Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №8, вып. 2, с. 77–83
https://doi.org/10.17116/jnevro202312308277

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 8, issue 2, pp. 77–83
https://doi.org/10.17116/jnevro202312308277

Влияние срока начала когнитивной реабилитации после перенесенного ишемического инсульта на уровень восстановления

© С.В. КОТОВ[1], А.В. КИСЕЛЕВ[2], Е.В. ИСАКОВА[1], А.С. КОТОВ[1], С.В. СТОВБУН[2], В.А. БОРИСОВА[1]

[1]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;
[2]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка результатов когнитивной реабилитации, проводимой в различные сроки, после перенесенного ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. Обследованы 140 пациентов в процессе проведения комплексной реабилитации в сроки до 1, 2—3, 4—6 и 7—12 мес после перенесенного ИИ, 78 из них получали медикаментозную поддержку реабилитации внутривенными введениями препарата Ампассе (1-я группа); 62 пациента препарат Ампассе не получали (2-я группа). Для контроля эффективности реабилитации использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (МоСА) и госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS).

Результаты. В обеих группах отмечено статистически значимое увеличение оценки по шкале МоСА после проведенного лечения, но число пациентов с увеличением оценки на 1 и более баллов было наибольшим у начавших курс через 3 и более мес после развития ИИ (p=0,015). В 1-й группе увеличение значений по шкале МоСА отмечено у 87,2%, во 2-й — у 38,7% (p<0,001). Статистически значимого нарастания выраженности тревоги и депрессии после курса лечения не было отмечено в обеих группах.

Заключение. Использованный подход комбинации когнитивной, физической реабилитации и медикаментозной поддержки оказался оправданным для достижения результатов в течение двухнедельного курса стационарной реабилитации больных как в раннем, так и позднем восстановительных периодах ИИ.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, когнитивная реабилитация, восстановительный период, медикаментозная поддержка реабилитации.*

Информация об авторах:
Котов С.В. — https://orcid.org/0000-0002-8706-7317
Киселев А.В. — https://orcid.org/0000-0002-8807-405X
Исакова Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-0804-1128
Котов А.С. — https://orcid.org/0000-0003-2988-5706
Стовбун С.В. — https://orcid.org/0000-0001-8820-9615
Борисова В.А. — https://orcid.org/0000-0001-9473-5179
Автор, ответственный за переписку: Котов С.В. — e-mail: kotovsv@yandex.ru

Как цитировать:
Котов С.В., Киселев А.В., Исакова Е.В., Котов А.С., Стовбун С.В., Борисова В.А. Влияние срока начала когнитивной реабилитации после перенесенного ишемического инсульта на уровень восстановления. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8 вып. 2):77–83. https://doi.org/10.17116/jnevro202312308277

The effect of the start date of cognitive rehabilitation after ischemic stroke on the level of recovery

© S.V. KOTOV[1], A.V. KISELEV[2], E.V. ISAKOVA[1], A.S. KOTOV[1], S.V. STOVBUN[2], V.A. BORISOVA[1]

[1]Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia;
[2]Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia

Abstract

Objective. The dependence of result of cognitive training in patients who have suffered an ischemic stroke (IS) on the timing of their onset continues to be discussed. The aim was to study the results of cognitive rehabilitation of patients after IS during various periods after it.

Material and methods. 140 patients were examined during complex rehabilitation in terms up to 1, 2—3, 4—6 and 7—12 months after IS, 78 of them received drug support (DS) of rehabilitation with intravenous injections of ampasse. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were used to monitor the effectiveness of rehabilitation.

Results. In all subgroups, there was a statistically significant increase in the MoCA score after the course, but number of people with an increase in the score by 1 or more points was highest among those who started the course 3 or more months after the development of IS (p=0.015). Among those who received DS, an increase in the MoCA was noted in 87.2%, in those who did not receive it — 38.7% (p<0.001). There was no statistically significant increase in the severity of anxiety and depression after the course of treatment in any of the subgroups.

Conclusion. The used approach of a combination of cognitive, physical rehabilitation and DS proved to be justified for achieving results during a two-week course of inpatient rehabilitation of patients both in the early and late recovery period after IS.

