противовоспалительных (ИЛ-10-опосредованных) механизмов, в ассоциации с нейропротекторной (ИЛ-4-опосредованной) и нейротрофной (IGF-1-опосредованной) активностью, являются важными детерминантами когнитивного статуса в остром периоде ишемического инсульта [28].

С середины 1990х внимание исследователей привлечено биохимическим показателям, ассоциированным с тяжестью повреждения головного мозга [156]. В качестве таких маркеров предлагались основные белок миелина, белок S100, нейрон-специфическая энлаза [69].

1.8. Нейрон-специфическая энлаза (виды, клиническое значение, прогностическое значение)

Нейрон-специфическая энлаза – одна из структурных разновидностей фермента энлазы, который требуется для гликолиза и поэтому присутствует во всех клетках организма. Изоформы этого фермента тканеспецифичны. Нейрон-специфическая энлаза, NSE, – изоформа, характерная для нейронов, отличается некоторыми структурными особенностями, необходимыми для нормального функционирования этого фермента при повышенной концентрации ионов хлора. Кроме цитоплазмы нейронов, NSE также встречается в клетках нейроэндокринного происхождения, например, хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников, парафолликулярных клетках щитовидной железы и некоторых других. Однако в опухолевых клетках происходит усиленный синтез этого фермента, что обеспечивает высокую скорость гликолиза, активное разрастание опухоли и ее распространение в окружающие ткани.

Повышение НСЕ часто наблюдается при мелкоклеточном раке легкого, а также при медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, нейроэндокринных опухолях кишечника и поджелудочной железы и нейробластоме.

В последнее время уровень НСЕ активно стали использовать для определения степени поражения мозговой ткани. Наряду с этим мало данных о значении НСЕ при цереброваскулярных заболеваниях, но так как НСЕ является нейрон-специфическим маркером, она может быть использована для определения постишемических повреждений мозга [21, 24, 58].

Изучение уровня нейрон-специфической эналазы проводилось при других видах патологии - например, при поражении мозговой ткани у новорожденных. Была показана эффективность исследования нейрон-специфической эналазы при церебральной патологии у детей раннего возраста как для оценки тяжести поражения, так и для прогноза [23].

Концентрация НСЕ в плазме увеличивается при болезни Альцгеймера, при эпилепсии, черепно-мозговой травме, рассеянном склерозе и инсульте. При повреждении нейронов НСЕ поступает в кровь через поврежденный гемато-энцефалический барьер. В остром периоде инсульта происходит иммунная перестройка, в частности, продуцируются антитела к НСЕ [77]. Было сделано предположение, что уровень НСЕ может коррелировать с тяжестью повреждения мозга и тем самым клиническим статусом пациентов. Однако в литературе данные по этому вопросу остаются противоречивыми. Так, в исследовании Pandey A. et al выявлено повышение НСЕ у пациентов с инсультом по сравнению с контрольной группой. Показатель НСЕ коррелировал с уровнем глюкозы у пациентов с гипергликемией и был ассоциирован с худшим исходом инсульта [86]. При выписке пациентов с выраженными неврологическим дефицитом уровень НСЕ, а также был отмечен более высокий уровень у умерших пациентов; в других исследованиях [140] эти изменения не зависели от наличия или отсутствия сахарного диабета. Некоторые авторы считают НСЕ одним из независимых

маркеров прогноза острого ишемического инсульта. В других работах низкие уровни НСЕ были ассоциированы с меньшим объемом инфаркта [113]. В то же время Jung C.S. et al. [89], изучив маркеры повреждения мозга в сыворотке крови пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и вторичным ишемическим повреждением головного мозга в результате церебрального вазоспазма, пришли к выводу, что НСЕ не коррелирует ни с вазоспазмом, ни с церебральной ишемией. Alatas Ö.D. et al. [134] обнаружили у пациентов с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями более высокие концентрации биомаркеров по сравнению с контрольной группой, однако корреляций НСЕ с объемом кровоизлияния выявлено не было. Нами на основании ранее полученных результатов также был сделан вывод о том, что уровень НСЕ не дает возможности прогнозировать объем церебрального ишемического очага после проведения системного тромболизиса [18].

При изучении НСЕ в ликворе в среднем через 8,5 часов после появления клинических симптомов Brouns R et al. не обнаружили различий уровня НСЕ между пациентами с инсультом и контрольной группой [133], а также и по результатам других исследований уровень НСЕ редко превышал значения нормы [65]. В то же время есть данные о том, что средний уровень нейрон-специфической энолазы в сыворотке крови у больных ишемическим инсультом значительно выше ($p < 0,001$), чем в контрольной группе [85].

В других исследованиях показатель НСЕ не был ассоциирован с этиологией инсульта по системе TOAST, а также не коррелировал с показателем NIHSS при поступлении и с объемом ишемического очага [133].

Также изучалось прогностическое значение показателя у пациентов с инсультом. Отмечено повышение уровня НСЕ при ишемическом инсульте у пациентов с выраженным моторным дефицитом, вне зависимости от возраста, что позволило считать НСЕ независимым предиктором исхода ишемического инсульта [81]. В то же время, показатель НСЕ оставался стабильным либо снижался к моменту выписки из стационара (по сравнению с таковым при поступлении) у пациентов и молодого, и старшего возраста,

которые выписывались с клиническим улучшением [81]. Мы также ранее сообщали [18], что уровень НСЕ в первые и третьи сутки после поступления коррелирует с индексом мобильности Ривермид и показателем по шкале Рэнкин при выписке, что может свидетельствовать о прогностическом потенциале изучаемого показателя.

Уровень сывороточной энлазы может коррелировать ($p < 0,001$) с уровнем инвалидизации в связи со значительным повышением ее в крови при повреждении гематоэнцефалического [85].

Проводились исследования по оценке функционального исхода на 30-й день инсульта с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) [84]. Было отмечено, что уровень нейрон-специфической энлазы в 1-й день заболевания достоверно коррелирует с уровнем mRS на 30-й день ($r = 0,744$, $p < 0,001$), средняя концентрация нейрон-специфической энлазы у больных с $mRS \geq 3$ (худший результат) была значительно выше по сравнению с пациентами с $mRS < 3$ (лучший результат) ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [157], оценивающих функциональный неврологический исход по NIHSS и обнаруживших существенную корреляцию между уровнями нейрон-специфической энлазы и NIHSS на 60-й день ($r = 0,461$, $p = 0,001$). Однако прогностическое значение НСЕ при инсульте до настоящего времени остается недостаточно изученным.

1.9. Эффекты тромболитического лечения на эмоциональные и биохимические показатели у пациентов с первым ишемическим инсультом

Реализация программы по борьбе с инсультом, внедрившая методы реперфузионной терапии, позволила за последние годы добиться успехов в лечении и реабилитации пациентов, перенесших инсульт, что привело к снижению смертности и инвалидности [1, 10, 11, 38, 57].

Одним из новых методов лечения ишемического инсульта является применение тромболитических препаратов, в основу которого положена концепция ишемической полутени (пенумбры), позволяющего предотвратить

развитие необратимого повреждения вещества головного мозга, либо уменьшить его объем, то есть минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита [44, 52].

Вместе с тем, остается актуальной проблема поиска биохимических маркеров, позволяющих прогнозировать результат тромболитической терапии. В частности, сообщается об ассоциации уровней матриксной металлопротеиназы-9 и С-реактивного белка с неблагоприятными результатами ТЛТ [5].

Изменения показателя нейрон-специфической энолазы в процессе проведения системного тромболиза недостаточно изучены. В литературе имеются лишь единичные разрозненные сообщения по этому вопросу. В частности, в исследовании Jauch E.C. et al. не обнаружено различий концентраций биомаркеров у пациентов, не получавших и получавших тромболитическую терапию, несмотря на лучшие клинические исходы у последних [69]. В других исследованиях [155] изучали уровень НСЕ через 24 часа после проведения системной тромболитической терапии, а затем оценивали корреляции этого показателя с тяжестью инсульта по шкале NIHSS, а также с исходом заболевания по шкале Рэнкин на 90-й день. Было показано, что низкий уровень НСЕ через 24 часа может быть предиктором благоприятного исхода инсульта. Rodrigues-Yañez M. и соавт. [113] отметили более низкие уровни НСЕ у пациентов с так называемой «клинико-диффузионной диссоциацией», когда при относительно высокой выраженности неврологического дефицита (NIHSS ≥ 8) на МРТ в режиме DWI обнаруживается очаг объемом 25 и менее миллилитров.

В то же время отсутствуют исследования динамики показателя НСЕ в динамике у пациентов, которым проведена тромболитическая терапия.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика группы обследованных.

В работе представлены результаты обследования пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом. Исследование проведено на базе неврологического отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» г. Перми в период с 2013 по 2016 год.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 69 пациентов (29 женщин (42%) и 40 мужчин (58%)) с первым в жизни ишемическим инсультом в возрасте от 45 до 79 лет. Средний возраст пациентов составил $64 \pm 8,92$ лет ($M \pm StD$).

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с первым ишемическим инсультом, которым не проводилась системная тромболитическая терапия и группа из 23 пациентов после тромболитической терапии, из которых у 5 человек заболевание привело к летальному исходу (тяжелый неврологический дефицит, обширный очаг, вторичные осложнения).

Среднее количество койко-дней в стационаре составило $15 \pm 6,76$ дней ($M \pm StD$).

Критериями включения в исследование явились:

1. Впервые развившийся ишемический инсульт;
2. Подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Согласие на исследование пациентов, которым проводилась системная тромболитическая терапия (33,3% пациентов) и которые не могли подписать согласие в связи с тяжестью состояния или речевыми нарушениями, было подписано родственниками.

Критерием исключения был:

1. Повторный инсульт.

У обследованных нами пациентов заболевание проявлялось в 77% случаев развитием парезов, 38 пациентов (55%) предъявляли жалобы на чувство онемения половины туловища или конечности, у 57% пациентов были легкие речевые нарушения – дизартрия, легкая моторная афазия, не мешающая тестированию, 7 пациентов имели выраженные речевые нарушения, в связи с чем нейропсихологическое тестирование у них не проводилось, у 30% пациентов выявлен атактический синдром.

У 32 пациентов (46%) имелось среднее специальное образование, у 20 пациента (29%) – высшее образование, у 13 пациентов (19%) – среднее образование и у 4 обследованных (6%) – неполное среднее образование. 25 пациентов (36%) на момент развития инсульта работали, тогда как 43 пациента (63%) находились на пенсии.

В промежуток терапевтического окна, когда возможно проведение тромболитической терапии, поступило 23 человека (33%). В среднем пациенты поступали спустя 10-11 часов от начала развития симптомов инсульта: Me 727.26 минут (ДИ 95% 433,37-1021,15).

Во время госпитализации пациенты получали терапию в полном объеме, согласно стандарту. План лечения включал антиагрегантную терапию, статины, антигипертензивную терапию, пациенты с мерцательной аритмией получали антикоагулянты.

Изучены факторы, предрасполагавшие к развитию инсульта. Гипертоническая болезнь диагностирована у 69 человек, при этом антигипертензивные препараты принимал только 31 (45%) человек. Окклюзия ипсилатерального брахиоцефального сосуда, по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, наблюдалась у 7 (10%) человек, стеноз >70% - у 9 пациентов (13%), стеноз 30-69% - у 30 человек (43%), стеноз <30% - у 11 обследованных (16%). Статины по поводу

гиперлипидемии принимал только 1 пациент. Нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий в ходе обследования выявлено у 15 человек (22%). Антикоагулянты для профилактики ишемических событий обследованные нами пациенты не получали. Антиагреганты для первичной профилактики инсульта принимали только 16 опрошенных из 69 (23%). Сахарный диабет выявлен у 16 пациентов (23%). Среди всех пациентов 17 человек (25%) злоупотребляли алкоголем, 26 из 69 (38%) курили на протяжении жизни.

Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило 28,40 (ДИ 95% 27,18-29,88), избыточную массу тела имели 28 пациентов (41%), ожирение (ИМТ>30 кг/м²) - 22 пациента (32%).

У большинства – 50 человек (72%) - очаг инфаркта мозга располагался в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, у оставшейся части пациентов – в вертебро-базилярном бассейне.

При поступлении средний уровень систолического артериального давления (АД) у пациентов составлял Ме 164,77 мм.рт.ст. (ДИ 95% 157,66-171,88).

Средний показатель гликемии при поступлении составил Ме 7,21 (ДИ 95% 6,43-7,99) ммоль/л, СРП Ме 20,11 (ДИ 95% 7,37-32,85) мг/л.

Средние показатели липидного спектра были следующими: концентрация общего холестерина – Ме 5,71 (ДИ 95% 5,34-6,07) ммоль/л, ЛПНП – Ме 3,62 (ДИ 95% 3,31-3,92) ммоль/л, ЛПВП – Ме 1,27 (ДИ 95% 1,18-1,36) ммоль/л, триглицеридов – Ме 1,69 (ДИ 95% 1,49-1,90) ммоль/л.

В клинике инсульта при поступлении преобладали двигательные нарушения – парезы, параличи. По шкале NIHSS степень неврологического дефицита на третьи сутки варьировала от 0 до 32 баллов (Ме 8,96 баллов; ДИ 95% 6,92-10,0). При выписке степень неврологического дефицита составляла от 0 до 16 баллов, в среднем Ме 2,75 (ДИ 95% 2,01-3,49).

Уровень активности по шкале Бартел варьировал от 0 до 100 баллов. На третьи сутки развития инсульта в среднем уровень активности составлял

ME 60,58 баллов (ДИ 95% 51,29-69,87), на момент выписки из стационара ME 81,48 баллов (ДИ 95% 74,34-88,63).

Индекс мобильности Ривермид при выписке варьировал от 0 до 15 баллов, ME 10,71 баллов (ДИ 95% 9,55-11,87).

Степень инвалидизации по шкале Рэнкин варьировала от 0 до 6 баллов, ME 1,81 баллов (ДИ 95% 1,41-2,21).

2.2. Описание методов исследования.

Исследование представлено клиническими, нейропсихологическими, лабораторными и инструментальными методами обследования.

2.2.1. Физикальное и неврологическое обследование.

При поступлении всем пациентам проводились физикальное обследование, измерялся уровень артериального давления (АД), проводилась оценка неврологического статуса. Оценка неврологического статуса (в группе пациентов с тромболизисом при поступлении, на третьи сутки и при выписке, в группе без тромболизиса - на третьи сутки и при выписке) была стандартизирована по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS): 0 баллов – отсутствие симптомов, 1-4 балла – малый инсульт, 5-15 – дефицит умеренной степени выраженности, 16-20 баллов – умеренно тяжелый дефицит, 21-42 балла – тяжелый инсульт. [36, 50].

Оценка уровня бытовой активности оценивалась на третьи сутки от развития инсульта и при выписке из стационара по шкале повседневной жизнедеятельности Бартел. Максимальная сумма баллов, соответствующая полной независимости в повседневной жизни, равна 100 [39].

Оценка функционального статуса при выписке из стационара проводилась при помощи модифицированной шкалы Рэнкин и индекса мобильности Ривермид.

2.2.2. Нейропсихологическое обследование. Пациентам проводилось нейропсихологическое обследование на третьи сутки от развития инсульта и при выписке из стационара с применением следующих тестов и шкал:

1. Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE). Максимальный результат теста составляет 30 баллов. Результат теста 28-30 баллов соответствует нормальным когнитивным функциям, 25-27 баллов – недементные когнитивные нарушения, 20-24 балла – деменция легкой степени выраженности, 11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности, 0-10 баллов – тяжелая деменция. [19].

2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Максимальный результат теста составляет 30 баллов. Чем меньше результат, тем более выражен когнитивный дефицит. Нормальным считается результат 26-30 баллов.

3. Для оценки тревоги использовалась Шкала Тревоги Спилбергера. Данная шкала позволяет разделять тревогу на 2 типа — личностную тревожность и реактивную тревожность. Шкала состоит из двух субшкал, отдельно оценивающих тревожность как состояние и реактивную тревожность. Согласно интерпретации показателей шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера, использовались следующие ориентировочные оценки тревожности [3]: до 30 баллов – низкая тревожность, 31 - 44 балла - умеренная тревожность, 45 и более — высокая тревожность.

4. Для количественной оценки депрессии в исследовании использовалась Шкала Депрессии Бека [3, 19]. Опросник включает 21 группу утверждений. Интерпретация результатов: 0-9 баллов - отсутствие депрессивных симптомов, 10-15 - "легкая депрессия", 16-19 - "умеренная депрессия", 20-29 - "выраженная депрессия", 30-63 - "тяжелая депрессия".

5. Для оценки качества жизни использовалась Короткая Версия Опросника Здоровья — 36 (MOS SF 36). SF-36 состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, телесная боль, ролевая деятельность, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем

выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья. [178].

6. Для оценки копинг-стратегий у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом использовался опросник "Способы совладающего поведения" Лазаруса, состоящий из 50 утверждений, которые группируются в 8 шкал: "конфронтация", "самоконтроль", "дистанцирование", "поиск социальной поддержки", "принятие ответственности", "бегство-избегание", "планирование решения проблемы", "положительная переоценка".

2.2.3. Определение уровня нейрон-специфической энолазы (НСЕ) в сыворотке.

Пациентам проводился забор венозной крови путем венепункции: в группе с тромболизисом до введения тромболитического препарата (Актилизе) и на третьи сутки от развития инсульта, в группе без тромболизиса в третьи сутки от начала заболевания. Полученные образцы крови центрифугировались и замораживались при температуре -32°C . Концентрация НСЕ в сыворотке определялась методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Fujirebio). Референтные величины (норма) нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови - до 13,2 нг/мл.

2.2.4. Инструментальные методы обследования.

При поступлении всем пациентам проводилась компьютерная томография головного мозга; в группе пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия, 17 пациентам проведена перфузионная компьютерная томография, с целью выявления признаков формирования зоны ишемического инсульта (изменение перфузионных показателей).

Всем пациентам также проводились инструментальные методы диагностики: электрокардиография (ЭКГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца. Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), магнитно-

резонансная ангиография (МР-ангиография) сосудов головного мозга, холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМ-ЭКГ), селективная ангиография проводились по показаниям.

2.2.5. Стандартная лабораторная диагностика.

Лабораторные исследования проводились согласно стандарту оказания помощи пациентам с ОНМК.

2.3. Контрольная группа.

В группу контроля вошли 23 человека (13 женщин, 10 мужчин, средний возраст $62 \pm 8,98$ лет ($M \pm StD$) без диагностированных сосудистых заболеваний головного мозга, сопоставимых с группой исследованных пациентов по полу и возрасту ($p=0,187$), которым проводилось нейропсихологическое обследование; из них у 14 человек исследована венозная кровь для определения уровня НСЕ.

2.4. Статистическая обработка результатов исследования.

Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 с представлением изучаемых количественных признаков в формате: медиана (Me), 95% доверительный интервал (ДИ) [42]. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмена. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Показатели эмоционального статуса у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом

При поступлении и выписке эмоциональный статус (депрессия и тревожность) был исследован у 62 пациентов. Проводилось тестирование только тех пациентов, кто мог самостоятельно заполнить опросники либо ответить на вопросы. Из них при поступлении не имели признаков депрессии 26 человек (42%), признаки легкой депрессии - 13 человек (21%), умеренной депрессии - 8 человек (13%), признаки выраженной депрессии - 12 пациентов (19%), тяжелой депрессии - 3 человека (5%). Уровень депрессии при поступлении в среднем соответствовал признакам легкой депрессии: Me 11 баллов (ДИ 95% 10,80-15,49) (рис. 1).

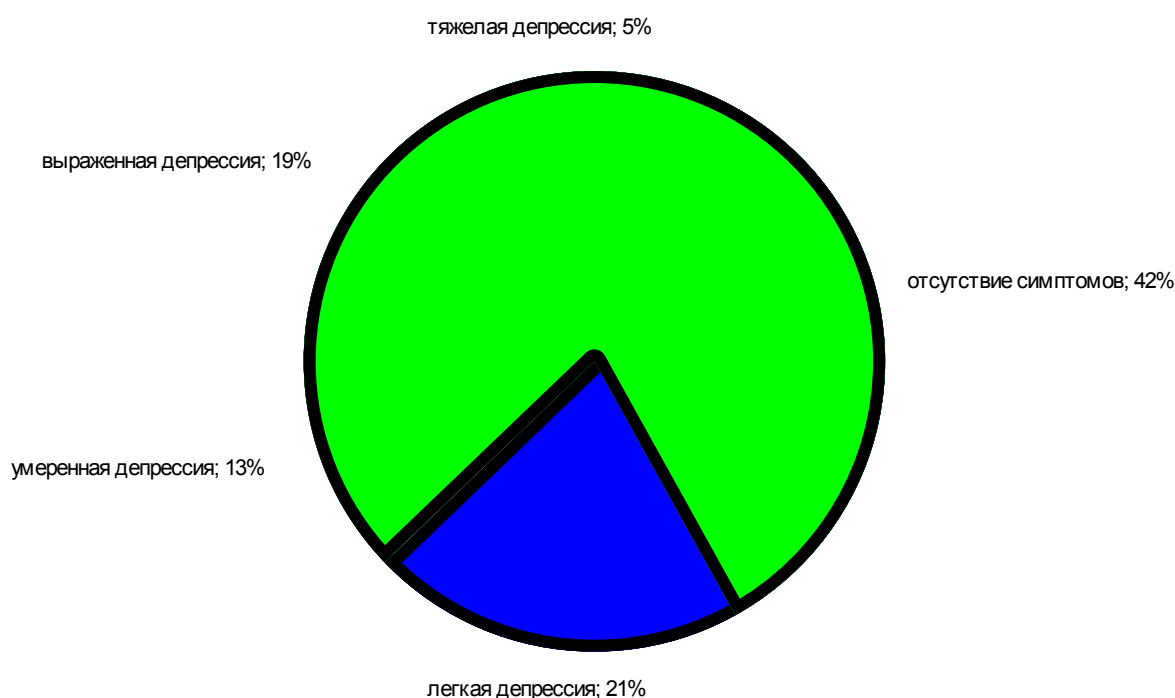


Рисунок 1. Распределение пациентов с первым ишемическим инсультом по степени тяжести депрессии при поступлении

К моменту выписки из отделения неврологии для больных с ОНМК количество пациентов с признаками тяжелой депрессии увеличилось - 6 человек (10%), а с выраженной уменьшилось до 6 человек (10%); 17 пациентов выписаны с легкой депрессией (27%), с умеренной - 9 человек (14%), без признаков депрессии выписаны 24 пациента (39%). В среднем уровень депрессии при выписке из стационара составил ME 13 баллов (ДИ 95% 11,21-15,92), $p=0,001$, что соответствует также признакам легкой депрессии (рис. 2).

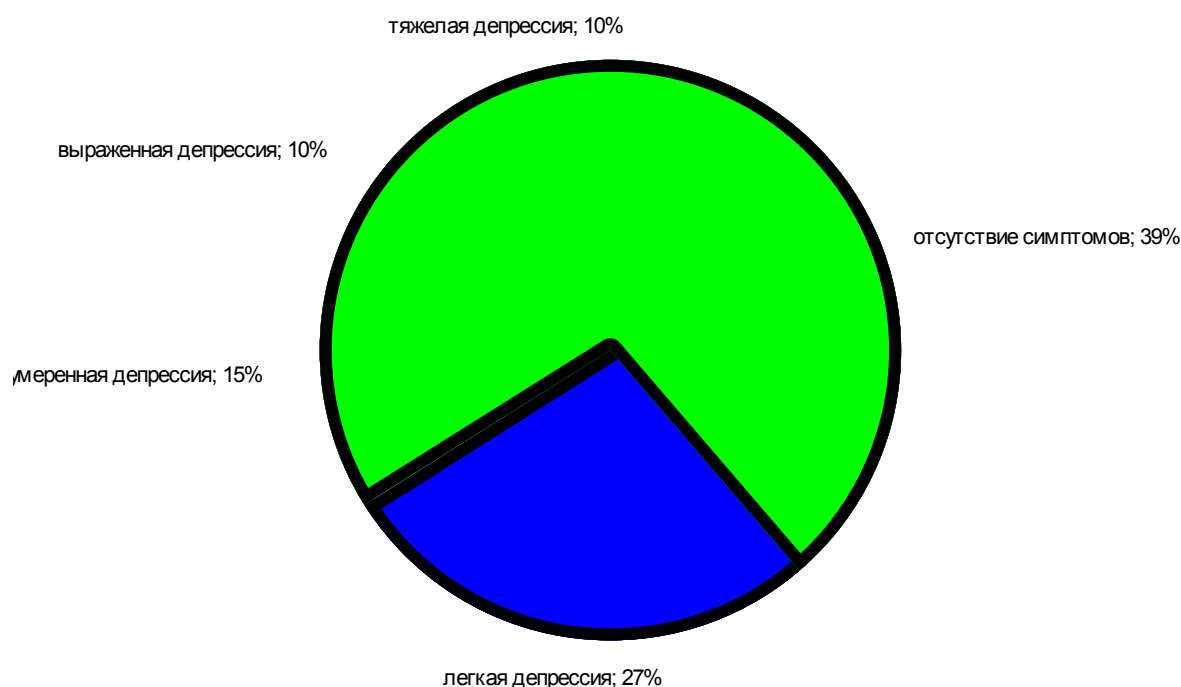


Рисунок 2. Распределение пациентов с первым ишемическим инсультом по степени тяжести депрессии при выписке

Показатель реактивной тревожности по опроснику Спилбергера при поступлении варьировал от 14 до 77 баллов. На третьи сутки развития инсульта только у 7 пациентов тревожность была низкой (11%), у 25 пациентов - умеренной (40%) и в 49% случаев (30 пациентов) тяжелой. В

среднем данный показатель составил Me 43,5 балла (ДИ 95% 41,82-48,92), что соответствует признакам умеренной тревожности. Личностная тревожность при поступлении была высокой, Me 47 баллов (ДИ 95% 45,11-50,24) и выявлена у 41 пациента (66%), у 17 человек - умеренная (27%) и у 4-х легкая (7%).

Тревожность пациентов к концу лечения в среднем снизилась ($p=0,0004$). У 8 пациентов выявлена низкая реактивная тревожность (13%), у 24 - умеренная (39%) и 30 пациентов выписаны с выраженной тревожностью (48%). Me показателя реактивной тревожности составило 43,0 балла (ДИ 95% 40,94-47,0). К концу лечения количество пациентов с выраженной личностной тревожностью возросло ($p=0,008$) и составило 38 человек (61%), только у 1 человека выявлен низкий уровень личностной тревожности. Показатель варьировал от 28 до 65 баллов и в среднем составил 46 баллов (ДИ 95% 44,87-49,13).

Проведен корреляционный анализ показателей эмоционального статуса. Выявлены достоверные корреляции между показателем депрессии по шкале Бека и уровнем тревожности как на третьи сутки, так и к концу лечения (рис. 3).

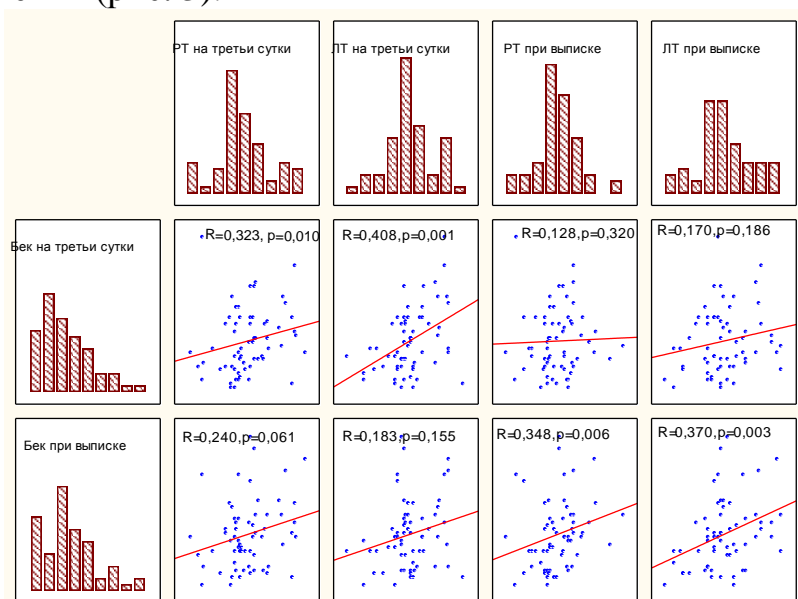


Рисунок 3. Взаимосвязь уровня депрессии и тревожности на протяжении острого периода у пациентов с первым ишемическим инсультом

Выявлена достоверная положительная корреляция между возрастом и уровнем депрессии по шкале Бека при поступлении: $R=0,295$, $p=0,020$, а также при выписке из стационара: $R=0,345$, $p=0,006$. Достоверных корреляций между уровнем тревожности на 3 сутки и при выписке в зависимости от возраста выявлено не было (рис. 4).

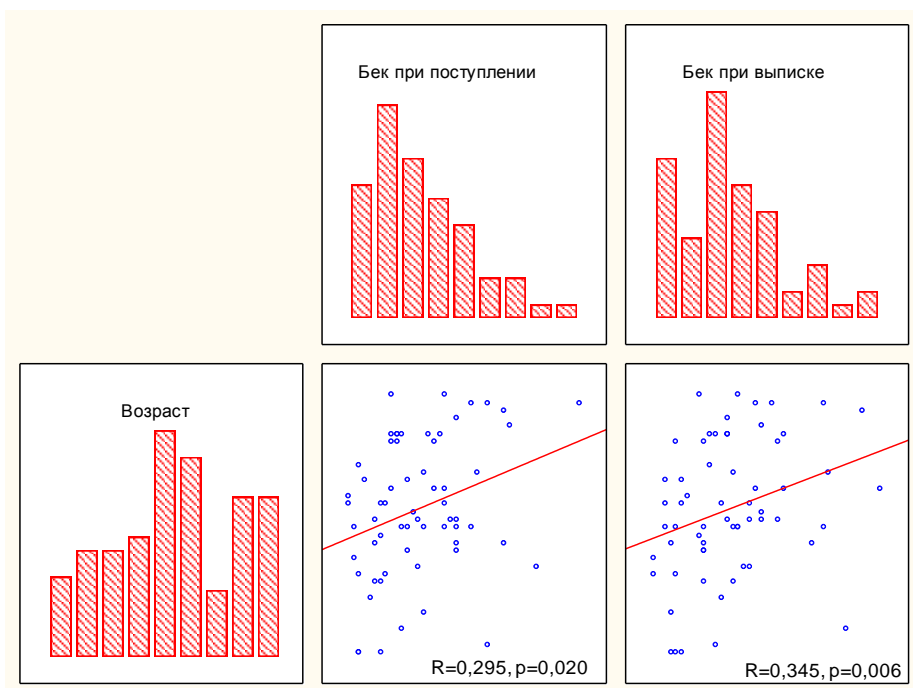


Рисунок 4. Взаимосвязь между уровнем депрессии по шкале Бека при поступлении и при выписке с возрастом пациентов с первым ишемическим инсультом

Достоверных различий уровня психоэмоциональных нарушений в зависимости от пола выявлено не было ($p>0,1$).

В связи с тем, что пациенты выписывались из стационара через разное количество дней на протяжении острого периода инсульта, был проведен анализ эмоциональных нарушений в зависимости от количества проведенных дней в отделении для больных с ОНМК. Достоверных различий как по уровню тревожности, так и по показателю депрессии выявлено не было (Таблица 1).

Таблица 1. Корреляции показателей эмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом (депрессия, тревожность) на протяжении острого периода

Коррелирующие показатели	Коррелирующие показатели	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Возраст	Уровень реактивной тревожности на 3 сутки развития инсульта	-0,011	0,929
	Уровень личностной тревожности на 3 сутки развития инсульта	0,125	0,331
	Уровень реактивной тревожности при выписке	0,086	0,505
	Уровень личностной тревожности при выписке	0,077	0,554
Количество койко-дней	Уровень депрессии по шкале Бека при выписке	-0,057	0,658
	Уровень реактивной тревожности при выписке	0,125	0,332
	Уровень личностной тревожности при выписке	-0,230	0,072
NIHSS на третьи сутки	Уровень реактивной тревожности на третьи сутки	-0,027	0,835
	Уровень личностной тревожности на третьи сутки	0,144	0,264
NIHSS при выписке	Уровень реактивной тревожности при выписке	0,238	0,062
	Уровень личностной тревожности при выписке	0,061	0,636

Был проведен анализ уровня депрессии и тревожности в зависимости от уровня образования: высшее, среднее специальное или среднее. Средний уровень депрессии по шкале Бека был выше у пациентов, имеющих среднее образование, в сравнении с пациентами с высшим образованием, как при поступлении, так и при выписке из стационара. В группе с высшим образованием этот уровень составил 7,5 баллов (ДИ 95% 5,29-12,15) при поступлении, 7 баллов (ДИ 95% 6,05-17,95) при выписке. В группе со средним образованием данный показатель был равен 18 баллам (ДИ 95%

14,50-24,63) при поступлении; при выписке 17 баллов (ДИ 95% 14,69-20,31). Различия между группами являлись достоверными ($p=0,001$ между группами пациентов с высшим образованием и средним; $p=0,013$ в группах со средним специальным и средним образованием) при поступлении. При выписке результаты были схожими (рис. 5, 6).

