

На правах рукописи

Амирахова Лариса Шириновна

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

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2014

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Каракулова Юлия Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии
ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И.Пирогова» Минздрава России,
г. Москва

Федин Анатолий Иванович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой неврологии,
нейрохирургии и медицинской
генетики ГБОУ ВПО «Кировская
государственная медицинская
академия» Минздрава России, г. Киров

Бейн Борис Николаевич

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 20 ____ года, в _____ часов, на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом – на сайте академии www.psm.ru, на сайте ВАК www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 20 ____ года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Инсульт – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем современного здравоохранения [Скворцова В.И, 2007]. В России живут более 1 миллиона лиц, перенесших инсульт, при этом ежегодно происходит более 450 тыс. новых случаев инсульта [Гусев Е.И. и др., 2007; Суслина З.А. и др., 2008; Румянцева С.А, 2010; Афанасьев В.В, 2011]. Инсульт и тяжелые цереброваскулярные заболевания являются в настоящее время основной причиной инвалидизации населения. Стоимость расходов на социальную реабилитацию и длительное восстановительное лечение одного больного с инсультом составляет от 55 до 73 тыс. долларов в год [Скворцова В.И., Стаховская Л.В., 2008; Федин А.И., Румянцева С.А., 2004; Яхно Н.Н, Захаров В.В, 2002]. Ожидается, что вследствие демографического старения населения и недостаточного контроля над факторами риска заболеваемость инсультом будет расти [Гусев Е.И, Скворцова В.И., 2010; Adams H.P. et al., 2007; Warlow C. et al., 2008].

Среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга. Традиционно в клинической картине ишемического инсульта (ИИ) основное влияние уделяют очаговому неврологическому дефициту, связанному с физической инвалидизацией, прежде всего с параличами. Между тем доказано, что когнитивные и эмоциональные расстройства способствуют худшему восстановлению неврологического статуса, низкой выживаемости, бытовой, социальной и профессиональной дезадаптации пациентов, перенесших инсульт [Di Legge S., Nachinski V., 2010; Narasimhalu K. et al., 2011].

Восстановление поврежденных нейронов в течение первых нескольких дней в основном осуществляется за счет разрешения отека и / или реперфузии зоны ишемической полутени. В последующий период основная роль в реабилитации принадлежит непосредственно самому головному мозгу, обеспечивающему реорганизацию сохранившихся в поврежденной зоне элементов нервной системы [Скворцова В.И, 2001; Agnati L.F., Guidolin D., Fuxe K, 2007; Butefisch C.M, 2004]. Это становится возможным благодаря развитию таких патогенетических процессов, как диализ, нейротрофичность и нейропластичность [Ward N.S, 2005].

В настоящее время активно обсуждается вопрос нейропластичности головного мозга и возможность восстановления утраченных после инсульта функций. Нейротрофины - регуляторные белки нервной ткани, которые оказывают наиболее

сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов, обуславливают пластичность нейрональной ткани и формируют механизмы участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций после церебральной ишемии в позднем периоде, являясь мощным стимулятором нейрогенеза. Одним из путей повышения выживаемости и снижения инвалидизации после перенесенного ишемического инсульта является применение лекарственных препаратов, положительно влияющих на функциональное состояние нервных клеток и обладающих вероятным нейропротективным свойством. Механизм нейропротективного действия холина альфосцерата (Глиатилин) заключается в том, что он способствует высвобождению холина из активного вещества в головном мозге, а холин участвует в биосинтезе ацетилхолина — одного из основных медиаторов нервного возбуждения [Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю., Баранцевич Е.Р., 2011]. Клиническая эффективность Глиатилина в остром периоде инсульта и черепно-мозговой травмы подтверждена многочисленными исследованиями [В.Г. Амчславский, 1993, Д.А. Вшивков и соавт., 2001, М.М. Одинак, И.А. Вознюк, 2001, С.Н. Янишевский, 2001, Гехт А.Б., 2001], однако степень его влияния на нейротрофические факторы не оценивалась.

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

Цель работы. Изучить клинико-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус, качество жизни и количественное содержание нейротрофинов в сыворотке крови в восстановительном периоде первого ишемического инсульта полушарной локализации до и после лечения препаратом холина альфосцерат (глиатилин).

Основные задачи.

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

2. Сопоставить количественное содержание нейротрофинов сыворотки крови с показателями нейропсихологического статуса и качества жизни, выявить особенности

изменения нейротрофинов у больных в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта.