Keywords: *ischemic stroke, cognitive rehabilitation, recovery period, drug support for rehabilitation.*

Information about the authors:
Kotov S.V. — https://orcid.org/0000-0002-8706-7317
Kiselev A.V. — https://orcid.org/0000-0002-8807-405X
Isakova E.V. — https://orcid.org/0000-0002-0804-1128
Kotov A.S. — https://orcid.org/0000-0003-2988-5706
Stovbun S.V. — https://orcid.org/0000-0001-8820-9615
Borisova V.A. — https://orcid.org/0000-0001-9473-5179
Corresponding author: Kotov S.V. — e-mail: kotovsv@yandex.ru

To cite this article:
Kotov SV, Kiselev AV, Isakova EV, Kotov AS, Stovbun SV, Borisova VA. The effect of the start date of cognitive rehabilitation after ischemic stroke on the level of recovery. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(8 vyp 2):77–83. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312308277

Когнитивные нарушения (КН) являются частым последствием инсульта, однако как обществом, так и специалистами им уделяется меньше внимания по сравнению с другими неврологическими расстройствами (двигательными, координаторными или чувствительными). Более 80% выживших после инсульта имеют нарушение не менее чем в одном когнитивном домене, а половина — в трех и более, риск развития деменции после инсульта существенно выше, чем в общей популяции [1—3]. КН являются серьезным неблагоприятным последствием инсульта, они обусловливают невозможность восстановления пациентом своей социальной роли, возвращения к прежней повседневной жизни, предопределяют недостаточную эффективность предстоящей реабилитации, ассоциированы с низким качеством жизни, являются важным предиктором развития постинсультной депрессии и увеличивают затраты на лечение и реабилитацию больных [4, 5]. Наиболее значимыми факторами риска развития КН после перенесенного инсульта являются фибрилляция предсердий, лейкоареоз, повторный инсульт, наличие множественных постинсультных очагов, но даже малый инсульт в случае локализации очага в стратегических зонах может приводить к серьезным КН [5, 6].

E. Westerlind и соавт. оценили состояние когнитивных функций по результатам теста MoCA у больных с ишемическим инсультом (ИИ) легкой и средней тяжести (по шкале NIHSS) на 2-е сутки пребывания в стационаре [7]. У 40,7% больных обнаружено снижение показателя ниже 26 баллов. K.K. Kolskår и соавт. установили, что у 30% больных, перенесших инсульт более года назад, значения обследования по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) оказались на уровне 23 баллов и менее, что свидетельствовало о сохраняющихся КН, и связали их наличие с нарушением связей островка, крыши островка, верхней височной извилины и бледного шара правого полушария [8]. Имеется большое количество исследований, посвященных изучению возможности восстановления когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт, большинство свидетельствует об эффективности когнитивных тренингов и физических упражнений. Вопросы сроков начала когнитивной реабилитации и необходимости или желательности дополнительной лекарственной поддержки продолжают обсуждаться [6, 9, 10].

Цель исследования — оценка результатов когнитивной реабилитации, проводимой в различные сроки после перенесенного ИИ.

Материал и методы

Исследование носило открытый проспективный наблюдательный характер, было проведено на базе ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» с 04.2022 по 02.2023 Всем пациентам перед включением в исследование разъяснялись его цели и задачи, после чего заполнялись бланки информированного согласия на участие в исследовании, оценивались критерии отбора, заполнялась регистрационная карта пациента и выполнялись все процедуры исследования в соответствии с планом исследования. Исследование было одобрено независимым Этическим комитетом при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол №5 от 14.04.22).

Критерии включения: подписанное информированное согласие; срок от развития от 0,5 до 12 мес; наличие подтвержденного при нейровизуализации инфаркта мозга; праворукость; способность пациента выполнить все процедуры исследования.

Критерии невключения: леворукость; сенсорная афазия, грубая моторная афазия (по коммуникационной шкале Гудгласса—Каплана менее 3 баллов); соматическая патология в стадии декомпенсации; тяжесть состояния, не позволяющая пациенту выполнить все процедуры исследования; эпилепсия; патология зрения и слуха, препятствующая проведению занятий.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании; нарушение протокола исследования.