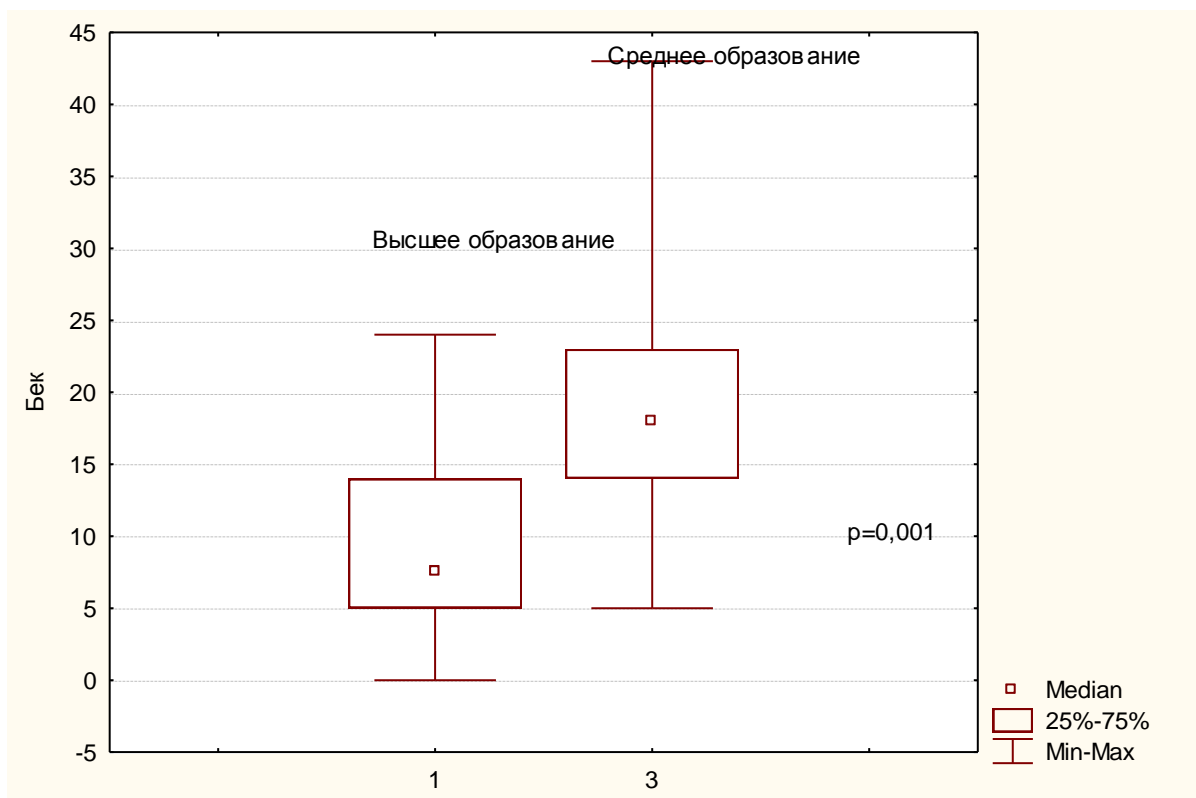


Рисунок 5. Различия показателя уровня депрессии по шкале Бека у пациентов с высшим и средним образованием на третьи сутки развития инсульта

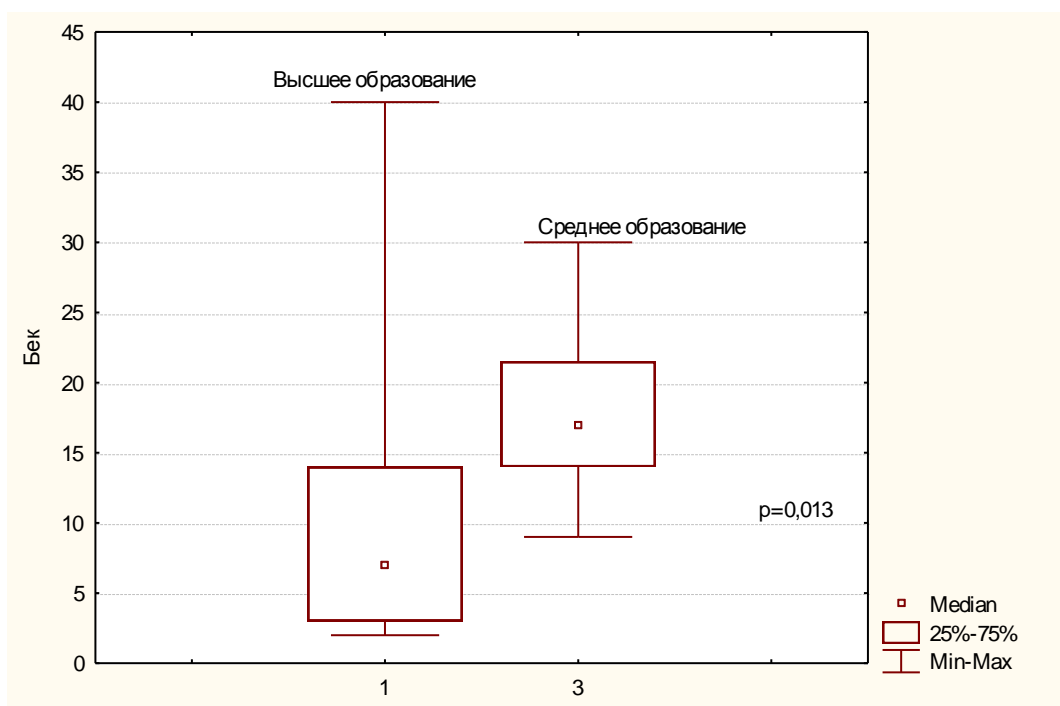


Рисунок 6. Различия показателя уровня депрессии по шкале Бека у пациентов с высшим и средним образованием при выписке из стационара

По показателю тревожности результаты были иными. При поступлении более высокая реактивная тревожность наблюдалась в группе пациентов с высшим образованием: Ме 48 баллов (ДИ 95% 40,59-56,16); при выписке же, наоборот, в группе со средним образованием Ме 48 баллов (ДИ 95% 40,59-56,16). Достоверной разницы по уровню как реактивной, так и личностной тревожности в группах пациентов с разным уровнем образования не выявлено.

Выявлены корреляции показателя NIHSS и уровня депрессии по шкале Бека: при поступлении $R=0,266$, $p=0,038$, при выписке - $R=0,619$, $p=0,001$ (рис. 7, 8). Достоверной корреляции показателя неврологического дефицита по NIHSS с показателями тревожности как при поступлении, так и при выписке выявлено не было.

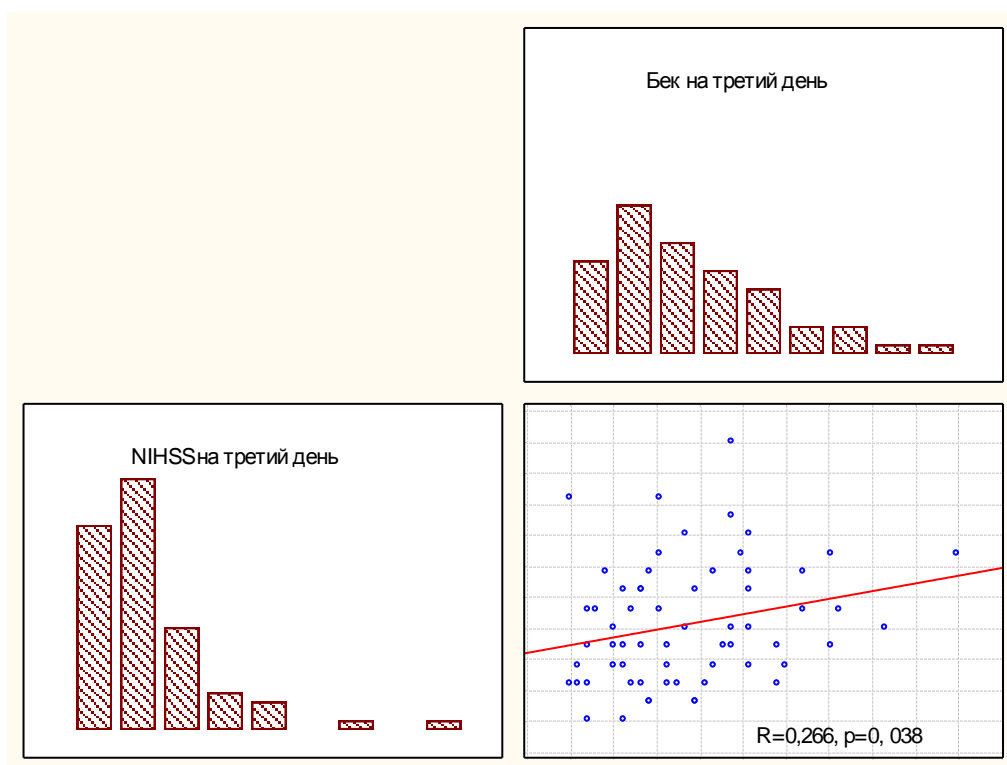


Рисунок 7. Взаимосвязь между уровнем депрессии по шкале Бека и уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении

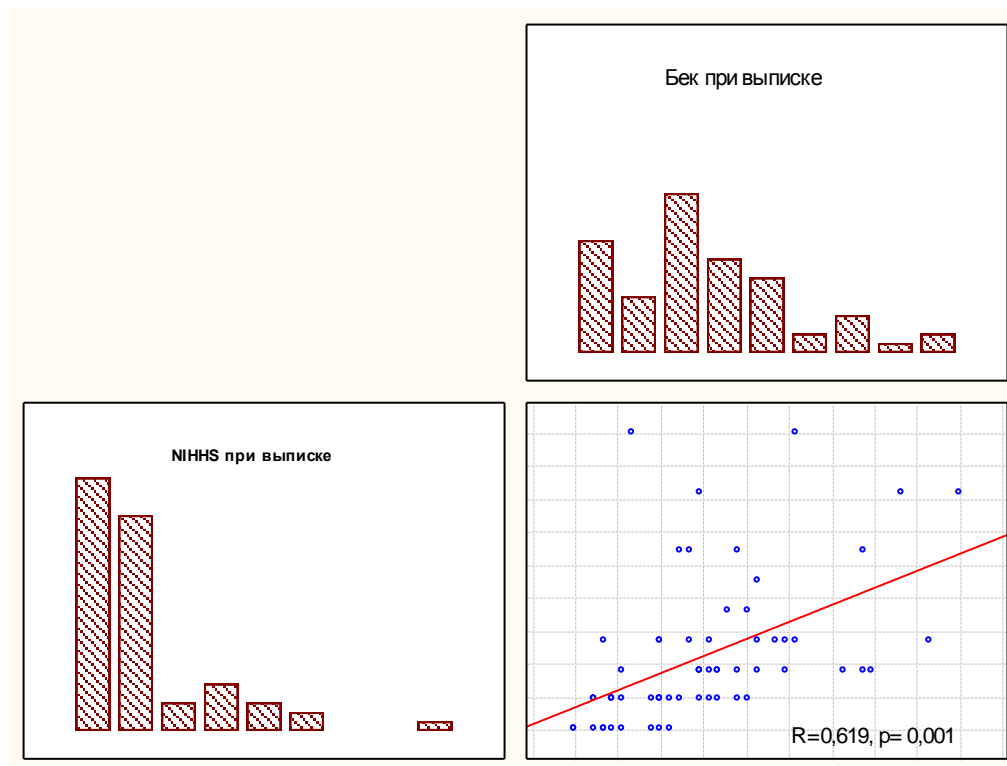


Рисунок 8. Взаимосвязь между уровнем депрессии по шкале Бека и уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS при выписке из стационара.

Выявлены достоверные различия показателя депрессии по шкале Бека в зависимости от локализации инсульта - в полушариях мозга или в вертебробазилярном бассейне (ВББ). При локализации очага в ВББ уровень депрессии был значимо меньше ($p=0,045$ при поступлении и $p=0,001$ при выписке). Значимых различий по уровню тревожности в зависимости от локализации очага выявлено не было.

При анализе уровня психоэмоциональных нарушений у пациентов в зависимости от наличия стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (стеноз $> 30\%$) достоверных различий при поступлении не выявлено ($p>0,05$). При выписке из стационара получено достоверное различие показателя уровня депрессии по шкале Бека в зависимости от наличия стенозирующего атеросклероза БЦА ($p=0,022$): в группе пациентов со стенозирующим атеросклерозом уровень депрессии по шкале Бека составил $Me 13$ баллов (ДИ 95% 12,454-18,931), у пациентов без стенозов БЦА $Me 9$ баллов (ДИ 95% 7,069-12,844).

Таким образом, к моменту выписки пациентов из стационара увеличился средний уровень депрессии (большее число пациентов выписано с признаками тяжелой депрессии) по сравнению с показателями на третьи сутки развития инсульта. Однако, показатели тревожности, как реактивной, так и личностной, достоверно снизились на протяжении лечения в стационаре. Пациенты более старшего возраста имели признаки более выраженной депрессии. Пациенты с высшим образованием были менее подвержены развитию депрессивных реакций при развитии ишемического инсульта, однако, у них оказалось более выраженной реактивная тревожность. Пациенты с полушарным очагом инсульта имели более высокий показатель депрессии по шкале Бека.

3.2 . Показатели когнитивного статуса у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом и их динамика на протяжении острого периода

Когнитивный статус пациентов оценивался при помощи шкал MMSE и MoCA. Из всей группы пациентов на наличие когнитивных нарушений было протестировано 62 пациента. При поступлении показатели когнитивных функций варьировали от выраженных нарушений до нормы: 15-30 баллов по шкале MMSE, Me 27 баллов (ДИ 95% 24,97-26,94). По шкале MMSE отсутствие когнитивных нарушений отмечено у 28 человек (45%), 22 пациента имели легкие когнитивные нарушения (35%), у 6 пациентов выявлены признаки деменции легкой степени выраженности (10%), а признаки деменции умеренной степени выраженности - у 6 человек (10%) (рис. 9).

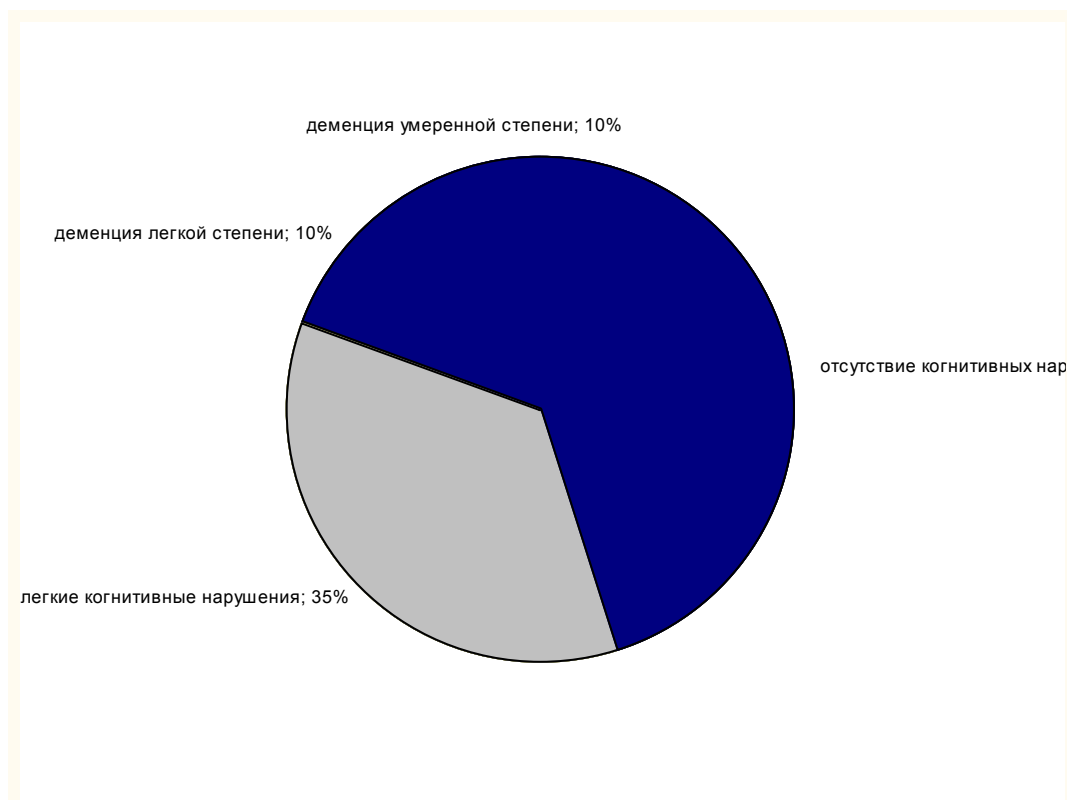


Рисунок 9. Распределение пациентов по степени когнитивных нарушений на третьи сутки развития инсульта

По шкале MoCA градация когнитивных функций подразделяется на 2 группы: норма 26-30 баллов и снижение когнитивных функций - 25 баллов и

ниже, градации по степени тяжести нет. Показатель когнитивных функций по шкале MoCA варьировал от 11 до 30 баллов; не имели когнитивных нарушений 11 человек, у остальных выявлено снижение показателя, и в среднем уровень когнитивных функций по шкале составил Me 24 балла (ДИ 95% 21,47-23,63).

К концу лечения отмечалась положительная динамика когнитивного статуса: по шкале MMSE показатель при выписке в среднем (Me) составил 28 баллов (ДИ 95% 25,92-27,63), $p=0,001$, выписано без когнитивного снижения 33 пациента. Показатель по шкале MoCA составил в среднем (Me) 25 баллов (ДИ 95% 22,96-25,04), $p=0,001$, без когнитивного снижения выписано 29 пациентов.

Проведен корреляционный анализ показателей когнитивного статуса с возрастом пациентов. При поступлении по шкалам MMSE и MoCA достоверных корреляций выявлено не было: $R=-0,194$, $p=0,130$ и $R=-0,247$, $p=0,053$ соответственно. Однако при выписке выявлены обратные достоверные корреляции: со шкалой MMSE $R=-0,301$, $p=-0,017$, по шкале MoCA $R=-0,292$, $p=0,021$ (Таблица 2).

При проведении корреляционного анализа уровня неврологического дефицита по NIHSS с показателями нейропсихологического исследования на третьи сутки достоверных корреляций не выявлено. При выписке же выявлены следующие значимые корреляции: для показателей по NIHSS и MMSE $R=-0,462$, $p=0,001$; для показателей по NIHSS и MoCA $R=-0,359$, $p=0,004$.

Достоверных различий уровня когнитивных нарушений в зависимости от пола выявлено не было ($p>0,1$).

Достоверных различий в динамике когнитивного статуса пациентов в зависимости от проведенного количества дней в стационаре также выявлено не было (Таблица 2).

Таблица 2. Зависимость показателей когнитивного статуса пациентов с первым ишемическим инсультом

Коррелирующие показатели	Коррелирующие показатели	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
возраст	Показатель по шкале MMSE на 3 сутки развития инсульта	-0,194	0,130
	Показатель по шкале MoCA на 3 сутки развития инсульта	-0,247	0,053
	Показатель по шкале MMSE при выписке	-0,301	0,017
	Показатель по шкале MoCA при выписке	0,292	0,021
Количество койко-дней	Показатель по шкале MMSE при выписке	0,104	0,422
	Показатель по шкале MoCA при выписке	0,037	0,777

Был проведен анализ когнитивного статуса в зависимости от уровня образования: высшее, среднее специальное или среднее. Средний показатель был выше у пациентов, имеющих высшее образование, как по шкале MMSE (Me 28,5 баллов (ДИ 95% 24,94-29,18)), так и по шкале MoCA (Me 24,5 балла (ДИ 95% 21,06-25,50)) в сравнении с пациентами со средним образованием: Me 25 баллов (ДИ 95% 21,63-26,24) и 23 балла (ДИ 95% 17,87-23,38) соответственно. Подобная динамика была отмечена и при выписке пациентов из стационара. По шкале MMSE показатель у пациентов с высшим образованием был равен 29,5 балла (ДИ 95% 26,08-29,69), со средним - 25 баллов (ДИ 95% 22,62-26,38); по шкале MoCA 25,5 баллов (ДИ 95% 23,03-26,97) и 22 балла (ДИ 95% 18,24-23,38) соответственно. При поступлении выявлена достоверная разница показателя когнитивных функций по шкале MMSE между группами с высшим и средним образованием, $p=0,009$. По шкале MoCA данных различий выявлено не было, $p=0,123$. При выписке из стационара выявлен достоверно более низкий уровень когнитивных функций у пациентов со средним образованием по сравнению с пациентами, имеющими высшее или среднее специальное образование: по шкале MMSE $p=0,002$ в группах с высшим и средним образованием и $p=0,007$ в группа со

средне-специальным и средним уровнем образования. По шкале МоСА данные показатели равны $p=0,016$ и $p=0,002$ соответственно (Таблица 3).

Таблица 3. Различия показателей когнитивного и эмоционального статуса пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом в зависимости от уровня образования

Коррелирующий показатель	Высшее образование*	Средне-специальное образование**	Среднее образование***	Показатель статистической значимости (p=)
Показатель по шкале MMSE на 3 сутки	28,5 (ДИ 95% 24,94-29,18)	27 (ДИ 95% 25,25-27,54)	25 (ДИ 95% 21,63-26,24)	*_** 0,096 *_*** 0,009 **_*** 0,052
Показатель по шкале МоСА на 3 сутки	24,5 (ДИ 95% 21,06-25,50)	24 (ДИ 95% 21,93-24,43)	23 (ДИ 95% 17,87-23,38)	*_** 0,768 *_*** 0,123 **_*** 0,091
Показатель по шкале Бека на 3 сутки	7,5 (ДИ 95% 5,29-12,15)	10,5 (ДИ 95% 8,98-15,67)	18 (ДИ 95% 14,50-24,63)	*_** 0,134 *_*** 0,001 **_*** 0,013
Уровень реактивной тревожности на 3 сутки	48 (ДИ 95% 41,52-56,26)	42,5 (ДИ 95% 37,72-47,78)	40,5 (ДИ 95% 38,18-53,82)	*_** 0,233 *_*** 0,512 **_*** 0,971
Уровень личностной тревожности на 3 сутки	47 (ДИ 95% 43,93-53,96)	45 (ДИ 95% 41,26-49,53)	48 (ДИ 95% 45,59-54,91)	*_** 0,373 *_*** 0,580 **_*** 0,146
Показатель по шкале MMSE при выписке	29,5 (ДИ 95% 26,08-29,69)	28 (ДИ 95% 26,41-28,31)	25 (ДИ 95% 22,62-26,38)	*_** 0,134 *_*** 0,002 **_*** 0,007
Показатель по шкале МоСА при выписке	25,5 (ДИ 95% 23,03-26,97)	26 (ДИ 95% 24,13-26,23)	22 (ДИ 95% 18,24-23,38)	*_** 0,991 *_*** 0,016 **_*** 0,002
Показатель по шкале Бека при выписке	7 (ДИ 95% 6,05-17,95)	10,5 (ДИ 95% 8,93-15,71)	17 (ДИ 95% 14,69-20,31)	*_** 0,355 *_*** 0,013 **_*** 0,007
Уровень реактивной тревожности при выписке	44 (ДИ 95% 40,30-49,81)	40,5 (ДИ 95% 36,47-45,03)	48 (ДИ 95% 40,59-56,16)	*_** 0,255 *_*** 0,629 **_*** 0,124
Уровень личностной тревожности при выписке	46 (ДИ 95% 41,48-50,97)	46 (ДИ 95% 44,16-50,270)	46 (ДИ 95% 43,06-51,94)	*_** 0,635 *_*** 0,717 **_*** 0,874

* - высшее образование

** - среднее специальное образование

*** - среднее образование

При локализации очага в левом полушарии головного мозга уровень когнитивных функций оказался ниже, чем при локализации в правом полушарии или в зоне кровоснабжения вертебробазилярной системы, однако статистически достоверной разницы не выявлено (Таблица 4).

Таблица 4. Различия показателей когнитивного и эмоционального статуса пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом в зависимости от локализации очага.

Коррелирующий показатель	ПСМА *	ЛСМА **	ВББ ***	Показатель статистической разницы (p=)
Показатель по шкале MMSE на 3 сутки	27 (ДИ 95% 23,22-27,42)	25 (ДИ 95% 22,76-26,71)	28 (ДИ 95% 27,05-28,38)	*-** 0,420 *-* 0,570 **-*** 0,009
Показатель по шкале MoCA на 3 сутки	24 (ДИ 95% 19,55-24,36)	22 (ДИ 95% 19,89-24,01)	24 (ДИ 95% 22,66-24,77)	*-** 0,800 *-* 0,683 **-*** 0,190
Показатель по шкале Бека на 3 сутки	13,5 (ДИ 95% 9,32-18,30)	14 (ДИ 95% 11,50-18,40)	7 (ДИ 95% 6,33-15,38)	*-** 0,422 *-* 0,284 **-*** 0,045
Уровень реактивной тревожности на 3 сутки	41 (ДИ 95% 38,33-50,49)	47 (ДИ 95% 38,67-50,38)	47 (ДИ 95% 39,79-54,50)	*-** 0,311 *-* 0,309 **-*** 0,704
Уровень личностной тревожности на 3 сутки	45 (ДИ 95% 43,09-49,73)	46 (ДИ 95% 42,16-51,10)	49 (ДИ 95% 44,08-55,83)	*-** 0,662 *-* 0,084 **-*** 0,255
Показатель по шкале MMSE при выписке	28,5 (ДИ 95% 25,0-28,28)	27 (ДИ 95% 24,25-27,96)	28 (ДИ 95% 26,44-28,61)	*-** 0,385 *-* 1,000 **-*** 0,244
Показатель по шкале MoCA при выписке	25 (ДИ 95% 20,74-25,26)	26 (ДИ 95% 22,08-25,92)	25 (ДИ 95% 23,79-26,31)	*-** 0,620 *-* 0,372 **-*** 0,548
Показатель по шкале Бека при выписке	14,5 (ДИ 95% 11,63-21,28)	13 (ДИ 95% 12,38-18,68)	8 (ДИ 95% 5,17-12,36)	*-** 0,800 *-* 0,022 **-*** 0,001
Уровень реактивной тревожности при выписке	45 (ДИ 95% 40,60-51,85)	48 (ДИ 95% 37,13-47,72)	41 (ДИ 95% 37,48-48,52)	*-** 0,789 *-* 0,418 **-*** 0,655
Уровень личностной тревожности при выписке	45 (ДИ 95% 42,37-49,08)	46 (ДИ 95% 44,27-51,62)	48 (ДИ 95% 42,95-52,0)	*-** 0,231 *-* 0,178 **-*** 0,924

* - бассейне правой средней мозговой артерии;

** - бассейн левой средней мозговой артерии;

*** - вертебробазилярный бассейн.

При анализе показателей когнитивных функций в зависимости от наличия у пациента стенозирующего атеросклероза БЦА (стеноз >30%) при поступлении выявлены статистически достоверные различия как по шкале MMSE, так и по шкале MoCA: $p=0,006$ и $p=0,010$ соответственно (рис. 10,11). Пациенты со стенозом БЦА более 30% имели более низкий показатель когнитивных функций по данным шкалам: у пациентов без стеноза по шкале MMSE ME 28 баллов (ДИ 95% 25,953-28,830), со стенозом более 30% ME 26 баллов (ДИ 95% 23,817-26,388); по шкале MoCA без стеноза ME 25 баллов (ДИ 95% 22,423-25,664), со стенозом более 30% ME 23 балла (ДИ95% 20,267-23,067). При выписке из стационара эти различия сохранялись только относительно шкалы MMSE, $p=0,026$: без стеноза ME 29 баллов (ДИ 95% 26,651-29,088), со стенозом более 30% ME 26 баллов (ДИ 95%24,990-27,266).

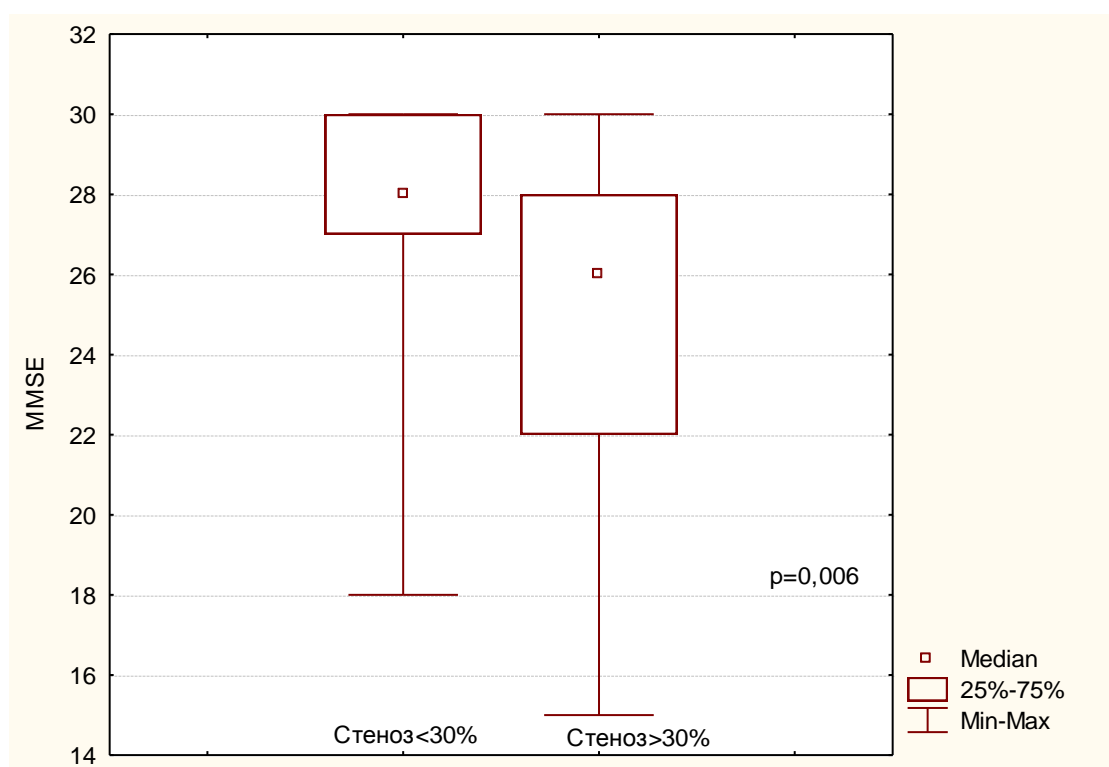


Рисунок 10. Различия показателя когнитивных функций по шкале MMSE у пациентов со стенозирующим атеросклерозом БЦА и без него на третьи сутки заболевания.

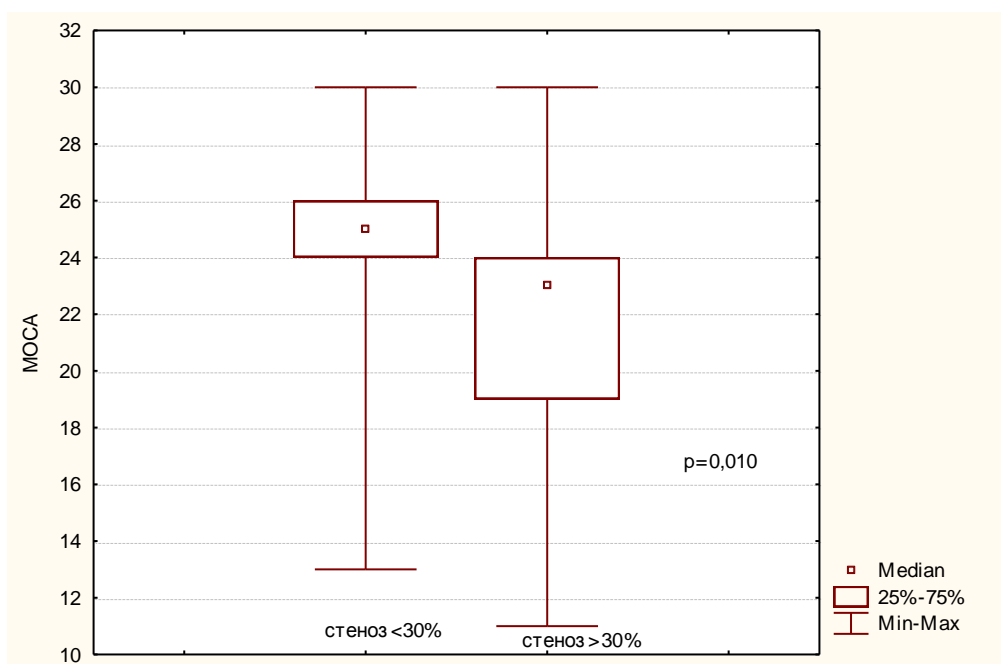


Рисунок 11. Различия показателя когнитивных функций по шкале MoCA у пациентов со стенозирующим атеросклерозом БЦА и без него на третьей сутки заболевания.

