

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОВАЛЕНКО ЕКАТЕРИНА АНДРЕЕВНА
ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ РОЛЬ В
ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

14.01.11- Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор
Анна Николаевна Боголепова

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Инсульт - эпидемия XXI века	13
1.2. Современные данные о постинсультных когнитивных нарушениях	19
1.3. Основные аспекты приверженности к терапии	39
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
2.1. Характеристика пациентов	60
2.2. Методы исследования.....	69
2.3. Статистический анализ.....	78
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	80
3.1. Определение выраженности ПИКН по данным шкалы MoCA.....	80
3.2. Анализ структуры когнитивных расстройств у больных, перенесших ОНМК.....	90
3.3. Ретроспективная оценка наличия когнитивных нарушений до инсульта	97
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	102
ГЛАВА 5. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДО РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ).....	111
ГЛАВА 6. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА	121

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ	155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	157
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	160
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	196

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Медико-социальная значимость цереброваскулярных заболеваний обусловлена их широкой распространенностью и высокими показателями летальности во всех странах мира [24; 46]. В Российской Федерации сосудистые заболевания головного мозга прочно удерживают вторую позицию среди причин смертности больных, уступая только кардиальной патологии.

К одним из основных цереброваскулярных заболеваний относят инсульты, которые получили особую значимость ввиду их влияния на экономическую, социальную и медицинскую сферы жизни общества [192]. В связи с тем, что в последнее время в России проводится множество программ, направленных на усовершенствование оказания помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), показатели смертности и инвалидности имеют некоторую тенденцию к снижению [98]. Но несмотря на это, инсульт, по-прежнему, остается второй причиной смертности и первой причиной инвалидности больных [175].

К тому же, в отличие от развитых стран, в развивающихся странах распространенность инсультов все еще продолжает расти [293]. Неутешительным фактом является и то, что в развивающихся странах частота встречаемости инсульта с 1990 по 2013 год увеличилась среди трудоспособного населения - лиц 20-64 лет [220].

В литературе часто определяют инсульт как эпидемию, угрожающую жизни и здоровью населения всей планеты [53; 95]. Каждый год в мире регистрируется 15 млн. инсультов, при этом в Российской Федерации заболеваемость инсультом достаточно высока - 3,4 на 1000 человек в год [42]. В 2013 году инсульт стал причиной смерти 6,4 млн. человек и составил 11,8% от общей смертности [215].

В большинстве стран мира преобладают ишемические инсульты, доля которых составляет 80% от общего числа ОНМК [103]. Ишемический инсульт

характеризуется не только широкой распространенностью, но и высокой летальностью, которая варьирует от 9,8% до 38,2% [35].

Особый вклад вносит высокая инвалидизация больных после инсульта. Более половины пациентов, перенесших ОНМК, становятся инвалидами, но могут сами себя обслуживать, от 19 до 35% больных полностью зависят от постороннего ухода [126].

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) во всем мире относят к наиболее инвалидизирующим последствиям, распространенность которых, по данным международных эпидемиологических исследований варьирует весьма широко – от 24 до 96%, что, вероятно, обусловлено применением разных диагностических методик и специфическими особенностями исследуемой группы лиц [40]. При этом, среди всех ПИКН доля дементных расстройств составляет около 30 % [13; 227]. Наличие ПИКН, и особенно деменции, негативно сказывается на реабилитации больного после инсульта, ухудшает его качество жизни и исход заболевания.

Однако, не у всех пациентов инсульт является единственной причиной когнитивной дисфункции. Многие исследования отечественных и зарубежных авторов демонстрируют наличие когнитивного снижения еще до развития инсульта, при этом не всегда только сосудистой этиологии [12; 189; 258]. В настоящее время активно изучается роль нейродегенеративной патологии в формировании ПИКН. Наличие не только сосудистого, но и нейродегенеративного процесса может видоизменять клинические особенности ПИКН, приводя к их более быстрому прогрессированию и развитию тяжелых когнитивных расстройств.

Деменция увеличивает риск повторного инсульта, смертность при котором в 1,5 раза превышает данный показатель при первичном ОНМК [123]. Проведение адекватной терапии и реабилитации после инсульта помогает снизить риск не только повторных острых цереброваскулярных эпизодов, но и развития или прогрессирования ПИКН [236].

Назначение большого спектра лекарственных средств после инсульта подводит нас к новой проблеме – приверженности к терапии.

Приверженность терапии («Adherence to medication»), термин впервые введенный Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в 2003 году, трактуется как «степень, в которой поведение человека – прием препарата, соблюдение диеты и/или изменение стиля жизни, соответствует согласованным рекомендациям медицинского специалиста» [276]. Около 50% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и / или их основными факторами риска имеют низкую приверженность предписанной лекарственной терапии [221].

На приверженность к лечению могут оказывать влияние разные факторы риска – социально-демографические, поведенческие, физические, психические, в том числе и состояние когнитивной сферы. Многие из этих факторов достаточно хорошо изучены, тогда как данных о влиянии постинсультного когнитивного дефицита на приверженность терапии представлено недостаточно. Поэтому рассмотрение данной проблемы представляется важным. Нарушение памяти, внимания, исполнительных функций могут приводить к несоблюдению больными врачебных рекомендаций, в связи с чем выявление когнитивных нарушений (КН) и назначение своевременной адекватной лекарственной терапии, могут стать ключевыми моментами в повышении приверженности терапии [291].

Степень разработанности проблемы

Изучению проблемы ПИКН посвящены работы многих как отечественных, так и зарубежных авторов. Наиболее значимыми в разработке проблематики исследования являются работы Боголеповой А.Н., Вахниной Н.В., Вербицкой С.В., Дамулина И.В., Емелина А.Ю., Захарова В.В., Климова Л.В., Кулеша А.А., Левина О.С., Никитиной Л.Ю., Парфенова В.А., Шестакова В.В., Чердак М.А., Яхно Н.Н. Среди зарубежных авторов анализ данной проблемы приведен в работах Barba R., Caratozzolo S., Cho S.J., Desmond D.W., Douiri A., Gorelick P. B., Gutiérrez Pérez C., Henon H., Ihle-Hansen H., Ivan C. S., Jokinen H., Klimkowicz A., Kokmen E., Leys D., Lisabeth L.D., Madureira S., Mellon L., Ojala-Oksala J., Patel M., Pasquier F., Pendlebury S.T., Rothwell P. M., Qu Y., Rasquin S. M. C., Snaphaan L., Tang W. K., Tatemichi T. K., Tham W., Yu K.H., Zulkifly M.

Несмотря на то, что многие исследователи занимались анализом проблемы постинсультного когнитивного дефицита, ряд вопросов по-прежнему остается до конца не изученным. Так, например, недостаточно освещены: проблема предшествующего инсульту когнитивного снижения, характера и динамики ПИКН. Данные о влиянии разных сосудистых факторов риска на формирование и прогрессирование КН довольно противоречивы. Только в небольшом числе работ проводилась оценка ПИКН в остром периоде ишемического инсульта. В согласии с вышеуказанными причинами дальнейшая разработка данной тематики является актуальной и перспективной.

В настоящее время проблема приверженности к терапии рассматривается многими авторами во всем мире. Изучено большое количество факторов риска, влияющих на соблюдение медицинских рекомендаций. Однако, лишь незначительный процент этих исследований затрагивает проблему влияния когнитивных расстройств на приверженность терапии. При этом вопрос о взаимосвязи КН у больных, перенесших ишемический инсульт, и приверженности длительному лечению до сих пор остается не разработанным, что определяет цель и одну из основных задач диссертационного исследования.

Цель исследования: Изучить особенности когнитивных нарушений у больных, перенесших ишемический инсульт, а также их влияние на приверженность терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту, характер и динамику когнитивных нарушений у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.
2. Выявить основные факторы, определяющие развитие постинсультного когнитивного дефицита.
3. Оценить роль преморбидных когнитивных нарушений в развитии постинсультных когнитивных расстройств.

4. Оценить приверженность терапии у пациентов с когнитивными нарушениями ретроспективно и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Научная новизна

Постинсультные когнитивные нарушения были выявлены у большинства пациентов (86,4%), однако только в 40% случаев они соответствовали изолированному сосудистому поражению.

Впервые показано прогрессирование постинсультного когнитивного дефицита в раннем восстановительном периоде (23,2% пациентов), факторами риска которого являлись кардиальная патология и атрофические изменения головного мозга.

Впервые показано выраженное негативное влияние нейродегенеративной патологии на развитие и прогрессирование постинсультных когнитивных нарушений.

Наше исследование показало, что более половины пациентов имели предшествующее инсульту когнитивное снижение, которое негативно сказывалось на формировании и прогрессировании постинсультных когнитивных нарушений.

Впервые в нашем исследовании была проведена оценка приверженности терапии до развития инсульта и в раннем восстановительном периоде. Было выявлено, что около половины пациентов не соблюдают врачебные рекомендации.

Впервые была оценена взаимосвязь когнитивных нарушений и приверженности терапии, у пациентов, перенесших ишемический инсульт в каротидной системе. Было показано, что пациенты с наиболее выраженным когнитивным дефицитом хуже следуют медицинским назначениям, что может приводить к неблагоприятным исходам.

Теоретическая и практическая значимость работы

Прицельное внимание к проблеме постинсультного когнитивного дефицита обусловлено его распространенностью и высокой частотой прогрессирования. Инсульт не всегда является единственной причиной развития когнитивных нарушений и может усугублять когнитивные расстройства, уже существующие на

момент острой церебральной ишемии. Наличие предшествующего инсульту когнитивного дефицита негативно влияет на процесс восстановления больного. Поэтому своевременная диагностика начальных стадий когнитивной дисфункции и назначение адекватной терапии позволят профилактировать развитие дальнейшего когнитивного снижения.

Коррекция когнитивных расстройств будет способствовать повышению приверженности пациентов врачебным рекомендациям и эффективности назначаемого медикаментозного лечения.

Мониторинг группы пациентов с выявленными когнитивными нарушениями и коррекция факторов низкой приверженности лечению может улучшить качество оказываемой медицинской помощи. Правильная выработка стратегии ведения данного контингента пациентов даст возможность предупреждения развития как первичных, так и повторных инсультов, что будет являться экономически выгодным для государства.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы в клинической практике, а также в образовательном процессе студентов, ординаторов и аспирантов по специальности нервные болезни.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу неврологических отделений ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ», а также в процесс лекционного и практического обучения ординаторов, аспирантов и слушателей на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала неврологическое и нейропсихологическое обследование пациентов, перенесших ишемический инсульт в каротидной системе. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Дизайн исследования: осмотр проводился в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с использованием

клинических, нейропсихологических, лабораторно-инструментальных и статистических методов исследования. Проводилась оценка тяжести инсульта, приверженности терапии и эмоциональной сферы. При повторном осмотре всем пациентам предлагалось заполнить анкету по приверженности терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Постинсультные когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта выявлялись у 86,4%. У большинства пациентов после инсульта отмечался когнитивный дефицит смешанной (сосудисто-дегенеративной) этиологии. Основными факторами риска развития когнитивного снижения являлись пожилой возраст, наличие фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность, лейкоареоз, атрофия головного мозга, гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение локальной сократимости левого желудочка и уменьшение сердечного выброса левого желудочка, выраженный стеноз брахиоцефальных артерий.

2. Прогрессирование постинсультного когнитивного дефицита через полгода после ОНМК отмечено у 23,2% больных и ассоциировано с наличием фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, атрофии головного мозга.

3. У 53,4% больных с постинсультными когнитивными нарушениями выявлены преморбидные когнитивные расстройства, которые были связаны с наличием фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда в анамнезе.

4. Более половины пациентов (55,3%) не были привержены к лечению до инсульта. Через 6 месяцев после инсульта 51,8% больных не придерживались врачебных рекомендаций. Основными факторами риска снижения приверженности после инсульта являлись мужской пол, профессиональная занятость (занятие физическим трудом в течение жизни), наличие хронической сердечной недостаточности, вредных привычек и гипертрофия миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии.

5. Достоверно чаще снижение приверженности определялось у пациентов с преморбидным и постинсультным когнитивным дефицитом. Больные с наличием

нейродегенеративных когнитивных нарушений хуже следовали врачебным рекомендациям.

Степень достоверности определяется репрезентативностью выборки пациентов, формированием групп больных, объективными методами исследования, сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на IX-м Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2017» (2017г., Москва). Материалы диссертации представлены в сборнике трудов конференции «Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню Инсульта» (2017г., Москва).

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №76 от 19.06.2018). Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ: из них 8 статей в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личное участие автора в получении результатов

Автору принадлежит ведущая роль в постановке целей и задач исследования, а также в обосновании выводов и практических рекомендаций. Диссертантом проводился сбор анамнеза; подробный неврологический осмотр; оценка по клиническим шкалам: шкале инсульта Национального Института Здоровья (NIHSS), индексу повседневной двигательной активности Бартель; изучение когнитивного статуса по нейропсихологическим шкалам: монреальской шкале

оценки когнитивных функций (MoCA) и батареи тестов для оценки лобной дисфункции (FAB), тестам рисования и копирования часов, тестам на фонетическую и семантическую речевую активность, оценка наличия тревожно-депрессивных расстройств по шкале Гамильтона, оценка приверженности терапии по опроснику Мориски-Грина. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 209 страницах, включает: введение, обзор литературы, описание материала и методов, 4 главы, отражающие результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. В списке литературы представлено 314 источников (128 отечественных и 186 зарубежных). Диссертация содержит 48 таблиц и 23 рисунка.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Инсульт - эпидемия XXI века

Цереброваскулярная патология — это актуальная медико-социальная проблема современного общества, которая носит глобальный характер из-за широкой распространенности, высоких показателей смертности и инвалидизации больных [4; 22; 24; 106].

Лидирующее место в структуре цереброваскулярных заболеваний имеет инсульт [57]. Влияние данной патологии на качество жизни и здоровье граждан настолько велико, что инсульт получил статус эпидемии или пандемии XXI века [1; 4; 53; 95]. В 2010 году в мире было зарегистрировано 16,9 млн. человек с первичным инсультом, при этом у 5,9 млн. наблюдался летальный исход [175].

Исследование Global Burden of Disease (GBD), проведенное в 2013 году, показало, что после ишемической болезни сердца (ИБС) инсульт занимает второе место в структуре общей смертности населения всего мира (14,8% и 11,8% соответственно) [174].

В России частота встречаемости инсультов довольно высока и составляет 3,4 на 1000 человек в год [42]. При этом распространенность ОНМК в Российской Федерации выше, чем в Европейских странах. Так заболеваемость инсультом во Франции составляет 2,50 (2,31- 2,69) на 1000 населения в год [101].

В последнее десятилетие в США, Канаде, странах Западной Европы, Японии, Австралии и Новой Зеландии в среднем в течение года заболеваемость инсультом снижается на 7%. Тогда как в развивающихся странах этот показатель продолжает расти на 13% ежегодно [146]. Рост заболеваемости, вероятно, обусловлен тенденцией увеличения количества пожилых людей, возрастающей распространенностью сосудистых факторов риска и «омоложением» цереброваскулярных заболеваний [92, 107]. Так в развивающихся странах частота встречаемости инсульта с 1990 по 2013 год увеличилась среди трудоспособного населения - лиц 20-64 лет [220].

Стоит отметить, что в настоящее время отмечается благоприятная тенденция по снижению таких эпидемиологических показателей как смертность и инвалидность. В Российской Федерации с 2010 по 2016 г. наблюдается уменьшение процента больных с летальным исходом с 19,2% до 15,9% [98]. Это связано с тем, что в последние годы проводится множество программ по профилактике инсульта, совершенствуются методы оказания медицинской помощи и транспортировки больных, растет число проведения процедур тромботической терапии, улучшаются реабилитационные мероприятия и происходит внедрение новых высокотехнологичных методов лечения и диагностики ОНМК.

Однако, несмотря на положительное влияние комплекса программ по борьбе с инсультом, в России ОНМК по-прежнему занимает второе место среди причин смертности и первое – среди причин инвалидности [3].

Инвалидизация пациентов после инсульта остается одним из главных факторов, определяющих дальнейшую полноценную и самостоятельную жизнь больного. У пациентов, перенесших ОНМК она достигает 3,2 случая на 10000 населения [20].

Безусловно, инвалидизация оказывает существенное негативное влияние на восстановление пациента после инсульта, его трудовую, бытовую и социальную активность. Большинство постинсультных больных с инвалидностью (60%) способны сами себя обслуживать, однако 19-35% пациентов нуждаются в постоянном специализированном уходе и становятся полностью зависимыми от ухаживающих лиц [126].

Особенным драматизмом обладает тот факт, что треть больных, перенесших ОНМК – это лица трудоспособного возраста, но возможность вновь выполнять трудовую деятельность имеется только у каждого четвертого пациента. При этом профессионально пригодными остаются лишь 8% больных. Многим пациентам приходится переходить на более легкий труд, что приводит к финансовой нестабильности, потере жизненных целей, уменьшению социальной роли постинсультного больного в семье и обществе [90].

Согласно данным множества эпидемиологических исследований, количество пациентов с разными типами инсультов не является равнозначным. Так, на долю инфарктов мозга приходится самый высокий процент – 70-85% [100; 212]. В России соотношение ишемических инсультов к геморрагическим составляет 5:1 [108].