Обследованы 140 пациентов в возрасте от 37 до 85 (средний — 61,8±9,4 года) лет в раннем восстановительном периоде ИИ. При выписке из отделений для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения оценка по шкале NIHSS составила от 4 до 12 баллов (средний балл 7,4±2,6 балла). ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии (СМА) перенесли 55, правой СМА — 65 больных, в вертебрально-базилярной системе — 20 пациентов; 102 пациента перенесли первичный, 32 пациента — повторный ИИ.

Лечение больных в восстановительном периоде ИИ проводилось в соответствии с параметрами, предусмотренными клинико-статистической группой ST37002-ST37003 «Медицинская реабилитация (МР) пациентов с заболеваниями нервной системы», что определяло объем и сроки лечения больных. Протокол исследования предусматривал наблюдение за пациентом в течение 15 дней, включал

два визита: визит 1 — до начала курса реабилитации, визит 2 — на 15-й день, после окончания курса реабилитации.

Всем пациентам проводилась стандартная восстановительная терапия, включавшая занятия лечебной физкультурой, массаж, занятия на тренажерах и реабилитационных комплексах (в том числе механизмы биологической обратной связи) и когнитивные тренировки по стандартным программам с использованием компьютерных технологий и наглядного материала («Нейроника»). Когнитивные тренинги были направлены на тренировку внимания, памяти, исполнительных функций, конструктивно-пространственного мышления. Длительность тренингов составляла от 15 до 30 мин ежедневно, курс включал 8—10 занятий. Все пациенты получали персонализованную лекарственную терапию, направленную на вторичную профилактику инсульта.

В соответствии с поставленной целью исследования пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от срока начала лечебных мероприятий после перенесенного ИИ. В подгруппу А вошли пациенты, начавшие курс лечения до 1 мес после перенесенного ИИ, в подгруппу В — от 1 до 3 мес, С — от 4 до 6, D — от 7 до 12 мес после ИИ. Затем пациенты путем простой рандомизации были разделены на две группы: 78 пациентов 1-й группы получали медикаментозную поддержку реабилитации препаратом Ампассе (внутривенно струйно медленно) в дозе 25 мг (5,0 мл), длительность курса — 15 дней и 62 пациента 2-й группы, которые получали только препараты для вторичной профилактики ИИ.

Для оценки когнитивных функций использовали шкалу МоСА [11]. Выраженность эмоциональных нарушений оценивали по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Статистическая обработка материала проведена с использованием программного пакета StatPlus Pro 7.3.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные порядковые — в виде медианы и квартилей (Me [Q_1; Q_3]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Д'Агостино—Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Уилкоксона для зависимых выборок, для сравнения двух независимых выборок — критерий Манна—Уитни. Для сравнения категориальных переменных двух и более независимых выборок использовали критерий χ^2. Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

Все включенные в исследование пациенты полностью выполнили все предписанные протоколом исследования процедуры и визиты, выбывших из исследования не было. Пациенты хорошо переносили физические и когнитивные нагрузки в процессе тренинга, существенных сдвигов витальных показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление, сатурация крови) не зарегистрировано. В общей группе большинство составили мужчины, у четверти пациентов отмечен повторный ИИ. При обследовании по шкале HADS существенных эмоционально-аффективных нарушений отмечено не было (уровень тревоги — 4,0 [3,0; 6,0] балла, уровень депрессии — 6,0 [4,0; 8,0] баллов), по шкале МоСА были обнаружены умеренные КН (23,0 [21,0; 25,0] баллов).

Как следует из представленных в **табл. 1** данных, во всех подгруппах отмечено статистически значимое увеличение оценки по шкале МоСА после проведенного лечения, но число пациентов, у которых было отмечено увеличение оценки на 1 балл и более, было наибольшим у пациентов, получавших когнитивную реабилитацию более чем через 3 мес после развития ИИ (критерий χ^2 для произвольных таблиц — 10,538, p=0,015).

Для оценки роли медикаментозной поддержки реабилитационного процесса были проанализировали результаты лечения у пациентов 1-й и 2-й групп **(табл. 2)**.

До начала курса восстановительного лечения различия клинических характеристик между группами отсутствовали. После проведенного лечения отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций по результатам оценки по шкале МоСА в обеих группах, статистически значимое уменьшение выраженности эмоциональных нарушений отмечено изменение только у пациентов 1-й группы. Улучшение оказалось статистически значимо более выраженным в 1-й группе. У пациентов 1-й группы на визите 2 увеличение значений по шкале МоСА не менее чем на 1 балл имелось у 64 пациентов (87,2%), во 2-й группе — только у 24 (38,7%) (критерий χ^2 — 27,79, p<0,001).