3.3 Копинг-стратегии у пациентов с первым ишемическим инсультом

Копинг-поведение - это целенаправленное поведение личности по сознательному овладению ситуацией для устранения или уменьшения вредного действия стресса [87, 124].

Копинг-стратегии были проанализированы у 62 пациентов с первым ишемическим инсультом на третьей сутки от развития инсульта и при выписке из неврологического отделения. Оценка проводилась с помощью опросника Лазаруса, включающего 50 утверждений, касающихся поведения в трудной жизненной ситуации. Данный опросник оценивает 8 копингов: конфронтация, дистанцирование, самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответственности, бегство-избегание, планирование решения проблемы, положительная переоценка.

При поступлении средние показатели (Me) копинг-стратегий у пациентов с первым ишемическим инсультом составили:

"конфронтационный" копинг 8 баллов (ДИ 95% 6,99-8,46), "дистанцирование" 9 баллов (ДИ 95% 7,90-9,43), "самоконтроль" 11 баллов (ДИ 95% 9,63-11,40), "поиск социальной поддержки" 11 баллов (ДИ 95% 8,88-10,89), "принятие ответственности" 5,5 баллов (ДИ 95% 5,16-6,61), "бегство-избегание" 10 баллов (ДИ 95% 9,63-11,37), "планирование решения проблемы" 11 баллов (ДИ 95% 9,65-11,90), "положительная переоценка" 10 баллов (ДИ 95% 9,48-11,62), в среднем все показатели копинг-стратегий варьировали от 5,5 до 11 баллов, что соответствует среднему адаптационному потенциалу личности, умеренной напряженности копинга (рис. 12) [26].

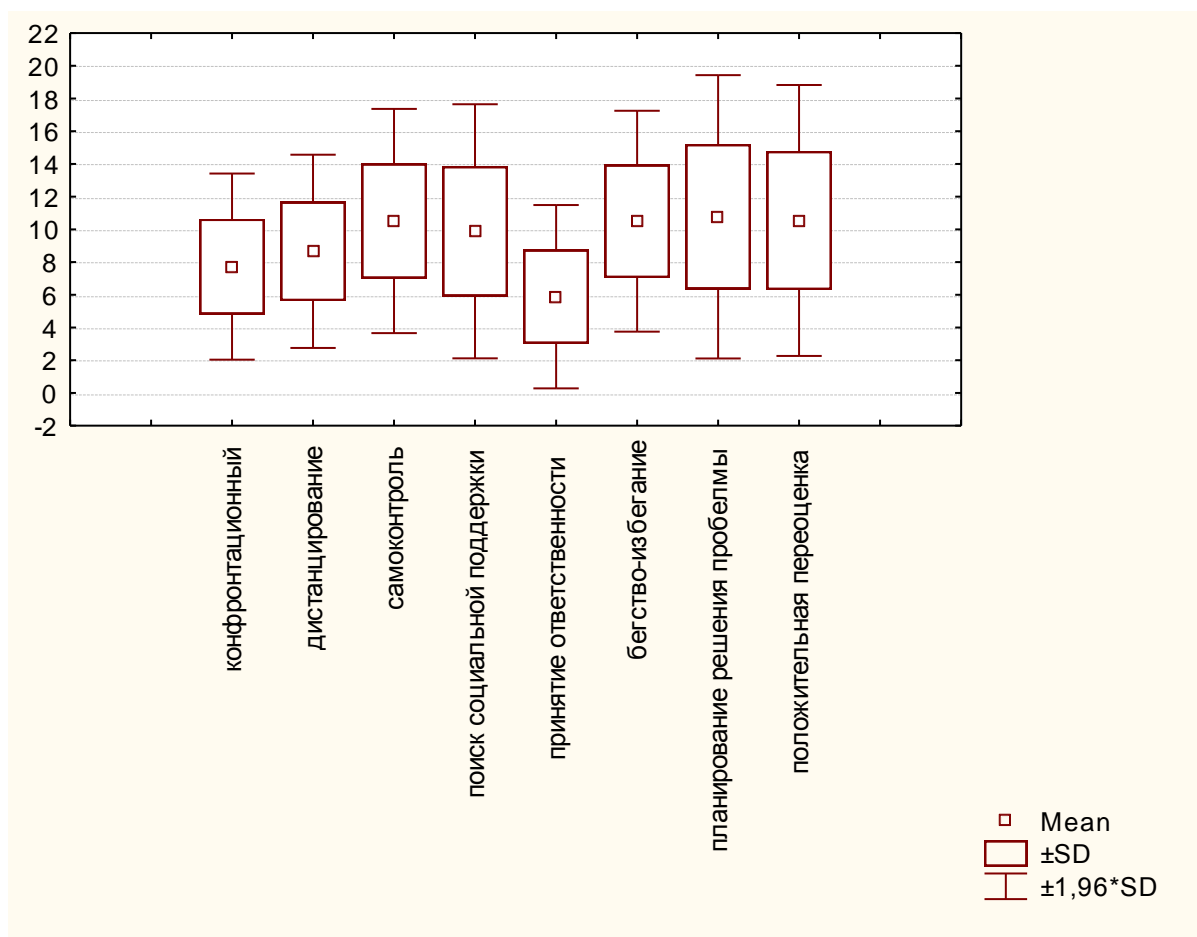


Рисунок 12. Средние показатели копинг-стратегий на третьи сутки развития первого ишемического инсульта.

При выписке данные показатели копинг-стратегий составили: "конфронтационный" копинг 9,5 баллов (ДИ 95% 8,14-9,89);

"дистанцирование" 10 баллов (ДИ 95% 8,80-10,46); "самоконтроль" 12 баллов (ДИ 95% 10,82-12,70); "поиск социальной поддержки" 11 баллов (ДИ 95% 9,80-11,68); "принятие ответственности" 7,5 баллов (ДИ 95% 6,46-7,64); "бегство-избегание" 12 баллов (ДИ 95% 11,27-13,54); "планирование решения проблем" 12 баллов (ДИ 95% 10,19-12,10); "положительная переоценка" 11,5 баллов (ДИ 95% 10,55-12,68) (рис. 13).

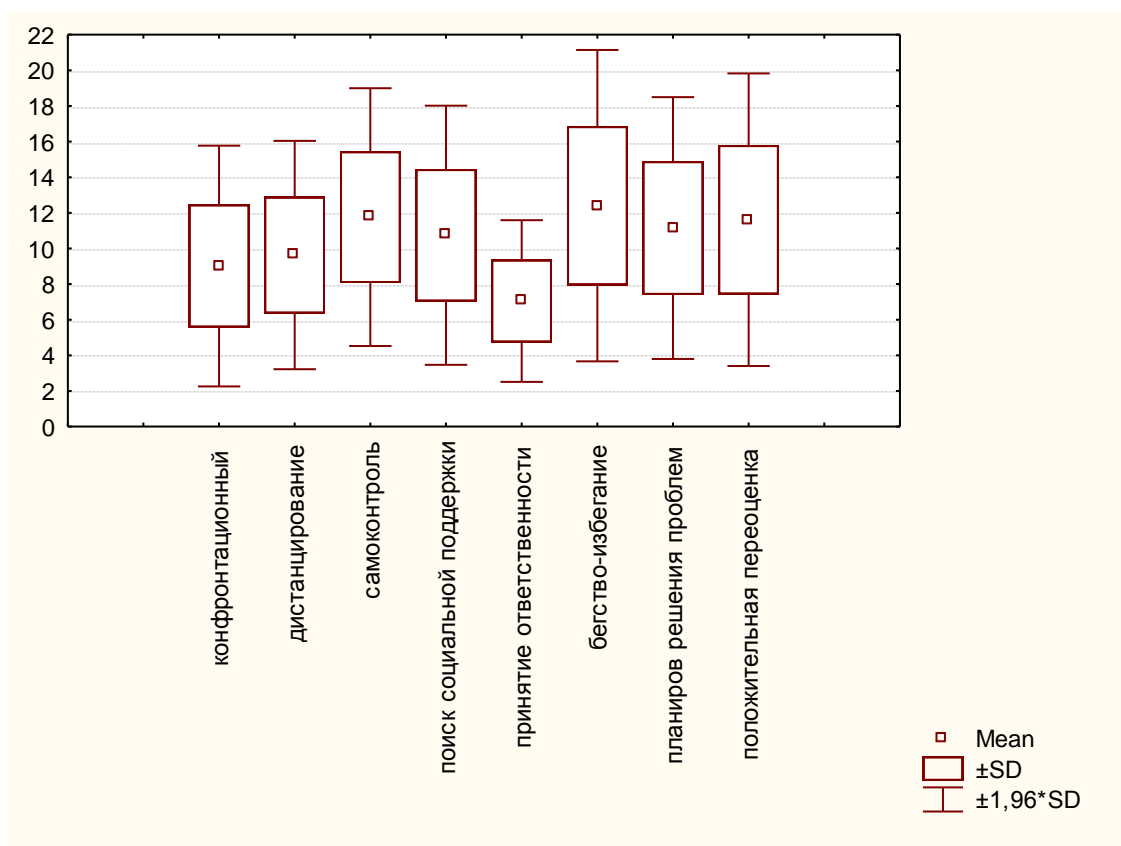


Рисунок 13. Средние показатели копинг-стратегий при выписке пациентов с первым ишемическим инсультом.

При выписке средние показатели также соответствовали умеренной напряженности копинга.

При анализе копинг-стратегий в динамике на третьи сутки и при выписке из стационара выявлены значимые различия по следующим видам копинга: поиск социальной поддержки $R=0,420$, $p=0,001$, принятие ответственности $R=0,262$, $p=0,040$, планирование решения проблемы

$R=0,316$, $p=0,012$, положительная переоценка $R=0,339$, $p=0,007$ с тенденцией к увеличению среднего показателя (M_e) при выписке.

В острейшем периоде выявлены значимые положительные корреляции между различными копинг-стратегиями, отражающие выраженную зависимость адаптивных и дезадаптивных копинг-стратегий (Таблица 5).

Таблица 5. Взаимозависимость копинг-стратегий у пациентов с первым ишемическим инсультом в острейшем периоде ишемического инсульта.

Вид копинга	Вид копинга	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Конфронтационный	Дистанцирование	0,419	0,001
	Самоконтроль	0,242	0,058
	Поиск социальной поддержки	0,415	0,001
	Принятие ответственности	0,346	0,006
	Бегство-избегание	0,469	0,001
	Планирование решения проблемы	0,205	0,109
	Положительная переоценка	0,282	0,026
Дистанцирование	самоконтроль	0,291	0,022
	Поиск социальной поддержки	0,153	0,234
	Принятие ответственности	0,489	0,001
	Бегство-избегание	0,522	0,001
	Планирование решения проблемы	0,167	0,193
	Положительная переоценка	0,267	0,036
Самоконтроль	Поиск социальной поддержки	0,299	0,018
	Принятие ответственности	0,426	0,001
	Бегство-избегание	0,242	0,058
	Планирование решения проблемы	0,656	0,001
	Положительная переоценка	0,518	0,001
Поиск социальной поддержки	Принятие ответственности	0,391	0,002
	Бегство-избегание	0,133	0,302
	Планирование решения проблемы	0,606	0,001
	Положительная переоценка	0,519	0,001
Принятие ответственности	Бегство-избегание	0,509	0,001
	Планирование решения проблемы	0,374	0,003
	Положительная переоценка	0,273	0,032
Бегство-избегание	Планирование решения проблемы	0,079	0,541
	Положительная переоценка	0,139	0,281
Планирование решения проблемы	Положительная переоценка	0,544	0,001

При выписке из стационара взаимозависимости копинг-стратегий были высокосignимыми, кроме корреляции бегство-избегание и планирование решения проблемы: $R=0,234$, $p=0,067$ (таблица 6).

Таблица 6. Взаимозависимость копинг-стратегий у пациентов с первым ишемическим инсультом к моменту выписки из стационара.

Вид копинга	Вид копинга	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Конфронтационный	дистанцирование	0,548	0,001
	самоконтроль	0,566	0,001
	Поиск социальной поддержки	0,565	0,001
	Принятие ответственности	0,600	0,001
	Бегство-избегание	0,640	0,001
	Планирование решения проблемы	0,586	0,001
	Положительная переоценка	0,572	0,001
Дистанцирование	самоконтроль	0,378	0,002
	Поиск социальной поддержки	0,376	0,003
	Принятие ответственности	0,508	0,001
	Бегство-избегание	0,623	0,001
	Планирование решения проблемы	0,257	0,044
	Положительная переоценка	0,475	0,001
Самоконтроль	Поиск социальной поддержки	0,348	0,006
	Принятие ответственности	0,379	0,003
	Бегство-избегание	0,415	0,001
	Планирование решения проблемы	0,502	0,001
	Положительная переоценка	0,633	0,001
Поиск социальной поддержки	Принятие ответственности	0,470	0,001
	Бегство-избегание	0,401	0,001
	Планирование решения проблемы	0,560	0,001
	Положительная переоценка	0,637	0,001
Принятие ответственности	Бегство-избегание	0,522	0,001
	Планирование решения проблемы	0,389	0,002
	Положительная переоценка	0,390	0,002
Бегство-избегание	Планирование решения проблемы	0,234	0,067
	Положительная переоценка	0,469	0,001
Планирование решения проблемы	Положительная переоценка	0,641	0,001

Проведен корреляционный анализ уровня копинг-стратегий в зависимости от неврологического дефицита по шкалам NIHSS и Бартел, а также уровня психоэмоциональных расстройств на третьи сутки от развития инсульта и при выписке из стационара.

Выявлены обратные достоверные корреляции: между копинг-стратегией "дистанцирование" и уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS $R=-0,506$, $p=0,046$; копинг-стратегией "бегство-избегание" и показателем по шкале Бартел $R=-0,261$, $p=0,040$.

Обнаружены обратные взаимозависимости уровня когнитивного статуса с дезадаптивными копинг-стратегиями: между показателем по шкале MoCA и копинг-стратегией "дистанцирование" $R=-0,305$, $p=0,016$, между показателем MMSE и копинг-стратегией "бегство-избегание" $R=-0,352$, $p=0,005$, между показателем MoCA и копинг-стратегией "бегство-избегание" $R=-0,403$, $p=0,001$ (Таблица 7).

Таблица 7. Зависимость отдельных копинг-стратегий от показателей двигательного дефицита и психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом на третьи сутки развития инсульта.

Вид копинг-стратегии	Показатель двигательного и психо-эмоционального статуса	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Конфронтационный	NIHSS	-0,197	0,125
	Шкала Бартел	0,026	0,844
	MMSE	-0,172	0,182
	Уровень депрессии	0,088	0,498
	Реактивная тревожность	0,154	0,232
	Личностная тревожность	0,225	0,078
Дистанцирование	NIHSS	-0,054	0,679
	Шкала Бартел	-0,141	0,273
	MMSE	-0,242	0,058
	Уровень депрессии	0,138	0,283
	Реактивная тревожность	0,092	0,478
	Личностная тревожность	0,146	0,259
Самоконтроль	NIHSS	-0,134	0,299
	Шкала Бартел	0,003	0,979
	MMSE	-0,017	0,893
	Уровень депрессии	-0,181	0,159
	Реактивная тревожность	0,183	0,154
	Личностная тревожность	-0,222	0,084
Поиск социальной поддержки	NIHSS	-0,175	0,175
	Шкала Бартел	0,130	0,313
	MMSE	-0,049	0,706
	Уровень депрессии	0,090	0,487
	Реактивная тревожность	0,048	0,712
	Личностная тревожность	-0,001	0,997
Принятие ответственности	NIHSS	-0,058	0,652
	Шкала Бартел	-0,108	0,404
	MMSE	-0,238	0,062
	Уровень депрессии	0,222	0,083
	Реактивная тревожность	0,164	0,203
	Личностная тревожность	0,049	0,705
Бегство-избегание	NIHSS	-0,065	0,615

	Шкала Бартел	-0,261	0,040
	MMSE	-0,352	0,005
	Уровень депрессии	0,230	0,072
	Реактивная тревожность	0,382	0,002
	Личностная тревожность	0,279	0,028
Планирование решения проблем	NIHSS	-0,185	0,150
	Шкала Бартел	0,089	0,490
	MMSE	0,116	0,371
	Уровень депрессии	-0,025	0,848
	Реактивная тревожность	0,180	0,162
Положительная переоценка	NIHSS	-0,172	0,182
	Шкала Бартел	0,019	0,885
	MMSE	-0,066	0,612
	Уровень депрессии	-0,077	0,554
	Реактивная тревожность	0,005	0,970
	Личностная тревожность	-0,129	0,318

Получены прямые зависимости уровня тревожности и копинга "бегство-избегание": с реактивной тревожностью ($R=0,382$, $p=0,002$) (рис. 14) и с личностной тревожностью ($R=0,279$, $p=0,028$) (рис. 15).

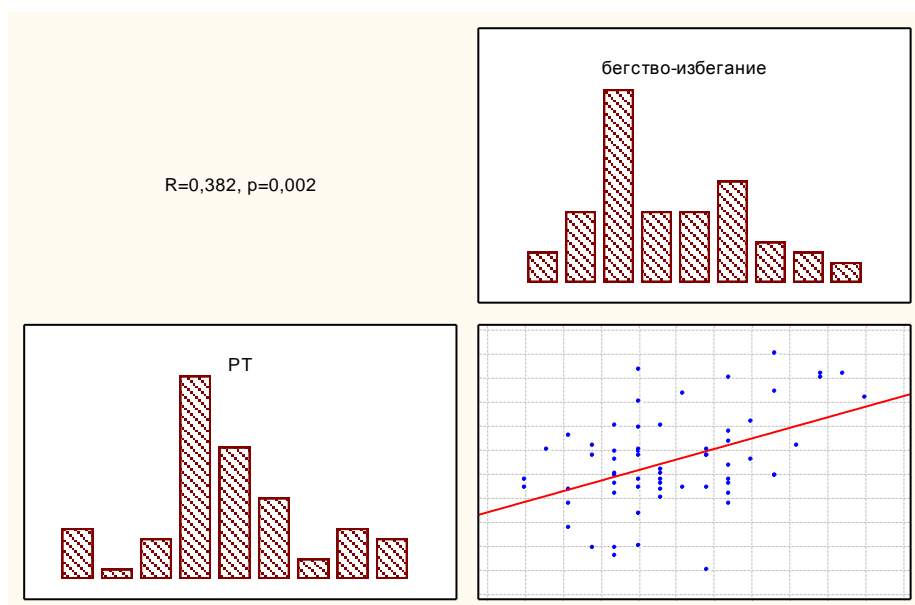


Рисунок 14. Зависимость уровня реактивной тревожности от копинга «бегство-избегание» при поступлении в стационар.

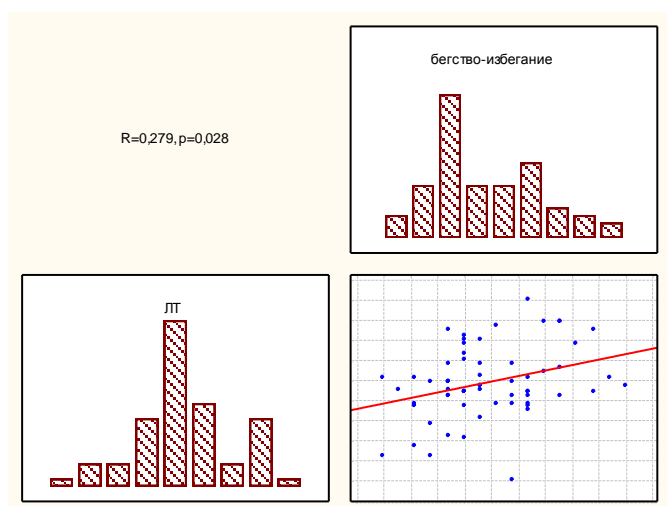


Рисунок 15. Зависимость уровня личностной тревожности от копинга «бегство-избегание» при поступлении в стационар.

При выписке из стационара достоверных корреляций копинг-стратегий с уровнем неврологического дефицита выявлено не было. Обнаружены положительные взаимозависимости эмоционального статуса и копинг-стратегий: реактивная тревожность и копинг "принятие ответственности" $R=0,272$, $p=0,032$; личностная тревожность и "конфронтационный" копинг $R=0,261$, $p=0,040$; уровень депрессии и "конфронтационный" копинг $R=0,288$, $p=0,023$; уровень депрессии и "бегство-избегание" $R=0,308$, $p=0,015$. Достоверных различий с клиническим исходом заболевания по шкале Рэнкина выявлено не было (Таблица 8).

В сравнении двух групп пациентов - после тромболитической терапии и без таковой - выявлена разница в уровне "конфронтационного" копинга при поступлении ($p=0,032$) и "самоконтроль" при выписке ($p=0,002$). Средний уровень (ME) "конфронтационного" копинга у пациентов после тромболитической терапии составил 9,5 балла (ДИ 95% 7,515-10,360), без ТЛТ - ME 8 баллов (ДИ 95% 6,446-8,162). Средний показатель копинга "самоконтроль" у пациентов без тромболитической терапии оказался выше, чем у пациентов после ТЛТ: ME 12 баллов (ДИ 95% 11,618-13,643) и Me 9,5 балла (ДИ 95% 7,440-11,060), соответственно. Различий уровней копинг-

стратегий в зависимости от пола, возраста, социального статуса (работающий или пенсионер), вредных привычек выявлено не было.

Таблица 8. Зависимость отдельных копинг-стратегий от показателей двигательного дефицита и психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом при выписке из стационара.

Вид копинг-стратегии	Показатель двигательного и психо-эмоционального статуса	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Конфронтационный	NIHSS	-,034	0,792
	Шкала Бартел	0,122	0,346
	MMSE	-0,096	0,458
	MoCA	-0,157	0,224
	Уровень депрессии	0,288	0,023
	Реактивная тревожность	0,073	0,574
	Личностная тревожность	0,261	0,040
	Ривермид	0,153	0,236
Принятие ответственности	Шкала Рэнкин	-0,152	0,238
	NIHSS	0,005	0,971
	Шкала Бартел	0,018	0,892
	MMSE	-0,086	0,504
	MoCA	-0,136	0,293
	Уровень депрессии	0,205	0,111
	Реактивная тревожность	0,272	0,032
	Личностная тревожность	0,185	0,149
Принятие ответственности	Ривермид	-0,008	0,953
	Шкала Рэнкин	-0,052	0,686
Бегство-избегание	NIHSS	0,146	0,259
	Шкала Бартел	0,016	0,904
	MMSE	-0,084	0,517
	MoCA	-0,169	0,190
	Уровень депрессии	0,308	0,015
	Реактивная тревожность	0,125	0,333
	Личностная тревожность	0,222	0,083
	Ривермид	-0,030	0,815
Шкала Рэнкин	-0,077	0,553	

3.4 Качество жизни у пациентов с первым ишемическим инсультом

Качество жизни (КЖ) определяется как интегральная характеристика психологического, физического и социального функционирования человека, которая основана на его субъективном восприятии [37].

Понятие качества жизни включает как субъективное восприятие ситуации самим пациентом, так и объективно выявляемые факторы состояния здоровья. КЖ зависит от ряда субъективных факторов, в

частности, от того, как человек оценивает свое благополучие и положение в обществе [129], то есть от убеждений и ожиданий пациента в отношении тяжести заболевания и возможности излечения. Следовательно, при исследовании КЖ оценивается не патологический процесс, а его воздействие на жизнь пациента [3].

Качество жизни было проанализировано у 62 пациентов с первым ишемическим инсультом на третьи сутки от развития инсульта и при выписке из неврологического отделения. Оценка производилась с помощью опросника SF-36.

Шкалы группируются в два показателя: "физический компонент здоровья" (PH) и "психологический компонент здоровья" (MH).

На третьи сутки развития инсульта показатель физического здоровья варьировал от 22,110 до 60,100 баллов и средний показатель (Me) составил 41,056 балл (ДИ 95% 37,540-42,766); показатель MH составил от 19,600 до 62,700 баллов, в среднем 42,726 баллов (ДИ 95% 39,589-45,252). При выписке из стационара качество жизни снизилось, данные показатели уменьшились: Me PH 37,390 баллов (ДИ 95% 36,590-41,947), варьировал от 20,558 до 61,803 баллов; Me MH 37,177 баллов (ДИ 95% 35,985-42,106), от 15,426 до 62,200 баллов.

К концу лечения у пациентов с первым ишемическим инсультом отмечалось достоверное уменьшение уровня физического компонента здоровья по сравнению с показателем при поступлении: $p=0,005$, а также значимое уменьшение уровня психологического компонента здоровья, $p=0,001$.

Проведен корреляционный анализ показателей физического и психологического компонентов здоровья от значений двигательного дефицита и психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом на протяжении острого периода.

На третьи сутки развития первого ишемического инсульта у пациентов выявлены значимые обратные корреляции между показателем

физического здоровья и уровнями депрессии и реактивной тревожности: $R=-0,486$, $p=0,001$ и $R=-0,298$, $p=0,019$, соответственно. Получены высокозначимые корреляции РН с уровнем неврологического дефицита по NIHSS (рис.16) и уровнем активности по шкале Бартел. Чем выше был уровень дефицита по шкале NIHSS, тем ниже оказался показатель физического компонента здоровья по шкале SF-36: $R=-0,397$, $p=0,001$. Имелась обратная зависимость показателя физического здоровья с показателем активности по шкале Бартел: $R=0,458$, $p=0,001$.

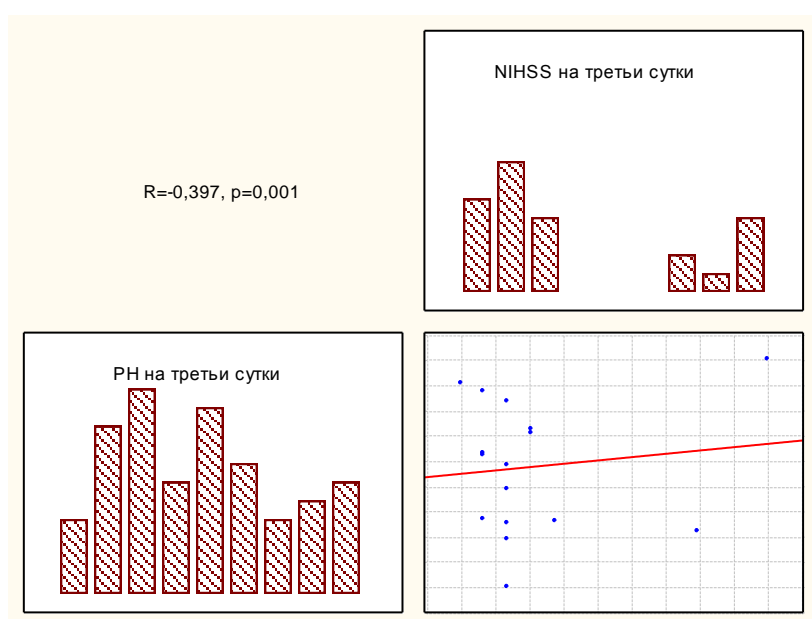


Рисунок 16. Зависимость между уровнем «физического компонента здоровья» по опроснику SF-36 и уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS на третьи сутки развития инсульта.

Также получены корреляции между показателем психологического компонента здоровья по шкале SF-36 и уровнем дефицита по шкале NIHSS, а также уровнем активности по шкале Бартел: $R=-0,348$, $p=0,006$ и $R=0,408$, $p=0,001$ соответственно (рис 17).

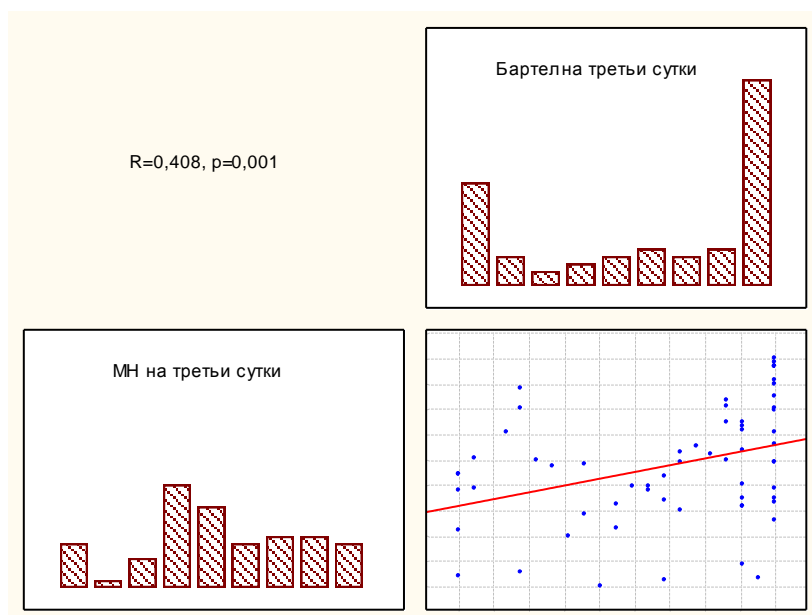


Рисунок 17. Зависимость между уровнем «психологического компонента здоровья» по опроснику SF-36 и уровнем активности по шкале Бартел на трети сутки развития инсульта.

Выявлены зависимости МН от уровня когнитивного статуса пациентов с первым ишемическим инсультом на трети сутки развития клиники. Пациенты с более высоким уровнем когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA имели более высокий уровень показателя психологического здоровья: $R=0,292$, $p=0,021$ и $R=0,285$, $p=0,025$, соответственно. Получена корреляция между уровнем МН и уровнем личностной тревожности у пациентов на трети сутки развития инсульта: $R=-0,301$, $p=0,018$; корреляции с уровнем реактивной тревожности выявлено не было: $R=-0,170$, $p=0,187$. Получена высокозначимая обратная корреляция МН с уровнем депрессии по шкале Бека: $R=-0,486$, $p=0,001$. Также на трети сутки развития первого ишемического инсульта у пациентов получены корреляции между показателем психического компонента здоровья и такими адаптивными копинг-стратегиями, как самоконтроль ($R=0,313$, $p=0,013$) и планирование решения проблемы ($R=0,257$, $p=0,043$) (Таблица 9).

При выписке из стационара у пациентов с первым ишемическим инсультом сохранялись высокозначимые корреляции между показателями

качества жизни (физический и психологический компоненты) и показателями неврологического дефицита по шкале NIHSS, уровня активности по шкале Бартел, психоэмоционального состояния (таблица 9).

Таблица 9. Зависимость показателей качества жизни от показателей уровня НСЕ, двигательного дефицита и психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом.