Данные территориально-популяционного регистра в Российской Федерации свидетельствуют о том, что с 2009 по 2013 годы наблюдается тенденция к увеличению доли ишемических инсультов в общей структуре ОНМК с 79,9% до 85,7% [101].

Основные факторы риска развития ишемического инсульта подразделяются на немодифицируемые (некорригируемые) и модифицируемые (корригируемые). На первые повлиять невозможно, но их необходимо учитывать. Во втором случае, пациент, изменивший свой образ жизни и следующий медицинским рекомендациям, способен скорректировать ряд факторов риска.

Среди немодифицируемых факторов выделяют: возраст, пол, расу/этническую принадлежность, низкую массу тела при рождении (масса <2500 г. повышает риск развития ОНМК более чем в 2 раза) и генетические факторы (наследственная предрасположенность по близкородственной линии) [57; 114: 141; 164].

К основным модифицируемым факторам риска развития церебрального инсульта относят: артериальную гипертензию (АГ), атеросклеротические изменения сосудов головного мозга, заболевания сердца (например, фибрилляция предсердий (ФП), инфаркт миокарда (ИМ), аневризма левого желудочка (ЛЖ), протезы клапанов сердца, эндокардиты и ревматическое поражение сердца), сахарный диабет, гиперхолестеринемию, ожирение, гиподинамию, курение, прием оральных контрацептивов [38; 45; 54; 60; 88; 99; 128; 251]. Однако, среди всех основных факторов риска можно выделить наиболее значимые.

АГ является одним из важнейших факторов риска развития цереброваскулярной патологии [50]. Повышенное артериальное давление (АД) – это бремя современного общества. Распространенность АГ в популяции достаточно велика, и поэтому среди модифицируемых факторов риска она

занимает ведущее место. По мнению разных авторов, у 78,2 – 89,2 % больных с инсультом выявляется артериальная гипертензия [18].

На развитие ишемического инсульта значительное воздействие оказывает степень АГ. Повышение диастолического АД на 7,5 мм рт.ст. увеличивает риск развития ОНМК почти в 2 раза [60]. Данная закономерность наблюдается и при повышении систолического АД на 10 мм рт.ст.: так у женщин риск развития инсульта увеличивается в 1,7 раз, а у мужчин в 1,9 раз [11].

Многочисленные широкомасштабные исследования доказывают, что АГ занимает особое место и выходит на первый план, как независимый фактор риска развития инсульта. По данным проспективно-эпидемиологического исследования, проведенного в городе Кемерово, у 91,6% больных с инсультом были выявлены повышенные цифры АД [55].

Сходные данные были получены в другом исследовании, из 129 пациентов с инсультом, проживающих в малом городском поселении Московской области, у 122 (94,6%) была обнаружена АГ [57].

Наряду с повышением АД существенным фактором риска развития ОНМК является фибрилляция предсердий. Частота встречаемости ФП в общей популяции составляет 1-2% [149].

Однако отмечается тенденция к увеличению распространенности ФП. Так, в США в 2010 году было зарегистрировано 2,6 млн. человек, страдающих от данного заболевания. А к 2050 году ожидается, что количество больных с ФП достигнет 16 млн. человек [226].

Как показало Фрамингемское исследование, с возрастом распространенность ФП увеличивается с 1,5% у пациентов 50–59 лет до 23,5 % у 80–89-летних [110; 307]. Наличие ФП повышает риск развития инсульта в 4-5 раз, что связано с тромбоэмболией церебральных артерий фрагментами тромба в полостях левого предсердия или желудочка сердца [94; 109].

Атеросклеротическое поражение церебральных сосудов является другим не менее значимым фактором риска развития ОНМК по ишемическому типу. Данные ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), полученные при проведении

Роттердамского исследования, показали, что даже незначительное увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий повышает относительный риск развития первичного инсульта в 4,8 раза [109].

При хорошо развитом коллатеральном кровотоке наличие выраженного стеноза долгое время может оставаться «асимптомным» [104]. В ходе исследования, проведенного Norris J.W. и соавт., были получены данные, что риск развития инсульта у пациентов с асимптомным гемодинамически значимым стенозом выше и составляет 3,3%, в отличие от пациентов с сужением просвета сосудов менее 75% - 1,3% [244].

Немаловажную роль в развитии ишемического инсульта играет образ жизни пациента, его вредные привычки, особенно курение. Многие авторы сообщают, что курение увеличивает риск развития ОНМК в 2 раза [47; 88].

Известно, что риск развития инсульта изменяется в зависимости от продолжительности курения и количества выкуриваемых сигарет [210; 211; 281]. Как показали исследования Jacobs D.R. и соавт. смертность от инсульта в последующие 25 лет от начала курения значительно увеличивается. Так, у пациентов, выкуривающих до 10 сигарет в день и более 10 сигарет в день, этот показатель выше, чем у некурящих пациентов, и составляет 1,3 и 1,8 соответственно [205]. Bhat V. M. и соавт. в своем исследовании сделали вывод, что у злостных курильщиков (>40 сигарет в день) относительный риск развития инсульта вдвое выше, чем у людей, выкуривающих не более 10 сигарет в день [143].

Многообразие этиологических факторов и патогенетических механизмов, лежащих в основе возникновения инфаркта мозга, способствовало формированию концепции гетерогенности. И в соответствие с ней произошло разделение ишемического инсульта на подтипы [15].

Существует несколько классификаций ишемического инсульта: TOAST, GENIC, Лозанский регистр инсульта и классификация НИИ неврологии РАМН [119; 301]. Однако во всем мире наибольшую распространенность в клинической практике получила классификация TOAST (the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [129].

По данной классификации выделяют пять этиопатогенетических подтипов ишемического инсульта: атеротромботический (вследствие атеросклероза крупных артерий), кардиоэмболический, лакунарный (вследствие окклюзии перфорантной артерии), инсульт другой установленной этиологии и инсульт неуточненной этиологии (криптогенный инсульт) [91; 121; 308].

Атеротромботический (или атеротромбоэмболический) подтип ишемического инсульта, по данным клинических исследований, является наиболее распространенным [35; 78]. По разным литературным источникам в структуре ишемического инсульта он составляет от 29 до 40% [78; 121; 128]. Причина развития этого подтипа ишемического инсульта заключается в тромботическом поражении крупных церебральных артерий на фоне атеросклеротических изменений сосудов [47]. Вследствие эндотелиальной дисфункции в крупных сосудах головного мозга запускается патогенетический каскад с формированием атеросклеротической бляшки, ее разрывом и дальнейшим процессом тромбообразования в месте ее расположения [79].

Следует отметить, что соотношение подтипов ишемического инсульта меняется в зависимости от возраста больного. Так, у молодых пациентов частота кардиальных причин развития инфаркта мозга значительно выше, и преобладает над атеротромботическим поражением [121].

Кардиоэмболический инсульт встречается в 22–39% случаев всех ишемических инсультов. Ведущее значение в патогенезе ишемических инсультов имеет неревматическая пароксизмальная ФП, при наличии которой риск развития кардиоэмболии повышается в 5–6 раз [62; 105; 121].

Лакунарный инсульт, как правило, возникает на фоне АГ или сахарного диабета, и является следствием окклюзии мелких перфорантных мозговых артерий. При длительно существующей АГ возникают деструктивные изменения стенок мелких сосудов с последующим их сужением или закупоркой [128].

На долю лакунарных инфарктов приходится около 20% от всех подтипов ишемических инсультов [15].

Инсульты другой установленной этиологии вызваны редкими причинами: неатеросклеротической ангиопатией, заболеваниями крови, гиперкоагулопатией и др. Для постановки диагноза обязательно должны быть исключены кардиальные источники эмболии и атеросклеротическое поражение мозговых артерий. Необходимо также выявить редкую причину развития данного подтипа ишемического инсульта [61].

Последний из подтипов ишемического инсульта – неустановленной (неуточненной) этиологии или криптогенный. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что частота его в популяции достаточно высока 20-40% [187; 277].

Таким образом, инсульт является актуальной проблемой ангионеврологии. Рассмотрение и изучение его последствий представляет особый научный интерес.

1.2. Современные данные о постинсультных когнитивных нарушениях

По данным классификации психических заболеваний DSM-V к основным когнитивным функциям относят: речь, праксис, гнозис, память, внимание, управляющие функции и социальный интеллект [40; 134].

У большинства пациентов ишемический инсульт сопровождается развитием не только физического дефекта в виде двигательных, координаторных, чувствительных или бульбарных расстройств, но и нарушением когнитивных функций, которые могут значительно затруднять процесс восстановления, существенно снижать качество жизни пациента и его близких, приводить к инвалидности [59], а также влиять на приверженность терапии [32].

В 1993 г. V. Nachinski предложил использовать термин «сосудистые когнитивные расстройства» (vascular cognitive impairment), который характеризовал нарушения когнитивных функций, связанных с наличием у больного цереброваскулярного заболевания. Новое введенное понятие было широким и включало в себя как дементные, так и недементные формы сосудистых КН.

По классификации академика РАМН Яхно Н.Н. выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства. Легкие и умеренные нарушения объединены в группу недементных когнитивных расстройств [127].

Умеренные когнитивные расстройства или сокращенно УКР (*mild cognitive impairment, MCI*) – термин, предложенный Petersen R.S. и соавт. в 1997 г. [260; 261]. Согласно модифицированным критериям (Petersen R.S., Touchon J., 2005) УКР диагностируются в соответствии со следующими данными: наличие жалоб на изменения в когнитивной сфере со стороны больного или его родственников; ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем; наличие объективных признаков нарушения памяти и/или других когнитивных функций по данным нейропсихологического скрининга; отсутствие влияния когнитивных расстройств на повседневную жизнедеятельную активность человек, исключая выполнение сложных видов деятельности; отсутствие выраженных когнитивных расстройств, достигающих степени деменции [127].

К наиболее тяжелой форме когнитивных расстройств относится деменция, которая оказывает существенное влияние на социально-бытовую и профессиональную активность больного, снижает качество жизни, уровень мотивации пациентов и ассоциируется с развитием аффективных расстройств [17; 86].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноз деменции базируется на следующих постулатах: поражение нескольких когнитивных доменов; временной промежуток заболевания – не менее 6 месяцев; наличие прогрессивного течения; социальная, бытовая или профессиональная дезадаптация больного, а также отсутствие расстройств сознания [21].

Все три степени когнитивного снижения, указанные выше, могут быть диагностированы у пациентов после инсульта [182].

Одной из отличительных особенностей ПИКН является вариативность данных об их распространенности. По данным разных источников у 24 - 96,7% пациентов после инсульта выявляются ПИКН [41; 117; 168; 258; 299].

Согласно результатам исследования Jaillard A. и соавт., которые оценивали когнитивные функции у 177 пациентов через две недели после первичного инсульта, 91,5% больных имели нарушение хотя бы одной из них [206].

В ряде исследований, проведенных отечественными авторами, также встречаются достаточно высокие показатели распространенности ПИКН. Так, самый высокий процент частоты встречаемости был получен в работе Чердак М.А. и Яхно Н.Н. с использованием комплексной нейропсихологической оценки и составил 96,7% [117].

Кулеш А.А. и Шестаков В.В. установили, что в остром периоде ишемического инсульта 72% пациентов по данным шкалы МоСА имеют ПИКН, тогда как по результатам краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) они были выявлены только у 48 % больных [64].

Несколько ниже были проценты частоты встречаемости ПИКН через 3 месяца после инсульта, полученные исследователями из Финляндии и Южной Кореи (83% и 69,8%) [207; 309]. По португальским данным процент пациентов с выявленными в те же сроки ПИКН составил 55 % [230].

В норвежском исследовании через год после первичного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) у 57,1% больных наблюдались КН [202]. Частота встречаемости ПИКН через 12 месяцев после инсульта по австралийским данным составила 50%, при этом на долю дементных расстройств приходилось 12,5% [290].

Следует отметить, что данные о постинсультной деменции столь же вариабельны, как и данные о недементных ПИКН. Частота встречаемости тяжелых когнитивных расстройств колеблется от 4 до 56,4%. Как и в случае с ПИКН, самый высокий процент частоты встречаемости выраженных постинсультных когнитивных расстройств был выявлен в отечественном исследовании Чердак М.А. и Яхно Н.Н. - более половины (56,4%) пациентов имели постинсультную деменцию [117].

И напротив, в продольном исследовании в Сингапуре, выполненном Tham W. и соавт., постинсультная деменция определялась всего у 4% больных. Вероятно,

полученный низкий процент был обусловлен возрастом выбранной группы больных (средний возраст составил $59 \pm 5,6$ лет) и наличием только легкой неврологической симптоматики [299].

Частота постинсультной деменции по данным целого ряда исследований составляет около 30% [13; 139; 227; 270].

Результаты динамического наблюдения когнитивного статуса пациентов показали нарастание тяжелых когнитивных расстройств с течением времени. Исходно дементные нарушения были зарегистрированы у 21% больных, через год доля пациентов с деменцией составила 23,2%, а через 5 лет возросла до 34,5% [14].

В согласии с данными исследования Desmond D.W. и соавт. 119 человек из 453 (26,3%) обследованных пациентов имели дементные нарушения после инсульта. При этом сосудистая деменция была выявлена только у 57,1% больных, 38,7% страдали болезнью Альцгеймера (БА), сопутствующей инсульту, и у 4,2% пациентов определялись другие причины деменции [165]. Эти результаты актуализируют проблему доинсультного когнитивного снижения, которое является одной из причин широкого разброса данных о частоте встречаемости когнитивных расстройств после инсульта.

Повторные НМК вносят значительный вклад в увеличение распространенности ПИКН и требуют отдельного изучения. Так, по результатам исследования Козелкина А.А. и соавт. у больных с первичным полушарным ишемическим инсультом на 1-3 сутки после инсульта выявляемость ПИКН составила 60,7%, тогда как при повторном инсульте в тот же самый временной отрезок она была значительно выше - 92,3% [56].

Однако, существует и обратная взаимосвязь между повторным ОНМК и деменцией. Так у больных с наличием выраженных ПИКН чаще возникают повторные инсульты.

Обращаясь к вопросу о терминологии и диагностических критериях ПИКН, следует отметить, что под ПИКН большинство исследователей понимает когнитивные расстройства любой степени тяжести, которые формируются и

достигают своей клинической значимости в течение 3 месяцев после инсульта или в более поздние сроки [72].

При этом именно временной трехмесячный интервал, согласно многим литературным источникам, лежит в основе диагностики ПИКН. Также этот диагностический параметр включен в критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [19].

Несмотря на это определенных временных рамок возникновения ПИКН в настоящее время нет, и поэтому многие исследователи оценивают когнитивный статус у больных в разные временные периоды. Но следует отметить, что позднее выявление когнитивных расстройств ставит под сомнение их связь с инсультом, которая является одним из основных принципов диагностики ПИКН [70].

Также к двум другим принципам можно отнести обязательное наличие когнитивных расстройств при исследовании нейропсихологического статуса и наличие ОНМК или признаков цереброваскулярной болезни по нейровизуализационным данным [182].

Традиционно ПИКН принято относить к сосудистым когнитивным расстройствам. Однако проведенные за последнее время многочисленные исследования, направленные на глубокое изучение когнитивного статуса у больных после инсульта, подтверждают тот факт, что не только сосудистое поражение вещества головного мозга оказывает влияние на формирование постинсультного когнитивного дефицита. Так, в польском регистре инсульта (г.Краков), включавшем в исследование 220 больных, у 31,4% пациентов была зарегистрирована постинсультная деменция, при этом у 12% она наблюдалась еще до развития ОНМК, что, вероятно, было обусловлено наличием предшествующей инсульту сосудистой или нейродегенеративной патологии [216].

В Фрамингемском исследовании было установлено, что большинство больных (51%), перенесших инсульт, имели сосудистую деменцию. Однако, доля пациентов со смешанной деменцией также была высока и составила 37% [204].

Полученные данные логически подводят нас к тому, что существуют различные механизмы развития ПИКН у больных, перенесших ишемический инсульт. В основном принято выделять 3 основных варианта. К первому механизму относятся одиночные инфаркты, развивающиеся в стратегических зонах головного мозга, отвечающих за нормальное когнитивное функционирование. Согласно Zekry D. и соавт. не общий объем поражения вещества головного мозга, но объем инфаркта в стратегической области определяет степень тяжести ПИКН [311].

К таким стратегическим зонам относятся таламус, угловая извилина, хвостатое ядро, префронтальная кора и медиальные отделы височных долей. При этом специфические изменения в когнитивном статусе будут напрямую зависеть от того, в какой стратегической зоне произошел инфаркт. Чаще всего такие когнитивные расстройства развиваются вследствие поражения только одной из артерий и имеют стационарное течение. Однако такой механизм возникновения ПИКН наблюдается достаточно редко – всего в 5% случаев [12; 52; 256].

Ряд зарубежных авторов также выделяет поражение гиппокампальных структур, лежащее в основе возникновения постинсультного когнитивного дефицита. Szabo K. и соавт. показали, что одним из последствий нарушения кровотока в задней мозговой артерии является поражение гиппокампа [294].