Была проанализирована динамика изменения оценок по отдельным доменам шкалы МоСА в двух группах **(табл. 3)**.

При анализе эффективности воздействия нейрореабилитации на отдельные домены шкалы МоСА **(табл. 3)** не выявлено заметной динамики зрительно-конструктивных и исполнительных навыков и внимания у пациентов обеих групп. У пациентов 1-й группы отмечена положительная

Таблица 1. **Показатели состояния когнитивных функций в зависимости от срока начала реабилитации**
Table 1. **Indicators of the state of cognitive functions depending on the period of the beginning of rehabilitation**

Показатель	Подгруппа			
	A, n=33	B, n=33	C, n=29	D, n=45
Оценка по шкале МоСА на визите 1, баллов, Me [Q_1; Q_3]	22 [20; 24]	23 [22; 24]	23 [21; 25]	23 [20; 26]
Оценка по шкале МоСА на визите 2, баллов, Me [Q_1; Q_3]	24 [22; 26] p=0,001	24 [23; 25] p=0,001	25 [22; 26] p<0,001	23 [22; 27] p<0,001
Число пациентов, у которых оценка МоСА увеличилась на 1 балл и более, n/%	19/57,6	14/42,4	21/72,4	34/75,6

Примечание. Здесь и в **табл. 2—4**: p — уровень статистической значимости различия показателей до и после лечения.
Note. Here and in **tables 2—4**: p — is the level of statistical significance of the difference in indicators before and after treatment.

Таблица 2. **Показатели уровня тревоги и депрессии (шкала HADS) и когнитивных функций (шкала MoCA) у наблюдавшихся больных, баллы, Me [Q_1; Q_3]**

Table 2. **Indicators of anxiety and depression (HADS scale) and cognitive functions (MoCA scale) in the observed patients, scores, Me [Q_1; Q_3]**

Показатель	1-я группа, *n*=78	2-я группа, *n*=62
Шкала HADS, уровень тревоги, визит 1	4,0 [2,0; 5,75]	5,0 [4,0; 6,0] p_1=0,108
Шкала HADS, уровень тревоги, визит 2	3,0 [1,25; 5,0] *p*=0,009	5,0 [4,0; 6,0] *p*=0,278 p_1=0,003
Шкала HADS, уровень депрессии, визит 1	6,0 [4,0; 8,0]	6,0 [5,0; 8,0] p_1=0,2391
Шкала HADS, уровень депрессии, визит 2	4,0 [3,0; 6,75] *p*=0,012	7,0 [5,0; 7,0] *p*=0,056 p_1=0,002
Шкала MoCA, визит 1	22,5 [20,0; 24,75]	23,0 [22,0; 25,0] p_1=0,213
Шкала MoCA, визит 2	25,0 [22,25; 27,0] *p*<0,001	23,0 [22,0; 25,75] *p*=0,01 p_1=0,028

Примечание. p_1 — уровень статистической значимости различия показателей между группами.
Note. p_1 — the level of statistical significance of differences between the weights.

Таблица 3. **Показатели отдельных доменов теста MoCA на визитах 1 и 2, баллы, Me [Q_1; Q_3]**

Table 3. **Indicators of individual domains of the MoCA test on visits 1 and 2, points, Me [Q_1; Q_3]**

Показатель	1-я группа, *n*=78		2-я группа, *n*=62	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
ЗКИН	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0] *p*=0,363	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 5,0] *p*=0,575
НАЗ	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0] *p*=0,005	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0] *p*=0,973
ВНИМ	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0] *p*=0,52	6,0 [5,0; 6,0]	6,0 [5,0; 6,0] *p*=0,308
РЕЧЬ	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,25;3,0] *p*<0,001	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0] *p*=0,112
АБСТР	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0] *p*=0,012	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0] *p*=0,068
ОТСР	1,0 [1,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0] *p*<0,001	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 3,75] *p*=0,66
ОРИЕНТ	6,0 [6,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0] *p*=0,208	6,0 [5,0; 6,0]	6,0 [6,0; 6,0] *p*=0,018

Примечание. ЗКИН — зрительно-конструктивные/исполнительные навыки, НАЗ — называние, ВНИМ — внимание, РЕЧЬ — речевая функция, АБСТР — абстрагирование, ОТСР — отсроченное воспроизведение, ОРИЕНТ — ориентация в месте и времени.
Note. ЗКИН — visual-spatial/executive skills, НАЗ — naming, ВНИМ — attention, РЕЧЬ — speech function, АБСТР — abstraction, ОТСР — delayed reproduction, ОРИЕНТ — orientation in place and time.