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

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

Научная новизна исследования. У пациентов в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта впервые выявлено снижение количественного содержания фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови, ассоциированное с выраженностью неврологического дефицита и снижением когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса. Автором показано, что количество фактора роста нервов (NGF) в периферической крови существенно ниже у пациентов после инсульта с наличием такого фактора риска как сахарный диабет. Впервые продемонстрировано, что уровень нейротропина-3 (NT-3) существенно ниже у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта, имеющих депрессию. Показано, что после проведенного лечения с применением холина альфосцерата (глиатилина) через 3 месяца у больных ишемическим полушарным инсультом происходит увеличение концентрации фактора роста нервов (NGF), что сопровождается объективным клиническим улучшением неврологического статуса, уменьшением степени тревоги и депрессии, когнитивных нарушений, общей, психической и физической астении, повышением качества жизни по всем изучаемым параметрам. На основании регрессионного анализа разработана математическая модель, которая позволяет прогнозировать способность к восстановлению (оценить реабилитационный потенциал) пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне проводимого лечения.

Практическая значимость работы. Исследование нейротрофических факторов, в частности фактора роста нервов (NGF), методом иммуноферментного анализа в периферической крови позволяет объективизировать степень неврологического дефицита и выраженность когнитивных нарушений пациентов в восстановительном

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

Основные положения, выносимые на защиту.

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

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

3. После проведенного лечения с применением холина альфосцерата в динамике через 3 месяца у больных основной группы существенно уменьшились субъективные и объективные клинические проявления последствий первого ишемического инсульта,

степень тревоги и депрессии, когнитивных нарушений, общей, психической и физической астении, повысилось качество жизни по всем изучаемым параметрам и количественное содержание фактора роста нервов (NGF), как одного из модуляторов нейрогенеза, обеспечивающего улучшение функционального неврологического исхода после церебральной ишемии в позднем восстановительном периоде.

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

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

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

Апробация работы. Основные положения диссертации отражены в докладах на республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии им. проф. В.П. Первушина «Избранные вопросы клинической неврологии» (Пермь, 2011), межрегиональной научной сессии молодых ученых «Молодые ученые – здравоохранению Урала (Пермь, 2012), межрегиональной научной сессии молодых ученых «Избранные вопросы неврологии» (Пермь, 2013), научной сессии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале», секции: избранные вопросы неврологии и психиатрии (Пермь, 2014), на III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014).

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

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

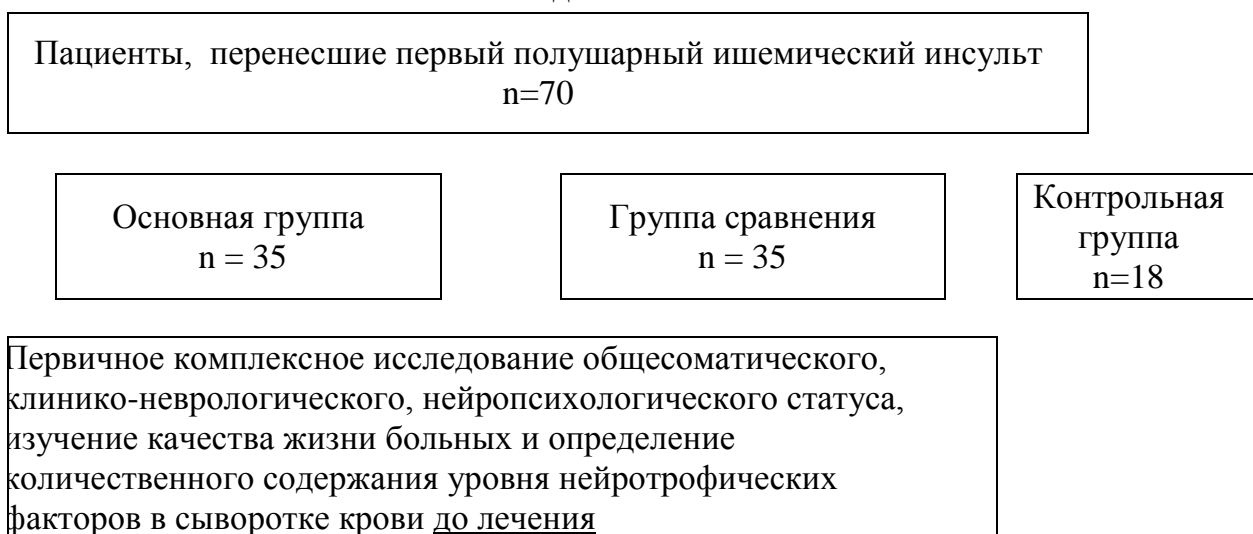
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика групп наблюдения. Объектом исследования послужили 70 жителей города Ижевска Удмуртской Республики, соответствующих критериям включения: наличие первого полушарного ишемического инсульта давностью от 4 до 12 месяцев, подтвержденного магнитно-резонансной томографией, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Пациенты отобраны на базе стационарного неврологического отделения БУЗ УР «Консультативно-диагностический центр МЗ УР». Средний возраст пациентов составил $59,1 \pm 9,6$ лет. Среди обследованных было 39 женщин (55,7%) и 31 мужчина (44,3%), 30 человек (42,9%) - лица трудоспособного и социально активного возраста. У 41,5% (29 человек) пациентов имела место левополушарная локализация инсульта, а у 58,5% (41 человек) – правополушарная. Длительность заболевания после перенесенного острого