В популяционном исследовании Qiu C. и соавт. наблюдали уменьшение объема гиппокампа при наличии у больных постинсультной деменции. При этом, основными сосудистыми факторами риска, приводящими к развитию атрофии гиппокампа у лиц мужского пола, были названы сахарный диабет и повышение уровня холестерина в крови [268].

Вторым основным механизмом можно назвать множественное очаговое поражение вещества головного мозга, которое обусловлено наличием доинсультной сосудистой патологии: лакунарными инфарктами, лейкоареозом или атрофией вещества головного мозга [89].

Лейкоареоз (поражение белого вещества головного мозга) является достаточно частой нейровизуализационной находкой у пациентов после инсульта и обуславливает риск развития ОНМК. В настоящее время появляется все больше

свидетельств того, что наличие лейкоареоза ассоциируется с лакунарными инфарктами, которые часто встречаются у больных с заболеванием мелких сосудов (например, церебральной амилоидной ангиопатией) [285]. Putaala J. и соавт., наблюдавшие относительно молодую популяцию больных до 49 лет, установили, что болезнь малых сосудов была основной причиной развития инсульта у 31% пациентов с лакунарными инфарктами и у 44% больных с лейкоареозом [266].

Как поражение белого вещества головного мозга, так и лакунарные инсульты могут быть предикторами развития когнитивного дефицита, а также коррелировать со степенью его тяжести [207; 253].

Наличие атрофии вещества головного мозга независимо связано с развитием сосудистого когнитивного снижения и в комбинации с лейкоареозом способно ускорять его прогрессирование до выраженной степени тяжести [207].

Роль церебральной атрофии также отмечена в исследовании, проведенном в Китае. Так, из 280 пациентов, обследованных Tang WK. и соавт. через 3 месяца после инсульта, 20% больных имели постинсультную деменцию, независимыми фактором риска которой были названы наличие лейкоареоза и церебральной атрофии [296]. Интересные данные были получены Nenon H. и соавт., согласно которым, наличие деменции у постинсультных больных не оказывает значимого влияния на развитие повторного инсульта, тогда как поражение белого вещества головного мозга – это важный предиктор его возникновения [196].

К третьему основному механизму возникновения ПИКН многие авторы относят наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса, особенно БА. В странах с высоким экономическим развитием симптомы данного заболевания выявляются у 19-61% пациентов с ПИКН [115]. Следует отметить, что у части больных субъективные жалобы на изменения в когнитивной сфере могут отсутствовать.

Такие зарубежные исследователи, как Pasquier F. и Leys D., приводят три причины возникновения ассоциации между постинсультной деменцией и бессимптомно протекающей БА: 1) в некоторых случаях постинсультные дементные нарушения имеют прогрессирующий характер, что является наиболее

значимой особенностью БА; 2) пожилой возраст и наличие генотипа аполипопротеина $\epsilon 4$ - это факторы риска, как для БА, так и для ишемического инсульта; 3) наличие васкулопатии часто ассоциируется с БА [256].

Представленные данные еще раз подтверждают тесную взаимосвязь между сосудистым и нейродегенеративным поражением головного мозга и оправдывают возникновение такого понятия как «смешанная» деменция.

Таким образом, многообразие механизмов возникновения и отсутствие четких диагностических критериев ПИКН значительно затрудняет их диагностику.

Также следует отметить, что частота встречаемости ПИКН, как в остром, так и в других периодах ишемического инсульта довольно высока. Однако, в отличие от восстановительного периода ишемического инсульта, в остром периоде распространенность ПИКН изучена недостаточно хорошо.

Современные представления о факторах риска развития ПИКН

Общеизвестно, что на когнитивные функции у постинсультных больных влияет большой перечень разных факторов риска, к которым относятся социально-демографические параметры, сердечно-сосудистая патология, образ жизни больного, наличие эмоциональных расстройств и предшествующего инсульту когнитивного снижения, а также характеристики самого ОНМК [26].

Несмотря на то, что многие факторы риска ПИКН изучены достаточно хорошо, в литературе встречаются весьма противоречивые данные. Так многие авторы подчеркивают значимость сердечно-сосудистых факторов риска в формировании постинсультных когнитивных расстройств, и напротив, в других исследованиях они не обладают особенной важностью [298].

Все факторы риска развития ПИКН можно разделить на 2 группы: обусловленные самим инсультом и не связанные с ним. К последним относятся: возраст, пол, уровень образования, вредные привычки, ожирение, гиподинамия, депрессия, наличие АГ, атеросклероза магистральных сосудов головного мозга, ИМ в анамнезе, ФП, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного

диабета, гиперхолестеринемии, предшествующего инсульту когнитивного снижения.

Снижение когнитивных функций с возрастом – это естественное и закономерное явление, развивающееся вследствие инволютивных процессов, протекающих в головном мозге. Уменьшение числа нейронов, синапсов, глиальных клеток приводит к ухудшению перфузии, замедлению метаболических процессов и истощению так называемого «церебрального резерва» [68]. Это объясняет тот факт, что компенсаторные возможности у лиц молодого возраста, перенесших ОНМК, значительно выше, по сравнению с пожилыми больными [66]. После 65 лет, как замечают Gorelick P.B. и соавт., наблюдается экспоненциальный рост частоты встречаемости ПИКН [182].

Хотелось бы отметить, что с возрастом увеличивается не только распространенность ПИКН, но и степень их тяжести, по данным Pasquier F. и Leys D. риск развития выраженных когнитивных расстройств в 9 раз выше у лиц после 60 лет [256].

Систематический обзор, выполненный Pendlebury S.T. и соавт. также показывает увеличение числа случаев деменции с повышением возрастной группы. По представленным результатам обзора в группе 60–69 лет тяжелые когнитивные расстройства отмечались у 15% больных, в возрастном диапазоне от 70 до 79 лет процент пациентов с деменцией вырос до 26%, а после 80 лет – до 36% [258]. Исходя из данных, полученных другими авторами, можно сделать вывод, что в настоящее время возраст больного является самым достоверным предиктором снижения когнитивных функций после инсульта [182; 256].

В современных литературных источниках существуют разнополюсные мнения относительно влияния пола на развитие ПИКН. Так в международных исследованиях можно встретить данные о том, что мужчины достоверно чаще страдают от таких последствий инсульта, как ПИКН [183; 217]. В противовес этому результаты других исследований выделяют женский пол, как один из предикторов ухудшения когнитивных функций после инсульта [213].

Rasquin S. и соавт. наблюдали 176 больных в течение года после инсульта и выявили, что вне зависимости от периода оценки когнитивных функций (через 1, 6 или 12 месяцев) одним из факторов риска развития ПИКН является низкий уровень образования больного [271]. Взаимосвязь между низким уровнем образования и когнитивным снижением, вероятно, не объясняется нездоровым образом жизни менее образованных людей по сравнению с лицами с высшим образованием [243]. Скорее всего это обусловлено тем, что лица с низким уровнем образования не обладают высоким «когнитивным резервом», основу которого составляет интеллектуальная и социальная активность пациента в течение жизни, а также его социальный статус [25].

Поэтому высокий «когнитивный резерв» является протективным фактором риска развития ПИКН. Однако, нездоровый образ жизни может независимо способствовать истощению «когнитивного резерва», что также определяет его вклад в развитие когнитивных расстройств [243]. Ojala-Oksala J. и соавт. подмечают, что низкий уровень образования у постинсультных пациентов – это независимый предиктор ухудшения памяти, развития афазии и нарушения зрительно-конструктивных способностей [247]. С другой стороны, встречаются исследования, в которых не отмечено влияния низкого уровня образования на когнитивное снижение [310].

Сведения в литературе о влиянии вредных привычек на развитие ПИКН имеют спорный характер. В ряде исследований, курение и употребление алкоголя рассматривается как предиктор снижения когнитивных функций. Поэтому поощрение пациентов к отказу от этих вредных привычек относят к стратегии по уменьшению числа больных с когнитивными расстройствами [156; 314]. Другие авторы склоняются к тому, что курение и употребление спиртных напитков не оказывает влияния на когнитивный статус пожилых пациентов [147; 155].

Роль увеличения массы тела, как одного из факторов риска развития ПИКН была продемонстрирована продольным исследованием в Балтиморе [188]. По данным кросс-секционного исследования 5 географических областей Китая развитие ПИКН также ассоциировалось с повышенной массой тела [312]. Smith E.

и соавт. представили данные о том, что ожирение негативно влияет на когнитивные функции за счет таких механизмов, как развитие системного воспаления, повышение уровня липидов и/или резистентности к инсулину [286].

Однако, по мнению Prickett С. и соавт., проводивших систематических обзор литературы, в настоящее время недостаточно научных данных, подтверждающих достоверность взаимосвязи ожирения и когнитивной дисфункции [263]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение воздействия этого фактора на формирование постинсультного когнитивного дефицита.

Переходя к вопросу о влиянии низкой физической активности на ПИКН можно привести данные следующего исследования. Ihara М. и соавт. отметили, что гиподинамия отрицательно влияет на ПИКН. Многие больные, перенесшие инсульт, сталкиваются с проблемой двигательных нарушений, что ограничивает их физическую активность, затрудняет процесс реабилитации и ухудшает состояние когнитивной сферы. Ежедневные физические упражнения, напротив, положительно сказываются на восстановлении постинсультного больного и благоприятно влияют на когнитивные функции [201].

Депрессивные расстройства могут усугублять уже существующий когнитивный дефицит, а также иметь схожие с ним симптомы (мнестические нарушения, инертность мышления). Так, иногда под воздействием тяжелых депрессивных расстройств может развиваться выраженный когнитивный дефицит, который получил название «псевдодеменция» [27].

Влияние повышения АД на когнитивные функции демонстрируют многие международные исследования [273; 304]. Khedr Е. и соавт. указывают на то, что наличие АГ в среднем возрасте может быть предиктором развития когнитивного дефицита в более пожилом возрасте [213]. То есть, возникновение ПИКН не просто ассоциируется с АГ, а зависит от длительности ее течения. Это подтверждает исследование отечественных авторов, согласно которому именно длительность повышения АД играет ключевую роль в формировании ПИКН, особенно деменции. По результатам данного исследования, чем дольше пациент страдает АГ, тем чаще

у него развивается тяжелый постинсультный когнитивный дефицит [123]. Однако, не только повышение, но и снижение АД может приводить к развитию ПИКН [269].

Также стоит отметить, что несмотря на то, что АГ выявляется у многих больных после инсульта, в ряде крупных исследований данный фактор риска не имел особенной значимости.

В литературе имеется множество данных о том, что стеноз внутренней сонной артерии может быть независимым фактором риска развития КН. С другой стороны, нередко встречаются случаи, когда пациенты с выраженным стенозом сонной артерии могут не иметь когнитивной дисфункции, что подчеркивает важную роль эффективного коллатерального кровообращения [295].

Существует два возможных основных патоморфологических механизма когнитивных изменений у пациентов с поражением сонных артерий – церебральная эмболия и выраженная гипоперфузия с наличием или отсутствием лакунарных инфарктов [164]. Согласно данным Bakker F. и соавт. около половины пациентов с окклюзией сонной артерии и ипсилатеральной транзиторной ишемической атакой имеют когнитивное снижение [138]. Talelli P. и соавт. наблюдали 171 больного, средний возраст которых составил $66 \pm 11,5$ лет. При оценке нейропсихологического статуса у данной группы больных через год после инсульта была отмечена взаимосвязь наличия когнитивного снижения с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии [297]. Эту связь также демонстрируют другие зарубежные исследования [218; 223; 279].

Сведения о влиянии ИМ на когнитивный статус больного противоречивы. С одной стороны, встречаются исследования, в которых отображена существенная роль этого фактора риска [298]. С другой стороны, есть данные, согласно которым наличие ИМ не ассоциируется с ухудшением когнитивных функций [214].

Во многих исследованиях ФП называют важным и независимым фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний и сосудистой деменции [151; 245]. Большое кросс-секционное исследование (the Rotterdam Study), в котором приняли участие 6584 человека в возрасте от 56 до 106 лет показало, что наличие фибрилляции предсердий существенно влияет на когнитивную сферу [250]. При

этом наибольшее значение имеет постоянная форма ФП, при которой возникают более выраженные когнитивные расстройства [31].

Безусловно, что сочетание ОНМК с ФП негативно сказывается на когнитивном статусе больного. По данным мета-анализа, проведенного Kalantarian S. и соавт. ФП повышает риск развития когнитивной дисфункции у пациентов с первичным и повторным инсультом [209]. Это также находит подтверждение в ряде других исследований [222; 272].

Однако, встречаются работы, в которых взаимосвязи ФП с когнитивной дисфункцией не наблюдается [255].

Взаимосвязь ХСН и когнитивного снижения хорошо показывает исследование, проведенное Pullicino PM. и Hart J. В согласии с его результатами, у пациентов, имеющих оценку менее 24 баллов по шкале MMSE чаще регистрировалось наличие ХСН, по сравнению с больными, баллы которых были выше (20% и 5% соответственно) [265]. Хотелось бы отметить, что больные с легкой сердечной недостаточностью, как правило, не имеют таких выраженных нарушений внимания и исполнительных функций, в отличие от пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью [153]. При чем, ХСН является фактором риска развития и постинсультных когнитивных расстройств [155].

С другой стороны, в некоторых исследованиях ХСН не выделяется, как независимый фактор риска развития КН [217].

В сравнении с общей популяцией пациенты с сахарным диабетом имеют повышенный риск развития КН. Основными факторами риска развития когнитивных расстройств при сахарном диабете считаются возраст, длительность диабета и сопутствующие микрососудистые и макрососудистые осложнения [303].

Роль гипергликемии, как независимого предиктора развития когнитивной дисфункции, освещена во многих крупномасштабных исследованиях [237; 267; 313]. Ebady SA. и соавт. получили данные о том, что пациенты с сахарным диабетом имели более низкий балл по шкале MMSE [171]. В исследовании Kravitz E. и соавт. показано, что более тесная взаимосвязь сахарного диабета наблюдается у пациентов с КН именно сосудистой этиологии [219]. Поэтому, не удивительно,

что наличие сопутствующего сахарного диабета при инсульте негативно влияет на когнитивную сферу [81].

В нескольких обсервационных исследованиях было показано, что прием статинов способен снижать риск развития деменции [254]. Систематический обзор, включающий в себя 18 проспективных исследований, показал высокую ассоциацию между повышенным уровнем холестерина в сыворотке крови и развитием деменции. Тогда как, связь между гиперхолестеринемией и додементными когнитивными расстройствами была слабой [135].

Доинсультный когнитивный дефицит выявляется у многих больных, перенесших ОНМК. Эти данные представлены в большом числе зарубежных исследований, посвященных теме ПИКН [189; 256; 258]. В работе Barba R. и соавт., исследовавших когорту из 324 больных, частота встречаемости доинсультного когнитивного снижения составила 15%. При этом пациенты с наличием предшествующего инсульту когнитивного снижения были значительно старше, менее образованы и достоверно чаще имели лейкоареоз и атрофические изменения по данным нейровизуализации. Помимо этого, смертность пациентов, которые имели когнитивное снижение до инсульта была значительно выше [140]. Отечественное исследование, проведенное Вахниной Н.В. и соавт. демонстрирует нам, что 50% обследованных постинсультных больных имели предшествующие инсульту КН, из них в 26% случаев была зарегистрирована деменция [12]. Столь же высокий процент был получен шведскими исследователями: 52% пациентов имели когнитивное снижение еще до начала инсульта [189].

Henon Н. и соавт. отмечают, что частота встречаемости постинсультной деменции составляет 31%, при этом у 11% пациентов она встречается еще до развития ОНМК [200]. В польском исследовании с использованием опросника родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (IQCODE) были получены сходные данные, из 250 обследованных больных 12% имели доинсультный когнитивный дефицит, достигающий степени деменции [216].

К факторам риска, связанным с инсультом относят: наличие ОНМК в анамнезе, локализацию очага ишемии, объем очага поражения, тяжесть перенесенного инсульта и его патогенетический тип.

Большинство исследователей отмечают, что повторный инсульт – это один из достоверных факторов развития ПИКН. Так, по данным Zhou D.H.D. и соавт. у пациентов с наличием инсульта в анамнезе чаще наблюдаются постинсультные когнитивные расстройства [314]. При этом риск развития ПИКН у пожилых пациентов с предшествующим инсультом повышается в 2 раза [165]. С другой стороны, есть исследования, не подтверждающие влияние ОНМК в анамнезе на развитие ПИКН [139].

Определенная локализация очага поражения также может иметь существенную значимость. И чаще всего ПИКН развиваются у пациентов с поражением доминантного полушария. По результатам одного из исследований в 46% случаев развитие ПИКН ассоциировалось с поражением левого полушария, тогда как только 15% больных с постинсультным когнитивным дефицитом имели ОНМК в системе правой сонной артерии [8]. Поэтому, не удивительно, что у пациентов с поражением левого полушария отмечается более выраженное снижение реабилитационного потенциала. Так, согласно данным, полученным в когортном исследовании Patel M. и соавт., пациенты с поражением правого полушария головного мозга имели лучший прогноз к восстановлению после инсульта, нежели больные с наличием очага ишемии слева [257].