Вид качества жизни	Показатель двигательного и психо-эмоционального статуса	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
РН на 3 сутки	НСЕ на 3 сутки	-0,265	0,057
	Количество койкоднев	0,122	0,346
	Возраст	-0,036	0,782
	NIHSS на 3 сутки	-0,397	0,001
	Шкала Бартел	0,458	0,001
	MMSE	0,203	0,114
	MoCA	0,092	0,478
	Уровень депрессии	-0,486	0,001
	Реактивная тревожность	-0,298	0,019
	Личностная тревожность	-0,159	0,216
МН на 3 сутки	НСЕ на 3 сутки	0,007	0,961
	Количество койкоднев	0,059	0,651
МН на 3 сутки	Возраст	-0,205	0,110
	NIHSS на 3 сутки	-0,348	0,006
	Шкала Бартел	0,408	0,001
	MMSE	0,292	0,021
	MoCA	0,285	0,025
	Уровень депрессии	-0,486	0,001
	Реактивная тревожность	-0,170	0,187
	Личностная тревожность	-0,301	0,018
	Конфронтационный копинг	0,020	0,876
	Копинг дистанцирование	0,094	0,467
	Копинг самоконтроль	0,313	0,013
	Копинг поиск социальной поддержки	0,077	0,550
	Копинг принятие ответственности	0,035	0,786
	Копинг бегство-избегание	-0,118	0,360
	Копинг планирование решения проблемы	0,257	0,043
	Копинг положительная переоценка	0,195	0,129
РН при выписке	NIHSS при выписке	-0,283	0,026
	Δ NIHSS	-0,307	0,015
	Шкала Бартел	0,600	0,001
	Δ Бартел	0,221	0,085
	MMSE при выписке	0,278	0,029
	MoCA при выписке	0,267	0,036
	Уровень депрессии	-0,419	0,001
	Реактивная тревожность	-0,163	0,206
	Личностная тревожность	-0,345	0,006
	Конфронтационный копинг	0,106	0,413
	Копинг дистанцирование	0,121	0,347
	Копинг самоконтроль	0,017	0,895
	Поиск социальной поддержки	0,116	0,370
	Принятие ответственности	-0,020	0,878
	Бегство-избегание	0,060	0,644

	Планирование решения проблемы	0,052	0,689
	Положительная переоценка	0,108	0,403
	Ривермид	0,562	0,001
	mRs	-0,492	0,001
МН при выписке	NIHSS при выписке	-0,176	0,171
	Δ NIHSS	-0,099	0,444
	Шкала Бартел	0,261	0,040
	Δ Бартел	0,084	0,516
	MMSE при выписке	0,278	0,029
	MoCA при выписке	0,278	0,029
	Уровень депрессии	-0,417	0,001
	Реактивная тревожность	-0,017	0,893
	Личностная тревожность	-0,257	0,044
	Конфронтационный копинг	-0,088	0,496
	Копинг дистанцирование	-0,039	0,763
	Копинг самоконтроль	-0,124	0,335
	Поиск социальной поддержки	-0,108	0,403
	Принятие ответственности	-0,154	0,233
	Бегство-избегание	-0,018	0,892
	Планирование решения проблемы	0,108	0,404
	Положительная переоценка	0,045	0,731
	Ривермид	0,282	0,026
	mRs	-0,245	0,055

Кроме того, получены высокозначимые прямые корреляции с показателем мобильности по шкале Ривермид и степенью инвалидизации по шкале Рэнкина: РН и Ривермид $R=0,562$, $p=0,001$; РН и mRs $R=-0,492$, $p=0,001$; МН и Ривермид $R=0,282$, $p=0,026$ (рис.18).

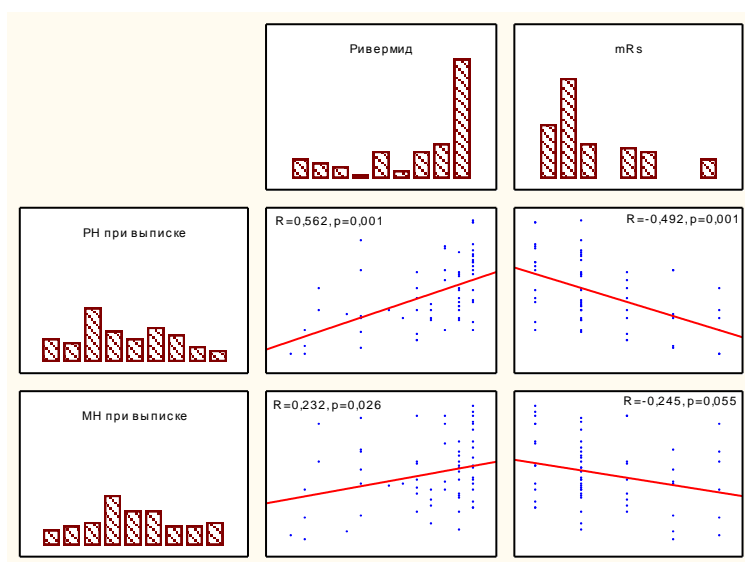


Рисунок 18. Зависимость качества жизни от степени инвалидизации и мобильности при выписке пациентов из стационара.

Проведен анализ уровня НСЕ на третьи сутки с показателями качества жизни. Достоверной зависимости выявлено не было ($p=0,057$ для показателя РН и $p=0,961$ для МН).

В группе пациентов без тромболитической терапии на 3 сутки развития инсульта средние показатели качества жизни составили: Ме РН 39,772 баллов (ДИ 95% 36,812-42,936), Ме МН 43,2 балла (ДИ 95% 39,996-46,543). К концу выписки показатели качества жизни снизились: Ме РН 37,902 балла (ДИ 95% 36,823-43,101), Ме МН 37,137 баллов (ДИ 95% 36,099-43,083).

Проведен корреляционный анализ динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS (Δ NIHSS) и повседневной активности по шкале Бартел (Δ Бартел) с показателями качества жизни. Полученные корреляции между РН при выписке и Δ NIHSS ($R=-0,489$, $p=0,054$), МН при выписке и Δ NIHSS ($R=-0,440$, $p=0,088$) не достигли уровня значимости.

3.5. Динамика двигательных и психоэмоциональных нарушений у пациентов с первым ишемическим инсультом, которым не проводилась системная тромболитическая терапия, на протяжении срока госпитализации.

Среднее значение (Ме) динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS (Δ NIHSS) у пациентов с первым ишемическим инсультом составило 3 балла (ДИ 95% 2,425-3,792), динамика уровня повседневной активности по шкале Бартел (Ме Δ Бартел) 10 баллов (ДИ 95% 9,776-22,181). Чем больше Δ NIHSS, тем лучше динамика неврологического дефицита на протяжении лечения в неврологическом отделении; чем меньше показатель Δ Бартел, тем хуже динамика повседневной активности.

Динамика психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом была невыраженной. Ме Δ MMSE 0 баллов (ДИ 95% -0,026-1,360), Ме Δ MoCA 1 балл (ДИ 95% 0,679-2,104), Ме Δ уровня депрессии по шкале Бека -1,5 балла (ДИ 95% -3,255-1,603), Ме Δ уровня

реактивной тревожности -2 балла (ДИ 95% -5,460-2,243), что означает уменьшение уровня депрессии и реактивной тревожности в группе в среднем, Me Δ уровня личностной тревожности 1 балл (ДИ 95% -3,615-2,702), таким образом в среднем отмечалось увеличение уровня личностной тревожности на протяжении острого периода первого ишемического инсульта.

Проведен корреляционный анализ показателей ΔNIHSS и ΔБартел с показателями двигательного и психоэмоционального статуса на третьи сутки и к концу выписки у пациентов с первым ишемическим инсультом. Выявлены обратные значимые корреляции между ΔNIHSS и уровнем активности по шкале Бартел на 3 сутки $R=-0,512$, $p=0,001$. Также на третьи сутки развития первого ишемического инсульта выявлена обратная зависимость уровня ΔNIHSS от копинг-стратегии планирование решения проблемы $R=-0,336$, $p=0,022$. При выписке пациентов выявлена высокозначимая зависимость степени инвалидизации по шкале Рэнкин от ΔNIHSS $R=0,327$, $p=0,027$ (Таблица 10).

Таблица 10. Зависимость динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS у пациентов с первым ишемическим инсультом без тромболизиса на протяжении острого периода с показателями двигательного и психоэмоционального статуса

Динамика двигательного дефицита (ΔNIHSS)	Показатель двигательного и психоэмоционального статуса	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
ΔNIHSS	Количество койкодней	0,015	0,919
	NIHSS на 3 сутки	0,751	0,001
	Бартел на 3 сутки	-0,512	0,001
	Уровень реактивной тревожности на 3 сутки	-0,151	0,315
	Уровень личностной активности на 3 сутки	0,336	0,023
	SF-36 PH	-0,339	0,021
	SF-36 MH	-0,373	0,011
	Конфронтационный копинг на 3 сутки	0,020	0,894
	Дистанцирование на 3 сутки	0,041	0,784
	Самоконтроль	-0,214	0,154
	Поиск социальной поддержки	-0,194	0,197
	Принятие ответственности	-0,109	0,469

	Бегство-избегание	0,017	0,909
	Планирование решения проблемы на третьи сутки	-0,336	0,022
	Положительная переоценка	-0,196	0,192
	NIHSS при выписке	0,199	0,185
	Бартел при выписке	-0,261	0,080
	Δ Бартел	0,555	0,001
	MMSE при выписке	-0,266	0,074
	Δ MMSE	0,254	0,093
	MoCA при выписке	-0,185	0,219
	Δ MoCA	0,294	0,021
	Бек	0,171	0,257
	Δ уровня депрессии по шкале Бека	-0,324	0,028
Δ NIHSS	Реактивная тревожность при выписке	-0,090	0,553
	Δ уровня реактивной тревожности	0,034	0,823
	Личностная тревожность при выписке	-0,018	0,905
	Δ уровня личностной тревожности	-0,333	0,024
	SF-36 PH	-0,317	0,032
	SF-36 MH	-0,063	0,678
	Ривермид	-0,211	0,160
	mRs	0,327	0,027

При анализе уровня Δ Бартел с показателями двигательного и психоэмоционального статусов пациентов с первым ишемическим инсультом на третьи сутки развития клиники и при выписке выявлены следующие корреляции. На третьи сутки высокосignимые обратные корреляции с уровнем когнитивного дефицита по шкалам MMSE и MoCA: $R=-0,498$, $p=0,001$ и $R=-0,513$, $p=0,001$ соответственно. С уровнем депрессии по шкале Бека получена прямая корреляция $R=0,420$, $p=0,004$. Получены похожие результаты при выписке пациентов из стационара (Таблица 11).

Таблица 11. Зависимость динамики повседневной активности по шкале Бартел у пациентов с первым ишемическим инсультом на протяжении острого периода с показателями двигательного и психоэмоционального статуса

Динамика повседневной активности (Δ Бартел)	Показатель двигательного и психоэмоционального статуса	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Δ Бартел	Количество койко-дней	-0,165	0,274
	NIHSS на 3 сутки	0,710	0,001
	Бек на 3 сутки	0,420	0,004
	Реактивная тревожность на 3 сутки	0,149	0,324
	Личностная тревожность на 3 сутки	0,168	0,264
	SF-36 PH	-0,401	0,006
	SF-36 MH	-0,265	0,075
	NIHSS при выписке	0,535	0,001
	Бартел при выписке	-0,063	0,013
	Δ NIHSS	0,555	0,001
Δ Бартел	MMSE при выписке	-0,423	0,003
	Δ MMSE	0,173	0,256
	MoCA при выписке	-0,415	0,004
	Δ MoCA	0,213	0,154
	Бек	0,327	0,027
	Δ Бек	-0,124	0,410
	Ривермид	-0,342	0,020
	mRs	0,321	0,030

Изученные нами показатели психоэмоциональных и когнитивных расстройств оказались значимо ассоциированы с исходами к концу острого периода первого в жизни ишемического инсульта.

Получены высокозначимые корреляции уровня когнитивного статуса пациентов с первым ишемическим инсультом по шкалам MMSE и MoCA на третьи сутки развития инсульта с исходами инсульта к концу острого периода по шкале мобильности Ривермид ($R=0,487$, $p=0,001$ и $R=0,458$, $p=0,001$ соответственно), по шкале Рэнкина ($R=-0,506$, $p=0,001$ и $R=-0,477$, $p=0,001$ соответственно). Зависимости исхода ишемического инсульта от уровня реактивной и личностной тревожности на третьи сутки инсульта выявлено не было ($p > 0,05$). Показатели качества жизни пациентов с инсультом на третьи сутки значимо коррелировали с показателями исходов к концу острого периода. Выявлена зависимость исходов заболевания от уровня депрессии на третьи сутки развития инсульта (Таблица 12).

Корреляций показателей исхода первого ишемического инсульта к концу острого периода с копинг-стратегиями выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 12. Корреляции клинических показателей у пациентов с первым ишемическим инсультом на третьи сутки с исходами к концу острого периода

Коррелирующие показатели	Коррелирующие показатели	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Показатель NIHSS на третьи сутки	Индекс мобильности Ривермид	-0,686	0,001
	mRs	0,684	0,001
Показатель MMSE	Индекс мобильности Ривермид	0,487	0,001
	mRs	-0,506	0,001
Показатель MoCA	Индекс мобильности Ривермид	0,458	0,001
	mRs	-0,477	0,001
Показатель депрессии по шкале Бека	Индекс мобильности Ривермид	-0,343	0,006
	mRs	0,349	0,005
Уровень реактивной тревожности	Индекс мобильности Ривермид	-0,153	0,237
	mRs	0,003	0,984
Уровень личностной тревожности	Индекс мобильности Ривермид	-0,084	0,515
	mRs	0,046	0,724
Физический компонент качества жизни	Индекс мобильности Ривермид	0,324	0,010
	mRs	-0,198	0,122
Психологический компонент качества жизни	Индекс мобильности Ривермид	0,348	0,005
	mRs	-0,298	0,018

3.6. Корреляции исходов инсульта к концу острого периода с клиническими параметрами заболевания у пациентов, которым не проводилась системная тромболитическая терапия.

При анализе зависимости исходов инсульта к концу острого периода (уровень инвалидизации по шкале Рэнкина, индекса мобильности по шкале Ривермид) от клинических показателей на третьи сутки развития инсульта выявлены следующие достоверные корреляции: между уровнем когнитивного статуса пациентов по шкале MMSE и индексом Ривермид $R=0,454$, $p=0,002$, аналогично по шкале MoCA $R=0,346$, $p=0,019$; получена обратная корреляция между уровнем депрессии по шкале Бека и индексом

Ривермид $R=-0,449$, $p=0,002$. Также коррелировали показатель качества жизни (SF-36 PH) и индекс Ривермид $R=0,391$, $p=0,007$.

При сравнении данных психоэмоционального статуса пациентов на третьи сутки развития ишемического инсульта с показателем инвалидизации по шкале Рэнкина, которым не проводился тромболизис, получены следующие достоверные различия: со шкалой MMSE $R=-0,492$, $p=0,001$; со шкалой MoCA $R=-0,390$, $p=0,007$, с уровнем депрессии по шкале Бека $R=0,417$, $p=0,004$.

При анализе результатов тестирования пациентов при выписке с данными индекса мобильности получены следующие корреляции: по шкале MMSE $R=0,315$, $p=0,033$, с уровнем депрессии $R=-0,616$, $p=0,001$, с уровнем реактивной тревожности $R=-0,388$, $p=0,008$, показателем физического компонента качества жизни $R=0,504$, $p=0,001$. Других достоверных различий выявлено не было ($p>0,005$).

Получены следующие достоверные корреляции между показателем инвалидизации по шкале Рэнкина и показателями психоэмоционального статуса пациентов при выписке из стационара: по шкале MMSE $R=-0,354$, $p=0,016$, по шкале депрессии Бека $R=0,483$, $p=0,001$, по показателю качества жизни (физический компонент) $R=-0,419$, $p=0,004$.

3.7. Корреляции показателя нейрон-специфической эналазы у пациентов с первым ишемическим инсультом

Среди 69 обследованных пациентов исследование крови на уровень нейрон-специфической эналазы на третьи сутки развития первого ишемического инсульта был произведен у 59 пациентов, среди них 23 пациентам после проведения системной тромболитической терапии.

Средний уровень НСЕ на третьи сутки всей группы пациентов составил Me 7,4 au/ml (ДИ 95% 9,999-18,357); в группе пациентов после проведения системной тромболитической терапии Me 7,60 au/ml (ДИ 95%

5,662-20,502), в группе пациентов, которым тромболизис не проводился - Ме 7,30 au/ml (ДИ 95% 9,560-20,099).

Достоверной разницы между уровнем НСЕ на третьи сутки развития первого ишемического инсульта в группах пациентов без тромболизиса и после системной тромболитической терапии выявлено не было, $p=0,572$.

При оценке взаимосвязи уровня НСЕ с исходом инсульта (выписанные или умершие после проведения системной тромболитической терапии) выявлена тенденция к более высоким показателям НСЕ в группе умерших, однако данная зависимость не достигла степени достоверности, $p=0,077$; в группе умерших пациентов уровень НСЕ составил Ме 11,9 au/ml (ДИ 95% -9,928-66,608), в группе выписанных пациентов - Ме 7,15 au/ml (ДИ 95% 9,113-16,620).

При анализе разницы уровня НСЕ на третьи сутки развития первого ишемического инсульта в зависимости от пола достоверной зависимости, как в общей группе ($p=0,200$), так и в группе после проведенного тромболизиса ($p=0,792$) и группе без тромболизиса ($p=0,070$) выявлено не было. Средний уровень НСЕ у мужчин составил Ме 6,95 au/ml (ДИ 95% 7,587-18,041), у женщин - Ме 8,40 au/ml (ДИ 95% 8,942-23,684).

Не получена корреляция уровня НСЕ и возраста: $R=0,200$, $p=0,359$.

При анализе уровня НСЕ в зависимости от наличия у пациентов вредных привычек получены следующие результаты: пациенты не употребляющие алкогольные напитки имели достоверно более высокий уровень НСЕ на третьи сутки развития инсульта, $p=0,006$; Ме НСЕ у пациентов, не употребляющих алкогольные напитки 8,25 au/ml (ДИ 95% 11,303-22,029), в группе употребляющих алкогольные напитки Ме 5,4 au/ml (ДИ 95% 3,684-10,076). Среди курящих и некурящих пациентов данной зависимости отмечено не было, $p=0,429$.

Была проанализирована зависимость уровня НСЕ от уровня систолического артериального давления: в целом в группе $R=-0,159$,

$p=0,237$, в группе пациентов без ТЛТ $R=-0,116$, $p=0,499$, в группе пациентов после тромболизиса $R=-0,193$, $p=0,403$.

Проведен корреляционный анализ уровня НСЕ от начала заболевания в минутах; статистически значимой зависимости выявлено не было: в группе пациентов без ТЛТ $R=-0,188$, $p=0,294$, в группе пациентов, которым проведена ТЛТ $R=-0,338$, $p=0,124$.

Всем пациентам при поступлении проводилась компьютерная томография (КТ) головного мозга. Проведен анализ уровня НСЕ в зависимости от результатов томографии. У 13 пациентов при поступлении был выявлен очаг ишемического инсульта. Пациентам, которым проводилась системная тромболитическая терапия, на вторые сутки от развития клиники инсульта проводился контроль КТ головного мозга, при этом очаг был сформирован у 13 пациентов из 23. Зависимости уровня НСЕ от наличия очага на КТ головного мозга при поступлении выявлено не было: в группе пациентов, у которых при поступлении не был выявлен очаг на КТ, Ме НСЕ на третьи сутки $7,7 \text{ au/ml}$ (ДИ 95% $9,532-20,568$), а в группе пациентов, у которых был выявлен очаг, Ме НСЕ $6,8 \text{ au/ml}$ (ДИ 95% $3,735-24,265$), $p=0,745$. 17 пациентам из 23, которым проводилась системная тромболитическая терапия, при поступлении была выполнена перфузионная компьютерная томография головного мозга, при этом у 7 человек были выявлены признаки формирования зоны ишемического инсульта (изменение перфузионных показателей). Пациенты, которым проводилась системная тромболитическая терапия, анализ крови на НСЕ брался также до введения препарата Актелизе. При анализе уровня НСЕ в зависимости от наличия признаков формирования зоны ишемии по КТ-перфузии головного мозга различий между группами выявлено не было. Средний уровень НСЕ в группе без признаков формирования очага по данным КТ-перфузии Ме $9,5 \text{ au/ml}$ (ДИ 95% $6,846-15,665$), в группе с признаками формирования ишемии мозга Ме $8,5 \text{ au/ml}$ (ДИ 95% $5,098-18,759$), $p=0,874$. За время нахождения пациентов в стационаре им выполнялась нейровизуализация головного мозга

- КТ головного мозга или магнитно-резонансная томография (МРТ) при отсутствии противопоказаний. Очаг инсульта верифицирован у 53 пациентов из 69. Различий в уровне НСЕ на третьи сутки развития инсульта в зависимости от наличия очага не выявлено: уровень НСЕ на третьи сутки у пациентов, у которых не сформировался очаг по данным нейровизуализации, - Ме 6,7 au/ml (ДИ 95% 2,639-25,275), а в группе с доказанным очагом инфаркта мозга Ме НСЕ 7,6 au/ml (ДИ 95% 9,736-18,758), $p=0,321$. Средний объем очага инфаркта мозга составил Ме 2025,0 мл (ДИ 95% 13028,14-91884,0). Значимой корреляции уровня НСЕ на третьи сутки от объема очага выявлено не было, $R=-0,053$, $p=0,741$. Очаги инфарктов были разделены в зависимости от бассейна кровоснабжения головного мозга - бассейн правой и левой средней мозговой артерии (СМА), вертебро-базиллярный бассейн (ВББ). В зависимости от этого был проанализирован уровень НСЕ. Средний уровень НСЕ на третьи сутки инсульта при локализации очага в бассейне правой СМА составил Ме 6,95 au/ml (ДИ 95% 4,900-24,219), в бассейне левой СМА - Ме 17,6 au/ml (ДИ 95% 11,371-24,840), в вертебробазиллярном бассейне - Ме 6,30 au/ml (ДИ 95% 6,047-13,985). Получена достоверная разница уровня НСЕ в зависимости от локализации полушарного очага (бассейне правой или левой средней мозговой артерии), $p=0,036$ (рис.19). Разницы между расположением инфаркта в бассейне правой СМА и ВББ получено не было, $p=0,969$; между левой СМА и ВББ - получено достоверное различие, $p=0,025$. Однако различий объема очага инфаркта в зависимости от локализации выявлено не было, $p>0,1$.

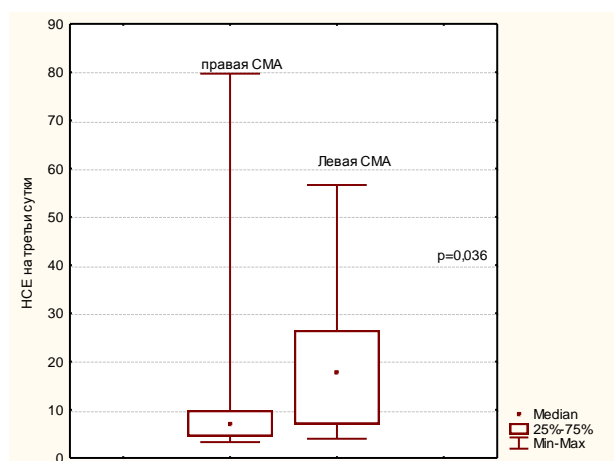


Рисунок 19. Зависимость уровня НСЕ на третьи сутки от локализации ишемического очага

Всем пациентам проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА). Стенозирующий атеросклероз БЦА (стеноз >30%) выявлен у 46 пациентов. В группе пациентов, которым тромболизис не проводился, зависимости уровня НСЕ от наличия стеноза не выявлено, $p=0,679$. В группе пациентов после тромболизиса получено достоверное различие уровня НСЕ в зависимости от наличия стеноза: $p=0,031$ (рис.20). Ме НСЕ у пациентов с нестенозирующим атеросклерозом БЦА в группе пациентов после тромболизиса 4,20 au/ml (ДИ 95% 3,608-4,858), со стенозом >30% - Ме 8,10 au/ml (ДИ 95% 5,970-22,988). В группе пациентов, которым тромболизис не проводился, по данным дуплексного сканирования БЦА тромбоз ипсилатерального сосуда выявлен у трех пациентов, Ме НСЕ 56,6 au/ml (ДИ 95% -38,709-135,376), $p=0,026$. В группе пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия, тромбоз ипсилатерального сосуда выявлен у четырех пациентов, $p=0,670$.

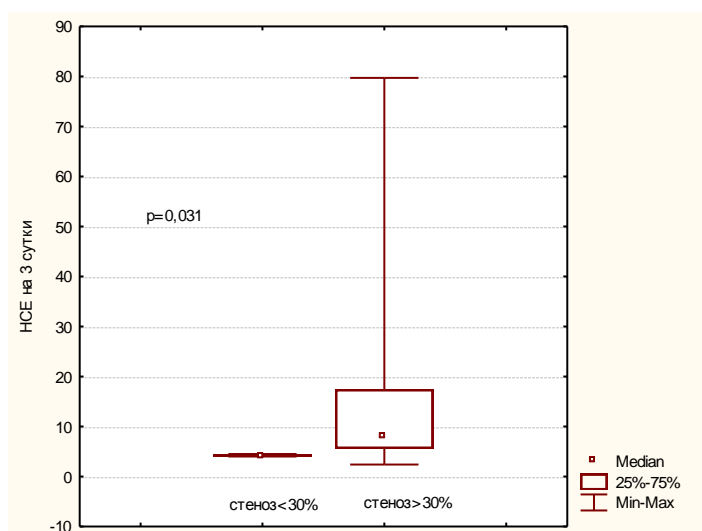


Рисунок 20. Зависимость уровня НСЕ на третьи сутки от наличия стенозирующего атеросклероза у пациентов после проведенной им ТЛТ

Проведен корреляционный анализ уровня НСЕ в зависимости от степени неврологического дефицита по шкале NIHSS на третьи сутки развития первого ишемического инсульта. В общей группе пациентов получена высокозначимая прямая зависимость уровня НСЕ от значения NIHSS: $R=0,292$, $p=0,025$ (рис.21). Однако в группе пациентов без тромболизиса такой зависимости не получено, $R=0,179$, $p=0,290$, в группе после тромболизиса выявлена зависимость $R=0,483$, $p=0,023$.

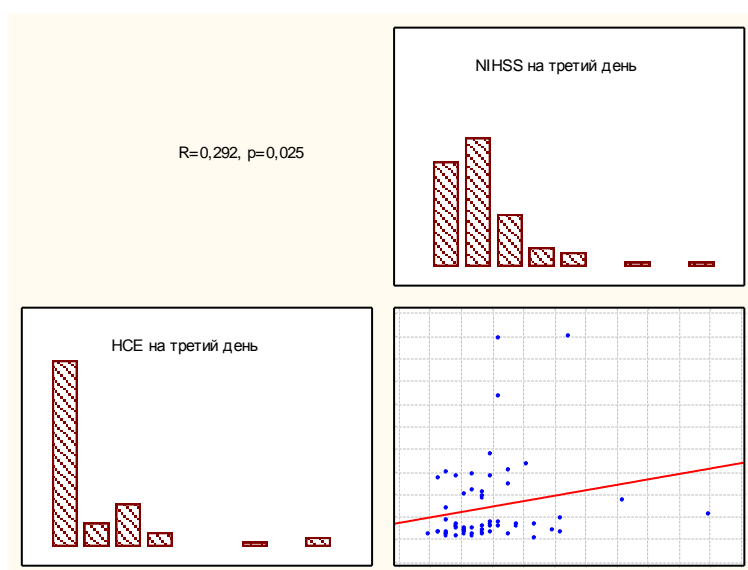


Рисунок 21. Зависимость уровня НСЕ от уровня неврологического дефицита по шкале NIHSS на третьи сутки развития ишемического инсульта

Общая группа пациентов была разделена в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS, и был проведен корреляционный анализ с уровнем НСЕ на третьи сутки. Достоверных различий уровня НСЕ в зависимости от степени тяжести дефицита (малый, умеренный, умеренно тяжелый, тяжелый) выявлено не было, однако отмечалась тенденция к различию уровня НСЕ в группах с малым и умеренно тяжелым дефицитом, не достигшая степени достоверности. Средний уровень НСЕ в группе пациентов с малым инсультом составил Me 6,3 au/ml (ДИ 95% 6,051-12,949), в группе пациентов с умеренно тяжелым дефицитом Me 48,55 au/ml (ДИ 95% -347,248-444,348), $p=0,060$.

Отдельно разделена и проанализирована по степени тяжести неврологического дефицита по NIHSS группа пациентов после тромболитической терапии. Выявлена достоверная разница уровня НСЕ на третьи сутки в группе пациентов с малым и умеренно тяжелым неврологическим дефицитом. Уровень НСЕ в группе с малым дефицитом составил Me 5,4 au/ml (ДИ 95% 4,160-8,540), в группе с умеренно тяжелым дефицитом Me 48,55 au/ml (ДИ 95% -347,248-444,348), $p=0,031$.

У пациентов, которым проведена тромболитическая терапия, на третьи сутки от начала симптомов инсульта уровень функциональной активности (шкала Бартел) значимо коррелировал с уровнем НСЕ: $R=-0,574$, $p=0,005$. В группе же пациентов, поступивших вне диапазона терапевтического окна для тромболитизиса, данная корреляция не выявлена, $R=-0,197$, $p=0,242$.

Проведен корреляционный анализ уровня НСЕ на третьи сутки инсульта с показателями психоэмоционального статуса пациентов на третьи сутки. В группе пациентов, которым тромболитическая терапия не проводилась, значимых корреляций выявлено не было ($p>0,1$). У пациентов, которым проведена тромболитическая терапия, на третьи сутки развития инсульта выявлена значимая прямая зависимость уровня НСЕ от копинг-стратегии "принятие ответственности": $R=0,541$, $p=0,037$.

Корреляционный анализ уровня НСЕ на третьи сутки проведен с данными двигательного и психоэмоционального статусов пациентов при выписке. В основной группе, которой не проводился тромболизис, значимых корреляций получено не было ($p > 0,1$). У пациентов после тромболизиса получены прямые высокозначимые корреляции между уровнем НСЕ и показателем личностной тревожности - $R=0,762$, $p=0,001$, и динамикой уровня личностной тревожности на протяжении острого периода первого ишемического инсульта (Δ личностная тревожность), $R=0,688$, $p=0,005$.

При выписке пациентов из стационара оценивался индекс мобильности Ривермид и уровень инвалидизации по шкале Рэнкина. В группе пациентов без тромболизиса значимых корреляций уровня НСЕ с данными показателями получено не было ($R=0,008$, $p=0,964$ и $R=0,078$, $p=0,645$ соответственно). В группе пациентов после проведения им тромболитической терапии получены высокозначимая обратная корреляция уровня НСЕ и показателя индекса мобильности $R=-0,502$, $p=0,017$ и прямая высокозначимая корреляция с уровнем инвалидизации $R=0,485$, $p=0,022$.

В нашем исследовании в группе ТЛТ у 5 пациентов заболевание закончилось летальным исходом, поэтому, в соответствии с правилами описания малых групп, мы приводим данные по каждому из этих пациентов.

Пациент Б, 62 лет, поступил в стационар через 1 час 10 минут от начала развития симптомов. При поступлении жалоб самостоятельно не предъявлял в связи с речевыми нарушениями, синдромом игнорирования левых конечностей. До проведения ТЛТ дефицит по NIHSS составлял 16 баллов, уровень НСЕ до введения тромболитика составил 7,6 au/ml. По данным КТ-перфузии головного мозга у пациента были выявлены признаки формирования зоны ишемии в бассейне правой СМА. По УЗИ БЦА – признаки гипертонической ангиопатии с формированием артериальных деформаций. Через сутки после системной тромболитической терапии на контрольной КТ головного мозга выявлены обширная зона ишемического инсульта в бассейне правой СМА, реактивный отек головного мозга с

дислокацией до 16 мм, а также по КТ-ангиографии – тромбоз правой внутренней сонной артерии. Выставлен диагноз: Стенозирующий атеросклероз БЦА (тромбоз правой ВСА). ЦВБ. Обширный ишемический атеротромботический инсульт в бассейне правой СМА от 24.04.2016. Состояние после системной тромболитической терапии от 24.04.2016. Моторная афазия. Выраженный синдром игнорирования. Левосторонний центральный гемипарез с грубыми двигательными нарушениями. Осложнения: Отек головного мозга. Дислокационный синдром. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени по АГ, риск 4, дестабилизация течения. ХСН IIА/II ФК. Пациент был проконсультирован нейрохирургом, было принято решение о проведении декомпрессивной трепанации черепа. На третьи сутки от начала развития заболевания пациент находился в блоке реанимации на искусственной вентиляции легких. Степень дефицита по NIHSS составила 32 балла. Нейропсихологическое исследование не проводилось. Уровень НСЕ составил 11,9 au/ml. Пациент скончался на 40 день от начала развития инсульта на фоне присоединения вторичных осложнений – гнойный обструктивный эндобронхит, синдрома полиорганной недостаточности.

Пациент К, 74 лет, поступил через 4 часа от начала заболевания. Жалоб не предъявлял в связи с сенсомоторной афазией. По шкале NIHSS дефицит составил 15 баллов. Уровень НСЕ 14,3 au/ml. При проведении КТ-перфузии головного мозга выявлены признаки формирования зоны ишемии в бассейне левой СМА. Через сутки после проведения ТЛТ по данным КТ головного мозга признаков ишемии мозга выявлено не было, признаки хронического нарушения мозгового кровообращения, смешанная заместительная гидроцефалия. Был поставлен диагноз: Основной: ЦВБ. Ишемический атеротромботический инсульт в бассейне левой СМА от 19.07.16. Состояние после системной тромболитической терапии от 19.07.16. Выраженный правосторонний центральный гемипарез. Сенсомоторная афазия. Дисфагия. Сопутствующий: Атеросклероз, сочетанное поражение.