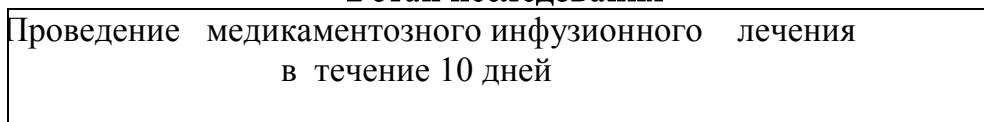
нарушения мозгового кровообращения составила в среднем $7,6 \pm 0,61$ месяцев. В ходе сравнительного открытого исследования пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы: основная группа – 35 человек, которым в течение 3 месяцев наряду с базисной терапией (антиагреганты, антигипертензивные средства) проводилось курсовое лечение глиатилином (в течение 10 дней вводили в/в капельно глиатилин по 1000 мг (4 мл) на 100 мл 0,9 % хлорида натрия, с последующим приемом регос в течение трех месяцев по 1200 мг в день) и группа сравнения – 35 человек, которым в течение 3 месяцев наряду с базисной проводили стандартную терапию (кавинтон 2 мл в/в капельно + пирацетам 20% 10 мл в/в струйно в течение 10 дней, с последующим приемом регос в течение трех месяцев). Дизайн исследования предполагал изучение показателей в 3 этапа до проведения терапии, через 10 дней и 3 месяца после лечения (рис.1).

Сформированные группы являлись исходно сопоставимыми по всем основным клиническим признакам, способным повлиять на эффективность лечения. Контрольную группу составили 18 относительно здоровых добровольцев, не имеющих в анамнезе данных о перенесенном остром нарушении мозгового кровообращения, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту.

1 этап исследования



2 этап исследования



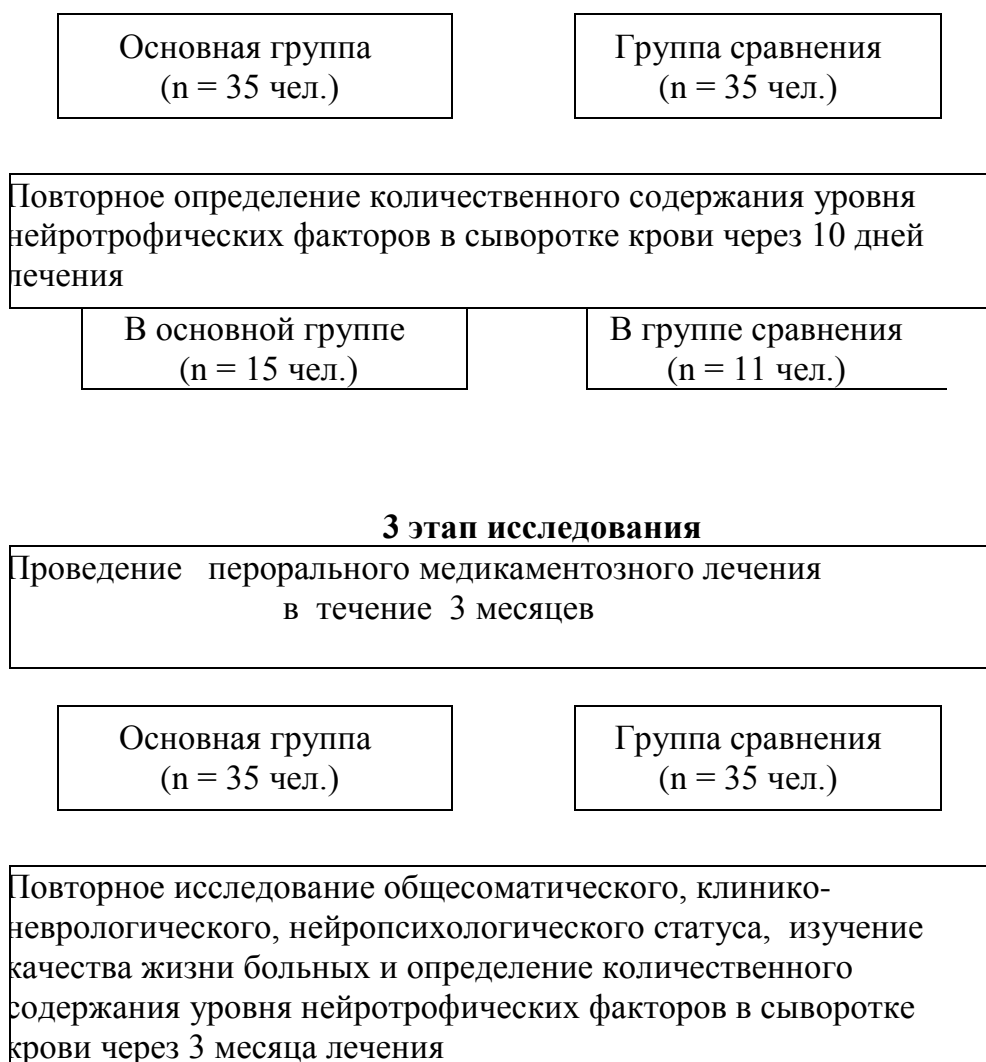


Рис.1. Дизайн исследования.