В литературе нет единого мнения относительно взаимосвязи объема очага поражения и когнитивного снижения. С одной стороны, исследование, проведенное еще в 70-х годах XX века, подчеркивало взаимосвязь объема инфаркта с развитием ПИКН. Так, объем поражения головного мозга более 100 мл ассоциировался с возникновением постинсультных когнитивных расстройств [300].

С другой стороны, в настоящее время многие исследователи поддерживают теорию о том, что в основе возникновения ПИКН лежит поражение стратегических

зон головного мозга, и поэтому развитие постинсультного когнитивного дефицита не зависит (или только отчасти зависит) от объема очага поражения [311].

Тяжелая неврологическая симптоматика, развивающаяся после инсульта, также может оказывать негативное влияние на когнитивный статус больного.

Часть исследователей склоняется к тому, что тип инсульта не имеет существенной значимости. Также есть сведения о том, что частота встречаемости ПИКН выше у больных с геморрагическим инсультом [66]. По данным других исследований, напротив, ПИКН чаще регистрируются у больных с ОНМК по ишемическому типу [36].

Таким образом, несмотря на то, что факторы риска развития ПИКН изучаются довольно длительное время, убедительная роль некоторых из них все еще остается не ясной.

Понятие смешанной деменции. Особенности нейропсихологического профиля ПИКН

На сегодняшний день деменция представляет собой одно из самых частых инвалидизирующих состояний, влияющих на жизнь и здоровье населения. Ежегодно регистрируемое во всем мире число новых случаев деменции приближается к 7,7 млн, что соответствует одному новому случаю каждые 4 с. В 2010 г. Россия входила в число 9 стран с наибольшим количеством больных с деменцией [9].

Двумя наиболее частыми причинами развития деменции названы БА и цереброваскулярные заболевания головного мозга. В мультицентровом исследовании, проведенном в Европе, среди лиц с деменцией наибольший процент случаев составили пациенты с БА 60-70% [178]. Сходные данные были продемонстрированы Duron E. и Nanon O., у 70% больных с деменцией была зарегистрирована БА, а в 15% случаев – тяжелые когнитивные расстройства имели сосудистую этиологию [170].

Касаясь вопроса о постинсультной деменции, следует заметить, что ее связывают с сосудистым поражением головного мозга, что безусловно, является верным [173]. Однако, многие авторы подмечают, что влияние сосудистого компонента и последующее развитие инсульта оказываются не единственными причинами формирования ПИКН.

Предшествующее инсульту когнитивное снижение вносит существенный вклад в формирование постинсультного когнитивного дефицита. Отечественные исследователи Чердак М.А и Яхно Н.Н., которые использовали для оценки предшествующего когнитивного дефицита опросник IQCODE, наблюдали доинсультные КН у 41,7% больных, при этом в 14,2% случаев – тяжелой степени [117].

Необходимо подчеркнуть, что предшествующие инсульту когнитивные нарушения отличаются неоднородностью структуры и обуславливают особенности нейропсихологического профиля больного. Этиология предшествующего инсульту когнитивного дефицита может быть представлена как сосудистым, так и нейродегенеративным поражением вещества головного мозга [154].

Ряд зарубежных исследований показывает, что у 20-25% пациентов, перенесших ОНМК, наблюдались сосудистые когнитивные расстройства тяжелой степени, 30% больных имели деменцию, обусловленную нейродегенеративной патологией в виде БА. Также сочетание этих двух патологических процессов встречалось у 10-15% больных и получило название «смешанной деменции» [176; 200; 298].

Altieri M. и соавт. в течение 4-х лет наблюдали за постинсультными больными и обнаружили, что среди всех пациентов с деменцией (21,5%), у 37 % отмечались изменения в когнитивном статусе, характерные для БА [133].

Интересно, что в литературе встречаются сведения, согласно которым «чистая» или изолированная сосудистая деменция – это довольно редкое явление при аутопсии, наблюдающееся в западных странах только в 8-15% случаев [146; 302]. В согласии с результатами исследования Ihle-Hansen H. и соавт. среди 57%

пациентов с наличием постинсультного когнитивного дефицита, только у 1/3 больных отмечалось изолированное сосудистое когнитивное снижение [202].

Патологоанатомические данные, которые упоминаются в исследовании Zekry D. и соавт., указывают на то, что большинство больных после инсульта имеют признаки смешанной деменции. Так, у половины пациентов с БА отмечается цереброваскулярная патология, и в свою очередь, 80% больных с сосудистым поражением головного мозга имеют патологоанатомические изменения, характерные для БА [311].

В основе смешанной деменции, лежит сложное взаимодействие сосудистого и нейродегенеративного компонентов, способных потенцировать друг друга к прогрессированию. Согласно данным Neuman A. и соавт., ОНМК в 2 (и более) раза способно ускорять развитие БА [197].

Хотелось бы отметить, что и наличие сопутствующей постинсультному сосудистому когнитивному дефициту БА может обуславливать его прогрессивное течение [73].

Многие авторы отмечают, что клинической особенностью сосудистого когнитивного дефицита являются дизрегуляторные расстройства, которые характеризуются снижением времени реакций, инициативности, трудности концентрации внимания, нарушением абстрактного мышления, программирования и структурирования действий, контроля познавательной деятельности [6].

В когнитивном статусе пациента определяются признаки поражения глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев. У больного наблюдается так называемый феномен «разобщения» - нарушение связей между лобной долей и подкорковыми структурами [33].

Клиническая картина у пациентов с синдромом сосудистых подкорковых когнитивных расстройств выглядит следующим образом: больной хуже концентрирует свое внимание, скорость протекания психических процессов и беглость его речи снижаются, ему трудно переключиться с одного действия на другое, он быстро истощается при разговоре. Расстройства «управляющих» функций не редко сочетается с другими неврологическими проявлениями:

апраксией ходьбы, псевдобульбарным синдромом, тазовыми нарушениями и хватательными рефлексам [116].

Помимо этого, одной из составляющих дизрегуляторного синдрома, возникающего при сосудистом поражении головного мозга, являются поведенческие расстройства. Так, к ним относится когнитивная инертность или апатия, которая характеризуется нарушением самостоятельной активности, необходимой для формирования целенаправленного поведения. Могут также наблюдаться расстройства социального поведения, наличие вербальных стереотипов и эхоталий, персевераторные проявления, нарушения адаптации и эмоциональные расстройства (снижение фона настроения, эмоциональная лабильность и раздражительность) [9; 10; 44].

Большинство авторов все же склоняются к тому, что основными проявлениями дизрегуляторного синдрома после инсульта являются нарушения внимания и «управляющих» функций, но не мнестические расстройства. Однако, в ряде исследований показано, что нарушения памяти также довольно часто могут отмечаться у постинсультных больных.

Так, Кулеш А.А. и Шестаков В.В. наблюдали 288 пациентов в остром периоде ишемического инсульта и выявили, что у большинства больных в клинической картине преобладали: нарушение внимания, исполнительных функций, речи и памяти [65]. Ранее проведенные исследования показали, что мнестические нарушения наблюдаются в 23-55% случаев через 3 месяца после инсульта и в 11-31% - через год после ОНМК [163; 287].

Согласно проспективному мультицентровому корейскому исследованию, у 41,1% пациентов через 3 месяца после ОНМК отмечались нарушения памяти [158].

Мнестические расстройства после инсульта могут быть вызваны разными причинами. Например, одним из вариантов может быть непосредственное поражение гиппокампальной области или структур лимбической системы, формирующих «круг Пейпеца» [144].

Другой вариант - наличие смешанной сосудисто-дегенеративной патологии. Нарушение памяти гиппокампального типа при БА является ее специфическим

маркером. На начальных стадиях БА страдает запоминание нового материала (больной не может вспомнить сюжет просмотренного недавно фильма), в то время как хранение адекватно заученной информации не отличается от возрастной нормы. Позднее мнестический дефицит становится грубее, присоединяются расстройства зрительно-пространственных функций и счёта. Развернутая стадия БА характеризуется появлением дезориентировки и поведенческих расстройств [28].

Наличие большого числа смешанных форм значительно усложняет идентификацию нейропсихологического профиля когнитивных нарушений. Особенностью нейродегенеративной патологии в сравнении с сосудистой выделяют тенденцию к более быстрому прогрессированию КН, нарушение обоих тестов – рисования и копирования часов, выраженное снижение называния семантически опосредованных ассоциаций и неэффективность подсказок при проведении исследования на отсроченное воспроизведение [40; 67].

В основе широкого многообразия клинической картины при ПИКН может лежать поражение одной или нескольких стратегических для познавательных процессов зон. КН в этих случаях обусловлены нарушением интегративной деятельности мозга за счет перерыва ассоциативных связей между различными отделами коры головного мозга, снижением активирующего влияния со стороны ретикулярной формации и развитием симптомов очагового нарушения высших психических функций [49].

Таким образом, клинические проявления ПИКН отличаются значительной гетерогенностью. Одной из причин разнообразия клинической картины при ПИКН является наличие сопутствующей нейродегенеративной патологии, которая видоизменяет нейропсихологический профиль больного и способствует более быстрому прогрессированию КН.

1.3. Основные аспекты приверженности к терапии

Актуальность изучения приверженности к терапии. Вопросы терминологии

По данным ВОЗ, «приверженность терапии – это степень, в которой поведение человека – прием препарата, соблюдение диеты и/или изменение стиля жизни, соответствует согласованным рекомендациям медицинского специалиста» [276].

Основным в данном понятии является согласованность действий двух сторон (врача и пациента), принимающих активное участие в лечебном процессе.

Несмотря на кажущуюся простоту данного понятия выполнение рекомендаций медицинского специалиста часто может вызывать ряд сложностей у пациента. Смена образа жизни, повышение физической активности, прекращение курения, прием большого числа лекарственных препаратов ставит перед больным нелегкую задачу. Назначение врачом определенных схем лечения соответствует теоретическим, физиологическим и эмпирическим соображениям, но не всегда согласуется с жизненной ситуацией больного, его социокультурными особенностями и стереотипами поведения. Поэтому в настоящее время низкая приверженность к лечению – это не редкое явление [234].

Нарушение приверженности длительной терапии несет за собой ряд негативных последствий, таких как ухудшение качества жизни больных и их родственников, развитие осложнений, уменьшение выраженности терапевтического эффекта от лекарственных препаратов, снижение реабилитационного потенциала пациента, а также повышение количества летальных исходов [249; 276; 283]. Ежегодно, по статистическим данным США, вследствие недостаточной приверженности к проводимому лечению, погибают 125 000 пациентов с различными заболеваниями [249]. Стоит также отметить, что от 33% до 69% всех случаев госпитализаций в медицинские учреждения являются результатом несоблюдения врачебных назначений [235].

Ретроспективное когортное исследование, которое оценивало влияние приверженности к терапии на экономические затраты государства при 4 основных хронических заболеваниях (сахарный диабет, АГ, гиперхолестеринемия и ХСН) показало, что высокая приверженность гипогликемической и гиполипидемической терапии позволила снизить медицинские расходы, связанные с данными заболеваниями. При этом, при высоком уровне приверженности к терапии для всех 4-х хронических заболеваний уменьшалось число госпитализаций в стационар [288].

В другое исследование были включено 18 806 пациентов с диагнозом АГ, не имевших ранее сердечно-сосудистых заболеваний. Приверженность к терапии была разделена на 3 категории: высокая (доля выполненных назначений $\geq 80\%$), средняя (от 40% до 79%) и низкая ($\leq 40\%$). По результатам исследования только у пациентов с высоким уровнем приверженности к лечению наблюдалось снижение риска развития острой сердечно-сосудистой патологии [233]. Поэтому оценка приверженности к длительной терапии имеет особую значимость.

В приверженности к лечению можно выделить две основные составляющие – продолжительность приема препаратов (длительность периода получения медикаментозной терапии, которая оценивается процентом больных, продолжающих лечение на протяжении определенного длительного периода) и исполнительность (сравнение предписанного режима и истинного приема) [118; 249]. По данным из других литературных источников эти понятия имеют названия: постоянство (персистенция) и выполнение (собственно комплаенс) [83; 84; 87].

Выполнение врачебных рекомендаций может не зависеть от желания пациента, поэтому в литературе появились такие понятия как осознанное (намеренное, сознательное) или неосознанное (ненамеренное, бессознательное) соблюдение медицинских назначений [228]. В основе намеренного несоблюдения рекомендаций врача может лежать ряд причин: высокая стоимость лекарственных препаратов, сомнения в эффективности проводимого лечения или выраженные побочные эффекты получаемой терапии [82]. Согласно результатам исследования, Lip G.Y. и соавт., из 948 обследованных больных у 322 отмечались побочные

эффекты. При этом 78% пациентов сообщили об этом своему лечащему врачу, тогда как оставшиеся 22% предпочли самостоятельно прекратить прием лекарственной терапии [226]. Также недостаточная информированность пациента о своем заболевании и рекомендациях по его лечению (длительный или пожизненный прием препаратов) могут приводить к несоблюдению больным врачебных назначений [82].

Еще одним осознанным предиктором снижения приверженности к лечению можно назвать «правила приема препаратов», которые пациент устанавливает самостоятельно или по совету окружающих его людей. К таким «правилам» можно отнести «лекарственные каникулы» или «дни отдыха от лекарств» [83]. «Лекарственные каникулы» представляют собой перерывы в приеме препаратов около 3-4 раз в год, обусловленные отъездом в отпуск, праздничными днями, усталостью от рутинного приема лекарственной терапии или невозможностью обновить рецепт [76].

С другой стороны, несоблюдение медицинских рекомендаций может быть неумышленным. О ненамеренных нарушениях предписанного приема лекарственных средств говорят в том случае, если желание пациента вступает в конфликт с его физическими возможностями и общим состоянием здоровья. Так, наличие языкового барьера, ухудшение зрения, отсутствие умения пользоваться специализированными приборами (например, для измерения АД или уровня глюкозы крови), депрессивные или когнитивные расстройства могут снижать приверженность к длительной терапии [82; 111; 195].

Таким образом, приверженность терапии является одним из основных факторов, влияющих на исход заболевания пациента. В связи с тем, что каждый пациент имеет уникальный профиль приверженности к лечению, необходим более дифференцированный подход в назначении лекарственной терапии у больных с разными патологиями.

Эпидемиологические данные и основные способы оценки приверженности к лекарственной терапии

В среднем, согласно оценкам специалистов ВОЗ, только 50 % пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, придерживаются медицинских рекомендаций [80].

Интересно, что в литературных источниках показана широкая вариация данных о показателе приверженности к терапии в рамках одной определенной группы лекарственных средств. Так, исследования, проведенные в Пакистане по приверженности кардиологическим препаратам, установили широкий диапазон для данного показателя – от 27 до 77% [193]. Rodriguez R.A. и соавт. отметили, что приверженность к лечению антагонистами витамина К в разных исследованиях колеблется от 42 до 78% [274]. Вероятно, такой разброс данных можно объяснить отсутствием достоверной информации, которую сообщают пациенты или родственники больных лечащему врачу/исследователю о приеме лекарственных препаратов, а также разными методами оценки приверженности к лечению.

В настоящее время единого утвержденного способа оценки приверженности к терапии нет. Среди существующих выделяют две группы методов: прямые и косвенные. К прямым относятся непосредственное наблюдение за терапией, измерение уровня лекарственного препарата, его метаболита или специфического маркера в биологических жидкостях. Однако последние 2 метода сложно применять в клинической практике из-за высокой стоимости, трудоемкости процесса и зависимости от многих факторов, связанных с употреблением в пищу определенных продуктов, всасыванием или лабораторными ошибками [16].

Среди косвенных методов выделяют использование дневников пациента, специализированных опросников (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4; MMAS-8; тихоокеанский опросник «уровень комплаентности»), специальных контейнеров для таблеток или микроэлектронных устройств – MEMS (например, упаковки или флаконы с вмонтированными микрочипами, которые позволяют определить сколько раз и в какое время пациент принимает

предписанную терапию). Также существует метод, который оценивает приверженность к терапии по клиническому ответу на лечение [76].

Использование специализированных опросников широко распространено в клинической практике из-за простоты выполнения, краткости и низкой стоимости. Самым популярным является опросник Мориски-Грина, который содержит вопросы о приеме лекарственных средств и возможных пропусках. Однако, помимо достоинств у данного метода имеются свои недостатки, такие как недобросовестные ответы пациентов на вопросы теста. Некоторые пациенты хотят выглядеть в глазах врача более сознательными, поэтому дают ложную информацию относительно приема лекарственных средств [291].

Таким образом, количество методов оценки приверженности к длительному лечению многообразно и каждый из представленных способов имеет свои недостатки и достоинства. Поэтому на сегодняшний день «золотого стандарта» оценки соблюдения врачебных назначений не существует [2].

Последнее время особую популярность получили регистры инсульта, в которых оценивается приверженность к длительной терапии. Однако их данные весьма противоречивы. Так, более высокий уровень приверженности к терапии был отмечен в регистре инсульта в Германии (German Stroke Data Bank) за 1998-2001 гг. 96% пациентов через год после перенесенного ОНМК продолжали принимать назначенную антиагрегантную терапию. По мнению самих исследователей, такой высокий уровень был получен в результате того, что в регистр включались только пациенты из ведущих клиник по уходу за постинсультными больными. Второй причиной был назван метод самоотчетности, который использовался для оценки длительной приверженности лечению и фактически мог ее переоценивать [190].