Стенозирующий атеросклероз БЦА (ВСА слева 80%). Состояние после РЭД подключичной артерий слева 02.2014г. Синдром Лериша. Состояние после БАБШ 02.2014. Окклюзия ПБА справа. ХАН 2 Б справа. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. ХСН IIa/II ФК. Ангиосклероз сетчатки, катаракта обоих глаз. Хронический фарингит. На третьи сутки уровень неврологического дефицита был прежним – 15 баллов по NIHSS. Уровень НСЕ снизился до 10 au/ml. В дальнейшем у пациента на фоне дисфагии развилась аспирационная пневмония и дыхательная недостаточность, которые привели к летальному исходу.

Пациентка П, 69 лет, поступила через 2 часа 10 минут от начала заболевания. Жалобы при поступлении на слабость в правых конечностях, сложность подбора слов. По КТ головного мозга признаков ОНМК не выявлено. Неврологический дефицит составил 8 баллов. Уровень НСЕ до проведения тромболитической терапии 5,5 au/ml. Через сутки после проведения тромболитической терапии по КТ головного мозга были выявлены признаки ишемии и отека в проекции колена внутренней капсулы, таламуса слева. На третьи сутки развития инсульта у пациентки стал превалировать флюктуирующий гиперсомнический синдром, сохранялся правосторонний гемипарез. По шкале NIHSS дефицит составил 7 баллов, а уровень НСЕ возрос до 34,5 au/ml. Смерть пациентки наступила на 27-й день от начала заболевания на фоне прогрессирующих электролитных нарушений и полиорганной недостаточности, на патолого-анатомическое исследование была направлена с диагнозом: Основной: ЦВБ. Ишемический атеротромботический инсульт в бассейне артерии Першерона с поражением обоих таламусов от 29.08.2016. Состояние после системной тромболитической терапии от 29.08.2016. Таламический синдром с флюктуирующими гиперсомническим синдромом. Умеренный правосторонний центральный гемипарез. Выраженные когнитивные дизрегуляторные нарушения на фоне нейродинамических нарушений. Фоновое: Стенозирующий атеросклероз БЦА. Осложнения: Кома. Отек

головного мозга. Инсульт-ассоциированная пневмония. Синдром полиорганной недостаточности. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. НРС по типу постоянной формы фибрилляции предсердий. ХСН IIa/II ФК. Дегенеративные изменения клапанов сердца. МР-2 ст. ТР-2 ст. ЛГ 2 ст. Хронический фарингит. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Стеатогепатоз. Синдром цитолиза. Ангиосклероз сетчатки, катаракта обоих глаз. На вскрытии диагноз был подтвержден.

Пациент О, 68 лет, поступил в неврологическое отделение через 1 час 50 минут от начала заболевания. У пациента был отягощенный сосудистый анамнез – ампутация левого бедра по поводу окклюзии берцовых артерий. При поступлении предъявлял жалобы на слабость в левой руке, нечеткость речи. По шкале NIHSS 14 баллов, уровень НСЕ 18,1 au/ml до проведения тромболитической терапии. При проведении КТ головного мозга признаков ОНМК выявлено не было. Через сутки после тромболиза по данным КТ головного мозга выявлены признаки ишемии в бассейне правой СМА. Выставлен диагноз: Основной: ЦВБ. Ишемический атеротромботический инсульт (A1C1) в бассейне правой СМА от 11.09.2016. Дисфагия средней степени тяжести. Дисфония. Дизартрия умеренной степени выраженности. Выраженные когнитивные нарушения. Состояние после системной тромболитической терапии от 11.09.2016. Выраженный левосторонний центральный гемипарез. Сопутствующий: ИБС. Нарушение ритма сердца по типу постоянной формы фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. ХСН IIa/II ФК. Состояние после оперативного лечения по поводу прободной язвы желудка 1999 год. Спаечная болезнь брюшной полости. Ампутация левого бедра по поводу окклюзии берцовых артерий слева. На третьи сутки у пациента сохранялся неврологический дефицит, по NIHSS 14 баллов, уровень НСЕ составил 5,6 au/ml. Через неделю от развития инсульта у пациента на фоне прогрессирующего неврологического дефицита проведена повторная КТ головного мозга, на которой выявлены признаки геморрагического пропитывания вещества мозга, отек мозга. Смерть

пациента наступила на 10-е сутки заболевания; при проведении патолого-анатомического исследования обнаружены ишемический инфаркт с очагами геморрагического инфаркта, отек мозга с дислокацией стволовых структур в большое затылочное отверстие, а также тяжелая двусторонняя бронхопневмония.

Пациентка Б, 78 лет, поступила через 1,5 часа от начала развития симптомов. Уровень неврологического дефицита при поступлении составил 17 баллов. По данным КТ головного мозга данных за ОНМК выявлено не было. Через сутки после проведения ТЛТ по данным КТ головного мозга выявлены признаки зоны ишемии в бассейне правой СМА. В связи с речевыми нарушениями оценка нейропсихологического статуса не проводилась. Дефицит по шкале NIHSS составил 16 баллов, уровень HSE 79,7 au/ml. Состояние было тяжелым, развился обструктивный эндобронхит, пациентке с целью санации была установлена трахеостомическая трубка. На фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности пациентка скончалась на 27 сутки от начала заболевания. На патолого-анатомическое исследование была направлена с диагнозом: Основной: ЦВБ. Ишемический кардиоэмболический инсульт в бассейне правой СМА от 22.08.16г. Состояние после системной тромболитической терапии от 22.08.2016. Левосторонний центральный гемипарез с выраженными двигательными нарушениями. Сенсомоторная афазия. Выраженные сосудистые когнитивные нарушения. Дисфагия. Фоновое: ИБС. Нарушение ритма сердца по типу персистирующей формы фибрилляции предсердий. Передне-латеральный без Q инфаркт миокарда от 07.06.09. Осложнения: Отек головного мозга. Двухсторонний катаральный обструктивный эндобронхит 1ст. Синдром полиорганной недостаточности. Инсульт-ассоциированная пневмония. Трахеостомия по Бьерку от 02.09.2016г. Сопутствующий: Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Сахарный диабет 2 типа, средней степени тяжести, субкомпенсация. ХСН IIa/II ФК. Стенозирующий атеросклероз БЦА (ВСА

справа 35-40%, ВСА слева 40-45%). Хронический пиелонефрит, умеренное обострение. Диагноз при анатомировании был подтвержден.

Таким образом, ни у одного из погибших пациентов не отмечено геморрагической трансформации очага в сроке 24-36 часов после введения тромболитика. Летальные исходы у пациентов были связаны не с осложнениями системной тромболитической терапии, проведенной в срок «терапевтического окна», а с изначальной тяжестью заболевания, обширностью ишемических очагов и соматической отягощенностью.

3.8. Клинические особенности заболевания и показатель нейрон-специфической энлазы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболитизиса.

Проведено открытое проспективное исследование 23 пациентов (11 женщин, 12 мужчин) с первым в жизни ишемическим инсультом в возрасте от 46 до 79 лет, которым проводилась системная тромболитическая терапия. Эта группа пациентов была проанализирована отдельно. Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 9,88$ лет ($M \pm StD$). Критериями включения пациентов в исследование являлись: первый в жизни ишемический инсульт, проведение системной тромболитической терапии в соответствии с протоколом. Критериями исключения явились противопоказания, включенные в протокол противопоказаний для проведения системной тромболитической терапии. При поступлении всем пациентам проводились дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, компьютерная томография головного мозга, 17 пациентам проведена перфузионная компьютерная томография. До введения тромболитического препарата (Актилизе) у пациентов исследовался уровень нейрон-специфической энлазы. Через сутки после системной тромболитической терапии всем пациентам с целью контроля повторно проводилась компьютерная

томография головного мозга. Повторное исследование крови на НСЕ проводилось на третьи сутки от начала развития инсульта.

Из 23 пациентов, которым проводилась системная тромболитическая терапия, на третьи сутки уменьшение неврологического дефицита по шкале NIHSS отмечалось у 17 пациентов (снижение на 1-5 баллов, Me Δ NIHSS 2 балла (ДИ 95% 1,899-3,395), у 5 пациентов заболевание привело к летальному исходу (обширный очаг, тяжелый неврологический дефицит, вторичные осложнения) (рис.22).

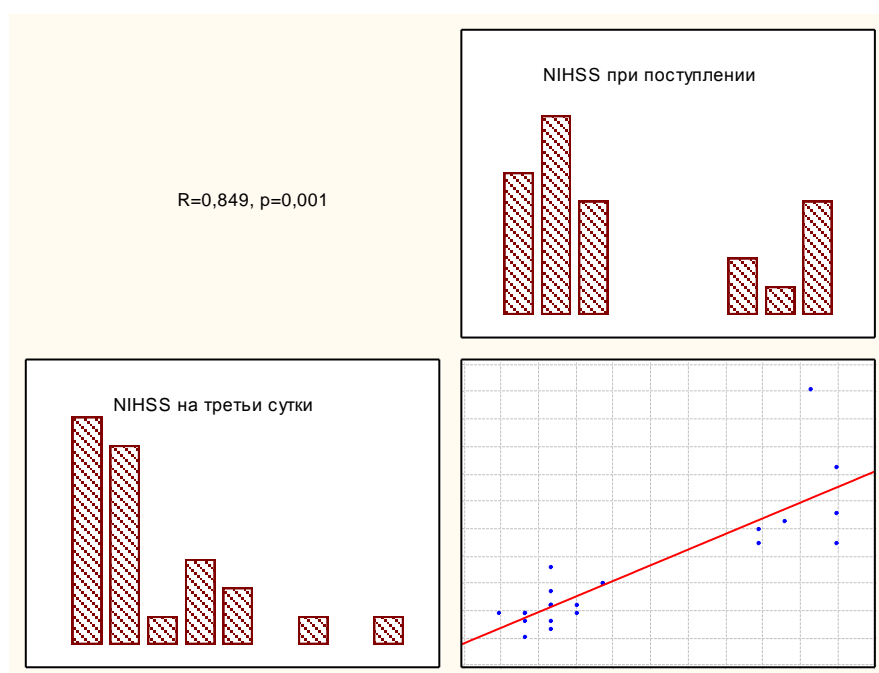


Рисунок 22. Динамика уровня неврологического дефицита по NIHSS у пациентов с первым ишемическим инсультом после системного тромболизиса

При поступлении уровень систолического артериального давления у пациентов составлял Me 160 мм.рт.ст. (ДИ 95% 153,80-173,02). При поступлении 17 пациентам была выполнена перфузионная компьютерная томография головного мозга, при этом у 7 человек были выявлены признаки формирования зоны ишемического инсульта (изменение перфузионных показателей). При выполнении контрольной компьютерной томографии головного мозга на вторые сутки после проведения тромболитической

терапии сформировавшийся очаг был выявлен у 13 пациентов из 23 пациентов. Размеры очагов значительно варьировали, и в среднем объем очага составил Me 24,99 мл (ДИ 95% -7,12-285,02).

В клинике инсульта при поступлении преобладали двигательные нарушения. По шкале NIHSS степень неврологического дефицита при поступлении варьировала от 4 до 17 баллов (Me 6,0 баллов; ДИ 95% 6,92-11,0). На третьи сутки развития инсульта степень неврологического дефицита варьировала от 0 до 32 баллов, в среднем составив Me 4,0 (ДИ 95% 4,71-11,38) (рис.23).

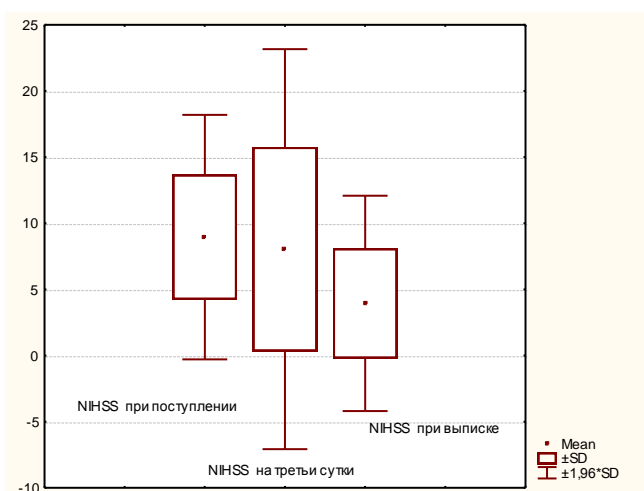


Рисунок 23. Средние значения уровня дефицита по NIHSS

При поступлении всем пациентам был произведен забор крови на HCE, и в среднем уровень HCE составил Me 8,40 au/ml (ДИ 95% 7,87-13,34). На третьи сутки уровень HCE составил Me 7,60 au/ml (ДИ 95% 5,66-20,50), $p=0,870$.

По шкале Бартел уровень активности на третьи сутки развития инсульта варьировал от 0 до 100 баллов, в среднем составив 20,0 баллов (ДИ 95% 21,53-58,47). При этом полностью зависимы от окружающих лиц были 12 пациентов, независимы 3 человека, 6 пациентов были умеренно зависимы от окружающих их лиц (61-90 балл по шкале Бартел).

На третьи сутки развития ишемического инсульта у 16 пациентов (9 женщин, 7 мужчин), которые были доступны продуктивному контакту,

исследовались нейропсихологические показатели, такие, как уровень когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA, уровни депрессии по шкале Бека, тревожности по шкале Спилбергера, качество жизни по шкале SF-36, копинг-стратегии по опроснику Лазаруса.

На третьи сутки развития инсульта по шкале MMSE не имели когнитивных нарушений 5 человек, недементные (25-27 баллов по шкале MMSE) когнитивные нарушения имелись у 4 пациентов, признаки деменции легкой степени выраженности были 4 пациентов, деменции умеренной степени выраженности - у 3 пациентов (рис.24). В среднем уровень когнитивных функций по шкале MMSE варьировал от 15 до 30 баллов, Me 24,5 балла (ДИ 95% 21,40-26,35). По шкале MoCA показатель составил от 11 до 28 баллов, Me 21,5 балл (ДИ 95% 17,65-23,10), когнитивные нарушения выявлены у 14 пациентов из 16.

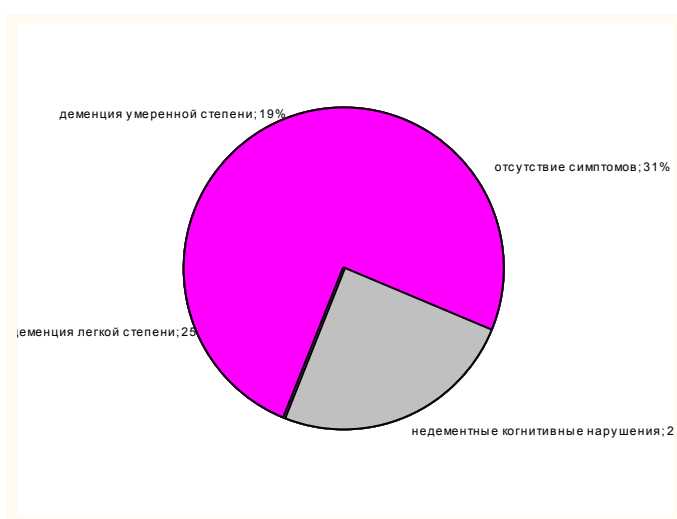


Рисунок 24. Распределение уровня когнитивных нарушений по шкале MMSE у пациентов после ТЛТ на третьи сутки

Уровень депрессии варьировал от 0 до 29 баллов, Me 12 баллов (ДИ 95% 8,08-17,42), что соответствует признакам легкой депрессии. Без признаков депрессии было 6 пациентов, с признаками выраженной депрессии 4 пациента. Реактивная тревожность находилась в интервале 33-77 баллов, Me 42 балла (ДИ 95% 40,72-55,65), при этом 7 пациентов было с высокой тревожностью, личностная 40-65 баллов, Me 47,5 баллов (ДИ 95% 44,88-

53,37). "Физический компонент здоровья" по шкале SF-36 составил 22,11-57,81 балла, Me 42,0 балла (ДИ 95% 35,41-46,38), "психологический компонент здоровья" - 21,58-58,69, Me 38,14 (ДИ 95% 33,85-46,11).

К концу госпитализации увеличился уровень функциональной активности по шкале Бартел в среднем до 90,0 баллов (ДИ 95% 48,28-88,39). Возрос показатель когнитивных функций как по шкале MMSE, так и по шкале MoCA: Me 25,5 баллов (ДИ 95% 23,32-27,18) и Me 23 балла (ДИ 95% 19,13-24,87) соответственно. К моменту выписки из стационара пациентов с первым ишемическим инсультом после системной тромболитической терапии показатель депрессии по шкале Бека возрос, Me 15 баллов (ДИ 95% 10,60-23,27), что соответствует верхней границе "легкой депрессии".

Уровень реактивной тревожности по шкале тревожности Спилбергера увеличился к концу лечения, стал соответствовать признакам высокой тревожности, Me 46,5 баллов (ДИ 95% 41,40-53,48). Уровень личностной тревожности как и на третьи сутки, остался в пределах высокой, однако, в среднем возрос: Me 48 баллов (ДИ 95% 43,49-52,13).

В группе пациентов после проведения им тромболитической терапии средний уровень показателя "физический компонент здоровья" на третьи сутки был выше, чем в группе без ТЛТ (Me 42,008 баллов (ДИ 95% 35,413-46,382)), $p=0,641$, однако, показатель "психологического компонента здоровья" был ниже Me 38,135 баллов (ДИ 95% 33,847-46,110, $p=0,274$). К концу выписки снизился показатель РН Me 35,510 балл (ДИ 95% 31,648-42,902), $p=0,151$, показатель МН остался в среднем на том же уровне: Me 38,141 балл (ДИ 95% 30,484-44,472), $p=0,007$.

Достоверных различий показателей качества жизни как на третьи сутки развития инсульта в группах пациентов с тромболитической терапией и без таковой ($p=0,641$ по показателю РН и $p=0,274$ по показателю МН), так и при выписке ($p=0,520$ по показателю РН и $p=0,596$ по показателю МН) выявлено не было.

Проведен анализ показателей психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом в зависимости от образования. Получена достоверная разница между показателем по шкале MMSE в группе пациентов с высшим образованием и средним: $p=0,038$, Me в группе с высшим образованием составило 27,5 баллов (ДИ 95% 21,031-32,469), в группе со средним образованием Me 20,0 баллов (17,258-24,456) (рис.25).

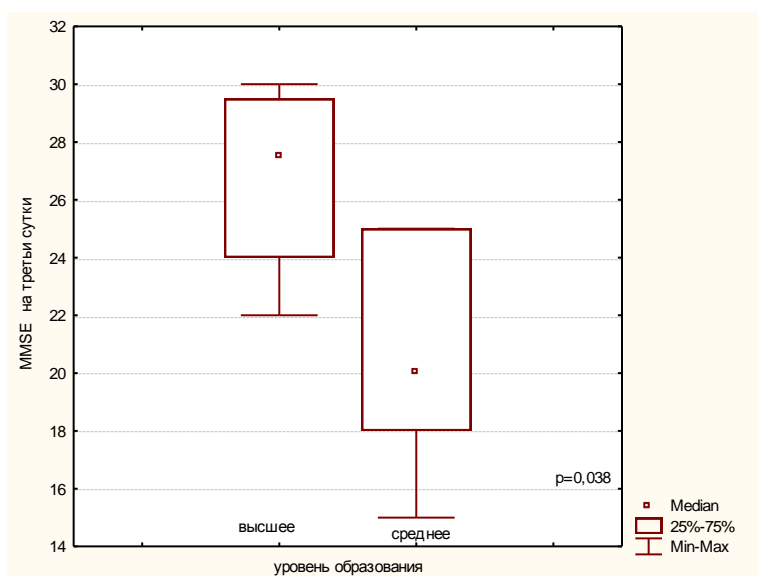


Рисунок 25. Различия уровня когнитивных функций по шкале MMSE у пациентов после тромболитической терапии на третьи сутки в зависимости от уровня образования

При выписке достоверной разницы по шкале MMSE получено не было: $p=0,108$. По шкале MoCA получена достоверная разница между группами с высшим Me 24,5 балла (ДИ 95% 20,553-30,447) и средним Me 17 баллов (ДИ 95% 13,501-23,347) образованием, $p=0,047$.

При анализе психоэмоциональных показателей в зависимости от пола выявлено различие по копинг-стратегии "самоконтроль" при поступлении: Me в группе мужчин составило 12,0 (ДИ 95% 10,103-14,469), в группе женщин Me 8,0 (ДИ 95% 5,933-10,734), $p=0,017$. Женщины имели более высокий показатель копинг-стратегии "планирование решения проблемы" Me 13,0 (ДИ 95% 9,076-16,0670, у мужчин данный показатель был равен Me

8,0 (ДИ 95% 5,412-9,699), $p=0,017$. При выписке пациентов из стационара достоверных различий в зависимости от пола выявлено не было ($p>0,1$).

В группе пациентов, употребляющих алкогольные напитки, такие копинг-стратегии как "самоконтроль" и "планирование решения проблемы" на третьи сутки развития ишемического инсульта оказались более высокими по сравнению с группой пациентов, не употребляющих алкоголь: $p=0,045$ и $p=0,005$. В группе непьющих Me копинга "самоконтроль" составило 9,0 (ДИ 95% 7,159-11,008), "планирование решения проблемы" Me 8,5 (ДИ 95% 6,277-9,890), в группе употребляющих алкоголь Me 12,5 (ДИ 95% 8,316-17,684) и Me 15,5 (ДИ 95% 10,180-19,320) соответственно.

На третьи сутки развития ишемического инсульта пациенты, имеющие сахарный диабет (8 человек), имели более низкий уровень как реактивной, так и личностной тревожности ($p=0,005$ и $p=0,007$ соответственно) и соответствовали уровню умеренной тревожности: Me реактивной тревожности 38 баллов (ДИ 95% 33,627-43,230), личностной Me 42 балла (ДИ 95% 40,614-46,815). В группе пациентов без сахарного диабета тревожность была на уровне высокой, Me реактивной тревожности 56 баллов (ДИ 95% 44,915-66,640), Me личностной тревожности 50 баллов (ДИ 95% 47,124-59,542). К концу выписки данные различия наблюдались только по показателю реактивной тревожности ($p=0,039$). Различий по когнитивному статусу и уровню депрессии в данных группах пациентов выявлено не было ($p>0,1$).

По результатам тестирования по шкале MMSE все пациенты были разделены на группы без когнитивных нарушений и с признаками деменции разной степени выраженности, и проанализированы эмоциональный статус в зависимости от степени когнитивного дефицита. При поступлении выявлено достоверное различие уровня депрессии по шкале Бека в группе пациентов без когнитивных нарушений и группе пациентов с деменцией умеренной степени выраженности (11-19 баллов по шкале MMSE), $p=0,025$: пациенты без когнитивных нарушений не имели признаков депрессии Me 2 балла (ДИ

95% -2,408-12,008), пациенты с деменцией умеренной степени выраженности имели признаки "умеренной депрессии" Me 18 баллов (ДИ 95% 13,032-22,968). При выписке данная зависимость сохранялась ($p=0,025$).

Получена прямая зависимость уровня НСЕ при поступлении до проведения тромболитической терапии от уровня систолического артериального давления ($R=0,556$, $p=0,011$). Зависимости уровня НСЕ до проведения ТЛТ от дефицита по шкале NIHSS как при поступлении, так и на третьей сутки выявлено не было: $R=0,067$, $p=0,774$ и $R=0,223$, $p=0,331$ соответственно. Однако имелась разница в уровне НСЕ на третьей сутки в группах пациентов с разной степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS: между группой с малым дефицитом (1-4 балла по шкале NIHSS) Me 5,400 au/ml (ДИ 95% 4,160-8,540) и тяжелым (16-20 баллов) Me 48,550 au/ml (ДИ 95% -347,248-444,348), $p=0,032$ (рис.26).

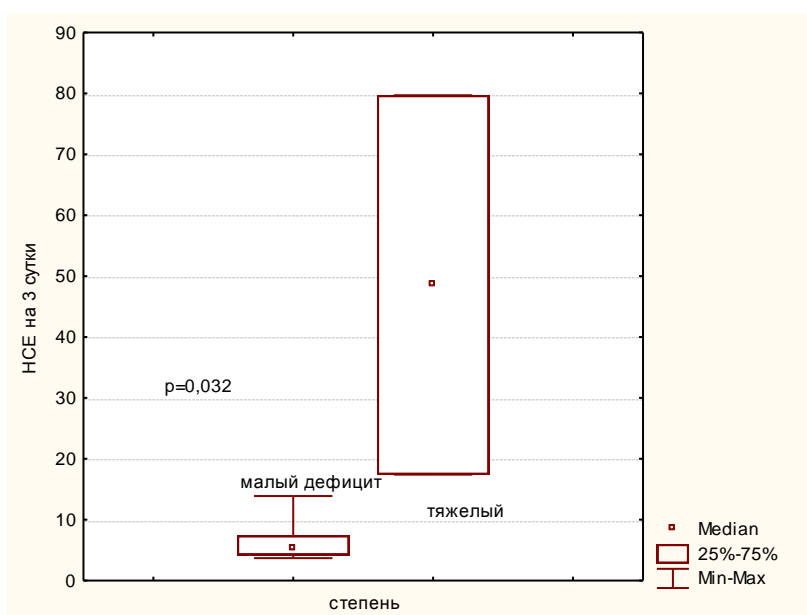


Рисунок 26. Различия уровня НСЕ у пациентов в зависимости от степени тяжести неврологического дефицита по NIHSS на третьей сутки инсульта после системной тромболитической терапии

Получены достоверные корреляции уровня НСЕ до проведения ТЛТ с эмоциональным статусом пациентов при выписке из стационара: прямая корреляция с уровнем личностной тревожности $R=0,560$, $p=0,030$; обратные

корреляции с качеством жизни, как по шкале "физического компонента здоровья" $R=-0,550$, $p=0,034$, так и с "психологическим компонентом здоровья" $R=-0,589$, $p=0,021$ (рис.27).

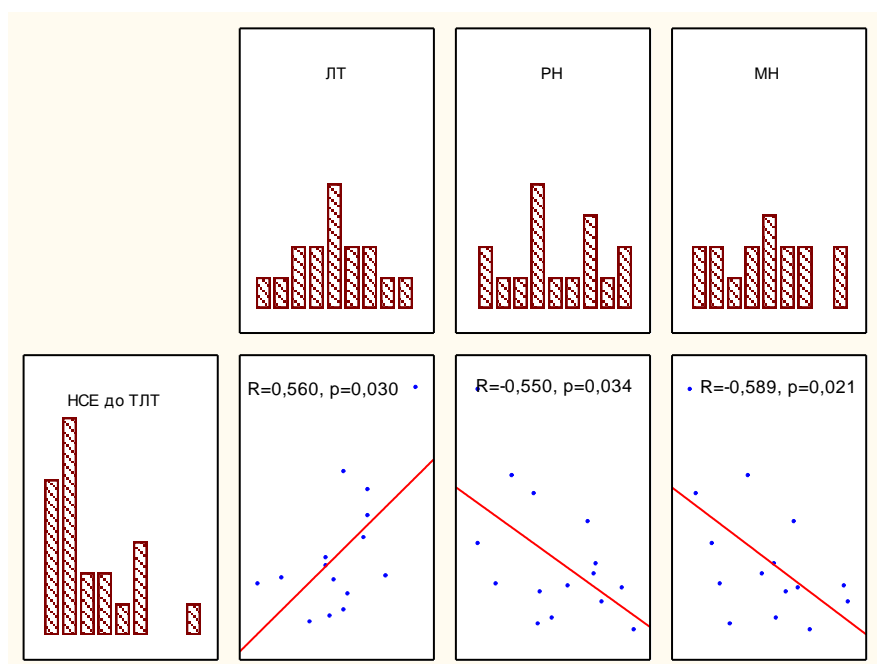


Рисунок 27. Корреляции уровня НСЕ до проведения ТЛТ с показателями качества жизни и личностной тревожности пациентов при выписке из стационара

При анализе уровня НСЕ и показателей двигательного и психоэмоционального статуса пациентов на третьи сутки развития первого ишемического инсульта выявлены следующие зависимости. Достоверная прямая корреляция между уровнем НСЕ и NIHSS: $R=0,483$, $p=0,023$ (рис.28) и обратная с показателем по шкале Бартел: $R=-0,574$, $p=0,005$ (рис.29). Получена высокозначимая корреляция уровня НСЕ на третьи сутки с показателем личностной тревожности при выписке пациентов из стационара: $R=0,762$, $p=0,001$.

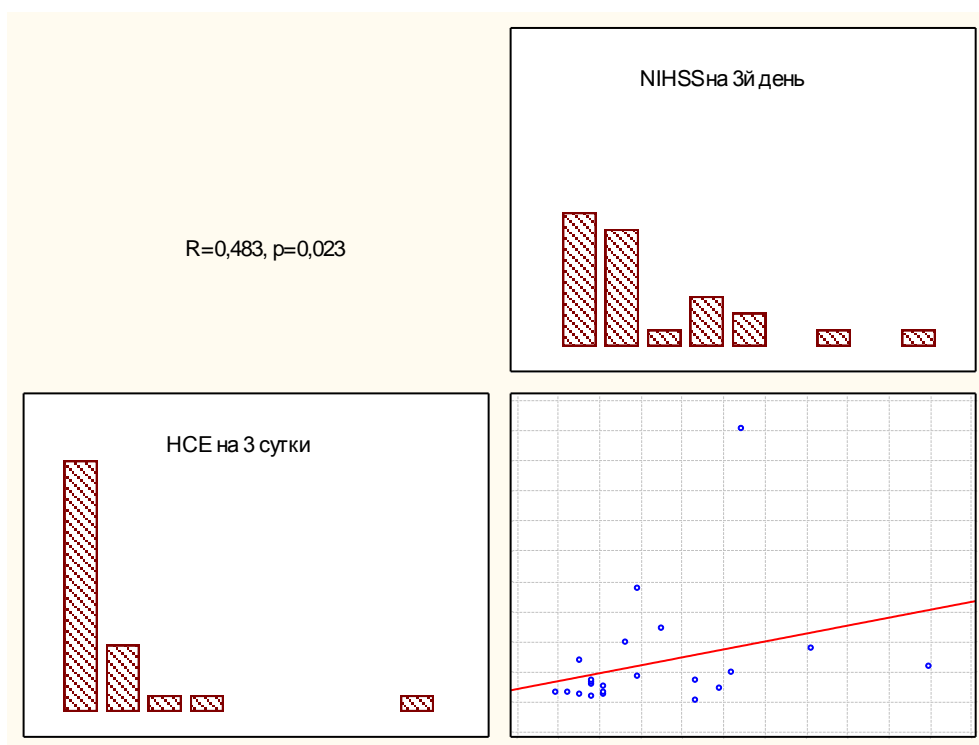


Рисунок 28. Корреляции уровня HCE и NIHSS на третьи сутки после системной тромболитической терапии

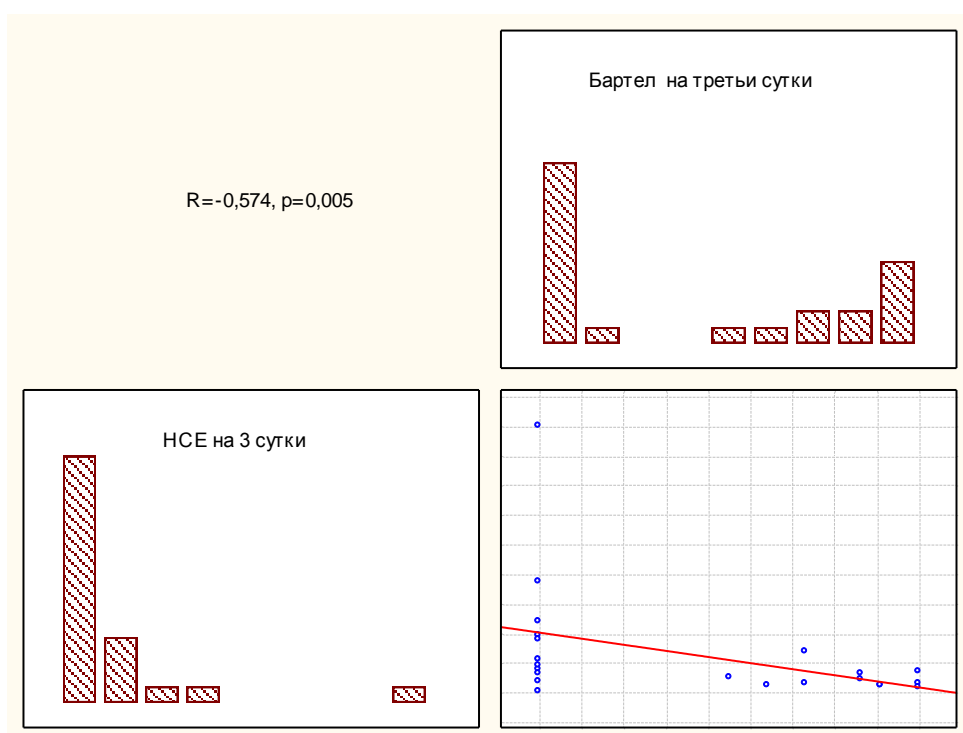


Рисунок 29. Корреляции показателя уровня активности по шкале Бартел и уровня HCE на третьи сутки после системной тромболитической терапии

При анализе уровня НСЕ на третьи сутки с показателями Ривермид и Рэнкин выявлены корреляции: обратная с показателем Ривермид $R=-0,502$, $p=0,017$ и прямая с показателем по шкале Рэнкина $R=0,485$, $p=0,022$ (рис.30).