Методы обследования больных. Всем пациентам проводилось общесоматическое и неврологическое обследование. Для объективизации степени тяжести неврологической симптоматики применялась шкала National Institutes of Health- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS), для оценки повседневного обслуживания индекс Barthell. Оценка эмоционально-личностного состояния (уровень тревоги, депрессии, наличия астении) проводилось с использованием шкалы депрессии Бека, теста Спилбергера-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, субъективной шкалы оценки астении MFI-20, теста VAS-A для оценки физического и психического состояния. Когнитивные функции исследовались с помощью батареи лобной дисфункции (FAB), краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE). Для оценки качества жизни нами использован опросник Medical Outcomes Study Short Form-36

(MOS SF-36). Исследование количественного содержания нейротрофических факторов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа на анализаторе Multiskan Ascent V1.25 354-909779. Проводилось количественное определение следующих нейротрофических факторов: фактора роста нервов (Nerve Growth Factor - NGF), мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) и нейротрофина-3 (Neurotrophin-3 - NT-3).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» с использованием описательной статистики (определение выборочного среднего (M) и стандартного отклонения (σ), непараметрических методов (сопоставление независимых групп с использованием критерия Манна-Уитни (p^{M-W})). При сравнении двух зависимых групп применяли критерий Вилкоксона (p^W). При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные субъективные жалобы пациентов перенесших инсульт – это слабость и снижение чувствительности в конечностях, трудности в восприятии обращенной к ним речи, воспроизведении слов, предложений, эпизодические головные боли давящего характера, снижение памяти на текущие события, концентрации внимания, тревога, волнение за свое состояние. В неврологическом статусе у пациентов преобладали наличие спастических гемипарезов разной степени выраженности, гемигипестезий, моторных, сенсорных, амнестических афазий, центральных парезов мимической мускулатуры лица. Все пациенты были в сознании. Средний балл функциональной оценки неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS до лечения составил $6,64 \pm 0,26$. Индекса Бартела в группе больных составил $91,86 \pm 1,31$, что соответствует легкой степени зависимости в повседневной жизни и статистически значимо отличается от здоровых лиц группы контроля ($97,5 \pm 0,83$ балла, $p < 0,05$).

Анализ состояния эмоционально-личностной сферы больных в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта по шкале депрессии Бека определил наличие клинической тяжелой депрессии у 6 пациентов (8,6%), выраженной депрессии у 11 пациентов (15,7%), умеренной депрессии у 13 человек (18,6%), наличие легкой депрессии у 25 пациентов (35,7%). У 15 (21,4%) обследованных по данной шкале депрессии выявлено не было. Среднее значение депрессии по шкале Бека составило $14,86 \pm 0,90$, что достоверно ($p < 0,05$) превышало

аналогичный показатель в группе контроля ($8,28 \pm 1,25$ балла) (табл.1.). Средние значения показателей реактивной ($35,17 \pm 0,62$) и личностной тревоги ($40,59 \pm 0,64$) по методике Спилбергера-Ханина не выявили статистической значимости различий по отношению к группе здоровых и соответствовали умеренной степени тревожности. Преобладали лица с умеренным уровнем личностной тревожности (55 человек, 78,65), высокая личностная тревожность выявлена у 13 (18,6%) человек, низкий уровень личностной тревожности имеют 2 (2,9%) пациента. Все исследуемые показатели общей, психической и физической астении по опроснику MFI-20 и VAS-A превышали контрольные значения здоровых лиц (табл.1).

Таблица 1.

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

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

Исследование когнитивной сферы у больных перенесших первый ишемический инсульт, выявило статистически значимые различия ($p < 0,001$) по данным батареи лобной дисфункции (FAB - $12,86 \pm 0,39$ баллов) по отношению к здоровым. По данным краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) среднее значение показателей у пациентов перенесших ишемический инсульт было снижено до $25,87 \pm 0,35$, что

соответствовало легким когнитивным нарушениям и статистически ($p < 0,001$) отличалось от группы здоровых ($28,67 \pm 0,21$).

Качество жизни пациентов перенесших первый ишемический инсульт практически по всем его составляющим существенно ниже, чем в группе здоровых (табл.2.).

Таблица 2.