динамика показателей речевых функций, абстрагирования и памяти, тогда как у пациентов 2-й группы отмечено лишь статистически значимое улучшение показателей ориентации в месте и времени.

При оценке эффективности медикаментозной поддержки процесса когнитивной реабилитации в зависимости от срока ее начала оказалось, что статистически значимого нарастания выраженности тревоги и депрессии (шкала HADS) на визите 2 отсутствовало в обеих группах **(табл. 4)**. В 1-й группе наиболее значимое уменьшение выраженности эмоциональных нарушений отмечено в подгруппе A. У пациентов 2-й группы имелось некоторое увеличение уровня тревоги в подгруппе D. Отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций по результатам теста MoCA во всех подгруппах 1-й группы, во 2-й группе — только тенденция у пациентов подгрупп A и B и статистически значимое улучшение — в подгруппах C и D. У пациентов подгруппы A 1-й группы имелся наибольший прирост общего балла шкалы MoCA — 3,3±2,2 балла (подгруппа B — 3,0±1,8, C — 2,9±2,1, D — 1,9±0,9 балла соответственно). Во 2-й группе отмечено статистически значимое различие показателей после лечения (*p*=0,0002) вследствие более выраженной положительной динамики в подгруппах C и D.

Таблица 4. **Показатели уровня тревоги и депрессии (шкала HADS) и когнитивных функций (шкала MoCA) в зависимости от сроков проведения реабилитации**
Table 4. **Indicators of anxiety and depression (HADS scale) and cognitive functions (MoCA scale) depending on the duration of rehabilitation**

Показатель	Подгруппы 1-й группы				Подгруппы 2-й группы			
	A, n=21	B, n=15	C, n=19	D, n=23	A, n=12	B, n=18	C, n=10	D, n=22
Шкала HADS, уровень тревоги, визит 1, баллов, Me [Q_1; Q_3]	6 [4; 9]	4 [1,5; 4,5]	4 [3; 4,5]	2 [1,5; 4]	5 [4; 5]	5,5 [3; 6]	4,5 [4; 7]	5 [3; 5]
Шкала HADS, уровень тревоги, визит 2, баллов, Me [Q_1; Q_3]	4 [2; 6] p<0,001	2 [1; 4,5] p=0,311	4 [3; 5] p=0,551	2 [0,5; 3,5] p=0,307	4 [4; 5] p=0,18	5 [4; 6] p=0,8	4,5 [4; 6] p=0,18	5 [3; 6] p=0,037
Шкала HADS, уровень депрессии визит 1, баллов, Me [Q_1; Q_3]	5 [4; 9]	4 [1; 5,5]	8 [6; 8]	7 [3,5; 8]	5,5 [4; 11]	8 [6; 9]	6 [6; 7]	5,5 [4; 6]
Шкала HADS, уровень депрессии визит 2, баллов, Me [Q_1; Q_3]	3 [2; 6] p=0,015	4 [3; 5,5] p=0,263	5 [4; 6] p<0,001	6 [4; 7] p=0,586	6 [5; 7] p=0,17	7 [6; 7] p=0,008	5 [5; 7] p=0,17	6,5 [5; 7] p=0,287
Шкала MoCA, визит 1, баллов, Me [Q_1; Q_3]	22 [19; 24]	22 [22; 23]	23 [21; 25]	24 [19,5; 26]	22,5 [22; 27]	23 [22; 24]	23 [23; 25]	22 [22; 23]
Шкала MoCA, визит 2, баллов, Me [Q_1; Q_3]	24 [21; 25] p=0,004	25 [24; 26,5] p=0,001	25 [22; 27] p=0,004	25 [22,5; 27,5] p<0,001	23 [22; 28] p=0,068	23 [22; 24] p=0,897	24 [24; 26] p=0,012	23 [22; 23] p=0,002
Число пациентов, у которых значения по шкале MoCA увеличились на 1 балл и более, n/%	15/71,4	14/93,3	13/68,4	22/95,7	4/33,3	2/11,1	6/60	12/54,5