Напротив, отечественный регистр инсульта ЛИС-2 (Люберецкое исследование Смертности-2) за 2009-2011 гг. продемонстрировал, что по данным опросника Мориски-Грина только 13,2% пациентов были полностью привержены к терапии, 16,5% больных имели недостаточную приверженность и 61,9% оказались не привержены к лечению. 8,4% больных не дали ответов на вопросы теста [39].

Шведский регистр инсульта, с участием 21077 пациентов, показал, что приверженность к терапии после ОНМК снижается в последующие 2 года. Показатель постоянства приема (продолжительность/персистенция) составил 74,2% для антигипертензивных препаратов, 56,1% для статинов, 63,7% для антитромботических препаратов и 45% для варфарина [180].

Еще один регистр инсульта AVAIL (Adherence Evaluation After Ischemic Stroke–Longitudinal) 2009-2011гг, в котором приняли участие 2880 больных, показал высокую исполнительность – 86,6% (истинный прием соответствовал предписанному режиму). 65,9% больных в течение года продолжали принимать препараты, рекомендованные при выписке из стационара [152]. Сходные данные были получены в Индийском исследовании, через 2 года после перенесенного инсульта 68% больных продолжили прием лекарственных средств [136].

Таким образом, данные о приверженности к лечению пациентов после инсульта переменчивы, поэтому дальнейшее изучение данной проблемы представляет большой интерес.

Факторы риска, влияющие на приверженность к длительной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями и инсультом

В связи с постарением населения нашей планеты и улучшением диагностических методов число пациентов с хроническими заболеваниями с каждым годом возрастает. Лечение хронических заболеваний обычно включает в себя долгосрочное использование фармакотерапии. И несмотря на то, что сегодня доказана эффективность многих лекарственных препаратов, результат от их приема не всегда соответствует как ожиданиям врача, так и пациента. Это связано с тем, что более 50% больных не принимают лекарственные препараты в соответствии с медицинскими рекомендациями [148].

Данная проблема также является актуальной для пациентов с инсультом, так как эта группа больных часто имеет большой спектр сосудистых факторов риска, куда входят такие заболевания как АГ, ФП, ХСН, сахарный диабет и многие другие. Отсутствие оптимальной приверженности к лечению вышеперечисленных

патологий может негативно влиять на исход заболевания и приводить к развитию одного из наиболее инвалидизирующих состояний – ОНМК. Поэтому изучение предикторов низкой приверженности к терапии лежит в основе первичной профилактики инсульта.

В настоящее время выделяют достаточно большое количество факторов риска снижения приверженности к лечению, которые ВОЗ в 2003 году разделила на 5 основных групп: «социально-экономические; связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения; связанные с проводимой терапией; связанные с пациентом; связанные с состоянием пациента в данный момент» [82; 276].

В литературе встречаются данные о том, что роль каждой из выделенных групп факторов риска неоднозначна. Так, например, шведское исследование выдвигает на первый план социально-экономические проблемы, как барьер на пути к достижению оптимальной приверженности лечению [305].

Социально-экономические факторы

Нет единого мнения, относительно того влияет ли возраст больного на приверженность к лечению. Систематический обзор и метаанализ исследований, сообщающих о факторах, связанных с приверженностью лекарственной терапии после инсульта, не показал взаимосвязи низкой приверженности к лечению с возрастом больного, наличием инвалидности и полипрогмазией [131].

В противовес этому другие авторы выделяют возраст пациента, как один из основных предикторов снижения приверженности к терапии. В одном из исследований было выявлено, что наибольшую роль в развитии низкой приверженности играют возраст и расовая принадлежность пациента, тогда как уровень образования и статус занятости не влияли на приверженность к терапии [231].

Ряд исследований демонстрирует, что пациенты более молодого возраста хуже придерживаются врачебных предписаний [152; 199].

С другой стороны, встречаются и противоположные данные. Комплексное обследование 172 пациентов старше 60 лет показало, что по мере старения

увеличивается встречаемость случаев с низкой приверженностью к лечению и это способствует более частому развитию осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы – ИМ и ОНМК [63]. Проспективное исследование, выполненное Sappok T. и соавт., продемонстрировало связь приверженности терапии с пожилым возрастом больного, и, что интересно, с определенным подтипом ишемического инсульта – кардиоэмболическим [280].

Одним из социально-демографических факторов, который может влиять на приверженность к длительной терапии является уровень образования больного. Однако, единогласного мнения, по поводу влияния данного фактора риска в литературе нет. С одной стороны, такие отечественные авторы, как Конради А.О. и Полуничева Е.В. не отмечают взаимосвязи уровня образования с приверженностью к терапии [58].

С другой стороны, Яркова Н.А. и соавт., исследовавшие приверженность к гипогликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом, наблюдали другие результаты. Согласно данным, полученным в ходе их исследования пациенты со средним образованием хуже придерживались врачебных предписаний [125].

Социальный статус больного и выполнение трудовых обязанностей также могут оказывать влияние на приверженность к лечению. Согласно данным исследования, проведенного в Горной Шории среди пациентов с АГ, работающие больные были более привержены к проводимой лекарственной терапии, чем не работающие [96].

Большинство исследователей склоняется к тому, что нет существенных гендерных различий в соблюдении пациентом предписанного лекарственного режима. Однако в литературе все же имеются противоречивые данные. Так в PHARMO study, ретроспективном анализе данных за 1997-2001 гг., было показано, что мужчины лучше соблюдали медицинские рекомендации по приему антигипертензивной терапии [172]. Аналогичные данные были получены у пациентов с ХСН. Согласно исследованию, Granger В.В. и соавт., женщины достоверно хуже придерживались врачебных предписаний. Приверженность к

терапии не зависела от возраста, тяжести сердечной недостаточности, количества принимаемых лекарственных средств и курения [184].

Данные некоторых других авторов свидетельствуют о том, что женщины значительно строже соблюдают рекомендации врача, чем мужчины [37; 177].

Еще одним из социально-экономических факторов, влияющих на приверженность к лечению, называют финансовую стабильность больного. Отечественное исследование, проведенное Хохловым А.Л. и соавт. среди больных с АГ, выделило стоимость лекарственных средств, как основной предиктор снижения приверженности к терапии [113].

Существенную связь с материальным достатком приверженность к терапии имеет в развивающихся странах. Например, 93% пациентов в Гане были недостаточно привержены гипотензивной терапии, и 96% этих больных указали высокую стоимость лекарственных препаратов в качестве основной причины [150].

Факторы, связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения

По данным отечественной и зарубежной литературы формирование доверительных отношений между врачом и пациентом – это залог успеха благоприятного исхода заболевания [30].

Кросс-секционное исследование в Нью-Йорке, которое включало 600 пациентов, перенесших ОНМК или ТИА в возрасте ≥ 40 лет показало, что ключевыми барьерами к соблюдению медицинских рекомендаций были низкий уровень доверия к врачу, отсутствие доступности медицинской помощи и длительное лечение [221]. Следует отметить, что доверительные отношения, возникающие между врачом и больным, повышают приверженность длительной терапии почти в 3 раза. И, наоборот, риск несоблюдения лечебных предписаний увеличивается на 19% среди пациентов, у которых не формируется доверительных отношений с лечащим врачом [282].

Строковой Е.В. изучалось влияние личностных особенностей лечащего врача на соблюдение медицинских рекомендаций. Наиболее значимыми факторами, определяющими позитивную оценку пациентом своего врача, оказались степень

выраженности компонентов синдрома эмоционального выгорания и низкий уровень эмоционального истощения [102].

Также степень развития медицинской системы в целом и преемственность оказания медицинской помощи оказываются могут оказывать значительное влияние на приверженность к терапии.

Одним из факторов низкой приверженности к лечению, связанных с медицинским персоналом и системой здравоохранения является выписка пациента из стационара. В лечебном учреждении пациенты находятся под контролем медицинских специалистов, поэтому чаще всего добросовестно принимают назначенную лекарственную терапию. Однако, в домашних условиях некоторые пациенты перестают принимать препараты, что связано с качеством инструкций, которые получает пациент при выписке из стационара. Так, при отсутствии полной информированности о побочных эффектах, дозировке, кратности приема и стоимости лекарственного средства, пациент может самостоятельно от него отказаться [249; 264; 275].

Факторы, связанные с проводимой терапией

Для получения адекватного эффекта от проводимой терапии пациент должен четко соблюдать предписанные ему назначения, учитывая кратность, дозировку и способ приема лекарственного средства. Но, к сожалению, у больных часто возникают трудности в соблюдении медицинских рекомендаций.

Ввиду того, что у многих пациентов встречается сразу несколько хронических заболеваний, они вынуждены принимать большой спектр лекарственных препаратов. Поэтому в современной медицине мы сталкиваемся с явлением полипрогмазии, особенно у больных старшего возраста. Полипрогмазия оказывает негативное влияние на приверженность к длительной терапии, что связано с отсутствием понимания сложных схем лечения и трудностью с организацией режима приема препаратов разных групп [241; 292].

Кросс-секционное исследование, в котором пациенты наблюдались врачом на дому, подтвердило теорию о том, что полипрогмазия и связанные с ней трудности приема лекарственных средств приводит к развитию неблагоприятных

исходов заболевания. Так, у многих пациентов наблюдалось отсутствие четкого режима приема лекарственных средств; сложности при приеме препаратов возникали в связи с терапевтическим дублированием лекарственных средств (назначение двух средств из одного класса, но разными медицинскими специалистами), наличием лекарств-синонимов, которые имеют одинаковые международные непатентованные наименования (МНН), и разные торговые названия, отсутствие конкретных указаний о прекращении приема лекарственных средств в определенный момент времени. Все эти факторы отрицательно влияли на приверженность к длительной терапии [289].

В основе нарушения соблюдения медицинских рекомендаций также может лежать увеличение кратности приема лекарственных препаратов. Так Botelho R. J. и соавт. оценивали приверженность к терапии в группе больных старше 65, и выявили, что при назначении лекарственного средства 1-2 раза в сутки пациенты лучше соблюдали врачебные назначения, по сравнению с больными, которые принимали препараты 3-4 раза в сутки (72% и 54% соответственно) [145].

Однако не только количество и режим приема лекарственных средств могут оказывать значительное влияние на приверженность к терапии. Соблюдение врачебных предписаний может зависеть также как от самого заболевания, так и от группы лекарственных препаратов, которые принимает больной [229].

Согласно исследованию, проведенному в Индии, в котором сравнивалась приверженность к лечению у больных с инсультом и ИМ, пациенты с ОНМК хуже соблюдали медицинские рекомендации, при сравнении с больными с острой коронарной патологией (68% и 90% соответственно). Среди всех классов лекарственных препаратов наибольшая приверженность была зарегистрирована у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (98% после ИМ, 78% после инсульта), следующими оказались препараты группы антиагрегантов (94% после ИМ, 75% после инсульта) и статинов (70% после ИМ, 59% после инсульта). Хуже всего больные соблюдали рекомендации по приему гипогликемических (28% после ИМ, 22 % после инсульта) и антикоагулянтных (7% и 5 %, соответственно) лекарственных средств [136].

Еще одним фактором риска низкой приверженности к терапии являются побочные эффекты, которые могут приводить к самовольному отказу больного от применения лекарственной терапии. Так, Grant R. W. и соавт. отмечают, что только 24 % больных сообщают о наличии побочных эффектов своим лечащим врачам [185].

Факторы, связанные с пациентом

Необходимо отметить, что эта группа факторов риска является одной из самых важных, так как именно человек и его взгляды на лекарственную терапию формируют основу для оптимальной приверженности к лечению. Некоторые люди весьма негативно относятся не только к приему лекарственных средств, но и ко всей медицинской системе в целом. Исследование, проведенное в Швеции, продемонстрировало влияние наличия определенных убеждений (положительных или отрицательных) относительно назначенной пациенту терапии. Так, пациенты, которые были убеждены в положительном эффекте от приема препаратов были более привержены к лечению [284].

Высокий уровень приверженности к лечению определяет хорошая осведомленность пациента о заболевании, его последствиях и исходах при должном соблюдении медицинских рекомендаций или, наоборот, при отказе от подобранной врачом лекарственной терапии. Пациенты, которые обладали медицинской грамотностью и осведомленностью о своем заболевании, а также имели более высокий уровень удовлетворенности медицинским обслуживанием и социальную поддержку членов семьи чаще представляли группу приверженных больных. С другой стороны, у пациентов, с наличием стрессового состояния и сложной схемы приема лекарственных средств наблюдалась низкая приверженность к лечению [239].

Исследование во Франции изучало основные предикторы низкой приверженности с разных точек зрения. Среди пациентов основными факторами развития низкой приверженности было отсутствие знаний о заболевании и пользе проводимой лекарственной терапии. Сомнения в отношении приема не оригинальных препаратов выражали лица, осуществляющие уход. Медицинские

специалисты чаще всего выбирали в качестве барьеров оптимальной приверженности терапии недостаточную осведомленность о заболевании и отсутствие выраженных клинических симптомов [142].

Наличие образа жизни пациента имеет не меньшее значение для соблюдения медицинских рекомендаций. Кросс-секционное исследование 371 пациента с сердечно-сосудистыми факторами риска показало тесную взаимосвязь низкой приверженности к терапии с курением и употреблением «быстрого питания» ≥ 2 раза в неделю [130].

Факторы, связанные с состоянием пациента в данный момент

Отсутствие выраженных клинических симптомов или улучшение самочувствия больного, связанного с регрессом симптоматики заболевания могут приводить к самовольному отказу пациента от предписанной терапии.

Анализ факторов, связанных с приверженностью гипотензивной терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе показал, что одним из основных предикторов низкой приверженности к терапии являлась нормализация цифр АД (то есть, регресс имеющихся ранее симптомов) [77].

Наличие депрессии также может быть ключевым барьером на пути к оптимальной приверженности лечению [225]. Метаанализ, оценивающий у пациентов наличие тревожно-депрессивных расстройств, это подтверждает [166].

Депрессия связана с несоблюдением врачебных назначений у амбулаторных больных с ИБС. Gehi A. и соавт. в своем исследовании представили следующие результаты: у 204 (22%) обследованных больных была выявлена депрессия, 14% из 204 пациентов не принимали назначенную лекарственную терапию; процент пациентов без депрессивных расстройств, не следующих врачебным предписаниям был ниже (5%). Больные с депрессией достоверно чаще забывали принять лекарственный препарат, по сравнению с группой пациентов без аффективных нарушений (18% и 9% соответственно). Таким образом, нарушение приверженности к терапии может способствовать неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам у пациентов с депрессией [179].

Еще одним фактором, который связан с наличием у больного низкой приверженности к лечению являются КН. Среди пациентов с хроническими заболеваниями их частота встречаемости довольно высока.

Многие авторы, которые исследовали факторы, влияющие на приверженность к лечению, отмечают, что забывчивость – это один из ключевых барьеров оптимальной приверженности к терапии. Часть исследователей включает забывчивость в группу факторов риска, которые связаны с пациентом, что, безусловно, оправдано. Так как, некоторые пациенты забывают принять препарат в силу различных отвлекающих моментов, связанных с их поведением и образом жизни. Однако, забывчивость может быть одним из симптомов, обусловленных когнитивными расстройствами.

По результатам исследования Лукиной Ю.В. и соавт., которые изучали приверженность лечению, предшествующему госпитализации у 130 пациентов с острым коронарным синдромом, было выявлено, что только 54,6% пациентов соблюдали врачебные назначения. Основным предиктором низкой приверженности к лечению была названа забывчивость. К другим факторам, оказывающим значительное влияние на приверженность к терапии, были отнесены опасения по поводу побочных эффектов при длительном приеме препаратов, полипрогмазия и высокая стоимость лекарственных средств [74].

Семенова О.Н. и Наумова Е.А. оценивали мнение пациентов кардиологического отделения относительно факторов, влияющих на приверженность к лечению. По результатам работы все факторы были разделены на 3 группы: оказывающие положительное, отрицательное и нейтральное влияние на соблюдение врачебных назначений. Наибольшую значимость среди отрицательных факторов риска имели забывчивость (43,5%), беспокойство по поводу побочных эффектов и привыкания к терапии (40,2%) и наличие сопутствующих заболеваний (35,9%). Самыми основными положительными факторами были: достаточная осведомленность больного о своем заболевании (59,8%) и наличие мотивации к лечению (46,7%) [97].

Ранее, исследователи довольно редко в своих работах отмечали влияние когнитивного дефицита на соблюдение врачебных предписаний. Вероятно, это связано с тем, что при оценке основных барьеров оптимальной приверженности многие авторы, наоборот, исключали пациентов с КН из исследования [160].

В настоящее время в литературе встречается все больше работ, посвященных когнитивной дисфункции и ее взаимосвязи с приверженностью к терапии. Данная проблема лучше всего изучена у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также есть сведения, сообщающие о степени приверженности пациентов с КН среди больных с сахарным диабетом и ХСН. Так, ВИЧ-инфицированные больные с когнитивными расстройствами в 2,5 раза хуже соблюдают врачебные рекомендации. При этом особую роль играет нарушение исполнительных функций и скорости психомоторных реакций [198].