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

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

При исследовании количественного содержания нейротрофических факторов в сыворотке периферической крови до лечения у пациентов в восстановительном периоде после перенесенного первого ишемического инсульта выявлено существенно ($p < 0,05$) сниженное содержание фактора роста нервов (NGF) до $178,85 \pm 37,80$ пг/мл, чем в группе здоровых ($553,1 \pm 435,94$ пг/мл), что, на наш взгляд, является показателем степени гипоксически-ишемического поражения головного мозга. Корреляционный анализ продемонстрировал, что количественное содержание NGF напрямую зависит от показателя краткой шкалы оценки психического статуса ($r=0,53$) и обратно пропорционально оценке неврологического статуса по шкале NIH-NINDS ($r=-0,52$).

Определение уровня BDNF и NT3 в сыворотке крови у обследуемых пациентов до лечения был соответственно $1017,12 \pm 216,35$ и $922,23 \pm 183,68$ пг/мл, что не отличалось от группы здоровых ($916,0 \pm 229,53$ и $752,20 \pm 194,50$ пг/мл соответственно) (табл.3).

Таблица 3.

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

Показатель	Пациенты в восстановительном периоде ИИ ($M \pm \sigma$) (n=26)	Достоверность, p^{M-W}	Здоровые лица группы контроля (n=15)
Фактор роста нервов – NGF, (пг/мл)	$178,85 \pm 37,80$	0,04	$553,1 \pm 435,94$ *
Нейротрофический фактор головного мозга – BDNF, (пг/мл)	$1017,12 \pm 216,35$	0,79	$916 \pm 229,53$
Нейротропин-3- NT3, (пг/мл)	$922,23 \pm 183,68$	0,37	$752,20 \pm 194,50$

Внутригрупповой анализ показал, что количественное содержание нейротрофических факторов сыворотки крови не зависело от латерализации очага инсульта, возраста пациентов. Однако нами получены достоверные сведения, что уровень BDNF у мужчин был статистически ниже показателя у женщин, концентрация NT-3 ниже у пациентов с наличием депрессии по шкале Бека ($545,36 \pm 138,96$), чем без таковой ($1198,6 \pm 1165,83$ пг/мл). Также выявлен такой научный факт, что количество NGF в периферической крови достоверно ниже у пациентов после инсульта с наличием сахарного диабета ($119,71 \pm 23,894$ пг/мл), чем без такового ($200,63 \pm 222,596$ пг/мл).

Учитывая приведенные данные, можно утверждать, что в нашем исследовании преобладали больные с легкой степенью зависимости в повседневной жизни, умеренной степенью реактивной и личностной тревожности, депрессией и когнитивными нарушениями легкой степени, общей, психической и физической астенией, снижением физического и психического компонента качества жизни. Степень неврологического дефицита, а также усугубление когнитивного статуса сопровождается снижением в крови фактора роста нервов, что является показателем

уровня трофического обеспечения при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга.

Как представлено в таблице 4, в результате терапии холина альфосцератом (глиатилином) в основной группе выявлен регресс неврологической симптоматики по шкале NIH-NINDS до $5,34 \pm 0,32$ баллов к третьему месяцу лечения, что явилось статистически отличным от исходного показателя до лечения.

Таблица 4.

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

Шкалы	До лечения (n=35)	После лечения (n=35)	Значимость различий p^w
Шкала Бека, баллы	$13,85 \pm 1,1$	$10,85 \pm 0,76$	0,0002**
Шкала тревоги Спилбергера (реактивная тревога), баллы	$36 \pm 0,79$	$30,05 \pm 0,8$	0,0001**
Шкала тревоги Спилбергера (личностная тревога), баллы	$41,26 \pm 0,67$	$34,94 \pm 0,74$	0,0001**
Общая астения (MFI-20), баллы	$14,02 \pm 0,57$	$12,46 \pm 0,55$	0,002*
Психическая астения (MFI-20), баллы	$12,17 \pm 0,82$	$11,51 \pm 0,76$	0,02*
Физическая астения (MFI-20), баллы	$14,69 \pm 0,71$	$13,69 \pm 0,67$	0,01*
Физическая слабость (VAS-A)	$5,63 \pm 0,39$	$3,69 \pm 0,29$	0,0001**
Психическое истощение (VAS-A)	$5,31 \pm 0,46$	$3,8 \pm 0,33$	0,0001**
Батарея лобной дисфункции (FAB), баллы	$12,77 \pm 0,58$	$13,65 \pm 0,54$	0,0001**
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), баллы	$25,71 \pm 0,60$	$26,2 \pm 0,51$	0,005*

Нами установлено достоверное уменьшение степени зависимости в повседневной жизни пациентов основной группы после лечения с умеренной до легкой по индексу

Бартел. Выявлена статистически значимое ($p=0,0002$) снижение уровня депрессии к третьему месяцу лечения глиатилином с $13,85\pm 1,1$ (легкая депрессия) до $10,85\pm 0,76$ (отсутствие признаков депрессии) по данным шкалы Бека. Также у пациентов основной группы, получающих глиатилин, достоверно снизился уровень личностной и реактивной тревожности. Важным результатом лечения в основной группе явилось существенное снижение психической астении, общей и физической астении согласно опросника MFI-20 и теста VAS-A. Показатели когнитивной сферы после проведенного лечения через три месяца в основной группе, показали достоверную тенденцию к снижению когнитивного дефицита у пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта (табл.4).