Обсуждение

В результате настоящего исследования было выявлено, что проведение когнитивного тренинга в рамках комплексного реабилитационного лечения приводило к статистически значимому нарастанию показателей когнитивных функций у пациентов, начавших занятия в остром, раннем и позднем восстановительном периодах ИИ. Все пациенты хорошо переносили занятия, не было отмечено каких-либо нежелательных явлений. Но при оценке эффективности когнитивных тренировок было отмечено, что начало занятий спустя 3 мес после ИИ было связано с более высокими результатами, чем занятия, проведенные в 1—3 мес, что, возможно, было обусловлено большей выраженностью нейродинамических нарушений в остром периоде ИИ. Включение в комплекс терапии препарата медикаментозной поддержки реабилитации Ампассе, ранее уже продемонстрировавшего положительное воздействие на состояние когнитивного статуса и уровень эмоциональных нарушений у пациентов, перенесших ИИ [13], позволило повысить эффективность восстановительного лечения в сравнительно небольшой срок — около 2 нед. При этом получен ощутимый эффект от когнитивной реабилитации на всех сроках начала лечения, в том числе при раннем начале занятий — от 0,5 до 1 мес после перенесенного ИИ, чего не было без использования медикаментозной поддержки.

Вопрос о сроках начала нейрореабилитации у пациентов, перенесших ИИ, является одним из самых актуальных в ангионеврологии, при этом большинство исследований посвящены двигательной реабилитации. Так, M. Franceschini и соавт. [14] отметили, что начало реабилитации не позднее 6 мес после ИИ является предиктором значительного восстановления. M. Zhang и соавт. [15] оценили программу ранней мобилизации пациентов с ИИ (в первые 24—72 ч ИИ) и отметили, что это способствовало уменьшению неврологического дефицита, повышению способности к самообслуживанию, повысило качество жизни пациентов. В метаанализе 96 клинических исследований показан более выраженный эффект в отношении восстановления моторных функций при раннем начале реабилитации после ИИ [16], но авторы отмечают необходимость осторожного подхода к этим данным. В то же время в крупном исследовании AVERT, включившем более 2 тыс. пациентов, результаты сравнения эффективности ранней мобилизации (в первые 24 ч) после ИИ и обычного ведения больных в условиях отделения для больных инсультом, позволили установить худшие результаты у пациентов, которым проводили раннюю реабилитацию [17]. Авторы отметили более высокую летальность (8,5% против 7%), большее число нежелательных явлений в группе ранней мобилизации и отсутствие различий в уровне независимости между группами через 3 и 12 мес.

Отмечается связь между восстановлением движений и когнитивных функций после инсульта и позитивное влияние на них физических тренировок [18, 19]. Однако оценка динамики когнитивных функций в исследовании AVERT (использован тест MoCA) не выявила положительного действия раннего начала физической реабилитации на их восстановление [20]. L. Xuefang и соавт. [21] сравнили результаты восстановления когнитивных функций у пациентов, получавших только физическую реабилитацию и в комбинации с когнитивными тренингами (дважды в день по 60 мин), начиная с третьих суток ИИ, при этом было

отмечено почти трехкратное различие в динамике оценки по MoCA между группами, что подтвердило эффективность когнитивного тренинга в восстановлении нарушенных функций. D.R. Cho и соавт. оценивали эффективность когнитивной реабилитации больных, перенесших инсульт (ишемический или геморрагический) в срок до 3 мес [22]. Авторы отметили положительное влияние как тренировок с использованием виртуальной реальности, так и компьютеризованных программ продолжительностью 30 мин 5 дней в неделю в течение 4 нед, на состояние когнитивных функций и уровень повседневной активности. При этом не было отмечено значимых нежелательных явлений, но исследователи ввели довольно жесткие критерии включения в исследование, в том числе — отсутствие тяжелых соматических заболеваний.