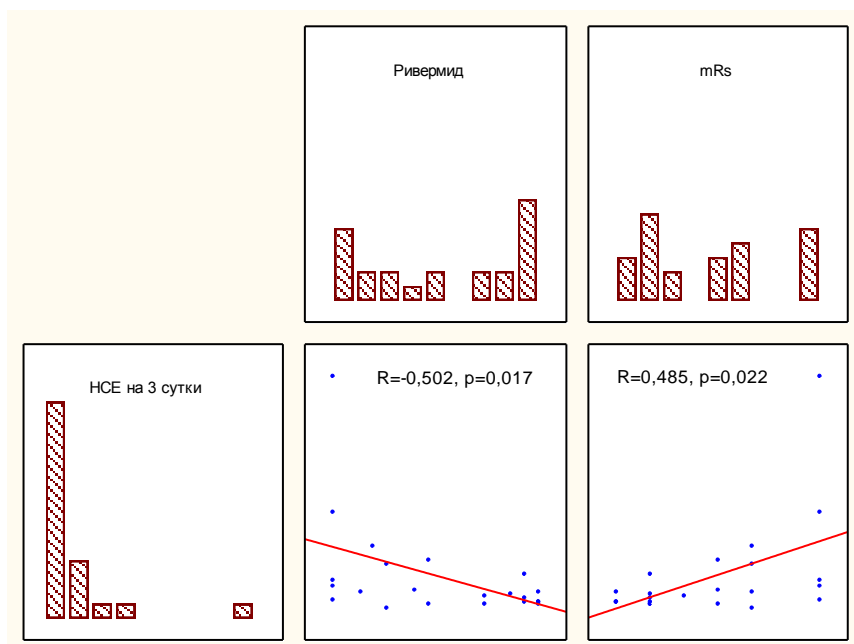


Рисунок 30. Корреляции индекса Ривермид и уровня инвалидизации при выписке с уровнем НСЕ на третьи сутки

При сравнении групп пациентов после тромболитической терапии и без таковой различий показателя НСЕ получено не было ($p=0,573$), как не было и значимых различий в группах пациентов по показателю NIHSS ($p=0,484$), но пациенты, которым была проведена ТЛТ, по шкале NIHSS до проведения ТЛТ в среднем имели больший дефицит (6 баллов у пациентов после ТЛТ и 5 баллов без ТЛТ).

Получены достоверные различия в группах пациентов с ТЛТ и без нее по показателям когнитивного статуса как по шкале MMSE ($p=0,041$), так и по шкале MoCA ($p=0,030$) на третьи сутки развития инсульта. Me MMSE группы без тромболизиса 27,5 баллов (ДИ 95% 25,684-27,664), Me MoCA 24 балла (ДИ 95% 22,215-24,394); в группе пациентов с тромболизисом получены следующие результаты: Me MMSE 24,5 балла (ДИ 95% 21,399-26,351), Me MoCA 21,5 балл (ДИ 95% 17,652-23,098). Также получена разница по уровню

активности по шкале Бартел ($p=0,002$) на третьи сутки развития инсульта, при выписке данных различий выявлено не было. Ме по шкале Бартел группы без тромболизиса 87,5 баллов (ДИ 95% 61,282-80,458), группы пациентов после тромболизиса 20 баллов (ДИ 95% 21,526-58,474).

У пациентов, которым проведена тромболитическая терапия, по сравнению с пациентами без тромболизиса, разница (Δ) таких показателей, как уровень функциональной активности по шкале Бартел, уровень когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA на третий день инсульта и при выписке оказались выше, что могло бы свидетельствовать о позитивном эффекте тромболизиса, однако эти результаты оказались не достоверными, $p>0,05$. Δ Ме по шкале Бартел у пациентов с проведенными тромболизисом 12,5 баллов (ДИ 95% 5,155-29,290), без тромболизиса - 10 баллов (ДИ 95% 9,776-22,181); Δ Ме шкалы MMSE в группе с тромболизисом 1,5 балла (ДИ 95% 0,366-2,384), без - 0 баллов (-0,026-1,360), по шкале MoCA соответственно 1,5 балла (ДИ 95% -0,674-2,576) и 1 балл (ДИ 95% 0,679-2,104). Динамика уровня депрессии и реактивной тревожности в среднем выше в группе пациентов с тромболизисом: Δ ME уровня депрессии 4,5 балла (ДИ 95% -0,591-8,966), без - Δ Ме -1,5 балла (ДИ 95% -3,255-1,603), Δ Ме реактивной тревожности -0,5 балла (ДИ 95% -7,143-5,643) и -2 балла (-5,460-2,243) соответственно.

Среди выписавшихся пациентов из стационара различия в группах пациентов после проведения тромболитической терапии и без таковой по шкалам Ривермид и Рэнкин выявлено не было ($p=0,147$ и $p=0,130$ соответственно). Среднее значение по шкале Ривермид в группе после тромболизиса 11,5 баллов (ДИ 95% 7,754-12,468), без тромболизиса Ме 14 баллов (ДИ 95% 11,081-13,136), по шкале Рэнкина в группе после тромболитической терапии 1,5 балла (ДИ 95% 1,211-2,678), без - 1,0 (ДИ 95% 0,983-1,669).

Выявлена достоверная разница уровня НСЕ при поступлении и на третьи сутки в группе пациентов со стенозирующим атеросклерозом БЦА:

пациенты, имеющие стеноз БЦА >30% имели более высокий уровень НСЕ, $p=0,031$. Ме НСЕ при поступлении в группе пациентов со стенозом 8,5 au/ml (ДИ 95% 8,373-14,122), на третьи сутки развития инсульта 8,1 au/ml (ДИ 95% 5,970-22,988). В группе пациентов без стеноза Ме НСЕ при поступлении 4,55 au/ml (ДИ 95% -3,709-12,809), на третьи сутки 4,2 au/ml (ДИ 95% 3,608-4,858).

3.9. Динамика уровня двигательного и психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом, которым проводилась системная тромболитическая терапия

Среднее значение (Ме) динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS (Δ NIHSS) у пациентов с первым ишемическим инсультом, которым проводилась системная тромболитическая терапия, составило 1 балл (ДИ 95% 1,029-2,638), при сравнении с группой без тромболитической терапии выявлена достоверная разница, $p=0,021$; динамика уровня повседневной активности по шкале Бартел (Ме Δ Бартел) 12,5 баллов (ДИ 95% 5,155-29,290), $p=0,652$.

Динамика психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом после тромболитической терапии была более выраженной, чем в группе пациентов без тромболитической терапии, однако, различия оказались не достоверными. Ме Δ MMSE составила 1,5 балла (ДИ 95% 0,366-2,384; $p=0,132$), Ме Δ MoCA 1,5 балла (ДИ 95% -0,674-2,576; $p=0,708$), Ме Δ уровня депрессии по шкале Бека 4,5 балла (ДИ 95% -0,591-8,966; $p=0,055$), Ме Δ уровня личностной тревожности 0,5 балла (ДИ 95% -5,891-3,266; $p=0,834$), что означает увеличение уровня депрессии и личностной тревожности в группе в среднем, Ме Δ уровня реактивной тревожности составило -0,5 балла (ДИ 95% -7,143-5,643), $p=0,815$, таким образом, сделать вывод о снижении уровня личностной тревожности на протяжении острого периода первого ишемического инсульта у пациентов после проведенного им тромболитической терапии не представляется возможным.

Таблица 13. Зависимость динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS у пациентов с первым ишемическим инсультом после проведенной тромболитической терапии на протяжении острого периода от показателей двигательного и психоэмоционального статуса.

Динамика двигательного дефицита (Δ NIHSS)	Показатель двигательного и психоэмоционального статуса	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Δ NIHSS	NIHSS при поступлении	0,556	0,017
	NIHSS на 3 сутки	0,663	0,003
	Бартел на 3 сутки	-0,478	0,044
	Реактивная тревожность при выписке	0,174	0,520
	Δ уровня реактивной тревожности	0,331	0,210
	Личностная тревожность при выписке	0,379	0,148
	Δ уровня личностной тревожности	0,514	0,041
	Копинг самоконтроль	-0,535	0,033
	Копинг планирование решения проблемы	-0,525	0,037
	Ривермид	-0,465	0,052
	mRs	0,397	0,103

Таблица 14. Зависимость динамики повседневной активности по шкале Бартел у пациентов с первым ишемическим инсультом на протяжении острого периода от показателей двигательного и психоэмоционального статуса.

Динамика повседневной активности (Δ Бартел)	Показатель двигательного и психоэмоционального статуса	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Δ Бартел	Ривермид	0,009	0,970
	mRs	0,015	0,954

3.10. Корреляции исходов инсульта к концу острого периода с клиническими параметрами заболевания у пациентов, которым проводился системный тромболизис

Проведен корреляционный анализ показателей психоэмоционального статуса на третьи сутки развития инсульта пациентов, которым проводилась системная тромболитическая терапия, с показателем мобильности по шкале Ривермид при выписке. Получены следующие достоверные корреляции: по

шкале MMSE $R=0,525, p=0,037$, по шкале MoCA $R=0,594, p=0,015$, по шкале качества жизни (физический компонент) $R=0,571, p=0,021$.

При корреляционном анализе показателей психоэмоционального статуса с уровнем инвалидизации по шкале Рэнкина при выписке выявлены следующие значимые результаты: корреляция уровня когнитивного статуса по шкале MoCA $R=-0,507, p=0,045$ и уровня физического компонента шкалы качества жизни SF-36 $R=-0,670, p=0,005$.

При выписке пациентов из стационара с уровнем мобильности Ривермид значимо коррелировали следующие показатели психоэмоционального статуса пациентов: шкала MMSE $R=0,567, p=0,022$, показатель депрессии по шкале Бека $R=-0,560, p=0,024$, показатель качества жизни (физический компонент $R=0,700, p=0,003$, психологический компонент $R=0,782, p=0,001$), а также показатель копинг-стратегии «планирование решения проблемы» $R=0,611, p=0,012$.

При проведении корреляционного анализа с уровнем инвалидизации по шкале Рэнкин получены следующие значимые результаты: корреляции уровня депрессии по шкале Бека $R=0,597, p=0,015$, физического компонента качества жизни $R=-0,653, p=0,006$ (рис. 31), психологического компонента - $R=-0,746, p=0,001$, копинг-стратегии «планирование решения проблем» $R=-0,567, p=0,022$.

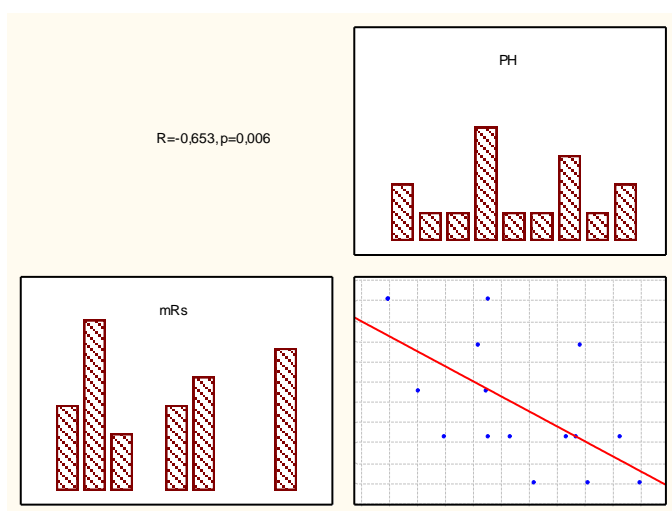


Рисунок 31. Корреляции уровня качества жизни и уровня инвалидизации при выписке пациентов из стационара

3.11. Сравнительный анализ показателей пациентов с первым ишемическим инсультом с аналогичными показателями группы контроля

В группу контроля вошли 23 практически здоровых человека, не имеющих сосудистых заболеваний головного мозга: 10 мужчин, 13 женщин. Возраст от 48 до 79 лет, Ме $63 \pm 8,985$ года ($M \pm StD$). Достоверной разницы по возрасту в группах контроля и основной выявлено не было ($p=0,462$) (рис.32), различий возраста между группой контроля и группой пациентов с тромболизисом также выявлено не было ($p=0,644$). Все опрошенные из группы контроля подписали согласие на участие в исследовании. 14 из 23 человек сдали кровь на НСЕ.

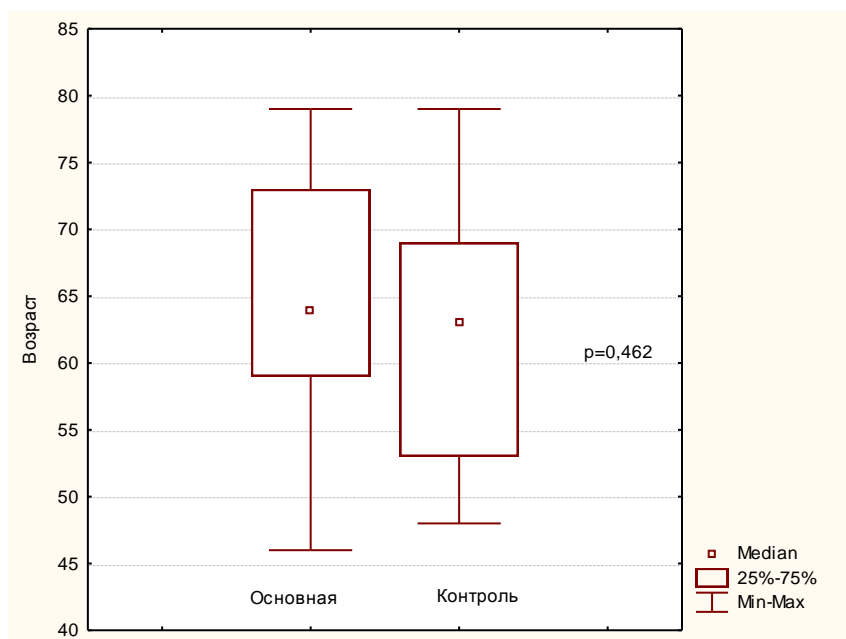


Рисунок 32. Возраст пациентов и группы контроля

Средний уровень нейрон-специфической энolahзы в группе контроля составил Ме НСЕ 7,750 au/ml (ДИ 95% 6,245-9,640). При сравнении уровня НСЕ в группе контроля с уровнем НСЕ основной группы на третьи сутки разницы выявлено не было, $p=0,833$, при поступлении также выявлено не было, $p=0,225$. Разницы уровня НСЕ в группе контроля с уровнем НСЕ пациентов, которым проведена системная тромболитическая терапия, выявлено не было: $p=0,961$.

Уровень когнитивного дефицита оценивался по шкалам MMSE и MoCA. Средние показатели группы контроля соответствовали нормальному уровню когнитивных функций: Me MMSE 29 баллов (ДИ 95% 28,377-29,449), Me MoCA 28 баллов (ДИ 95% 25,708-27,684).

Уровень депрессии определялся по шкале депрессии Бека, в среднем в группе контроля наблюдалась депрессия легкой степени выраженности, ME уровня депрессии по шкале Бека 10 баллов (ДИ 95% 7,567-12,780).

Уровень реактивной тревожности находился в рамках умеренной тревожности, Me 39 баллов (ДИ 95% 32,883-41,900), личностной же в пределах высокой тревожности, Me уровня личностной тревожности 51 балл (ДИ 95% 46,965-52,774).

Средние показатели качества жизни в группе контроля составили: Me SF-36 PH 43,836 (ДИ 95% 41,536-49,285), Me SF-36 MH 43,764 (ДИ 95% 40,599-48,838).

Средние показатели копинг-стратегий находились преимущественно на уровне среднего (7-12 баллов), что соответствует пограничному состоянию адаптационного показателя: Me "конфронтационный копинг" 9 баллов (ДИ 95% 7,678-10,323), Me "дистанцирование" 11 баллов (ДИ 95% 10,147-13,071), Me "поиск социальной поддержки" 11 баллов (ДИ 95% 9,951-13,267), Me "принятие ответственности" 8 баллов (ДИ 95% 7,135-9,300), Me "планирование решения проблемы" 12 баллов (ДИ 95% 10,949-14,442), Me "положительная переоценка" 11 баллов (ДИ 95% 10,612-14,779), за исключением копинг-стратегий "самоконтроль" и "бегство-избегание", средний уровень которых соответствует высокому напряжению копинга: Me "самоконтроль" 15 баллов (ДИ 95% 12,662-16,207), Me "бегство-избегание" 13 баллов (ДИ 95% 10,779-15,482)

Проведен сравнительный анализ психоэмоционального статуса группы контроля и пациентов с первым ишемическим инсультом на третьи сутки. Получены следующие результаты. Средний уровень когнитивного статуса пациентов на третьи сутки развития первого ишемического инсульта

был достоверно ниже, чем группы контроля, как по шкале MMSE (рис.33), так и по шкале MoCA ($p=0,001$).

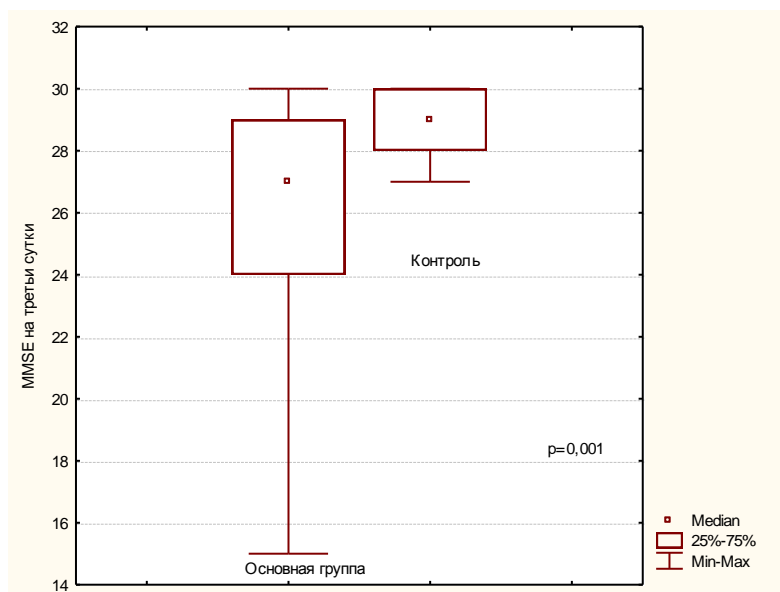


Рисунок 33. Различия показателей когнитивного статуса по шкале MMSE у пациентов с инсультом на третьи сутки и лиц контрольной группы

Реактивная тревожность пациентов на третьи сутки была достоверно выше, чем в группе контроля, $p=0,015$ (рис.34), а различия показателя личностной тревожности между группой контроля и пациентами отсутствовали, $p=0,126$. Разницы в уровне депрессии по шкале Бека выявлено не было, $p=0,263$; средний уровень как в группе контроля, так и в группе пациентов соответствовал признакам легкой депрессии.

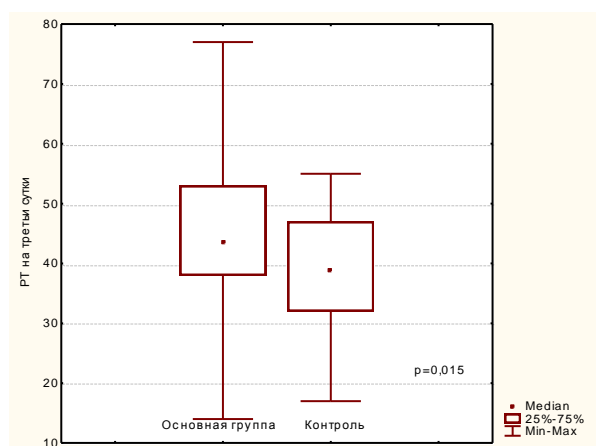


Рисунок 34. Различия показателя реактивной тревожности пациентов на третьи сутки развития инсульта и лиц контрольной группы

Показатели качества жизни группы контроля в среднем были выше, чем в группе пациентов, но разница была достоверной только для показателя "физический компонент здоровья", $p=0,030$ (рис.35), достоверности разницы по показателю "психологический компонент здоровья" не было выявлено, $p=0,476$.

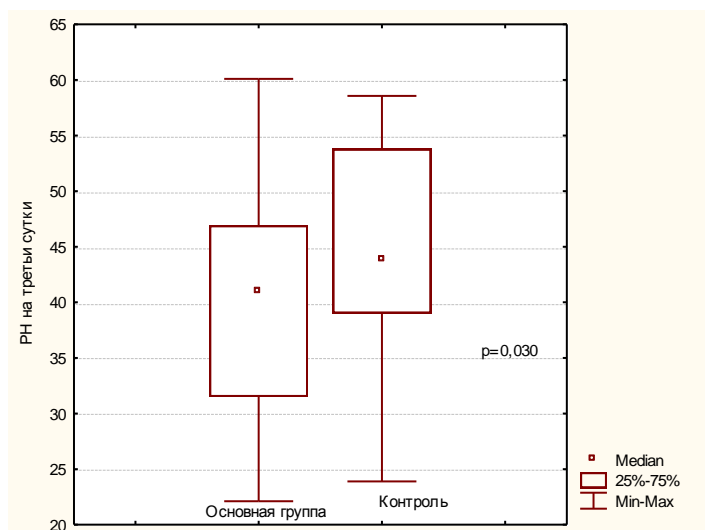


Рисунок 35. Различия показателя качества жизни (физический компонент) на третьи сутки развития инсульта и лиц контрольной группы

Достоверно более высокие значения следующих адаптивных копинг-стратегий были в группе контроля: "дистанцирование", $p=0,002$; "самоконтроль" $p=0,001$, "принятие ответственности" $p=0,002$. Различий по другим копинг-стратегиям выявлено не было: "конфронтационный копинг" $p=0,099$, "поиск социальной поддержки" $p=0,185$, "бегство-избегание" $p=0,057$, "планирование решения проблемы" $p=0,061$, "положительная переоценка" $p=0,082$.

К моменту выписки уровень когнитивных функций у пациентов стал выше, но средние показатели оставались меньше, чем в группе контроля. При анализе разницы этих показателей с группой контроля получены следующие различия: по шкале MMSE $p=0,004$, MoCA - $p=0,003$. Уровень депрессии к концу выписки пациентов из стационара стал выше, чем в группе контроля, но разница оказалась недостоверной: $p=0,161$. Несмотря на снижение

среднего уровня реактивной тревожности на протяжении острого периода ишемического инсульта, данный показатель был выше, чем в группе контроля, $p=0,027$. Показатель личностной тревожности в конце острого периода у пациентов оказался достоверно ниже, чем в группе контроля, $p=0,046$. Качество жизни пациентов за время острого периода инсульта стало достоверно ниже, по сравнению с группой контроля: по показателю РН $p=0,013$, по показателю МН $p=0,040$ (рис.36).

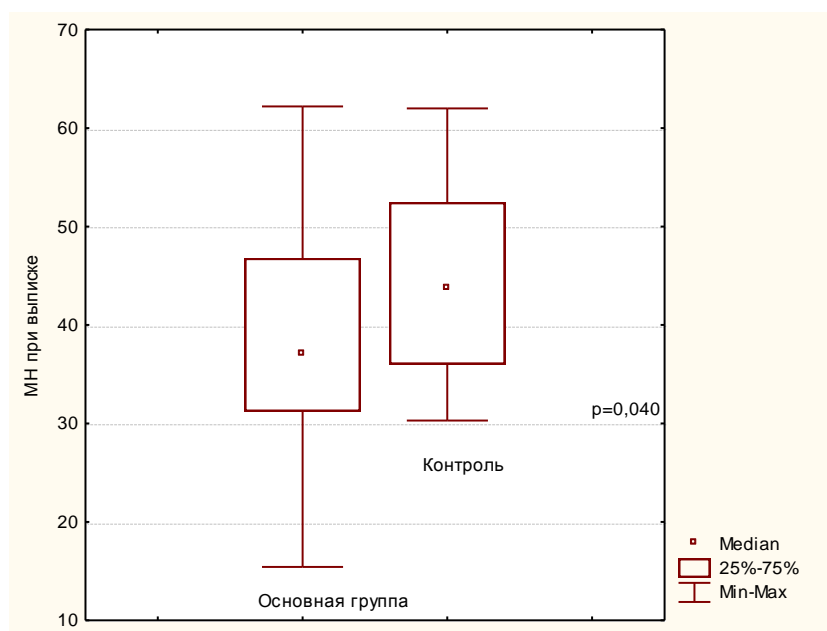


Рисунок 36. Различия показателя качества жизни (психологический компонент) при выписке пациентов из стационара и лиц контрольной группы

Адаптивная копинг-стратегия "самоконтроль" достоверно выше в группе контроля по сравнению с показателем пациентов, перенесших инсульт: $p=0,005$. Также выше оказался уровень копинга "дистанцирование", $p=0,037$. По остальным копинг-стратегиям достоверных различий с группой контроля выявлено не было ($p>0,05$).

Проведен анализ различий показателей на третьи сутки развития инсульта в группе пациентов, которым проведена тромболитическая терапия и группы контроля. Когнитивный статус пациентов после тромболитической терапии был достоверно ниже, чем в группе контроля: по шкале MMSE $p=0,001$, по шкале MoCA $p=0,001$. Уровень депрессии в группе пациентов

был выше, но достоверной разницы с группой контроля выявлено не было, $p=0,902$. Достоверно уровень реактивной тревожности в группе пациентов после тромболитической терапии выше по сравнению с группой контроля, $p=0,040$. В целом показатель личностной тревожности в группе пациентов был ниже, чем в группе контроля, $p=0,178$. Уровень качества жизни, как "психологический компонент", так и "физический компонент здоровья" были ниже в группе пациентов, чем в группе контроля, но достоверности показателей выявлено не было, РН - $p=0,180$, МН $p=0,209$.

Средние показатели всех копинг-стратегий, кроме "конфронтационный копинг" в группе пациентов, которым проведена тромболитическая терапия, ниже, чем в группе контроля. Достоверное различие выявлено по копингам "дистанцирование" - $p=0,041$ и "самоконтроль" $p=0,001$.

При анализе данных показателей при выписке пациентов из стационара после проведенной им системной тромболитической терапии результаты были схожими. Достоверно выявлены различия по уровню когнитивных функций (по шкале MMSE $p=0,001$, MoCA $p=0,004$). Уровень реактивной тревожности у пациентов к концу лечения вырос и достоверно стал выше, чем в группе контроля, $p=0,022$. При выписке пациентов качество жизни снизилось, достоверная разница выявлена по "физическому компоненту здоровья", $p=0,024$. Достоверной разницы по уровню депрессии, личностной тревожности и "психологическому компоненту здоровья" выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Занимая пятое место среди причин смерти, инсульт остается ведущей причиной инвалидизации [64, 104, 109, 110]. Благодаря профилактическим мероприятиям, в первую очередь касающимся изменения стиля жизни, число инсультов в развитых странах несколько сокращается, однако оно продолжает расти в развивающихся странах [115]. Кроме того, на эпидемиологию инсульта оказывают влияние демографические факторы: по оценке Всемирной Организации Здравоохранения, вследствие увеличения продолжительности жизни в странах Европейского Союза ожидается подъем заболеваемости инсультом с 1,1 млн случаев в год в 2000 году до более чем 1,5 млн в год к 2025 году [160], что приводит к увеличению прямых и непрямых медицинских расходов [116, 147]. Сообщается, что в 2010 году число инсультов в мире достигло почти 17 миллионов [108, 109, 110]. При этом растет заболеваемость инсультом у лиц молодого и среднего возраста [176], и около 31% заболевших составляют пациенты в возрасте моложе 65 лет [109, 179]. Все это позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на тенденцию к снижению абсолютного количества инсультов, социальный вес («бремя») инсульта в рамках количества людей, заболевших или оставшихся инвалидами, увеличивается во всем мире вне зависимости от пола и возраста, и это ставит вопрос об эффективности первичной профилактики заболевания [104, 152]. Кроме того, глобальные последствия инсульта заставляют искать эффективные методики реабилитации пациентов, а также исследовать факторы, ассоциированные с прогнозом заболевания и реабилитационным потенциалом заболевших.

В нашем исследовании мы поставили цель определить факторы, ассоциированные с прогнозом первого ишемического инсульта в остром периоде. Для выяснения таких ассоциаций нами обследованы 69 пациентов (29 женщин (42%) и 40 мужчин (58%)) с первым в жизни ишемическим

инсультом в возрасте от 45 до 79 лет. Средний возраст пациентов составил $64,00 \pm 8,92$ лет ($M \pm StD$). Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с первым ишемическим инсультом, которым не проводилась системная тромболитическая терапия, и группа из 23 пациентов после тромболитической терапии. В план обследования каждого пациента вошли методики, позволяющие определить клиническую тяжесть инсульта, а также эмоционально-личностные характеристики пациентов, их когнитивный статус, копинг-стратегии, качество жизни. В качестве биохимического маркера церебрального повреждения нами изучена концентрация нейрон-специфической энолазы в сыворотке крови пациентов в динамике в течение острейшего периода заболевания.

Постинсультная депрессия считается одним из наиболее частых осложнений инсульта. Имеются данные, что она наблюдается у 20 – 60% пациентов, в среднем у 30-35% [125], с максимальной частотой в первые 6 месяцев от начала заболевания [139]. Данные о постинсультной депрессии широко представлены в литературе, однако механизмы развития, факторы риска и влияние депрессии на течение инсульта остаются недостаточно выясненными. Предполагается, что постинсультная депрессия имеет мультифакториальную природу в соответствии с биопсихосоциальной моделью развития различных видов патологии; имеют значение локализация очага, социальные факторы и поддержка семьи [139], а также депрессия в преморбидном периоде и выраженность неврологического дефицита при поступлении в стационар [93, 131]. Патогенез депрессии связывают с процессами воспаления [70, 94], а также с рядом биохимических маркеров, включая натрийуретический пептид В-типа [144], мозговой нейротрофический фактор (BNP), интерлейкин-6 [73].

Клиническое значение постинсультной депрессии велико. Показано, что пациенты, страдающие депрессией, имеют более высокие показатели летальности и худшую динамику в процессе реабилитации [125, 144]. Кроме того, депрессия ассоциирована с когнитивным снижением и повышенным

риском повторного инсульта [139]. Тем не менее, несмотря на наличие широкого спектра препаратов для лечения депрессии, эффективность антидепрессантов и психотерапии в профилактике депрессии не доказана [116].

В нашем исследовании мы не ставили целью изучение терапевтических и профилактических аспектов постинсультной депрессии, однако постарались определить связь эмоциональных расстройств, каковыми являются депрессия и тревога, с динамикой неврологических нарушений после инсульта.

К концу острейшего периода (третьи сутки) при высокой степени различий в группе обследованных (от отсутствия депрессии до тяжелой депрессии по опроснику Бека) средний показатель составил M_e 11 баллов (ДИ 95% 10,80-15,49), что соответствовало депрессии средней степени выраженности. При выписке отмечено значимое увеличение выраженности депрессивных расстройств до M_e 13 баллов (ДИ 95% 11,21-15,92; $p=0,001$), однако показатель остался в рамках депрессии средней степени. Нарастание депрессии к концу острого периода, вероятно, связано с осознанием пациентами выраженности неврологического дефекта, а также может быть объяснено с точки зрения периодизации стрессовых расстройств с последовательной сменой фаз мобилизации, дезадаптации и истощения. Можно предположить, что к концу острого периода пациенты вступили в фазу дезадаптации. Вместе с тем к концу госпитализации выявлено значимое ($p=0,0004$) снижение уровня реактивной тревожности и увеличение количества пациентов с высоким показателем личностной тревожности.