Количественные показатели качества жизни пациентов после лечения глиатилином в течение 3 месяцев, по данным опросника MOS-SF-36, существенно улучшились практически по всем его составляющим (рис.2). Более значимые различия в показателях до и после лечения, выявлены по данным значений физического компонента здоровья, а в частности физического функционирования.

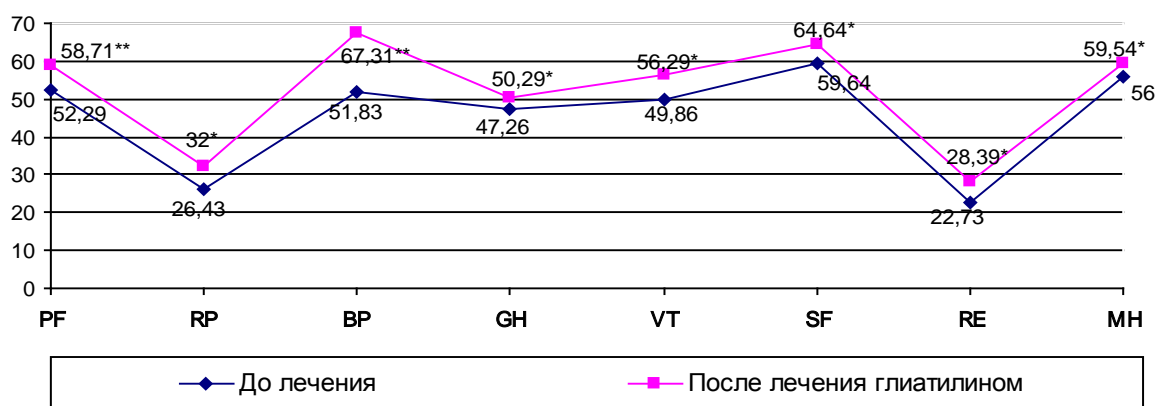


Рис.2. Динамика составляющих качества жизни у пациентов основной группы в восстановительном периоде ишемического инсульта до и после лечения (**- $p<0,001$, *- $p<0,05$).

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

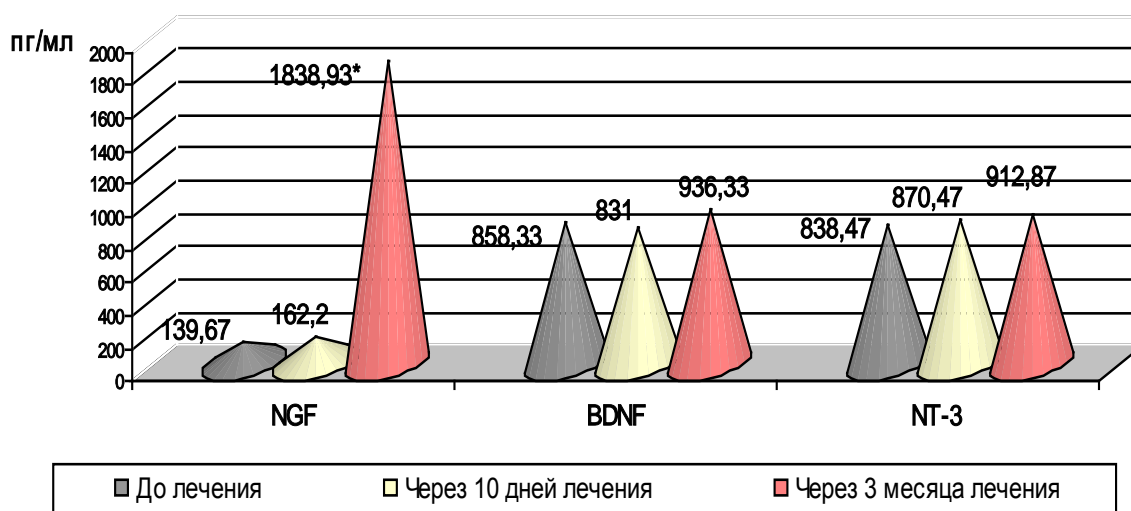


Рис. 3. Динамика количественного содержания нейротрофических факторов сыворотки крови основной группы пациентов в восстановительном периоде перенесенного ишемического инсульта до и после лечения (*- достоверность результатов $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$).

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

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

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

В результате сравнительного анализа между группами больных наблюдается убедительное увеличение количественных показателей качества жизни больных (MOS-SF-36) в восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта преимущественно в основной группе.

Таблица 5.