Hawkins L.A. и соавт. наблюдали 251 больного с ХСН, у 58% пациентов отмечалось ранее не диагностированное снижение когнитивных функций. При этом наличие когнитивной дисфункции ассоциировалось с худшей приверженностью к лечению [194]. Еще в нескольких зарубежных исследованиях были получены сходные данные [132; 167].

Другое отечественное исследование, проведенное в клинике кардиологии ММА им. И. М. Сеченова, также показало, что КН в значительной степени влияют на приверженность к терапии у больных с ХСН. Так, 65,5% пациентов с ХСН имели низкую приверженность к лечению, больные без данной патологии в 41,2% случаев не соблюдали медицинские рекомендации. При этом две сравниваемые в исследовании группы различались по частоте встречаемости сосудистой деменции: процент пациентов с деменцией был достоверно выше среди больных с ХСН (17,7% и 2,9% соответственно, $p = 0,04$) [32].

Наблюдение за 220 пожилыми японцами показало, что недостаточная приверженность лекарственной терапии была обусловлена низким уровнем образования, снижением баллов по данным MMSE и отсутствием доверительных отношений между врачом и пациентом [248]. Оценка влияния когнитивных расстройств на приверженность к терапии была проведена в 3-х исследованиях, по

результатам которых было установлено, что снижение внимания и памяти негативно сказываются на соблюдении врачебных назначений. Эти данные свидетельствуют о том, что оценка когнитивных функций может помочь идентифицировать пациентов с высоким риском развития низкой приверженности к лечению. Поэтому улучшение состояния когнитивной сферы может быть ключом к оптимальной приверженности лечению [291].

Таким образом, в литературе описан большой перечень факторов риска, влияющих на приверженность к проводимой терапии. Среди предикторов низкой приверженности встречаются как немодифицируемые (пол, возраст, уровень образования и т.д.), так и модифицируемые, которые подлежат коррекции. К последним можно отнести нарушение когнитивных функций, улучшение состояния которых может повысить приверженность к лечению.

Вторичная профилактика повторных инсультов и особенности приверженности к терапии у пациентов с ПИКН

Одной из приоритетных задач современной медицины является вторичная профилактика повторных инсультов. Ее актуальность обусловлена тем, что у 30-40% пациентов в течение последующих 5 лет после первичного инсульта развивается повторное ОНМК [306]. Повторные инсульты ухудшают имеющиеся неврологические симптомы, значительно снижают реабилитационный потенциал пациента и повышают смертность в 1,5 раза [47]. По данным Hankey GJ. пятилетняя летальность после инсульта варьирует от 41 до 72%, что связано, прежде всего, с возникновением повторных цереброваскулярных эпизодов и ИМ [192]. Поэтому вторичная профилактика повторных инсультов является важным направлением в медицине. По данным мета-анализа продолжение профилактических мер в течение 1 года после инсульта увеличивает повседневную активность и снижает риск функционально неблагоприятного исхода [224].

Однако, наличие когнитивного дефицита после инсульта может существенно осложнять прием лекарственных препаратов. Исследование AdHOC, которое оценивало приверженность у пожилых пациентов в 11 странах мира, выявило, что

употребление алкоголя, отсутствие врачебного контроля за приемом лекарственных средств, когнитивная дисфункция, хорошее самочувствие и отсутствие супруга/супруги были основными предикторами ухудшения соблюдения врачебных назначений [162].

Снижение когнитивных функций может стать барьером на пути к оптимальной приверженности терапии. Некоторые авторы указывают, что наибольшее значение для приверженности к лечению играют исполнительные (регуляторные) функции и рабочая память, которая позволяет сохранять намерение по приему лекарственных средств несмотря на отвлекающие факторы [203].

Для оптимальной приверженности к длительной терапии необходимым условием является включение в процесс управляющих функций, которые связаны с планированием, контролем и целенаправленностью деятельности. Так, прием лекарственных средств связан с разработкой и реализацией плана по соблюдению врачебных назначений и запоминанием временного (например, в 9 утра) или событийного (во время еды) момента. Также, стоит отметить, что пациентам, принимающим регулярно (день за днем) лекарственную терапию нужно контролировать факт приема препарата. Данное действие имеет повторяющийся характер, поэтому больным с нарушением исполнительных функций сложно соблюдать регулярность приема лекарственных средств [203; 240].

Эта проблема является актуальной для пациентов после инсульта, так как многие авторы указывают на наличие у больных постинсультного дисрегуляторного когнитивного дефекта.

Также у постинсультных пациентов могут наблюдаться мнестические расстройства, что обусловлено наличием высокого процента ПИКН смешанной сосудисто-дегенеративной этиологии. Нарушение памяти приводит к пропускам или, наоборот, повторному приему лекарственных средств. Gray S. L. и соавт. оценивали приверженность к терапии у пациентов старше 65 лет через 2 недели после выписки из стационара. В проспективное когортное исследование было включено 147 пациентов, принимающих 3 и более препаратов. Приверженность к терапии оценивалась с помощью подсчета принятых и назначенных таблеток (по

крайней мере 1 лекарственное средство с приемом $<70\%$ и 1 препарат более 120% предписанных доз медикамента). 45 участников ($30,6\%$) исследования принимали менее 70% предписанных доз медикамента, а 27 ($18,4\%$) – более 120% . Снижение приверженности к терапии ассоциировалось с наличием когнитивных расстройств и количеством назначенных препаратов. Стоит отметить, что чрезмерное употребление лекарственных средств чаще встречалось у больных с когнитивным дефицитом и низким уровнем образования [186].

Многие пациенты с постинсультными когнитивными расстройствами – это люди пожилого и старческого возраста, денежные ресурсы которых значительно ограничены. Поэтому финансовое благополучие, как фактор, влияющий на приверженность терапии, занимает одно из ведущих мест у пациентов старшей возрастной группы, к которым относятся и больные с когнитивной дисфункцией [51].

Необходимо отметить, что при назначении лекарственной терапии следует учитывать тот факт, что ни один пациент не будет принимать лекарственные препараты без собственного желания. Поэтому столь важной является личная мотивация и настрой пациента на продолжение лечения.

В 2012 году на базе клинической больницы имени С.Р. Миротворцева СГМУ проводилось анкетирование больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В ходе опроса были установлены факторы, которые положительно влияли на продолжение приема лекарственных средств. Среди них самыми важными оказались: знания пациента о заболевании $-59,8\%$; мотивация к лечению – $46,7\%$; ожидания от лечения $-44,6\%$ и время, отводимое на консультацию врачом $-41,3\%$. Таким образом мотивация к продолжению лечения была вторым по значимости фактором, связанным с пациентом [97].

Больные с когнитивными расстройствами, особенно с нарушением исполнительных функций, недостаточным осознанием болезни и ее неблагоприятных последствий находятся в особой группе риска несоблюдения врачебных предписаний. Так как у этих пациентов часто имеется снижение

критики к своему состоянию, а в связи с этим, и низкий уровень мотивированности к продолжению проводимой терапии [137].

Особую роль для больных с КН играет отсутствие адекватного объяснения схемы приема препарата, что обусловлено нехваткой времени, выделенного на осмотр пациента. Часто больным с когнитивным дефицитом трудно соблюдать врачебные назначения из-за сложных схем приема. В связи с тем, что пациенты с когнитивной дисфункцией имеют нарушения памяти или внимания им нужен более четкий и простой план действий в отношении приема лекарственных средств: «если настало время X в месте Y, и я делаю Z, то тогда я должен принять препарат в определенной дозировке» [7; 157].

Поэтому у пациентов с ПИКН очень важным оказывается подробное обсуждение с врачом схемы лечения, кратности и графика приема лекарственных препаратов. Необходимость подробного разбора лекарственной терапии объясняется большим списком лекарственных препаратов, которые назначаются пациентам после инсульта. Полипрогмазия, которая характерна для постинсультных больных, обусловлена широкой частотой встречаемости сопутствующих патологий. Поэтому не удивительно, что у многих пациентов возникают оправданные вопросы о целесообразности приема каждого отдельно взятого лекарственного средства, особенно если прием этого препарата влияет на качество жизни больного [5].

Еще одной отличительной особенностью приверженности к терапии у пациентов с ПИКН является длительность проводимого лечения. Прием медикаментозных средств после инсульта – это долгосрочный процесс, поэтому пациентам, перенесшим ОНМК, довольно сложно придерживаться медицинских рекомендаций. Состояние когнитивной сферы постинсультного больного склонно к динамическим изменениям, которые могут быть как позитивными, так и негативными. В случае отрицательных динамических изменений в когнитивной сфере - прогрессирования когнитивного снижения в постинсультном периоде приверженность пациента к терапии может постепенно снижаться [30].

Таким образом, назначение лекарственной терапии является одним из ключевых моментов вторичной профилактики повторных инсультов. Однако, наличие ПИКН оказывает негативное воздействие на приверженность к длительной терапии после инсульта. Несмотря на актуальность проблемы в литературе не так много исследований, посвященных взаимосвязи приверженности к лечению и постинсультной когнитивной дисфункции.

Способы улучшения приверженности к терапии у пациентов с ПИКН

Влияние приверженность к терапии на эффективность проводимого лечения отмечают многие отечественные и зарубежные авторы. Поэтому разработка методов ее повышения является приоритетной задачей здравоохранения. Сегодня в литературе предложено множество вариантов, направленных на решение проблемы низкой приверженности к лечению.

К ним относятся:

- 1) Упрощение сложных схем лекарственной терапии (например, уменьшение кратности приема с использованием пролонгированных лекарственных препаратов) [161];
- 2) Построение четкого плана лечения и его обсуждение между врачом и пациентом (определение основных целей, задач, возможных побочных эффектов от терапии, особенностей образа жизни больного, финансовых возможностей, психического состояния) [76];
- 3) Проведение образовательных программ, сфокусированных на повышении осведомленности больных о заболевании [118];
- 4) Привлечение семьи пациента для осуществления контроля по выполнению рекомендаций медицинского специалиста [252];
- 5) Оценка приверженности к терапии в процессе лечения (ведение пациентом дневников, регулярный контроль основных показателей состояния) [16];
- 6) Автоматические системы мониторинга пациентов (телефонные звонки, отправление напоминаний по электронной почте, SMS-сообщениями) [262];

7) Использование современных технологических методов напоминания от самых простых до самых сложных (будильник или напоминание в сотовом телефоне; специализированная крышка GlowCap для контейнеров с препаратами, которая звуковым и световым сигналами сообщает о необходимости принять лекарственное средство; Med Signals Smart Pillbox – коробочка для хранения таблетированных форм лекарственных средств с наличием напоминающего устройства о времени и дозировке препарата, а также способностью передачи информации лечащему врачу на удаленный сервер; электронная аптечка с HiTech Medico Box; Intelligent Pill или «умная пилюля», которая при попадании в желудочно-кишечный тракт оценивает с помощью датчиков температуру и кислотность, а затем при необходимости выбрасывает содержащийся в ней лекарственный препарат в нужной дозировке и в подходящее время) [112].

Все вышеперечисленные методы повышения приверженности могут быть использованы у пациентов с ПИКН. Пациенты с когнитивными расстройствами не редко имеют мнестические нарушения, поэтому использование напоминающих устройств будет весьма актуальным у данной группы больных.

Стоит отметить, что наличие КН, особенно достигающих тяжелой степени негативно влияет на соблюдение врачебных предписаний, поэтому наиболее важным шагом является раннее выявление когнитивного дефицита до начала его влияния на приверженность лечению. Проведение нейропсихологического скрининга с целью выявления возможных когнитивных расстройств, их своевременная коррекция или замедление прогрессирования – это еще один метод, который позволит повысить приверженность к терапии и улучшить исход заболевания [137].

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов

С целью решения поставленных задач, было проведено клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование 103 больных с ОНМК по ишемическому типу. Обследование проводилось на базе отделений неврологического профиля в 2 стационарах г. Москвы: ГБУЗ «Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и ГБУЗ «Городской клинической больницы № 12 им. В.М.Буянова ДЗМ».

В обследование включались больные, перенесшие ишемический инсульт в каротидной системе. Обследование было проведено в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (через 6 месяцев после перенесенного ОНМК).

Для набора пациентов использовались критерии включения и исключения из исследования.

Критерии включения:

- 1.Наличие диагноза ОНМК по ишемическому типу в каротидной системе;
- 2.Возрастной диапазон пациентов от 40 до 90 лет;
- 3.Наличие первичного инсульта;
- 4.Сохранность сознания;
- 5.Данные по шкале оценки мышечной силы от 3,5 до 5 баллов в правой верхней конечности;
- 6.Больной способен понять и дать информированное согласие; и готов к сотрудничеству.

Критерии исключения:

- 1.Выявленные при осмотре афатические нарушения;
- 2.Наличие депрессивных расстройств;
- 3.Наличие тяжелого и крайне тяжелого неврологического дефицита по шкале NIHSS;

4. Прием на протяжении последних 6 месяцев психотропных препаратов;

5. Наблюдение у психиатра в анамнезе.

Диагноз ОНМК по ишемическому типу устанавливался на основании:

1. Жалоб пациента.

2. Анамнеза заболевания и анамнеза жизни (точное время дебюта острого неврологического дефицита, наличие сопутствующих заболеваний, повышение цифр АД и глюкозы крови и т.д.).

3. Оценки функций витальных параметров: частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД.

4. Данных соматического и неврологического статуса (общемозговая и менингеальная симптоматика, поражение черепно-мозговых нервов (ЧМН), двигательные, чувствительные, координаторные, зрительные и бульбарные расстройства, нарушение тазовых функций).

5. Лабораторно-инструментальных исследований: электрокардиографии (ЭКГ), УЗДГ брахиоцефальных артерий (БЦА), эхокардиографии (ЭХО-КГ), которые позволяют уточнить этиопатогенетический подтип ишемического инсульта.

6. Данных нейровизуализации – КТ (компьютерной томографии) и МРТ (магнитно-резонансной томографии) головного мозга с оценкой локализации и размера очага.

Все больные были осмотрены терапевтом. В обязательном порядке анализировались анамнестические данные пациента о перенесенных ранее заболеваниях, и развитии настоящего заболевания.

По критериям TOAST в исследовании были выделены следующие патогенетические подтипы ишемического инсульта: атеротромботический – у 36 (34,9%) человек, кардиоэмболический – у 17 (16,5%), лакунарный – у 2 (1,9%) и неуточненной этиологии - у 48 (46,7%) пациентов.

Распределение по локализации очагов инсульта: 52 (50,4%) пациента имели ОНМК по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии справа, 51 больной – слева (49,6%).

Возраст больных был от 43 до 88 лет. Средний возраст пациентов составил $64,18 \pm 10,24$ года (Mean $\pm$ Std. Dev). Было обследовано 57 (55,3%) мужчин и 46 (44,7 %) женщин. Средний возраст мужчин составил $64,01 \pm 9,65$ года, женщин - $64,39 \pm 11,04$ года. Женщины статистически достоверно не отличались по возрасту от мужчин ($p > 0,05$).

По возрасту больные распределялись следующим образом (Рисунок 2.1). Возрастную группу 40-49 лет составили 10 человек (9,7%), 50 -59 лет –23 человека (22,3%), 60-69 лет- 39 (37,9%), 70-79 лет – 24 человека (23,3%), 80-90 лет – 7 человек (6,8%).

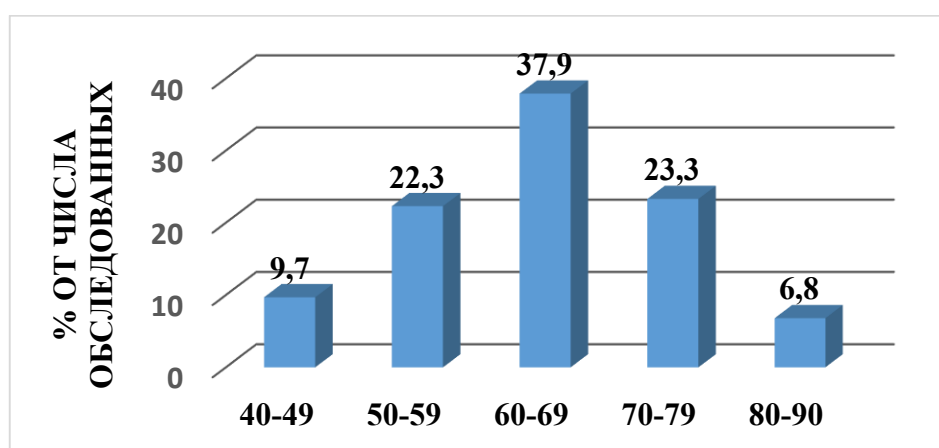


Рисунок 2.1. Распределение больных по возрастным группам

У мужчин возрастная группа 40 -49 лет составила 8,8%, 50-59 лет – 22,8%, 60-69 лет – 36,8%, 70-79 лет – 26,3%, 80-90 лет – 5,3%. Среди женщин возрастная группа 40 - 49 лет составила 10,9 %, 50 -59 лет – 21,7%, 60 -69 лет – 39,1%, 70-79 лет – 19,6%, 80-90 лет – 8,7%.