Нами исследованы корреляционные связи постинсультных эмоциональных нарушений. У обследованных нами пациентов выявлена значимая положительная корреляция средней силы уровня депрессии и возраста пациентов; показатель депрессии был значимо выше у пациентов с локализацией очага в каротидном бассейне ($p=0,045$ при поступлении и $p=0,001$ при выписке) по сравнению с пациентами, перенесшими инсульт в вертебро-базиллярном бассейне. На выраженность эмоциональных нарушений

оказывал влияние и уровень образования: у пациентов с высшим образованием показатель депрессии при развитии ишемического инсульта оказался ниже, однако у них был выше показатель реактивной тревожности. При этом у пациентов с первым ишемическим инсультом выявлены значимые взаимные корреляции показателей депрессии и тревоги.

Представляют интерес также когнитивные расстройства, выявленные у наших пациентов. Проблема постинсультных когнитивных расстройств широко обсуждается в литературе. Частота когнитивных нарушений у пациентов после инсульта, по различным данным, составляет от 21 до 38% [78, 138, 148]. Для исследования когнитивного статуса наиболее часто используются шкалы MMSE и MoCA, однако шкала MMSE не обладает достаточной чувствительностью для оценки динамики когнитивных расстройств [78], поэтому мы в нашей работе пользовались обоими этими инструментами.

Сообщается, что выраженность когнитивного снижения прямо коррелирует с возрастом пациентов, тяжестью инсульта, наличием артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, а также церебральной атрофии при нейровизуализации [78]. С другой стороны, в работе Kliper E. et al. [79] показано отсутствие влияния возраста пациентов на выраженность когнитивных нарушений после инсульта.

Кроме того, наличие когнитивных расстройств ассоциировано с худшим функциональным исходом заболевания - с большей степенью инвалидизации в катамнезе, с депрессией и с низким качеством жизни пациентов [148].

В нашем исследовании также выявлены обратные корреляции показателей по шкалам MMSE и MoCA с возрастом пациентов, что согласуется с результатами Ankolekar S. et al. [148]. Не вызывает удивления и тот факт, что когнитивный статус оказался выше у пациентов с высшим образованием. Степень когнитивного снижения наших пациентов с первым ишемическим инсультом к концу срока госпитализации значимо прямо коррелировала с выраженностью неврологического дефицита по шкале NIHSS ($p=0,001$ для

MMSE и $p=0,004$ для MoCA). Обнаружены также значимые различия выраженности когнитивных нарушений между группами пациентов с наличием стенозов прецеребральных артерий средней и тяжелой степени и без таковых: пациенты с наличием стенозов средней и тяжелой степени продемонстрировали более низкий когнитивный уровень, что, вероятно, можно объяснить наличием у них хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Один из разделов нашего исследования посвящен изучению копинг-стратегий пациентов, которые, вероятно, должны оказывать влияние на процесс реабилитации после инсульта. Сообщается, что копинг-стратегии и депрессия пациентов независимо коррелируют с доменом их психологического здоровья по опросникам качества жизни; пациенты, предпочитающие адаптивные копинг-стратегии, имеют более низкие уровни депрессии после инсульта [172]. Копинг-стратегия избегания оказалась независимым фактором риска постинсультной депрессии [103]. Однако связь копинг-стратегий после инсульта с эмоциональным статусом пациентов остается недостаточно изученной. В частности, в метаанализе Wright E. et al. [102] не была доказана ассоциация копинг-стратегий с тревожными расстройствами у постинсультных пациентов.

В нашем исследовании копинг-стратегия «бегство-избегание» также оказалась значимо позитивно ассоциирована как с реактивной ($R=0,382$; $p=0,002$), так и с личностной ($R=0,279$; $p=0,028$) тревожностью на третьи сутки госпитализации. Кроме того, выявлены значимые обратные корреляции этого вида копинга с показателем шкалы Бартел и показателями когнитивных шкал MMSE и MoCA. К моменту выписки из стационара копинг «бегство-избегание» положительно коррелировал с уровнем депрессии пациентов (что согласуется с данными C. Wei и соавт. [103]), а также выявлены положительные значимые корреляции показателей депрессии и тревоги с конфронтационным копингом (соответственно $R=0,288$, $p=0,023$; $R=0,281$, $p=0,040$).

Кроме использования клинических шкал прогноза цереброваскулярной патологии [150], учета коморбидной патологии [162] и нейровизуализационных параметров [99], важную проблему в реабилитации инсульта представляет поиск биохимических маркеров повреждения мозга, изучение их изменений при ишемическом инсульте и взаимоотношений с динамикой заболевания. На протяжении последних лет изучалось большое количество биохимических показателей, предположительно связанных с повреждением ткани мозга.

В частности, исследованы белок S100, глиальный фибриллярный кислый белок [33], гомоцистеин, провоспалительные цитокины (IL-6) и кардиальные биомаркеры (тропонин) [114, 149, 173], тромбоцитарный гликопротеин VI [100]. Сообщается о корреляции уровня С-реактивного протеина с клиническим исходом инсульта в отношении когнитивных функций [154]. Показано значение натрийуретического пептида типа В в прогнозе летального исхода инсульта [169]. В исследовании Rodrigues-Yañez M. et al. [113] показано прогностическое значение высоких значений интерлейкина IL-10 как предиктора благоприятного исхода ишемического инсульта при проведении системного тромболитизиса.

Нами в качестве возможного маркера тяжести ишемического повреждения мозга исследована нейрон-специфическая энлаза (NSE) – фермент гликолиза, который локализуется в цитоплазме нейроэндокринных клеток и нейронов. При повреждении нейронов NSE поступает в кровь и ликвор через поврежденный гемато-энцефалический барьер, и концентрация её, предположительно, дает возможность оценить тяжесть острого нейронального повреждения.

Средний уровень NSE на третьи сутки всей группы пациентов составил Me 7,4 au/ml (ДИ 95% 9,999-18,357); не выявлено различий показателя в группах пациентов после проведения системной тромболитической терапии (Me 7,60 au/ml; ДИ 95% 5,662-20,502) и без тромболитизиса (Me 7,30 au/ml; ДИ 95% 9,560-20,099). Отсутствие таких различий, вероятно, можно объяснить

наличием разной по выраженности, но в целом положительной динамики заболевания и в группе пациентов, не получавших системную тромболитическую терапию.

Отсутствие корреляций показателя НСЕ в нашем исследовании с объемом ишемического очага не согласуется с данными Ahmad O. et al [62], которые такую корреляцию обнаружили, однако соответствует результатам Jung C.S. et al. [89], не выявивших зависимости уровня НСЕ от выраженности церебральной ишемии, и Alatas ÖD et al. [134], сообщивших об отсутствии корреляций показателя НСЕ и объема нетравматического внутримозгового кровоизлияния. Тем не менее, у наших пациентов выявлена прямая значимая корреляция концентрации НСЕ в сыворотке крови с показателем тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS: $R=0,292$, $p=0,025$. Кроме того, важными представляются обнаруженные нами значимая обратная корреляция уровня НСЕ и показателя индекса мобильности Ривермид ($R=-0,502$, $p=0,017$) и прямая значимая корреляция с уровнем инвалидизации по шкале Рэнкин ($R=0,485$, $p=0,022$) в группе пациентов после проведения тромболитической терапии. Выявленные зависимости позволяют рассматривать показатель нейрон-специфической энолазы в качестве маркера клинического прогноза в остром периоде первого ишемического инсульта.

Терапевтическая реперфузия является приоритетным направлением в ведении пациентов с ишемическим инсультом. Системная тромболитическая терапия позволяет достигнуть восстановления кровотока в зоне ишемической полутени и, таким образом, минимизировать неврологический дефицит в острейшем периоде инсульта, хотя использование тромболитической терапии при ишемическом инсульте ограничивается небольшой продолжительностью «терапевтического окна», препятствующей проведению процедуры у большинства пациентов [153]. Сообщается, что тромболитическая терапия на 11-23% снижает вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней [132], способствует более благоприятному клиническому исходу при низком проценте геморрагических осложнений [175]. Обсуждается целесообразность

ультрараннего проведения системного тромболизиса [97]. Однако за последние годы происходит и накопление информации о неблагоприятных эффектах системного тромболизиса: геморрагических осложнениях [75], эксайтотоксичности [151], реперфузионном повреждении ткани мозга [60, 135]. В связи с этим возрастает интерес к состоянию биомаркеров повреждения головного мозга при проведении тромболитической терапии.

Из обследованных нами 69 пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом системная тромболитическая терапия (ТЛТ) была проведена двадцати трём. В этой группе было 11 женщин и 12 мужчин; системный тромболизис проводился по стандартному протоколу. Пациенты группы ТЛТ не отличались от общей группы обследованных по возрасту ($p=0,990$). Уменьшение неврологического дефицита по шкале NIHSS на третьи сутки госпитализации отмечено у 17 пациентов из 23, вошедших в группу ТЛТ. К концу госпитализации увеличился уровень функциональной активности по шкале Бартел в среднем до 90,0 баллов (ДИ 95% 48,28-88,39). Возрос показатель когнитивных функций как по шкале MMSE, так и по шкале MoCA до Me 25,5 баллов (ДИ 95% 23,32-27,18) и Me 23 балла (ДИ 95% 19,13-24,87), соответственно. В то же время к моменту выписки из стационара отмечено повышение уровней депрессии и, в большей степени, тревоги у пациентов этой группы, что может объясняться психологической реакцией как на само заболевание, так и на процедуру тромболизиса.

Состояние показателя нейрон-специфической энолазы при проведении системной тромболитической терапии к настоящему времени остается практически не изученным. В литературе имеются лишь единичные сообщения по этому вопросу. Lu K. et al. [155] оценивали уровень HSE через 24 часа после проведения системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте и корреляции этого показателя с тяжестью инсульта по шкале NIHSS, а также с исходом заболевания по шкале Рэнкин на 90-й день. Они выявили, что низкий уровень HSE через 24 часа может быть предиктором благоприятного исхода инсульта. Rodrigues-Yañez M. и соавт.

[113] отметили более низкие уровни НСЕ у пациентов с так называемой «клинико-диффузионной диссоциацией», когда при относительно высокой выраженности неврологического дефицита ($\text{NIHSS} \geq 8$) на МРТ в режиме DWI обнаруживается очаг объемом 25 и менее миллилитров.

Мы оценивали уровни нейрон-специфической энолазы в пробах крови, взятых при поступлении пациентов (до проведения тромболитической терапии) и на третьи сутки госпитализации, а также зависимость уровней НСЕ от клинических и нейровизуализационных характеристик заболевания. Средний уровень НСЕ при поступлении составил $\text{Me } 8,40 \text{ au/ml}$ (ДИ 95% 7,87-13,34); на третьи сутки госпитализации показатель оказался равным $\text{Me } 7,60 \text{ au/ml}$ (ДИ 95% 5,66-20,50), различия не были статистически значимыми ($p=0,870$). При сравнении групп пациентов после тромболитической терапии и без таковой различий показателя НСЕ получено не было ($p=0,573$), как не было и значимых различий в группах пациентов по показателю NIHSS ($p=0,484$).

Зависимости первоначального уровня НСЕ (до проведения ТЛТ) от дефицита по шкале NIHSS как при поступлении, так и на третьи сутки выявлено не было: $R=0,067$, $p=0,774$ и $R=0,223$, $p=0,331$, соответственно, что, возможно, связано с не законченным в первые 4,5 часа заболевания формированием очага. Однако, имелись значимые различия в уровне НСЕ на третьи сутки в группах пациентов с разной степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS: между группой с малым дефицитом (1-4 балла по шкале NIHSS) $\text{Me } 5,400 \text{ au/ml}$ (ДИ 95% 4,160-8,540) и тяжелым (16-20 баллов) $\text{Me } 48,550 \text{ au/ml}$ (ДИ 95% -347,248-444,348), $p=0,032$. Получены достоверная прямая корреляция между уровнем НСЕ и NIHSS ($R=0,483$, $p=0,023$) и обратная корреляция уровня НСЕ с показателем по шкале Бартел: $R=-0,574$, $p=0,005$. При анализе соотношений уровня НСЕ на третьи сутки с показателями Ривермид и Рэнкин при выписке выявлены корреляции: обратная с показателем Ривермид ($R=-0,502$, $p=0,017$) и прямая с показателем по шкале Рэнкина ($R=0,485$, $p=0,022$).

Кроме того, у пациентов, имевших стенозы брахиоцефальных артерий >30%, обнаружен более высокий уровень НСЕ по сравнению с подгруппой без стенозов ($p=0,031$), что также может свидетельствовать о наличии хронического ишемического церебрального повреждения.

Нами проведен сравнительный анализ уровней НСЕ в группе пациентов, выписанных из стационара, и группе умерших. Выявлена тенденция к повышению показателя НСЕ у пациентов, которые в дальнейшем погибли: в группе умерших пациентов уровень НСЕ составил $Me\ 11,9\ au/ml$ (ДИ 95% - 9,928-66,608), в группе выписанных пациентов - $Me\ 7,15\ au/ml$ (ДИ 95% 9,113-16,620), однако уровень значимости различий достигнут не был ($p=0,077$). Следует отметить, что погибшие пациенты составили группу из 5 человек, которые, в соответствии с правилами описания сверхмалых групп, описаны нами по отдельности. При этом ни в одном случае при контрольном обследовании на третьи сутки не была обнаружена геморрагическая трансформация очага как осложнение тромболитической терапии. Поэтому наличие в нашем исследовании пяти пациентов, у которых заболевание закончилось летальным исходом, не свидетельствует о неблагоприятных эффектах тромболитической терапии.

Полученные нами результаты позволяют считать более высокий уровень нейрон-специфической энлазы предиктором тяжелого клинического течения инсульта и худшего реабилитационного прогноза в остром периоде.

Заслуживает также внимания исследование качества жизни у пациентов с первым ишемическим инсультом. Факт снижения качества жизни при тяжелом потенциально инвалидизирующем заболевании, каким является инсульт, не вызывает удивления. Интерес представляют факторы, ассоциированные с этим снижением. Нами получены данные об обратной зависимости физического компонента здоровья по опроснику SF-36 от выраженности неврологического дефицита по NIHSS ($R=-0,397$, $p=0,001$), от показателя активности по шкале Бартел ($R=0,458$, $p=0,001$), а также от

степени психоэмоциональных нарушений – депрессии ($R=-0,486$, $p=0,001$) и тревоги ($R=-0,298$, $p=0,019$). Психологический компонент здоровья по опроснику SF-36 также прямо коррелировал с показателем по шкале Бартел, а обратным образом – с выраженностью неврологического дефицита. Обнаружены обратные значимые корреляции психологического компонента здоровья с показателями тревоги и депрессии. Выявлены зависимости психологического компонента здоровья от уровня когнитивного статуса пациентов на третьи сутки развития клиники: пациенты с более высоким уровнем когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA имели более высокий уровень показателя психологического здоровья: $R=0,292$, $p=0,021$ и $R=0,285$, $p=0,025$ соответственно. При выписке указанные корреляции сохранялись, а также получены прямые значимые корреляции как физического, так и психологического компонента здоровья с показателем мобильности по шкале Ривермид. Представляют интерес полученные нами прямые значимые корреляции между показателем психического компонента здоровья и такими адаптивными копинг-стратегиями, как самоконтроль ($R=0,313$, $p=0,013$) и планирование решения проблемы ($R=0,257$, $p=0,043$).

Обратило на себя внимание отсутствие достоверных различий показателей качества жизни в группах пациентов, получивших тромболитическую терапию и не получавших её, как на третьи сутки развития инсульта, так и при выписке.

При анализе корреляций уровня нейрон-специфической энолазы (на третьи сутки) с показателями качества жизни достоверной зависимости выявлено не было ($p=0,057$ для показателя физического здоровья и $p=0,961$ для психологического здоровья).

В заключение следует отметить, что выявленные нами корреляции показателя нейрон-специфической энолазы, исследованного дважды в течение острейшего периода первого ишемического инсульта (при поступлении и на третьи сутки), позволяют считать ее маркером тяжести заболевания и его прогноза в группе пациентов после тромболитической

терапии. При этом определение НСЕ на третьи сутки от начала развития симптоматики представляется более информативным. Именно в этом сроке уровень НСЕ обнаруживает значимые положительные корреляции с клинической тяжестью инсульта по шкале NIHSS и обратные с показателями по шкалам Ривермид и Бартел, а также оказывается выше у пациентов со стенозами брахиоцефальных артерий средней и тяжелой степени.

ВЫВОДЫ

1. Функциональные исходы первого ишемического инсульта к концу острого периода ассоциированы, кроме тяжести неврологического дефицита, с уровнями депрессии и показателями когнитивного статуса. Имеется зависимость качества жизни пациентов в остром периоде первого ишемического инсульта от выраженности эмоциональных расстройств, степени сохранности когнитивных функций и приверженности адаптивным копинг-стратегиям «самоконтроль» и «планирование решения проблемы».

2. Острейший период первого ишемического инсульта характеризуется стабильными показателями биохимического маркера нейронального повреждения – нейрон-специфической энлазы, не претерпевающими изменений на протяжении первых трех суток заболевания.

3. Уровень нейрон-специфической энлазы у пациентов с первым ишемическим инсультом коррелирует с показателями клинической тяжести заболевания – результатами оценки неврологического статуса по шкалам NIHSS и Бартел в острейшем периоде. Более высокие значения показателя ассоциированы с большей клинической тяжестью инсульта.

4. У пациентов с первым ишемическим инсультом, которым проведена системная тромболитическая терапия, уровень нейрон-специфической энлазы значимо коррелирует с основными клиническими показателями тяжести инсульта по шкалам NIHSS, Бартел, Рэнкин и Ривермид. Более высокие уровни НСЕ соответствуют большей тяжести неврологического дефицита. Наибольшей прогностической ценностью обладает показатель нейрон-специфической энлазы, исследованный на третьи сутки от начала заболевания. Выявленные корреляции позволяют рассматривать нейрон-специфическую энлазу в качестве биохимического маркера, ассоциированного с исходом первого ишемического инсульта в остром периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты проведенного исследования дают основание внести показатель нейрон-специфической эналазы, как фактор, ассоциированный с прогнозом заболевания, в план обследования пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом в острейшем периоде.

2. Данные, полученные в результате проведенного исследования, дают возможность прогнозировать клинические исходы первого ишемического инсульта к концу острого периода на основании оценки факторов, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным их вариантом, в острейшем периоде.

Клинические примеры

Хотя при статистической обработке показатели НСЕ на 1-е и 3-и сутки между пациентами в группах с тромболизисом и без такового значительного различия не получено, однако отдельно взятые клинические случаи показывают относительное снижение показателя НСЕ на третьи сутки после ТЛТ. Мы приводим такой клинический пример.

Клинический пример №1.

Пациент С-в, 49 лет поступил 25 июля с жалобами на слабость в левых конечностях, нечеткость речи, которые развились около 2,5 часов назад. Из анамнеза известно, что в течение последних 6 месяцев отмечались подъемы артериального давления, антигипертензивные препараты принимал нерегулярно. Накануне развития данных симптомов чувствовал себя удовлетворительно. Пациент имеет высшее образование, работает водителем. Вредных привычек не имеет. До поступления в стационар ограничений жизнедеятельности не имел (шкала Рэнкина 0 баллов). При поступлении в неврологическое отделение уровень АД составлял 160/90 мм.рт.ст. В неврологическом статусе отмечались синдром игнорирования (тактильный), нечеткость речи по типу афазии, недостаточность VII пары слева по центральному типу, девиация языка влево, отсутствие движений в левых конечностях - по 5-балльной шкале оценки силы 0 баллов. Результат NIHSS составил 14 баллов.

Пациенту была выполнена компьютерная томография головного мозга, на которой зон патологической плотности в веществе головного мозга не определялось (рис.37).

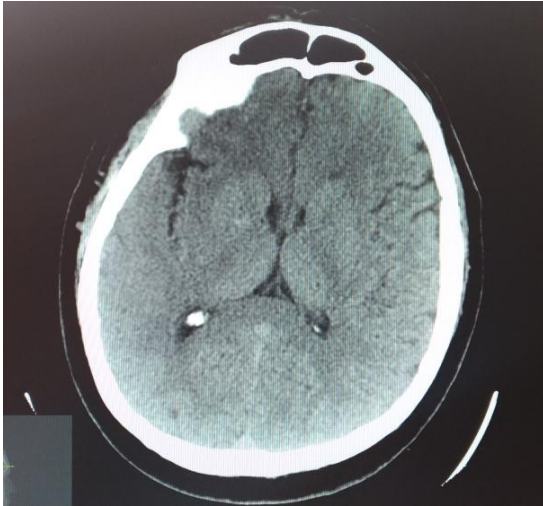


Рисунок 37. КТ головного мозга пациента С-ва при поступлении

Была выполнена КТ-перфузия головного мозга, при которой определялось снижение перфузионных показателей в бассейне СМА справа, с наличием очаговых участков необратимых изменений в центральных отделах, размером до 10 мм. Пациент был госпитализирован в блок реанимации и интенсивной терапии. В связи с отсутствием противопоказаний к проведению тромболитической терапии пациенту начат тромболизис. До введения тромболитического препарата (Актилизе) пациенту был произведен забор венозной крови с целью определения уровня НСЕ. Уровень НСЕ составил 27,7 au/ml.

По результатам ЭКГ выявлен синусовый ритм. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий просвет внутренней сонной артерии справа от устья заполнен гетерогенными (гипо-, изоэхогенными) массами, кровоток не лоцирован - окклюзия (вероятно, тромботического характера). Слева в устье внутренней сонной артерии обнаружена полуконцентрическая гиперэхогенная атеросклеротическая бляшка, стеноз 20-25% по диаметру.

Спустя сутки после поступления пациента в стационар и начала ему тромболитической терапии у пациента появились минимальные движения в

левых конечностях - 1-2 балла по 5-балльной оценке силы, по NIHSS 12 баллов.

Согласно протоколу проведения тромболитической терапии через 24 часа проведена повторная нейровизуализация. Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга: в правых теменной, височной, островковой доли, в области базальных ядер справа, интра-, субкортикально и глубоких отделах белого вещества определяются зоны и очаги повышенного МР-сигнала по ДВИ, выражено пониженного при построении карт диффузии (рис.38).

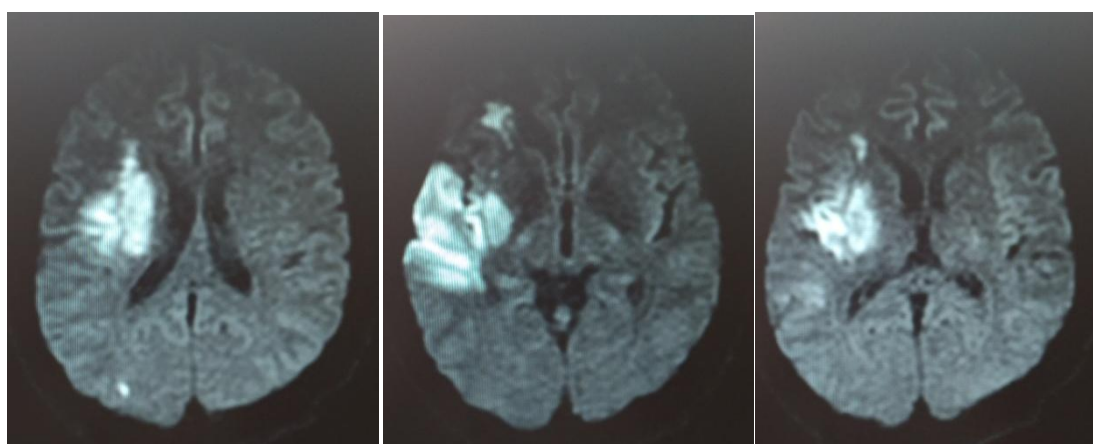


Рисунок 38. МРТ головного мозга (ДВИ) пациента С-ва на вторые сутки инсульта

Пациенту установлен диагноз: ЦВБ. Ишемический атеротромботический инсульт в бассейне правой СМА от 25.07.2016. Дизартрия. Синдром игнорирования. Левосторонний центральный гемипарез с выраженными двигательными нарушениями.

На третьи сутки от начала заболевания повторно был произведен забор крови для определения уровня НСЕ. Отмечалось снижение уровня НСЕ до 7,8 au/ml.

На третьи сутки сохранялся умеренный неврологический дефицит, NIHSS=12 баллов. В повседневной деятельности пациент полностью зависел от окружающих его лиц, 0 баллов по шкале Бартел. Проведена оценка когнитивного статуса по шкалам MMSE (22 балла) и MoCA (21 балл). У

пациента имелись признаки легкой депрессии (10 баллов по шкале депрессии Бека), высокого уровня как реактивной (РТ=77 баллов), так и личностной тревожности (ЛТ=65 баллов). Качество жизни пациента страдало: РН=30,844, МН=21,578.

Пациент был переведен на второй этап реабилитации - отделение медицинской реабилитации ГАУЗ ПК ГKB №4 на 16й день от начала заболевания. Перед переводом было проведено повторное нейropsychологическое исследование, а также произведена оценка функционального исхода.

Уровень неврологического дефицита составил 8 баллов по NIHSS. Динамики по шкале Бартел не отмечалось (Δ Бартел=0 баллов). Отмечалось улучшение когнитивного статуса пациента: Δ MMSE=3 балла, Δ MoCA=2 балла. К концу выписки отмечались признаки тяжелой депрессии (уровень депрессии составил 34 балла по шкале Бека). Уменьшилась реактивная тревожность, незначительно уменьшилась личностная тревожность (к концу лечения составили по 64 балла). Показатели качества жизни снизились: РН=20,588, МН=16,987. Индекс мобильности составил 2 балла, степень инвалидизации по шкале Рэнкин 4 балла.

Таким образом, на фоне проводимой тромболитической терапии отмечено относительное снижения показателя НСЕ на третьи сутки. К концу острого периода отмечалось улучшение когнитивного статуса пациента. Но увеличился уровень депрессии, снизился уровень качества жизни.

Клинический пример № 2.

Пациент П-в, 63 года, поступил 22 декабря с жалобами на слабость в правых конечностях, нечеткость речи, которые развились около семи часов назад. Из анамнеза известно, что длительное время страдает гипертонической болезнью, АД регулярно не контролировал, гипотензивные препараты не принимал. Вредных привычек не имеет. До поступления в стационар ограничений жизнедеятельности не имел (шкала Рэнкина 0 баллов). При

поступлении в неврологическое отделение уровень АД составлял 245/130 мм.рт.ст. В неврологическом статусе отмечались моторная дисфазия, продуктивному контакту был доступен, недостаточность VII пары справа по центральному типу, легкая девиация языка вправо, снижение объема движений в правых конечностях - по 5-балльной шкале оценки силы 3 балла в руке, 2-3 балла в ноге, гемигипестезия справа. Результат NIHSS составил 9 баллов.

Пациенту была выполнена компьютерная томография головного мозга, на которой зон патологической плотности в веществе головного мозга не определялось (рис.39).

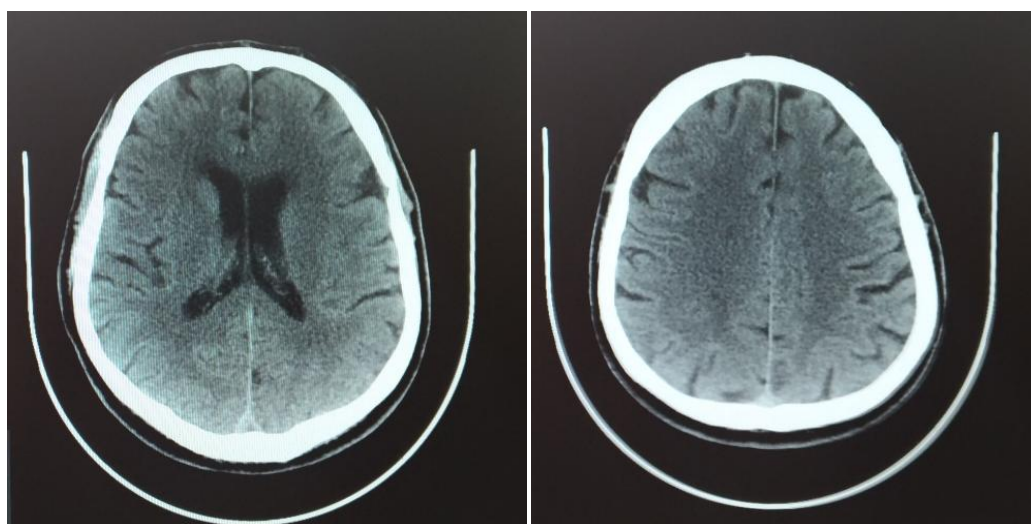


Рисунок 39. КТ головного мозга пациента П-ва при поступлении

Пациент был госпитализирован в блок реанимации и интенсивной терапии, где начато лечение.

По результатам ЭКГ выявлен синусовый ритм. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выявлены признаки стенозирующего атеросклероза: УЗ-признаки гипертензивной, атеросклеротической ангиопатии с редукцией ОСА справа 20%, ВСА слева 55% за счет атеросклеротической бляшки с признаками нестабильности (тромб?), локального гемодинамического сдвига в бассейне правой мозговой артерии слева (стеноз до 50%).

Спустя сутки после поступления сохранялся правосторонний центральный гемипарез, моторная афазия. Выполнена МРТ головного мозга: в глубинных отделах левой теменной доли, паравентрикулярно задних отделов тела левого бокового желудочка определяется очаг усиленного по T2 ВИ сигнала размерами 13*14*11 мм, очаг яркий по ДВИ1000 и слабо гипо по ТИ ВИ (МР картина ишемического ОНМК в бассейне левой СМА по типу лакунарного инфаркта).

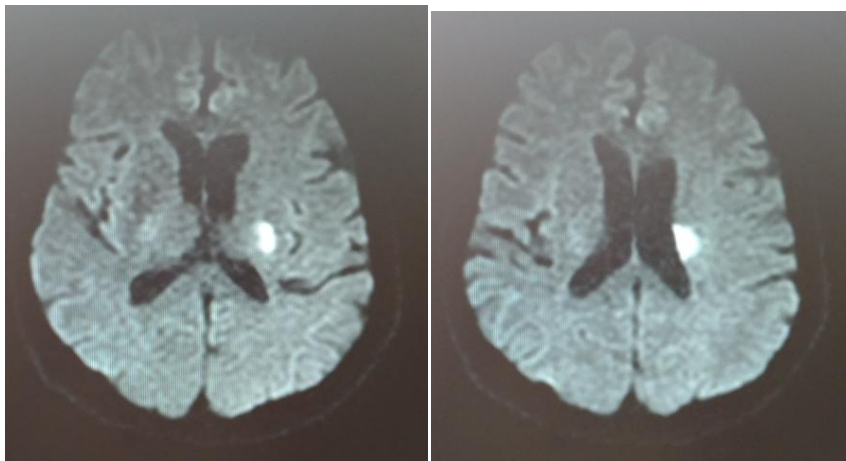


Рисунок 40. МРТ головного мозга (ДВИ) пациента П-ва на вторые сутки инсульта

Пациенту установлен диагноз: ЦВБ. Ишемический атеротромботический инсульт в бассейне левой передней хориоидальной артерии от 22.12.2014. Моторная дисфазия. Правосторонний центральный гемипарез с выраженными двигательными нарушениями. Правосторонняя гемигипестезия.

На третьи сутки от начала заболевания был произведен забор крови для определения уровня НСЕ. Уровень НСЕ составил 28,4 au/ml.

На третьи сутки сохранялся умеренный неврологический дефицит, NIHSS=9 баллов. В повседневной деятельности у пациента имелась выраженная зависимость от окружающих его лиц, 35 баллов по шкале Бартел. Проведена оценка когнитивного статуса по шкалам MMSE (24 балла) и MoCA (22 балла). У пациента имелись признаки умеренной депрессии (19

баллов по шкале депрессии Бека), высокого уровня как реактивной (РТ=56 баллов), так и личностной тревожности (ЛТ=46 баллов). Качество жизни пациента страдало: РН=29,146, МН=29,039.

Пациент получал терапию в полном объеме, согласно стандарту. На 14й день инсульта пациент выписан для дальнейшего обследования и лечения по месту жительства. Перед выпиской было проведено повторное нейropsychологическое исследование, а также произведена оценка функционального исхода.

Уровень неврологического дефицита составил 5 баллов по NIHSS. Увеличился уровень повседневной активности (ΔБартел=30 баллов). Отмечалось улучшение когнитивного статуса пациента: по шкале MMSE=29 баллов, по шкале MoCA=28 баллов. Уровень депрессии остался на том же (19 баллов). Уровень реактивной тревожности уменьшился незначительно, РТ=51 балл, уровень ЛТ остался прежним. Показатели качества жизни снизились: РН=22,4, МН=24,1. Индекс мобильности составил 7 баллов, степень инвалидизации по шкале Рэнкин 3 балла.