Сравнительная характеристика групп по показателям психоэмоционального, когнитивного и неврологического статуса после лечения

Шкалы	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий между группами p^{M-W}
Индекс Бартела, баллы	94,14±1,53	95,86±0,99	0,15
Шкала NIH-NINDS	5,34±0,32	5,63±0,34	0,3
Шкала Бека, баллы	10,85±0,76	14,57±1,33	0,07
Шкала тревоги Спилберга (реактивная тревога), баллы	30,05±0,8	32,46±0,94	0,07
Шкала тревоги Спилберга (личностная тревога), баллы	34,94±0,74	37,54±1,29	0,04*
Общая астения (MFI-20), баллы	12,46±0,55	14,86±0,50	0,003*
Психическая астения (MFI- 20), баллы	11,51±0,76	15,45±0,55	0,7
Физическая астения (MFI- 20), баллы	13,69±0,67	11,83±0,89	0,049*
Физическая слабость (VAS- A)	3,69±0,29	5,03±0,21	0,001**
Психическое истощение (VAS-A)	3,8±0,33	4,91±0,28	0,016*
Батарея лобной дисфункции (FAB), баллы	13,65± 0,54	13,06±0,59	0,43
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	26,2 ± 0,51	26,43±0,28	0,42

У больных основной группы через 3 месяца от начала лечения более значительно относительно группы сравнения улучшились следующие показатели качества жизни: ролевое функционирование, обусловленного физическим состоянием, физическое функционирование, интенсивность боли, жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье. Данные динамики изменения показателей общего состояния здоровья, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, после лечения, отражают сопоставимые результаты у больных сравниваемых групп.

Таблица 6.

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

Шкалы	Основная группа (n=35)	Группа сравнения (n=35)	Значимость различий между группами p^{M-w}
Физическое функционирование(PF)	58,71 ± 3,65	50,71±3,40	0,01*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	32 ± 6,0	12,14±4,27	0,001**
Интенсивность боли (BP)	67,31± 3,30	54,51±4,78	0,04*
Общее состояние здоровья (GH)	50,29 ± 3,27	46,91±2,27	0,46
Жизненная активность (VT)	56,29 ± 2,55	43,71±2,22	0,007*
Социальное функционирование (SF)	64,64 ± 3,26	55,31±2,87	0,034*
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	28,39 ± 4,94	27,4±5,35	0,74
Психическое здоровье (MH)	59,54 ±2,67	52,69±2,61	0,01*

Количественное содержание фактора роста нервов - NGF сыворотки крови достоверно повысилось в обеих группах без межгрупповых различий ($p^{M-W} 1-2=0,17$). Достоверных отличий количественного содержания нейротрофического фактора головного мозга – BDNF сыворотки крови между изучаемыми группами также не получено ($p^{M-W} 1-2=0,06$). Однако неожиданно нами определены достоверное ($p^{M-W} 1-2=0,017$), относительно группы сравнения, повышение количественного содержания нейротропина-3 (NT3) после лечения в основной группе до $912,87 \pm 106,76$ пг/мл.

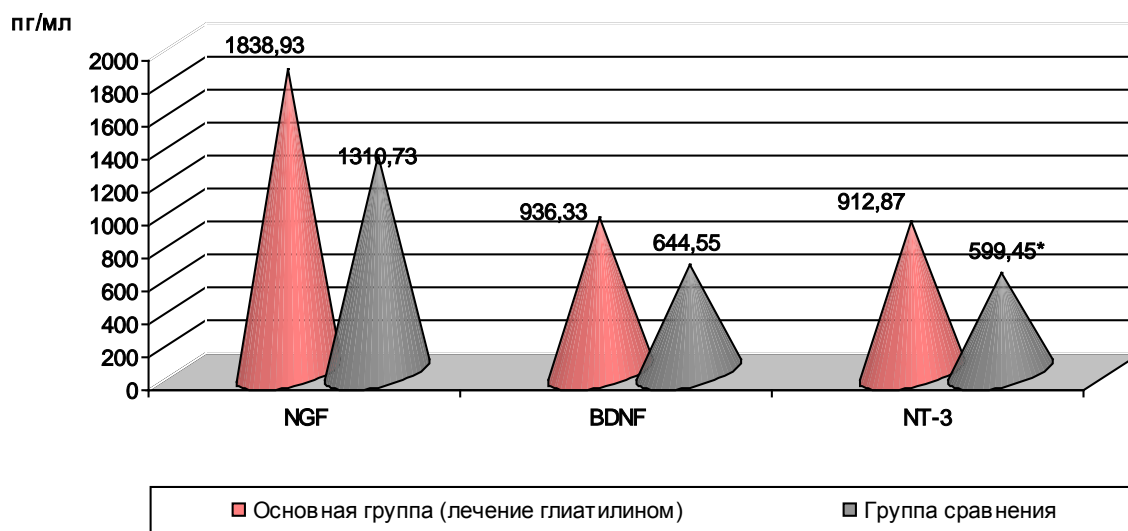


Рис. 4. Сравнительная характеристика количественного содержания нейротрофических факторов сыворотки крови пациентов групп после лечения (*- достоверность результатов $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$).