По возрастным группам большинство мужчин было в возрасте 60-69 лет, для женщин основная возрастная группа была такой же.

Среднее образование имели 49 человек (47,6%), высшее – 54 человека (52,4%). Средний возраст больных со средним образованием составил $63,4 \pm 11,06$ года, с высшим – $64,88 \pm 9,5$ года. Среди больных со средним образованием

мужчины составили 44,9 %, женщины – 55,1%, среди пациентов с высшим образованием мужчины составили – 64,8 %, женщины – 35,2 %.

Количество больных, состоящих в браке, составило 77 человек (74,8%). Средний возраст состоящих в браке был $61,79 \pm 11,10$ год, одиноких – $71,26 \pm 8,79$ год. 86 % мужчин на момент обследования были женаты. Количество замужних женщин преобладало над одинокими. Достоверно больше было мужчин среди состоящих в браке ($\chi^2 = 10,27$, $p < 0,001$).

Большинство больных 87,4% проживало в семье. Почти все мужчины проживали в семье 94,7%. Количество женщин, живущих в семье, преобладало над отдельно живущими (78,3% и 21,7% соответственно). Среди всех отдельно проживающих больных большинство составили женщины 76,9%.

Из 103 пациентов, 63 человека (61,2%) занимались умственным трудом в течение жизни, остальные 40 человек (38,8%) – физическим.

Средний возраст больных, занимающихся умственным трудом, составил $65,5 \pm 10,23$ лет, физическим – $62,05 \pm 10,01$ года. Количество мужчин умственного и физического труда было сопоставимо (52,6% и 47,4% соответственно). Большинство из женщин занималось умственным трудом - 71,8%. Количество мужчин и женщин, занимающихся умственным трудом, было почти одинаковым (47,6% и 52,4%).

Большинство пациентов были людьми пенсионного возраста и не работали (75,7%). Остальные 24,3% пациентов выполняли свои трудовые обязанности.

Не было инвалидности у 74 (71,8%) пациентов, инвалидность третьей группы имели 10 (9,7%) человек, второй группы – 18 (17,5 %) человек. Первая группа инвалидности была только у одного больного (1%).

К факторам риска были отнесены: АГ, атеросклероз БЦА, сахарный диабет, заболевания сердца, наследственная предрасположенность, ожирение, злоупотребление и умеренное потребление алкоголя, курение, васкулит и гиперхолестеринемия.

Больным, у которых дважды регистрировались цифры АД 140/90 мм рт.ст. и выше, был впервые поставлен диагноз АГ. Также включались пациенты с

длительно существующей АГ, по поводу которой больные получали лекарственную терапию на момент исследования.

К пациентам с атеросклерозом сосудов относились больные с выявленным на УЗИ атеросклеротическим поражением церебральных артерий, наличием стенозов и окклюзий.

Наличие впервые выявленного сахарного диабета устанавливалось на основании лабораторных данных: стойкого повышения глюкозы крови до 7,0 ммоль/л и выше. Длительно существующий сахарный диабет подтверждался анамнестическими данными и приемом сахароснижающих препаратов.

К кардиальной патологии были отнесены ФП, ИМ в анамнезе, пороки сердца, а также ХСН.

Пациентами с наследственной предрасположенностью считались больные с отягощенным сосудистым анамнезом, близкие родственники которых страдали АГ, сахарным диабетом и др., перенесли инсульт или ИМ.

Ожирение, как фактор риска развития инсульта, оценивалось при осмотре пациента и по данным медицинской документации. Диагноз ожирение основывался на подтверждении избытка массы тела по отношению к ростовым показателям. Индекс массы тела выше 30 свидетельствовал о наличии ожирения у больного.

Злоупотребляющими алкоголем, считались пациенты несколько раз в неделю употребляющие спиртные напитки в больших количествах (200 мл крепкого алкоголя или 0,5 л. вина).

Пациенты, выкуривающие одну и более сигарет в день, относились к курящим.

Наличие васкулита определялось на основе данных анамнеза, взятых из истории болезни пациента.

Повышение содержания холестерина в крови от 6,0 и выше ммоль/л соотносилось с наличием гиперхолестеринемии у пациента.

Таблица 2.1. демонстрирует частоту основных сосудистых факторов риска у мужчин и женщин.

Таблица 2.1. Распределение факторов риска у мужчин и женщин

	Всего n=103,%	Мужчины n=57,%	Женщины n=46,%
АГ	100 97,1	55 96,5	45 97,8
Атеросклероз	102 99	56 98,2	46 100
Отягощенная сосудистая наследственность	82 79,6	42 73,7	40 87
Наличие ИМ в анамнезе	16 15,5	11 19,3	5 10,9
ФП	21 20,4	8 14	13 28,3
Пороки сердца	2 1,9	1 1,8	1 2,2
ХСН	69 67	40 70,2	29 63
Сахарный диабет	24 23,3	15 26,3	9 19,6
Гиперхолестеринемия	32 31,1	15 26,3	17 37
Ожирение	46 44,7	22 38,6	24 52,2
Курение	33 32	28 49,1	5** 10,9
Злоупотребление алкоголем	7 6,8	7 12,3	0* 0
Умеренное потребление алкоголя	40 38,8	36 63,2	4** 8,7

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ - различия достоверны по сравнению с группой мужчин.

АГ была выявлена у 100 (97,1%) обследованных пациентов, среди них 55 (55 %) мужчин и 45 (45%) женщин. Частота встречаемости АГ среди мужчин (96,5%) и женщин (97, 8%) была сопоставима. Средний возраст больных с АГ составил $64,47 \pm 10,14$ года, средний возраст больных, не страдающих АГ, был меньше – $54,67 \pm 11,01$ года.

В разных возрастных группах средние цифры рабочего АД не имели достоверных различий.

АГ I степени (140-159/90-99 мм рт.ст.) была выявлена у 4 человек из 100. У 33 больных определялась II степень (160-179/100-109 мм рт.ст.). Наибольшее количество пациентов страдало от АГ III степени ($\geq 180/\geq 110$ мм рт.ст.) – 63 пациента.

Атеросклероз сосудов головного мозга отмечался у 102 (99 %) обследованных больных, средний возраст – $64,18 \pm 10,19$ года, не было атеросклероза у 1 человека (1%), его возраст был 45 лет. Атеросклеротические изменения сосудов головного мозга были обнаружены у всех 46 женщин (100%), у одного из мужчин атеросклероза не наблюдалось, в остальных случаях у 98,2% мужчин он был выявлен.

У 82 больных (79,6%) отмечалась отягощённая сосудистая наследственность. Среди женщин сосудистая наследственность была отягощена у 87%, среди мужчин – у 73,7%. Средний возраст больных с отягощённой наследственностью составил $63,77 \pm 10,29$ года, средний возраст больных, не отмечавших сосудистой патологии у родителей, был выше и составил $65,81 \pm 10,16$ лет. У больных с отягощенной наследственностью отмечалось более раннее начало заболевания, у женщин чаще отмечалась отягощённая сосудистая наследственность, однако разница не была достоверна.

Количество больных, перенесших ИМ, было 16 (11 мужчин и 5 женщин), что составило 15,5 % от общего числа больных (Рисунок 2.2). Процент больных, перенесших ИМ, среди мужчин был выше (19,3% против 10,9% среди женщин). Средний возраст пациентов, перенесших ИМ, составил $70,69 \pm 7,59$ лет, не имевших ИМ в анамнезе – $62,99 \pm 10,25$ года. Выявлена корреляционная связь между возрастом и наличием у больных ИМ ($r=0,27$, $p=0,005$).

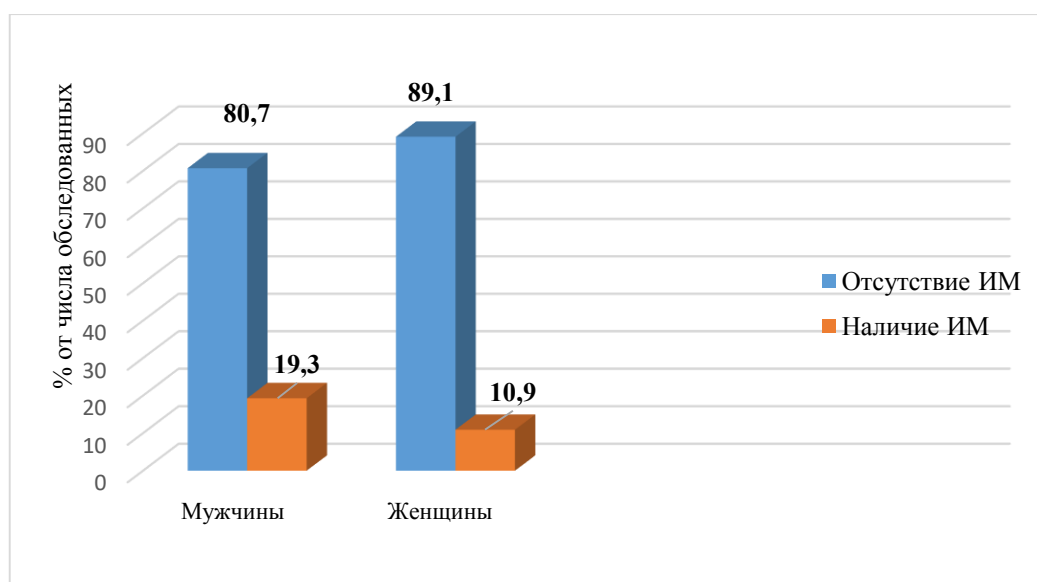


Рисунок 2.2. ИМ у мужчин и женщин

ФП отмечалась у 21 человека (20,4%), из них 8 (38,1%) мужчин и 13 (61,9%) женщин. Среди женщин встречаемость ФП была выше (28,3%), чем среди мужчин (14%). Средний возраст больных с ФП ($72,67 \pm 9,38$ года) был выше возраста больных без ФП ($62,01 \pm 9,33$ года). Достоверной связи пола и наличия ФП не выявлено. Обнаружена корреляционная связь между возрастом и наличием ФП ($r=0,42$; $p < 0,001$).

Пороки сердца были выявлены у двоих пациентов (1,9%). Больные с пороками сердца были разного пола, средний возраст составил $60,50 \pm 9,19$ лет. Средний возраст больных без данной патологии был $64,26 \pm 10,29$ года. Достоверно значимых различий по полу и возрасту не было найдено.

ХСН была выявлена у 69 больных (67%), из них 40 мужчин и 29 женщин. Среди пациентов с ХСН преобладали мужчины (58% по сравнению с 42%). Среди мужчин частота встречаемости ХСН была выше 70,2%, чем среди женщин 63%. Средний возраст пациентов с ХСН был выше ($66,78 \pm 9,88$ лет), чем без нее ($58,91 \pm 8,97$ лет). Была обнаружена корреляционная взаимосвязь возраста и данного фактора риска ($r=0,36$; $p < 0,001$).

Сахарный диабет отмечался у 24 (23,3%) обследованных больных – 15 (62,5%) мужчин и 9 (37,5%) женщин. Среди мужчин данной патологии было

больше - 26,3%, чем среди женщин – 19,6 %. Средний возраст больных с сахарным диабетом был выше ($65,96 \pm 7,30$ лет), чем без сахарного диабета ($63,5 \pm 10,97$ года). Достоверных различий по полу и возрасту среди больных сахарным диабетом не было выявлено.

Гиперхолестеринемия отмечалась у 32 человек (31,1%) – 15 мужчин и 17 женщин. Среди больных с гиперхолестеринемией количество мужчин и женщин было сопоставимо (46,9% и 53,1% соответственно), но преобладали лица женского пола. Средний возраст больных с гиперхолестеринемией ($63,59 \pm 10,33$ года) существенно не отличался от среднего возраста больных без зафиксированного повышения уровня холестерина в сыворотке крови ($64,45 \pm 10,27$ года). Достоверно значимых различий по полу и возрасту не было найдено.

Ожирение выявлено у 46 человек, что составило 44,7 % от общего количества обследованных больных. Количество мужчин и женщин было сопоставимо (47,8% и 52,2%). Средний возраст больных, страдавших ожирением, составил $62,76 \pm 9,24$ лет. Возраст лиц с нормальной массой тела был незначительно выше ($65,33 \pm 10,93$ лет). Достоверных различий по возрасту и полу не выявлено.

Курение отмечали 33 (32 %) больных – среди мужчин 28 (49,1%) человек и среди женщин 5 (10,9%) человек. Была обнаружена статистически значимая достоверная связь между курением и полом ($\chi^2=17,10$; $p < 0,001$). Мужчины курили значительно чаще (84,8%), чем женщины (15,2%). Средний возраст курящих пациентов составил $59,06 \pm 9,55$ лет, некурящих – $66,60 \pm 9,71$ лет.

Из всех обследованных пациентов 7 (6,8%) больных злоупотребляли спиртными напитками, среди них были только мужчины. Средний возраст пациентов, злоупотребляющих алкоголем был $61,00 \pm 5,71$ год, не злоупотребляющих – $64,42 \pm 10,48$ года. Достоверных различий по возрасту не было выявлено. Была обнаружена статистически достоверная связь между мужским полом и злоупотреблением алкоголем ($\chi^2=6,06$; $p < 0,05$).

Умеренное потребление алкоголя отмечали 40 (38,8%) пациентов, средний возраст которых составил $63,55 \pm 10,55$ года. 61,2% больных не употребляли алкоголь в умеренном количестве, их средний возраст был $64,59 \pm 10,11$ года.

Достоверных отличий по возрасту не было найдено. У мужчин по сравнению с женщинами преобладал данный фактор риска (90% и 10% соответственно). Среди лиц мужского пола умеренно употребляли спиртные напитки – 63,2%, среди женщин этот показатель был значительно меньше и составил 8,7%. Мужчины достоверно чаще умеренно потребляли спиртные напитки ($\chi^2=31,78$; $p < 0,001$).

Такое заболевание, как васкулит не было отмечено ни у одного из обследованных больных.

2.2. Методы исследования

Сбор анамнеза. Для стандартизации полученных данных была использована регистрационная карта больного.

В нее были включены следующие сведения о пациенте:

Паспортные данные (ФИО больного, пол, дата рождения, семейное положение), контактные данные пациента и его родственников или опекунов, уровень образования, профессиональная деятельность больного и его трудоспособность, наличие инвалидности.

Данные заполнялись по документам и в ходе опроса больного. Фиксировались также дата осмотра и номер истории болезни пациента. Анамнестические данные, полученные со слов больного или из медицинской документации, содержали в себе сведения о перенесенных ранее заболеваниях и факторах риска развития настоящего заболевания.

Клинико-неврологическое обследование. Всем пациентам было проведено клинико-неврологическое обследование, которое включало в себя подробную оценку соматического статуса и неврологическое обследование по схеме, принятой на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им.Н.И.Пирогова [23]. Оценивалось наличие общемозговой, очаговой, менингеальной симптоматики.

Оценка тяжести инсульта. Для оценки тяжести неврологического дефицита использовалась Шкала инсульта национального института здоровья NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) [181].

Шкала NIHSS охватывает 11 тестов, которые включают в себя оценку уровня сознания, движений глазных яблок, полей зрения, пареза лицевой мускулатуры, движений верхних и нижних конечностей, атаксии конечностей, чувствительных нарушений, афатических расстройств и дизартрии, а также агнозии (игнорирования). Минимальный балл равен 0, максимальный балл – 34. По критериям Goldstein L.B. и соавт. при суммарном результате менее 6 баллов определяется легкий инсульт; 7-12 баллов - инсульт средней степени тяжести; более 14 баллов - тяжелый инсульт [181].

Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS на момент проведения нейропсихологического тестирования варьировала от 0 до 10 баллов. Средняя оценка по данной шкале составила $4,33 \pm 1,86$ балла. Легкая степень тяжести была выявлена у 88 больных (85,4%), средняя – у 15 (14,6%) человек. Так как одним из условий включения пациента в исследование была его способность выполнять письменные задания шкал, большинство из больных не имели выраженных парезов и входили в группу с легкими неврологическими расстройствами. Пациенты с тяжелыми и крайне тяжелыми неврологическими нарушениями, а также больные с нарушением сознания были исключены из исследования.

Независимость в сфере повседневной жизни, мобильность и способность пациента к самообслуживанию определялась с помощью индекса активности повседневной жизни Бартель. Шкала Бартель была предложена американским физиотерапевтом и реабилитологом Dorothea W. Barthel и начала использоваться в госпитале г.Балтимор в 1955 г. [232].

Шкала Бартель включает в себя 10 пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. По сумме баллов, полученной после тестирования, у пациента определяется уровень повседневной активности. Обычно оценивается предшествующий 24-48 часовой период функционирования пациента, но иногда оценивают и более длительный период.

Сумма баллов от 0 до 20 соответствует полной зависимости больного, от 21 до 60 - выраженной зависимости; от 61 до 90 и от 91 до 99 –умеренной и легкой зависимости в повседневной жизни соответственно. Максимальная сумма баллов 100. Данные полученные в результате тестирования позволяют сделать вывод о том, нуждается ли пациент в посторонней помощи или полностью независим. При этом категория «независим» допускает использование вспомогательных средств.