В нашем исследовании также было показано, что эффективность когнитивных тренировок была выше у пациентов, начавших реабилитационные занятия спустя 3 и более месяцев после развития ИИ. Однако картина кардинально менялась при подключении медикаментозной поддержки когнитивных тренингов препаратом Ампассе: начало тренингов в остром периоде и первые 3 мес после ИИ показало наибольший статистически значимый эффект. Учитывая ранее полученные данные о механизме действия Ампассе [13, 23], можно предполагать, что полученный результат был обусловлен положительным влиянием препарата на нарушенную нейродинамику в остром периоде ИИ.

Дискуссия об эффективности лекарственной терапии, назначаемой пациентам в восстановительном периоде ИИ, имеет многолетнюю историю. О.С. Левин и А.Н. Боголепова [1] отметили особую выраженность восстановления в первые 3 мес после инсульта, когда процессы нейропластичности более активны, чем в более поздний период. Это может сопровождаться более эффективной реабилитацией как моторных, так и когнитивных функций, при этом авторы подчеркивают важность комплексного подхода — сочетание когнитивной и физической реабилитации, а также возможность лекарственной поддержки этих процессов. Результаты анализа серии исследований по ведению больных в остром периоде инсульта показали повышение уровня восстановления неврологических функций при назначении церебролизина — препарата с нейропротективными свойствами [24]. Автор также подчеркнул безопасность применения церебролизина в остром периоде инсульта. Показано также, что наибольший прирост эффективности при проведении реабилитации после ИИ наблюдается при назначении цитофлавина, но при этом наибольший фармакоэкономический эффект отмечен при использовании мексидола [25]. Отметим, что все пациенты в сравниваемых исследованиях имели легкую тяжесть ИИ. Так, Л.А. Щепанкевич и соавт. [26] отметили эффективность применения цитиколина, при этом указали, что назначение мемантина при додементных когнитивных расстройствах не только не оправдано результатами клинических исследований, но и может сопровождаться заметными нежелательными явлениями.

В отличие от мемантина (неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов) препараты группы ампакинов, взаимодействующие с AMPA-рецепторами, показали достаточный уровень безопасности и эффективности как в экспериментах, так и в клинической практике [23]. Учитывая нейропротективный и прокогнитивный эффекты Ампассе, продемонстрированные в трех клинических исследованиях, этот препарат, взаимодействующий с AMPA-рецепторами, представляется весьма перспективным для применения в качестве препарата медикаментозной поддержки реабилитации.

Заключение

В результате проведенного исследования обнаружено, что курс когнитивной нейрореабилитации приводил не только к улучшению когнитивного статуса, но и к нормализации эмоционального состояния обследованных больных. Применение препарата Ампассе в качестве медикаментозной поддержки реабилитации позволило добиться статистически значимого улучшения когнитивных функций у пациентов, начавших курс лечения в течение первого и последующих месяцев после инсульта, в то время как без лекарственной поддержки эффективность когнитивной реабилитации в первом триместре после ИИ была недостаточной, улучшение было отмечено лишь спустя 6 и более месяцев после инсульта. Отметим, что в условиях страховой медицины, когда возможность достижения максимального эффекта в ограниченный срок пребывания пациента в стационаре стала не только актуальной, но и экономически необходимой, использованный комбинированный подход когнитивной, физической реабилитации и медикаментозной поддержки показал себя полностью оправданным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(11):99-107.
Levin OS, Bogolepova AN. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(11):99-107. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012011199
2. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):915-25.
https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015
3. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015;22(9):1288-94.
https://doi.org/10.1111/ene.12743
4. Боголепова А.Н. Сосудистые когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):17-23.
Bogolepova AN. Vascular cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(10):17-23. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210117
5. Liao X, Zuo L, Dong Y, et al. Persisting cognitive impairment predicts functional dependence at 1 year after stroke and transient ischemic attack: a longitudinal, cohort study. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):1009.
https://doi.org/10.1186/s12877-022-03609-z