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. После проведенного лечения с применением холина альфосцерата (глиатилина) в динамике через 3 месяца у больных основной группы существенно уменьшились субъективные и объективные клинические проявления последствий первого ишемического инсульта. Статистически достоверно уменьшилась степень тревоги и депрессии, когнитивных нарушений, общей, психической и физической астении, повысилось качество жизни по всем изучаемым параметрам. Выявлен достоверный ($p=0,006$) рост показателя фактора роста нервов (NGF) с $139,67 \pm 11,42$ пг/мл до $1838,93 \pm 1095,26$ пг/мл, что отражает роль NGF, как активного модулятора

нейрогенеза в головном мозге и фактора, обеспечивающего улучшение функционального неврологического исхода после церебральной ишемии в позднем восстановительном периоде. Значимых изменений количественного содержания BDNF и NT3 в сыворотке крови у обследуемых пациентов основной группы после лечения выявлено не было.

5. В основной группе через 3 месяца после применения глиатилина в отличие от группы сравнения достоверно увеличилось содержание нейротропина -3 (NT-3), что вероятно означает более выраженное влияние препарата на функциональную активность данного нейротрофина и его связь с холинергическими системами.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Амирахова Л.Ш. Нейропсихологический статус и качество жизни пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии / Л.Ш. Амирахова, Ю.В. Каракулова // Уральский медицинский журнал. - Екатеринбург. - 2013.- №1. - С.21-24 (из перечня ВАК).
2. Амирахова Л.Ш. Качество жизни и когнитивный статус больных в период восстановления после инсульта / Л.Ш. Амирахова // Пермский медицинский журнал.- Пермь. - 2013. - №3 (30).- С. 82-86 (из перечня ВАК).
3. Амирахова Л.Ш. Изучение роли фактора роста нервов в восстановлении после первого полушарного ишемического инсульта / Л.Ш. Амирахова, Ю.В. Каракулова // Научно-практический журнал «Врач - аспирант». – Воронеж. - 2013.- №5(60).- С.227-230 (из перечня ВАК).
4. Амирахова Л.Ш. Влияние глиатилина на течение восстановительного периода ишемического инсульта /Л.Ш. Амирахова // Сборник научных трудов научно-практической конференции, посвященной 90-летию кафедры неврологии.- Пермь. - 2011. - С.49-50.
5. Амирахова Л.Ш. Нейропротекторная терапия восстановительного периода ишемического инсульта / Л.Ш. Амирахова, Ю.В. Каракулова // Молодые ученые - здравоохранению Урала: межрегиональной научной сессии молодых ученых 2012 года. – Пермь.- 2012. - С. 10-13.
6. Амирахова Л.Ш. Динамика эмоциональных и когнитивных нарушений в восстановительном периоде ишемического инсульта /Ю.В. Каракулова, Л.Ш. Амирахова // Сборник материалов X Всероссийского съезда неврологов. - Нижний Новгород.- 2012. - С. 464-465.
7. Амирахова Л.Ш. Количественная оценка качества жизни пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии /Л.Ш.Амирахова// Сборник трудов четвертой научно-практической конференции неврологов Северо-западного Федерального округа с международным участием. – Сыктывкар. - 2012. - С. 17-18.
8. Амирахова Л.Ш. Нейропсихологические особенности и качество жизни больных в восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта / Л.Ш. Амирахова, Ю.В. Каракулова // Электронный журнал «МедиАль». - 2013. - №2. – С. 19-21.

9. Амирахова Л.Ш. Качество жизни больных и нейропсихологические особенности в восстановительном периоде ишемии/ Л.Ш. Амирахова, Ю.В. Каракулова // Материалы научно-практической конференции.- Киров.- 2013.– С.14-16.
10. Амирахова Л.Ш. Динамика эмоциональных и когнитивных нарушений у больных после перенесенного ишемического инсульта в процессе реабилитации /Л.Ш.Амирахова, С.Н.Цепилов, Ю.В.Каракулова // Инновационная курортология: настоящее и будущее: сборник научных трудов междунар. науч.-практ. Конф.- Пермь-Ключи, 2013. – с.170-171.
11. Амирахова Л.Ш. Оценка качества жизни пациентов в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта в процессе нейропротекторной терапии / Л.Ш.Амирахова // Сборник научных работ молодых ученых, посвященный 90-летию со дня рождения профессора Я.С. Циммермана.- Пермь.- 2013.- С.4-6.
12. Амирахова Л.Ш. Влияние терапии глиатилином на когнитивный статус и качество жизни пациентов в восстановительном периоде ишемического полушарного инсульта /Л.Ш.Амирахова // Материалы научной сессии ПГМА им.ак. Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале».- Пермь.- 2014.- С.3-4.