Таким образом, концу острого периода отмечалось улучшение когнитивного статуса пациента, увеличилась двигательная активность. Но снизился уровень качества жизни. Пациент при выписке нуждался в помощи близких людей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ факторов, влияющих на раннюю эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Е.В. Праздничкова, А.М. Алашеев, О.А. Шалагина, Л.И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 3. – С. 32-35.
2. Байдина Т.В. Воспалительные механизмы атеросклеротического поражения магистральных артерий головы в развитии атеротромботического импульса и возможности их терапевтической коррекцией статинами: дис. ... д-ра мед. наук. 14.01.11 / Байдина Татьяна Витальевна. - Пермь, 2006.
3. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. / А.Н. Белова // Руководство для врачей. – Москва: Медкнига, 2004. – 456 с.
4. Бельская Г.Н. Качество жизни больных, перенесших ишемический инсульт в вертебрально-базилярной системе / Г.Н. Бельская, Л.В. Лукьянчикова // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - Вып. 2. - С.24-28.
5. Биохимические маркеры прогноза тромболитической терапии при ишемическом инсульте / О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт, В.Г. Скорикова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. - № 8-2. – С. 48-51.
6. Бокерия Л.А. Успехи и проблемы российской кардиохирургии / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Р.Г. Гудкова // Здоровоохранение. – 2012. – № 3. – С. 24–33.
7. Вельков, В.В. На пути к ранней диагностике сердечно-сосудистых событий: многомаркерные панели и ультрачувствительные тропонины / В.В. Вельков // Медицинский алфавит. Лаборатория. — 2011. — №1. — С. 30-36.
8. Владимиров К.О. Различия в преодолении психологических барьеров у работающих и неработающих студентов / К. О. Владимиров// Прикладная юридическая психология. - 2011. - № 1. - С. 174-179.
9. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях / Т.Г. Вознесенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2009. - № 2. - С. 9—12.

10. Гусев Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 8. – С. 4-10.
11. Гусев Е.И., Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 327 с.
12. Дамулин И.В. Дифференциальная диагностика и терапия деменций / И.В. Дамулин // Consilium Medicum. - 2003. - № 5 (12). - С. 721-726.
13. Дамулин И.В. Постинсультные расстройства: патогенетические и клинические аспекты / И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2007. – № 3. – С. 4-9.
14. Дамулин, И. В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях / И. В. Дамулин // Фарма-тека. - 2005. - № 17. - С. 25-34.
15. Данилов А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. - М.: «АММ ПРЕСС». - 2012. - С. 120-129.
16. Данилова М.А. Дополнительные методы диагностики нестабильной атеросклеротической бляшки в сонных артериях / М.А. Данилова, Т.В. Байдина, В.Н. Данилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20. – № 3. – С. 37-39.
17. Дементьева О.В. Динамика нейропсихологического статуса пациентов с ишемическим инсультом на протяжении острого периода / О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова // Казанский медицинский журнал. - 2015. - № 6. - С.1061-1065.
18. Дементьева О.В. Клинические корреляции показателя нейрон-специфической энolahзы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболизиса / О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова // Уральский медицинский журнал. - 2017. - №1 (145). - С. 32-36.
19. Деменции. Руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 264 с.: ил.

20. Захаров В.В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии / В.В.Захаров // Нервные болезни. - 2015. - № 2. - С. 2-8.
21. Иммуноферментный метод для количественного определения в сыворотке нейронспецифической енолазы: Инструкция. - М., 1989.
22. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под. ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
23. Карякина Г.М. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г.М. Карякина, М.В. Надеждина, М.А. Хинко // Неврологический вестник. - 2007. - № XXXIX (1). - С. 41-44.
24. Клинико-лабораторная диагностика / Н.Е. Торопова, Е.А. Дорофеева, С.П. Дворянинова, Ж.П. Васиева // Самара. - 1995. - №1. - С.15-17.
25. Когнитивные нарушения и их коррекция в остром периоде ишемического инсульта / С.В. Прокопенко, Е.Ю. Можейко, О.С. Левин и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 8-2. – С. 35-39.
26. Крюкова Т.Л. О диагностике совладающего (копинг) поведения современной молодежи / Т.Л. Крюкова // Психология на рубеже веков. — 2000. — С. 48—51.
27. Кулеш А.А. Изучение факторов, влияющих на состояние познавательной сферы в остром периоде ишемического инсульта / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Медицинский альманах. – 2011. – Т.14. – № 1. – С. 65-67.
28. Кулеш А.А. Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов: дис. ... д-ра мед.наук. 14.01.11 / Кулеш Алексей Александрович. - Пермь, 2016.

29. Кулеш А.А. Нейропсихологический профиль когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т.28. – № 1 – С. 17-21.
30. Лапин, И. П. Сердечно-сосудистые заболевания и депрессия / И. П. Лапин, Н. А. Анналова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 1997.- № 3. - С. 71-75.
31. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений / О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. – № 1. – С. 40-46.
32. Маркеры воспаления сыворотки крови при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Т.В. Байдина, М.А. Данилова, Г.Г. Фрейнд, И.С. Мухамадеев // Неврологический журнал. – 2012. – Т. 17. – № 5. – С. 29-31.
33. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2017. - № 62(4). - С. 204-210.
34. Маркин С.П. Депрессивные расстройства в клинической картине мозгового инсульта / С.П. Маркин // РМЖ. - 2008. - № 26.
35. Медико-экономическая оценка оказания стационарной помощи при мозговой инсульте (обзор литературы) / Т.А. Прокаева, Г.Ф. Жигаев, Е.М. Прокаев и др. // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2015. - № 2. - С. 122-125.
36. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А. Моргунов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
37. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – Москва: «Олма-пресс», 2002. – 320 с.
38. Об организации медицинской помощи при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Е.Э. Лайковская, О.П. Ковтун, Л.И. Волкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 2. – С. 36-43.

39. Обследование в процессе реабилитации пациентов с повреждением спинного мозга / М.Б. Цыкунов, Г.Е. Иванова, В.Л. Найдин и др. // Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. - Под общ. ред. Г.Е. Ивановой, В.В. Крылова, М.В. Цыкунова, Б.А. Поляева. - М., 2010. С. 333-335.
40. Парфенов В.А. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. -№ (4). - С. 84–88.
41. Принципы организации ранней реабилитации больных с инсультом / Г.Е. Иванова, В.М. Шкловский, Е.А. Петрова и др. // Качество жизни. - 2006. - № 2 (13). - С. 62-70.
42. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: Медиасфера, 2002. – 312 с.
43. Рожкова Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ульяновск, 2011. – 24 с.
44. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Под редакцией Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой. Всероссийское общество неврологов, 2015.
45. Сергеев Д.В. Нейропротекция при ишемическом инсульте: оправданы ли надежды? / Д.В. Сергеев // Русский медицинский журнал. - 2010. – № 18 (26). – С. 1521-1526.
46. Скворцова В.И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы / В.И. Скворцова // Неврологический журнал. - 2003. - Т. 6. - №3. - С. 4-9.
47. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения / А.С. Ярош, Л.А. Пирогова, Н.А. Филина // Журн. Гродненского ГМУ. - 2014. - № 3. - С. 17-20.

48. Способ прогнозирования степени когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации: патент Российской Федерации / Л.В. Пустоханова, А.А. Кулеш; заявитель и патентообладатель Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера. – № 2414172; заявл. 29.12.09; опубл. 20.03.11. Бюл. №8. – 6 с.
49. Способ прогнозирования степени нарушения регуляторных функций в остром периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации: патент Российской Федерации / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков; заявитель и патентообладатель Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера. – №2473310; заявл. 26.10.11; опубл. 27.01.13. Бюл. № 3. – 5 с.
50. Суслина З.А. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое) / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – М., 2009. – Т. 3. – С. 4–11.
51. Сыскина, Е.Н. Биохимические маркеры состояния ткани мозга и гемостаза у больных с тяжелыми формами инфарктов мозга в артериях каротидной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Сыскина. — М., 2011 — 24 с.;
52. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: разбор клинических случаев / А.Д. Серопегин, В.Д. Гнусов, Ю.Г. Фарус и др. // *Нейроclub*. - 2011.
53. *Частная неврология* / А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. - 2-е изд., испр. и до. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 768 с.: ил.
54. Чердак М.А. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств / М.А. Чердак, Н.Н. Яхно // *Неврол. журн.* - 2012. - №5 (17). С. 10-15.
55. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического

- инсульта: автореф. дис. ... канд. мед. наук /А.А. Шабалина. — М., 2008. — 31 с.
56. Шахпаронова Н.В. Постинсультные когнитивные нарушения и их терапия цераксоном / Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков, Е.М. Кашина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2011. - № 3. - С. 56-60.
 57. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009—2010) / Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Журнал неврологии и психиатрии. — 2013. — Т.2. — С. 4-10.
 58. Якунин Ю.А., Ямпольская Э.И., Кипнис С.Л., Сысоева И.М. Болезни нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста. - М.1979.
 59. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Н.Н. Яхно // Неврол.журн. — 2006. - Т.11. — Приложение №1. — С.4-12.
 60. Acute ischemic stroke: time, penumbra, and reperfusion / N.W. Manning, B.C. Campbell, T.J.Oxley et al. // Stroke. - 2014. - Vol. 45. - P. 640–644.
 61. Ahacic K. Income and education as predictors of stroke mortality after the survival of a first stroke / K. Ahacic, S. Trygged, I. Kåreholt // Stroke Res Treat. - 2012. - 2012:983145.
 62. Ahmad O. Correlation of levels of neuronal and glial markers with radiological measures of infarct volume in ischaemic stroke: a systematic review / O. Ahmad, J.Wardlaw, W.H. Whiteley // Cerebrovasc Dis. - 2012. - Vol. 33(1). - P. 47-54.
 63. Al-Khindi T. Cognitive and Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / T. Al-Khindi, R.L. Macdonald, T.A. Schweizer // Stroke. - 2010. - Vol. 4. - P. 519—536.
 64. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go et al. // Circulation. - 2015. - Vol. 131(4). - P. 29–322.

65. Anand N. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review / N. Anand, L.G. Stead // *Cerebrovasc Dis.* - 2005. - Vol. 20. - P. 213–219.
66. Arauz A, Rodríguez-Agudelo Y, Sosa AL et al. Vascular cognitive disorders and depression after first-ever stroke: the fogarty-Mexico stroke cogort. *Cerebrovasc Dis.* – 2014. – Vol. 38(4). – P. 284-289.
67. Arrich J. Influence of socioeconomic status on mortality after stroke: retrospective cohort study / J. Arrich, W. Lalouschek, M. Müllner // *Stroke.* - 2005. - Vol. 36. - P. 310–314.
68. ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome / S. Coutts, M. Lev, M. Eliasziw et al. // *Stroke.* - 2004. - Vol. 35. - P. 2472— 2476.
69. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study / E.C. Jauch, C. Lindsell, J. Broderick et al. // *Stroke.* - 2006. - Vol.37. - P. 2508-2513.
70. Associations of depressive symptoms, trait hostility, and gender with C-reactive protein and interleukin-6 response following emotion recall // B.H. Brummett, S.H. Boyle, T.L. Ortel et al. // *Psychosom Med.* - 2010. - Vol. 72(4). - P. 333-339.
71. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry / I. Dzialowski, J. Pexman, P. Barber et al. // *Stroke.* - 2007. - Vol. 38. - P. 75—79.
72. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke / P.M. Rist, J. Chalmers, H. Arima et al. // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 1790-1795.
73. Caruncho H.J. Biomarkers of depression / H.J. Caruncho, T. Rivera-Baltanás // *Rev Neurol.* - 2010. - Vol. 50(8). - P. 470-476.
74. Causes of death and predictors of 5-year mortality in young adults after first-ever ischemic stroke / J. Putaala, S. Kurtze, S. Hiltunen et al. // *Stroke.* - 2009. - 40(8). - P. 2698-2703.

75. Cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage post intravenous thrombolysis / R. Zand, G. Tsivgoulis, M. Singh et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2017. - Vol. 26(3). - P. 538-544.
76. Changing trends of atherosclerotic risk factors among patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke / S. Agarwal, K. Sud, B. Thakkar et al. // *American Journal of Cardiology.* - 2017. - Vol. 119(10). - P. 1532-1541.
77. CNS immune responses following experimental stroke / D. Zierath, M. Thullbery, J. Hadwin et al. // *Neurocrit Care.* - 2010. - Vol. 12(2). - P. 274-284.
78. Cognitive assessments for the early diagnosis of dementia after stroke / N.K. Al-Qazzaz, S.H. Ali, S.H. Ahmad et al. // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* - 2014. - Vol. 10. - P. 1743-1751.
79. Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions / E. Kliper, E.B. Assayag, R. Tarrasch et al. // *PLoS ONE.* - 2014. - 9(8).
80. Combined clinical and radiological prognostic model in acute ischemic stroke / K. Kasim, M. Brizzi, J. Petersson et al. // *Acta Neurol Belg.* - 2010. - Vol. 110 (3). - P. 239—245.
81. Comparative evaluation of risk factors, outcome and biomarkers levels in young and old acute ischemic stroke patients / A. P. Kawle, A.R. Nayak, N.H. Lande et al. // *Annals of Neurosciences.* - 2015. - Vol. 22(2). - P. 70-77.
82. Contemporary outcome measures in acute stroke research: choice of primary outcome measure / K. Lees, P. Bath, P. Schellinger et al. // *Stroke.* - 2012. - Vol. 43 (4). - P. 1163—1170.
83. Conventional enhancement CT: a valuable tool for evaluating pial collateral flow in acute ischemic stroke / J. Choi, E. Kim, J. Hong et al. // *Cerebrovasc Dis.* - 2011. - Vol. 31. - P. 346—352.
84. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke / S. Zaheer, M. Beg, I. Rizvi et al. // *Ann Indian Acad Neurol.* - 2013 Oct-Dec. - Vol. 16(4). - P. 504—508.

85. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke / A. Bharosay, V.V. Bharosay, M. Varma et al. // *Ind J Clin Biochem.* - 2012. - Vol. 27(2). - P. 186–190.
86. Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients / A. Pandey, K. Saxena, M. Verma et al. // *J Neurosci Rural Pract.* - 2011. - Vol. 2(1). - P. 50-54.
87. Coyne J.C. Depression and Coping in stressful episodes / J.C. Coyne, C. Aldwin, R.S. Lazarus // *Journal of Abnormal Psychology.* - 1981. -Vol. 90. - P. 439-447.
88. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder / M.M. Weissman, R.C. Bland, G.J. Canino et al. // *J Am Med Assoc.* - 1996. - Vol. 276. - P.293–199.
89. CSF and serum biomarkers focusing on cerebral vasospasm and ischemia after subarachnoid hemorrhage / C.S. Jung, B. Lange, M. Zimmermann et al. // *Stroke research and treatment.* - 2013.
90. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort / T.K. Tatemichi, D.W. Desmond, R. Mayeux et al. // *Neurology.* – 1992. – Vol. 42. – P. 1185-1193.
91. Depression after Stroke and Risk of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Bartoli, N. Lillia, A. Lax et al. // *Stroke Res Treat.* - 2013. - Vol. 11.
92. Depression and anxiety symptoms post-stroke/TIA: prevalence and associations in cross-sectional data from a regional stroke registry // N.M. Broomfield, T. J. Quinn, A. H. Abdul-Rahim et al. // *BMC Neurology.* – 2014. – Ch. 14. – P. 198.
93. Depression predicts unfavourable functional outcome and higher mortality in stroke patients: The Bergen Stroke Study / H. Naess, L. Lunde, J. Brogger et al. // *Acta Neurol Scand.* - 2010. - Vol. 122 (Suppl 190). - P. 34-38.
94. Depressive behavior and vascular dysfunction: a link between clinical depression and vascular disease? / A.C. d’Audiffret, S.J. Frisbee, P.A. Stapleton et al. // *J Appl Physiol.* - 2010. - Vol. 108(5). - P. 1041-1051.

95. Development of neuropsychiatric symptoms in poststroke patients: a cross-sectional study / P. Angelelli, S. Paolucci, U. Bivona et al. // *Acta Psychiatr. Scand.* - 2004. - Vol. 110. - P. 55–63.
96. Diffusion-weighted MRI helps predict outcome in basilar artery occlusion patients treated with intra-arterial thrombolysis / A. Karameshev, M. Arnold, G. Schroth et al. // *Cerebrovasc Dis.* - 2011. - Vol. 32 (4). - P. 393—400.
97. Effects of ultraearly intravenous thrombolysis on outcome of ischemic stroke: the STEMO (Stroke Emergency Mobile) Group / A. Kunz, C.H. Nolte, H. Erdur et al. // *Circulation* 2017. - Vol. 135(18). - P. 1765-1767.
98. ENOS Trial Investigators / S. Ankolekar, C. Renton, G. Sare et al. // *Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2014. Aug. – Vol. 23 (7). – P. 1821-1829.
99. Etherton M.R. Recent advances in leukoaraiosis: white matter structural integrity and functional outcomes after acute ischemic stroke / M.R. Etherton, O. Wu, N.S. Rost // *Curr Cardiol Rep.* - 2016/ - Vol. 18(12). - P. 123.
100. Expression of platelet glycoprotein VI is associated with transient ischemic attack and stroke / B. Bigalke, K. Stellos, T. Geisler et al. // *European Journal of Neurology.* - 2010. - Vol. 17. - P. 111-117.
101. Extent of hypoattenuation on CT angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion / V. Puetz, P. Sylaja, S. Coutts et al. // *Stroke.* - 2008. - Vol. 39 (9). - P.: 2485— 2490.
102. Factors associated with poststroke anxiety: a systematic review and meta-analysis / F. Wright, S. Wu, H.Y. Chun et al. // *Stroke Res Treat.* - 2017.
103. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles / C. Wei, F. Zhang, L. Chen et al. // *J Neurol.* - 2016. - Vol. 263(2). P. 269-76.
104. Feigin V.L. Global burden of stroke / V.L. Feigin, B. Norrving, G.A. Mensah // *Circ Res.* - 2017. - Vol. 120(3). - P. 439-448.
105. Functional outcome measures in contemporary stroke trials / T. Quinn, J. Dawson, M. Walters et al. // *Int J Stroke.* - 2009. - Vol. 4 (3). - P. 200—205.

106. Gaete J.M. Post-stroke depression / J.M. Gaete, J. Bogousslavsky // *Expert Rev. Neurother.* - 2008. - Vol. 8. - P. 75–92.
107. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data / A.D. Lopez, C.D. Mathers, M. Ezzati et al. // *Lancet.* - 2006. - Vol. 367. - P. 1747-1757.
108. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / R.V. Krishnamurthi, V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar et al. // *Lancet Glob Health.* - 2013. - Vol. 1(5). - P. 259–281.
109. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi et al. // *Lancet.* - 2014. - Vol. 383(9913). - P. 245–254.
110. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383 (9913). – P. 245-254.
111. Hankey G.J. Stroke / G.J. Hankey // *Lancet.* – 2016.
112. Health-related quality of life among longterm survivors of stroke: results from the Auckland Stroke Study / M.L. Hackett, J.R. Duncan, C.S. Anderson et al. // *Stroke.* - 2000. - Vol. 31. - P. 440–447.
113. Interleukin-10 facilitates the selection of patients for systemic thrombolysis / M. Rodrigues-Yañez, M. Castellanos, T. Sobrino et al. // *BMC Neurol.* - 2013. - Vol. 13. - P. 62.
114. Interleukin-6 as an early predictor for one-year survival following an ischemic stroke/transient ischemic attack / S. Shenhar-Tsarfaty, E. Ben Assayag, I. Bova et al. // *International Journal of Stroke.* - 2010. -Vol. 5. - P. 16–20.
115. Interstroke investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): a case-control study / M.J.

- O'Donnell, D. Xavier, L. Liu et al. // *Lancet* - 2010. -Vol. 376 (9735). - P. 112–123.
116. Interventions for preventing depression after stroke / M.L. Hackett, C.S. Anderson, A. House et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2008.
117. Intracranial thrombus extent predicts clinical outcome, final infarct size and hemorrhagic transformation in ischemic stroke: the clot burden score / V. Puetz, I. Dzialowski, M. Hill et al. // *Int J Stroke*. - 2008. - Vol. 3(4). - P. 230—236.
118. Jickling G.C. Blood Biomarkers of Ischemic Stroke / G.C. Jickling, F.R. Sharp // *Neurotherapeutics*. — 2011. — Vol.8, №3. — P. 349–360.
119. Joo H. Cost of informal care for patients with cardiovascular disease or diabetes: current evidence and research challenges / H. Joo, P. Zhang, G. Wang // *Qual Life Res*. - 2017. - Vol. 26 (6). - P. 1379-1386.
120. Kauhanen M.L. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficit / M.L. Kauhanen, J.T. Korpelainen, P. Hiltunen // *Stroke*. - 1999. - Vol. 30. – P. 1875-1880.
121. Koh, P.O. Proteomic analysis of focal cerebral ischemic injury in male rats / P.O. Koh // *J. Vet. Med. Sci.* — 2010. –Vol.72, №2. — P. 181–185.
122. Kong K.H. Health-related quality of life among chronic stroke survivors attending a rehabilitation clinic / K.H. Kong, S.Y. Yang // *Original Article Singapore Med J*. - 2006. - Vol. 47(3). - P. 213.
123. *Lasarus R.* Emotions and interpersonal relationships: toward a person-centered conceptualization of emotions and coping / R. Lasarus // *Journal of Personality*. - 2006. - Vol. 74, N 1. - P. 9–43.
124. Lazarus R.S. Psychological stress and the coping process / R.S. Lazarus // *New York: McGraw-Hill*. - 1996.
125. Lenzi G.L. Post-stroke depression / G.L. Lenzi, M. Altieri, I. Maestrini // *Rev Neurol (Paris)*. - 2008 Oct. - Vol. 164(10). - P. 837-840.
126. Leys D. Post-stroke dementia / D. Leys, F. Pasquier // *VASCOG, San Antonio*. - 2007. – 21.

127. Lombard J.H. Depression, psychological stress, vascular dysfunction, and cardiovascular disease: thinking outside the barrel / J.H. Lombard // *J Appl Physiol.* - 2010. - Vol. 108. - P. 1025-1026.
128. Losoya S. Developmental issues in the study of coping / S. Losoya, N. Eisenberg, R. Fabes // *International Journal of Behavioral Development.* - 1998. - Vol. 22, N 2. - P. 287–313.
129. Lucas C. Psychological factors associated with treatment response to acute headache therapy and satisfaction in migraine / C. Lucas, M. Lantéri-Minet // *Cephalalgia.* –2007. –Vol. 27, suppl. 12. – P.1398–1407.
130. Miao Y. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke / Y. Miao, J.K. Liao // *Expert Rev Neurother.* - 2014. - Vol.14. - P. 173–185.
131. Naess H. Review of long-term mortality and vascular morbidity amongst young adults with cerebral infarction // H. Naess, U. Waje-Andreassen // *European Journal of Neurology.* - 2010. - Vol. 17. - P. 17-22.
132. Nationwide estimates of 30-day readmission in patients with ischemic stroke / F.S. Vahidy, J.P. Donnelly, L.D. McCulough et al. // *Stroke.* - 2017. - Vol. 48(5). - P. 1386-1388.
133. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients / R. Brouns, De Vil B, P. Cras et al. // *Clinical Chemistry.* - 2010. - Vol. 56(3). - P. 451-458.
134. Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage / Ö.D. Alatas, M. Gürger, M. Ateşcelik et al. // *Medicine.* - 2015. - Vol. 94(45). - P. 1-5.
135. Nour M. Ischemia-reperfusion injury in stroke / M. Nour, F. Scalzo, D.S. Liebeskind // *Interv Neurol.* - 2013. - Vol. 1. - P. 185–199.
136. Overview of the HUPO Plasma Proteome Project: results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a core dataset of 3020 proteins and a publicly-available database / G.S. Omenn [et al.] // *Proteomics.* — 2005. — Vol.5, №13. — P.3226–3245.

137. Pasquini M. Anxiety levels and related pharmacological drug treatment: a memorandum for the third millennium / M. Pasquini, I. Berardelli // *Ann Ist Super Sanita.* - 2009. -Vol. 45, no. 2. - P. 193-204.
138. Pendlebury S.T. Prevalence, incidence and factors associated with pre- and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell // *Lancet Neurol.* - 2009. -Vol. 8. -P. 1006-1018.
139. Poststroke depression / R.M. Dafer, M. Rao, A. Shareef et al. // *Top Stroke Rehabil.* - 2008. - Vol. 15(1). - P. 13-21.
140. Prediction of outcome in diabetic acute ischemic stroke patients: a hospital-based pilot study report / A.R. Nayak, S.R. Badar, N. Lande et al. // *Ann Neurosci.* - 2016. - Vol. 23. - P. 199-208.
141. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature / S. Schiemanck, G. Kwakkel, M. Post et al. // *Neurorehabil Neural Repair.* - 2006. -Vol. 20 (4). - P. 492—502.
142. Predictors of early mortality after acute ischemic stroke / K. Nedeltchev, N. Renz, A. Karameshev et al. // *Swiss Med WKLY.* - 2010. - Vol. 140 (17-18). - P. 254-259.
143. Predictors of poststroke depression: a retrospective study in a rehabilitation unit / A. Camões Barbosa, L. Sequeira Medeiros, N. Duarte et al. // *Acta Med Port.* - 2011. - 24 Suppl 2. - P. 175—180.
144. Prestroke living situation and depression contribute to initial stroke severity and stroke recovery / A.W. Aron, I. Staff, G. Fortunato et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2015. - Vol. 24(2). - P. 492-499.
145. Proteomic and functional alterations in brain mitochondria from Tg2576 mice occur before amyloid plaque deposition / F. Gillardon [et al.] // *Proteomics.* — 2007. — Vol.7, №4. — P. 605–616.
146. Relationship between depression, BNP levels and ventricular impairment in heart failure / V.B. Aguiar, M.E. Ochiai, J.N. Cardoso et al. // *Arq BrAas Cardiol.* - 2010. - Vol. 95(6). - P. 732-737.

147. Relationship between functional disability and costs one and two years post stroke / I. Lekander, C. Willers, von Euler M et al. // PLoS One. - 2017. - Vol. 12(4).
148. Relationship between poststroke cognition, baseline factors, and functional outcome: data from “efficacy of nitric oxide in stroke” trial. / S.Ankolekar, C.Renton, G. Sare et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. - 2014. - Vol. 23(7). - P. 1821-1829.
149. Relative and accumulative effects of lipid and blood pressure control in the stroke prevention by aggressive reduction of cholesterol levels trial / P. Amarenco, L.B. Goldstein, M.Messig et al. // Stroke. - 2009. - Vol. 40. - P. 2486.
150. Risk prediction of very early recurrence, death and progression after acute ischemic stroke / I.L. Maier, M. Bauerle, P. Kermer et al. // European Journal of Neurology. - 2012.
151. Role of transporters in central nervous system drug delivery and blood-brain barrier protection: relevance to treatment of stroke / H. Brzica, W. Abdullahi, K. Ibbotson et al. // J Cent Nerv Syst Dis. - 2017. - 9:1179573517693802.
152. Salisbury M. . Stroke in young women / M. Salisbury, G. Pfeffer, S. Yip // Can. J. Neurol. - 2011. - Vol. 38. - P. 404-410.
153. Saver J. Optimal end points for acute stroke therapy trials: best ways to measure treatment effects of drugs and devices / J. Saver // Stroke. - 2011. - Vol. 42 (8). - P. 2356—2362.
154. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function / H. Wersching, T. Duning, H. Lohmann et al. // Neurology. - 2010. -Vol. 74(13). - P. 1022-1029.
155. Serum neuron specific enolase level as a predictor of prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis / K. Lu, X. Xu, S. Cui et al. // Journal of the Neurological Sciences. Department of Neurology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, No. 600.
156. Serum neuron-specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. An enzymatic test for predicting outcome? / R.J. Butterworth, W.S. Wassif, R.A. Sherwood et al. // Stroke. - 1996. - Vol. 27(11). - P. 2064-2068.

157. Short-term prognostic value of serum neuron specific enolase and S100B in acute stroke patients / S. Gonzalez-Garcia, A. Gonzalez-Quevedo, O. Fernandez-Concepcion et al. // *Clin Biochem.* - 2012. - Vol. 45. - P. 1302–1307.
158. Socioeconomic differences in stroke incidence and prognosis under a universal healthcare system / G. Cesaroni, N. Agabiti, F. Forastiere et al. // *Stroke.* - 2009. - Vol.40. - 2812–2819.
159. Socioeconomic status and stroke: an updated review / J.Addo, L. Ayerbe, K.M. Mohan et al. // *Stroke.* - 2012. - Vol. 43. - P. 1186–1191.
160. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data / T. Truelsen, B. Piechowski-Jóświak, R. Bonita et al. // *European Journal of Neurology.* - 2006. - Vol. 13. - P. 581-598.
161. Strong K. Preventing stroke: saving lives around the world / K. Strong, C. Mathers, R. Bonita // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 182-187.
162. Tam A.K. A narrative review of impact of medical comorbidities on stroke rehabilitation outcomes / A.K. Tam, M.T. Bayley // *Disabil Rehabil.* - 2017.
163. The clinical utility of serum NR2 peptide assay in the diagnosis of patients presenting to the emergency department with acute cerebrovascular ischemic events / T. Glynn, M. Tews, G. Izykenova et al. // *Ann. Emerg. Med.* — 2007. — 50. — P. 35.
164. The concept of vascular cognitive impairment / J. V. Bowler, V. Hachinski, T. Erkinjuntti et al. // *Vascular cognitive impairment.* – 2002. – P. 9-26.
165. The effect of post stroke depression on functional outcome and quality of life / T.R. Žikič, I. Divjak, M. Jovičević et al. // *Acta Clin Croat.* - 2014. – Vol. 53 (3). – P. 294-301.
166. The influence of depressive symptoms on quality of life after stroke: a prospective study / V.D. Guajardo, L. Terroni, Mde F. Sobreiro et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015. – Vol. 24(1). – P.201-209.
167. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients / P.S. Sachdev, H. Brodaty, M.J. Valenzuela et al. // *Neurology.* - 2004. – Vol. 62. – P. 912-919.

168. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients / K. Narasimhalu, S. Ang, D.A. De Silva et al. // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42(4). - P. 883—888.
169. The prognostic value of combined NT-pro-BNP levels and NIHSS Scores in patients with acute ischemic stroke / X. Chen, X. Zhan, M. Chen et al. // *Intern Med*. - 2012. - Vol. 51. - P. 2887-2892.
170. The Relationship between Frontal Lobe Lesions, Course of Post-Stroke Depression, and 1-year prognosis in patients with first-ever ischemic stroke / Y-Z Shi, S-LWu, N. Zhang et al. // *PLoS One*. - 2014. – Ch. 9 (7).
171. The relationship between post-stroke depression and physical recovery / S. Matsuzaki, M. Hashimoto, S. Yuki et al. // *J Affect Disord*. - 2015 Jan 28. – Vol. 176. – P. 56-60.
172. The relative effect of coping strategy and depression on health-related quality of life in patients in the chronic phase after stroke / M.M. Visser, L. Aben, M.H. Heijenbrok-Kal et al. // *J Rehabil Med*. - 2014. – Vol. 45. – P. 514-519.
173. The role of emerging risk factors in cardiovascular outcomes / B. Lacey, W.C. Herrington, D. Preiss et al. // *Curr Atheroscler Rep*. - 2017. - Vol. 19(6). - P. 28.
174. The role of emotion regulation on social participation following stroke / C.L. Cooper, L.H. Phillips, M. Johnston et al. // *Br J Clin Psychol*. - 2015. – Vol. 54(2). – P. 181-199.
175. Thrombolysis in acute stroke without angiographically documented occlusion / M.C. Shi, F.N. Chu, C. Li et al. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. - 2017. - Vol. 21(7). - P. 1509-1513.
176. Twenty-four-year trends in the incidence of ischemic stroke in Sweden from 1987 to 2010 / A. Rosengren, K.W. Giang, G. Lappas et al. // *Stroke*. - 2013. - Vol. 44(9). - 2388–2393.
177. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis: prediction of final infarct volume and

- clinical outcome / M. Lev, A. Segal, J. Farkas et al. // *Stroke*. - 2001. - Vol. 32(9). - P. 2021—2028.
178. 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.
179. Westerlind E. Return to work after a stroke in working age persons; a six-year follow-up / E. Westerlind, H.C. Persson, K.S. Sunnerhagen // *PLoS One*. - 2017. - Vol. 12(1).
180. Whiteley, W. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke. A systematic review / W. Whiteley, M.C. Tseng, P. Sandercock // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 2902-2909.
181. World Health Organization. The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope. World Health Organization; 2001.