6. Obaid M, Douiri A, Flach C, et al. Can we prevent poststroke cognitive impairment? An umbrella review of risk factors and treatments. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037982. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037982
7. Westerlind E, Abzhandadze T, Rafsten L, et al. Very early cognitive screening and return to work after stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2019;26(8):602-607. https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1645440
8. Kolskår KK, Ulrichsen KM, Richard G, et al. Structural disconnectome mapping of cognitive function in poststroke patients. *Brain Behav*. 2022;12(8):e2707. https://doi.org/10.1002/brb3.2707
9. Боголепова А.Н., Левин О.С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):115-122. Bogolepova AN, Levin OS. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(4):115-122. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120041115
10. Вознюк И.А., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Перспектива использования результатов исследования препаратов с анитигипоксантными и антиоксидантными свойствами в нейропротективной стратегии лечения. Заключение совета экспертов от 26 марта 2022 г. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):51-55. Voznyuk IA, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Prospects of use of research results for drugs with anitihypoxic and antioxidative properties in neuroprotective treatment strategies. Opinion of the Council of Experts dated 26 March 2022. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(7):51-55. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212207151
11. Shi D, Chen X, Li Z. Diagnostic test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of post-stroke cognitive impairment under different stages and cutoffs: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2018;39(4):705-716. https://doi.org/10.1007/s10072-018-3254-0
12. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale — a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*. 1997;42(1):17-41. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00216-4
13. Скоромец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б. и др. Эффективность и безопасность терапии препаратом ампассе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):26-32. Skoromets AA, Kotov SV, Voronkov PB, et al. Efficacy and safety of treatment with ampasse: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(5):26-32. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112105126
14. Franceschini M, Fugazzaro S, Agosti M, et al. Italian Study Group on Implementation of Stroke Care (ISC Study). Acute Phase Predictors of 6-Month Functional Outcome in Italian Stroke Patients Eligible for In-Hospital Rehabilitation. Am *J Phys Med Rehabil*. 2018;97(7):467-475. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000897
15. Zhang M, Wang Q, Jiang Y, et al. Optimization of Early Mobilization Program for Patients With Acute Ischemic Stroke: An Orthogonal Design. *Front Neurol*. 2021;12:645811. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.645811
16. Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD001920. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001920.pub3
17. Langhorne P, Collier JM, Bate PJ, et al. Very early versus delayed mobilisation after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD006187. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006187.pub3
18. Viktorisson A, Andersson EM, Lundström E, Sunnerhagen KS. Levels of physical activity before and after stroke in relation to early cognitive function. *Sci Rep*. 2021;11(1):9078. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88606-9
19. Yeh TT, Chang KC, Wu CY. The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination of Aerobic Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors With Cognitive Decline. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(5):821-827. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.12.020
20. Cumming TB, Bernhardt J, Lowe D, et al. AVERT Trial Collaboration group. Early Mobilization After Stroke Is Not Associated With Cognitive Outcome. *Stroke*. 2018;49(9):2147-2154. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022217
21. Xuefang L, Guihua W, Fengru M. The effect of early cognitive training and rehabilitation for patients with cognitive dysfunction in stroke. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2021;30(3):e1882. https://doi.org/10.1002/mpr.1882
22. Cho DR, Lee SH. Effects of virtual reality immersive training with computerized cognitive training on cognitive function and activities of daily living performance in patients with acute stage stroke: A preliminary randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(11):e14752. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000014752
23. Киселев А.В., Котов А.С., Михалева М.Г. и др. Ампакины — новый подход к нейропротекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):54-62 Kiselev AV, Kotov AS, Mikhaleva MG, et al. Ampakines — a promising approach to neuroprotection. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(9):54-62. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212209154
24. Кулеш А.А. Нейропротективная терапия в остром периоде ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):94-102. Kulesh AA. Neuroprotective therapy in acute ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):94-102. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-4-94-102
25. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крылов В.А. и др. Фармакоэкономический анализ нейропротекторов, применяемых в терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(7):60-68. Yagudina RI, Kulikov AY, Krylov VA, et al. Pharmacoeconomic analysis of the neuroprotective medicines in the treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(7):60-68. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911907160
26. Щепанкевич ЛА, Грибачева ИА, Попова ТФ и др. Вопросы терапии умеренных когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):110-114. Shchepankevich LA, Gribacheva IA, Popova TF, et al. Mild cognitive impairment treatment issues. Nevrologiya, n*eiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2022;14(6):110-114 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-6-110-114

Поступила 20.03.2023
Received 20.03.2023
Принята к печати 06.04.2023
Accepted 06.04.2023