Среднее значение, полученное в исследовании по данной шкале, было $86,45 \pm 12,87$ баллов, минимальное – 50, максимальное – 100. С полной зависимостью (от 0 до 20 баллов) не было ни одного больного. Среди пациентов с выраженной зависимостью (от 21 до 60 баллов) было 7 (6,8%) человек. Группа пациентов с умеренной зависимостью в повседневной жизни (от 61 до 90 баллов) была представлена 46 (44,6%) больными. Легкая зависимость (от 91 до 99 баллов) определялась у 33 (32,1%) пациентов. Независимыми (100 баллов) в бытовом плане оказались 17 (16,5%) человек.

Наибольшее количество независимых в быту пациентов отмечалось в самой молодой возрастной группе – 60%, а в группе от 80 до 90 лет абсолютно все пациенты нуждались в посторонней помощи в той или иной мере. Было показано, что наибольшее количество пациентов, включенных в исследование и имевших более низкий балл по шкале оценки уровня жизнедеятельной активности, были мужчинами ($r=0,27$; $p < 0,01$).

Оценка когнитивного дефицита.

1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment scale - MoCA). Эта шкала была предложена Nasreddine Z.S. и соавт. в качестве альтернативы MMSE, которая оказалась недостаточно чувствительной к умеренной когнитивной дисфункции [242].

MoCA используется с целью краткого скрининга КН. Ее существенным преимуществом перед MMSE является то, что MoCA включает тесты по выявлению дизрегуляторных нарушений. Так как одна из отличительных особенностей сосудистого поражения головного мозга – расстройство «управляющих» функций, эта шкала представляет собой наиболее удобный

инструмент для оценки как тяжелой, так и умеренной когнитивной дисфункции после инсульта.

Заполнение данной шкалы занимает около 10 минут, максимальное количество набранных баллов – 30. МоСА состоит из 8 субтестов, каждый из которых (кроме памяти) отдельно оценивается в баллах: зрительно-конструктивные/исполнительные навыки (5 баллов), название (3 балла), память (нет баллов), внимание (6 баллов), речь (3 балла), абстракция (2 балла), отсроченное воспроизведение (5 баллов) и ориентация (6 баллов).

Общая оценка проводится на основе суммации всех баллов. Один балл добавляется, если обследуемый имеет ≤ 12 лет общей продолжительности обучения. Максимально возможная оценка составляет 30 баллов. Полученный результат 26 баллов и более считается нормальным. Оценка ниже 26 баллов указывает на когнитивное снижение (умеренное когнитивное расстройство или деменцию). У пациентов с УКР оценка по МоСА оказывается ниже (19–25), чем у пациентов с деменцией (11–21), однако в силу «перекрывания» оценок четкого разделения двух этих состояний не достигается (Nasreddine Z., 2005).

2. Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery - FAB). FAB была предложена Dubois B. и соавт. в 2000 г. как особо чувствительная батарея тестов для оценки КН дизрегуляторного (лобного) типа [169]. Поэтому данная методика использовалась в работе для скрининга когнитивной дисфункции с преимущественным поражением лобной коры или подкорковых церебральных структур.

FAB содержит 6 нейропсихологических тестов, с помощью которых проверяются функции лобных долей: концептуализация (способность к обобщению), фонетическая речевая активность, динамический праксис, простая реакция выбора и усложненная реакция выбора, хватательные рефлекс.

Каждый пункт из 6 оценивается от 0 (не выполнен) до 3-х баллов (выполнен полностью). Максимально возможное количество баллов 18. Полученный результат 16–18 баллов соответствует легким КН или нормальным когнитивным

функциям; 12–15 баллов чаще свидетельствуют об умеренной лобной дисфункции, а 11 баллов и ниже характерны для деменции лобного типа.

3. Тест копирования часов. Данная методика использовалась в дополнение к тесту рисования часов (выполненного в рамках шкалы МоСА) для определения нейропсихологического профиля [67].

При выполнении данного теста больному предлагается скопировать изображение (циферблат часов) на отдельный лист бумаги. В норме это задание не вызывает затруднений. Результат оценивается по 10 балльной шкале, где 10 – это максимальное количество баллов, соответствующее норме. Показатель 9 баллов соответствует лёгким КН, 8 баллов – умеренным КН, 7 баллов – лёгкая деменция, 5-6 баллов – умеренная деменция, 1-4 балла – тяжёлая деменция.

4. Тест на семантическую речевую активность. Тест на семантическую речевую активность выполняется следующим образом: испытуемого просят назвать за минуту как можно больше растений или животных, которых он знает. Врач записывает все слова, названные больным. В норме за 1 мин большинство людей со средним и высшим образованием называют от 15 до 22 растений/животных. Называние менее 12 семантически опосредуемых ассоциаций свидетельствует о выраженной когнитивной дисфункции [67].

5. Опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека (INFORMANT QUESTIONNAIRE ON COGNITIVE DECLINE IN THE ELDERLY - IQCODE, Jorm A.F., Jacomb, P.A.1989) [208].

Этот опросник использовался в работе как основной диагностический инструмент выявления и оценки тяжести, предшествующих инсульту, когнитивных расстройств.

Опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека состоит из 16 вопросов, которые характеризуют основные когнитивные функции больного: память, внимание, гнозис, праксис, мышление, способность планирования и координирования произвольной деятельности. Опросник заполняется родственниками больного или лицами, которые длительное время за ним ухаживают. В опроснике IQCODE представлены разные жизненные ситуации

и опекун должен отметить, как справлялся с этими ситуациями пациент в течение последних 10 лет и до настоящего заболевания. Некоторые близкие родственники могут сообщить, что у пациента есть нарушения познавательных функций еще до заполнения данного опросника. Однако наиболее достоверные сведения получаются на основе именно этого диагностического инструмента.

Оценку по данному опроснику проводят следующим образом: сумму всех полученных ответов делят на количество вопросов. Доинсультные КН оцениваются так: менее 3,00 – улучшение состояния пациента за последние 10 лет; 3,00 – без изменений; 3,01–3,50 – легкое снижение когнитивных и исполнительных функций в течение последних 10 лет; 3,51–4,00 – умеренное снижение когнитивных и исполнительных функций в течение последних 10 лет; 4,01–5,00 – выраженное снижение когнитивных и исполнительных функций в течение последних 10 лет.

Оценка эмоциональной сферы.

Для того, чтобы исключить аффективные расстройства была включена шкала Гамильтона (Hamilton depression rating scale - HDRS-17, Hamilton M., 1960, 1967) [191].

Суммарный балл может принимать значения от 0 (отсутствие депрессии) до 52 (крайняя степень тяжести депрессии). Тяжесть депрессии устанавливалась на основании общего суммарного балла: 0-7 – норма; 8-13 – легкое депрессивное расстройство; 14-18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести; 19-22 – депрессивное расстройство тяжелой степени; более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени. У всех пациентов, включенных в исследование, по данным шкалы HDRS-17 на момент определения нейропсихологического профиля наблюдался диапазон баллов от 0 до 7.

Оценка приверженности терапии.

Для оценки приверженности к длительной терапии у пациентов, перенесших ОНМК, использовался опросник Мориски-Грина (<http://www.psylab.info> / Шкала комплаентности Мориски-Грин /Бланк) [122; 238].

Тест включает в себя 4 вопроса (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4), определяющие, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо (после предыдущего приема лекарственного средства), забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов.

На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу неприверженных к лечению, 1-2 балла – не приверженными.

Несомненными преимуществами теста является его краткость и, соответственно, быстрота выполнения, универсальность (что позволяет использовать тест у больных различными заболеваниями), простота интерпретации результатов теста.

Всем повторно осмотренным больным предлагалось заполнить анкету, где содержались вопросы, оценивающие количество и режим приема лекарственных средств, эффективность проводимой терапии и регулярное наблюдение у медицинских специалистов, а также наличие пропусков в приеме препаратов и основные факторы, которые влияли на приверженность к назначенной после инсульта терапии.

Лабораторно-инструментальные методы.

Всем больным была выполнена ЭКГ в стандартных отведениях. На ЭКГ у 21 человека (20,4%) отмечалась ФП, из них 8 (38,1%) мужчин и 13 (61,9%) женщин.

52 (50,5%) пациентам дополнительно проводилось ЭХО-КГ исследование на аппарате «Philips» EnVisorC с датчиком 3-3,5 МГц. с фиксированием гипертрофии миокарда ЛЖ, зон гипокинезии и уменьшения фракции выброса ЛЖ.

По данным ЭХО-КГ исследования гипертрофические изменения миокарда ЛЖ выявлялись у 41 (78,8%) пациента. Средний возраст больных с наличием гипертрофии миокарда ЛЖ составил $64,97 \pm 9,89$ года. У 11 (21,2%) больных не

наблюдалось гипертрофических изменений миокарда ЛЖ. Средний возраст данной группы был достоверно ниже $58,4 \pm 8,93$ лет ($p < 0,05$). Наличие гипертрофии миокарда ЛЖ достоверно чаще выявлялось у больных с ХСН ($\chi^2 = 12,92$; $p < 0,001$).

По результатам проведенного ЭХО-КГ исследования у 10 (19,2%) пациентов наблюдалось снижение локальной сократительной способности миокарда. У всех больных отмечалось уменьшение фракции выброса ЛЖ. Средний возраст в этой группе пациентов был равен $71,80 \pm 10,90$ год. Наличие зон гипокинезии со снижением фракции выброса ЛЖ чаще выявлялось у пациентов с такими сосудистыми факторами риска, как ИМ в анамнезе ($\chi^2 = 35,18$; $p < 0,001$), ФП ($\chi^2 = 35,18$; $p < 0,001$) и ХСН ($\chi^2 = 3,71$; $p < 0,05$).

Всем больным выполнялась УЗДГ магистральных артерий головы, которая позволяла выявить наличие гемодинамически значимых стенозов сонных и позвоночных артерий. Исследование проводилось с помощью УЗИ аппарата Esaote MyLab 70.

На УЗДГ магистральных артерий головы у 102 человек были зарегистрированы атеросклеротические изменения БЦА. Один мужчина 44 лет не имел атеросклероза сосудов головного мозга. У части пациентов выявлялись гемодинамически незначимые препятствия кровотоку, поэтому эти больные были объединены в группу с нестенозирующим атеросклеротическим поражением (стеноз $< 50\%$). В нее вошли 57 человек (55,9%). Средний возраст этих больных составил $61,85 \pm 10,04$ год.

Стенозирующий атеросклероз БЦА определялся у 45 больных (44,1%), средний возраст которых был $67,58 \pm 10,25$ лет. Разница по возрасту с больными со стенозом $< 50\%$ была достоверна ($p < 0,05$). Отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с выраженными стенозами БЦА после 60 лет, а к 70 годам количество больных со стенозирующим поражением сосудов головного мозга становится преобладающим.

Стенозирующий атеросклероз достоверно чаще выявлялся у лиц мужского пола ($\chi^2 = 8,04$; $p < 0,01$), пациентов с ХСН ($\chi^2 = 4,20$; $p < 0,05$) и коррелировал с возрастом больных ($r = 0,33$; $p = 0,001$).

КТ и МРТ головного мозга проводилось всем 103 пациентам. Определялось наличие атрофии и лейкоареоза. КТ выполнялась на аппарате Toshiba Aquilion Prime-160 (Япония) – 160-срезовый 4D компьютерный томограф. МРТ проводилась на магнитно – резонансном томографе Vantage Titan фирмы «Toshiba» (Япония) – с напряженностью основного магнитного поля 1,5 Тесла.

Наличие атрофических изменений головного мозга было выявлено у 42 (40,8%) человек (Таблица 2.2). Больные с атрофией были достоверно старше пациентов без атрофических изменений ($p < 0,05$) ($68,23 \pm 10,10$ и $61,39 \pm 10,20$ лет соответственно).

Таблица 2.2. Атрофические изменения вещества головного мозга и лейкоареоз в разных возрастных группах

Возрастные группы	Наличие атрофических изменений головного мозга n, %	Наличие лейкоареоза n, %
40-49 n=10, 100%	1 10	2 20
50-59 n=23, 100%	4 17,4	9 39,1
60-69 n=39, 100%	20 51,3	19 48,7
70-79 n=24, 100%	12 50	14 58,3
80-90 n=7, 100%	5 71,4	5 71,4

Стоит отметить, что наличие атрофических изменений головного мозга коррелировало с повышением диастолического АД ($r = 0,21$; $p < 0,05$).

Наличие лейкоареоза было выявлено у 49 (47,5%) пациентов, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне. Средний возраст этих больных составил $66,89 \pm 9,97$ лет. Пациенты с отсутствием лейкоареоза по данным

нейровизуализации были достоверно младше ($p < 0,05$), их средний возраст составил $61,73 \pm 10,01$ год.

При анализе взаимосвязи результатов дополнительных исследований в зависимости от тяжести состояния больного и его повседневной активности было выявлено следующее: атрофические изменения ткани головного мозга коррелировали со шкалой Бартель ($r=0,21$; $p < 0,05$); достоверных данных о взаимосвязи NIHSS и атрофии головного мозга получено не было. Не отмечалось статистически достоверной взаимосвязи лейкоареоза с тяжестью состояния пациента и его повседневной активностью. Была выявлена корреляция гемодинамически значимого стеноза БЦА со шкалами Бартель ($r=-0,23$; $p < 0,05$) и NIHSS ($r=0,25$; $p < 0,01$). Корреляционной взаимосвязи с результатами, полученными по вышеуказанным шкалам, и данными ЭКГ и ЭХО-КГ исследования получено не было.

У пациентов с нарушением локальной сократимости (наличием зон гипокинезии) и снижением фракции выброса левого желудочка по данным ЭХО-КГ лейкоареоз выявлялся достоверно чаще ($\chi^2 = 3,91$; $p < 0,05$).

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel 2016 для Windows 10 и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015. Обработка полученных результатов проводилась методами описательной и сравнительной статистики. Описательные методы включали в себя вычисление среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%). В зависимости от распределения выборочной совокупности использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна-Уитни) методы оценки количественных показателей. Также для оценки статистической значимости различий двух или нескольких качественных показателей использовался критерий χ^2 . Достоверность различий в группах

определялась при $p < 0,05$. При описании взаимосвязи номинальных переменных использовался расчет отношения шансов (OR - Odds Ratio) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Оценка взаимосвязей количественных признаков с нормальным распределением проводилась с помощью корреляционного коэффициента Пирсона. Для распределения, отличающегося от нормального, и для порядковых признаков использовался непараметрический критерий ранговой корреляции Спирмена.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

3.1. Определение выраженности ПИКН по данным шкалы МоСА

Из 103 обследованных больных 89 (86,4%) пациентов имели ПИКН по шкале МоСА. Среднее количество баллов по данным шкалы МоСА было $21,71 \pm 3,26$.

В соответствии с полученными результатами все обследованные пациенты были разделены на три группы: норма, УКР, деменция. Первая группа по результатам проведенного исследования оказалась самой малочисленной – 14 человек (13,6%). В состав второй группы вошло наибольшее количество обследованных больных - 71 (68,9%). Третья группа была представлена 18 пациентами (17,5%). Степень тяжести ПИКН в зависимости от возраста отображена в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Степень тяжести ПИКН у больных разных возрастных групп

Возрастные группы	Норма n=14 (100%)	УКР n=71 (100%)	Деменция n=18 (100%)
40-49 лет	5 (35,7%)	5 (7,1%)	0
50 -59 лет	2 (14,3%)	17 (23,9%)	4 (22,2%)
60 -69 лет	5 (35,7%)	31 (43,7%)	3 (16,7%)
70-79 лет	2 (14,3%)	14 (19,7%)	8 (44,4%)
80-90 лет	0	4 (5,6%)	3 (16,7%)

В группе больных с нормальным когнитивным функционированием большинство пациентов было в возрасте 40-49 и 60-69 лет. Наибольший процент пациентов с УКР был выявлен в возрастном диапазоне от 60 до 69 лет (43,7%).

Большинство пациентов с деменцией относились к возрастной группе – 70-79 лет (44,4%).

Согласно данным, полученным в исследовании, число больных с тяжелыми когнитивными расстройствами увеличивается после 70 лет. Была получена достоверная корреляционная связь между степенью тяжести ПИКН и возрастом больного ($r=-0,19$; $p < 0,05$).

Постинсультный когнитивный дефицит в зависимости от пола распределялся следующим образом: у 8 (14%) мужчин наблюдалась деменция, 43 (75,4%) имели УКР и у 6 (10,6%) мужчин отсутствовали изменения в когнитивной сфере после инсульта. Среди лиц женского пола деменция встречалась у 10 (21,7%) человек, 28 (60,9 %) женщин имели УКР, а у 8 (17,4 %) показатели когнитивных функций соответствовали норме. Выраженность когнитивного дефицита после инсульта не зависела от пола.

Среди 49 обследованных больных со средним уровнем образования тяжелые когнитивные расстройства наблюдались у 10 (20,4%) человек, УКР определялись у 32 (65,3%) пациентов, остальные 7 (14,3%) – не имели изменений в когнитивной сфере.

У большинства лиц с высшим образованием отмечались УКР, их число составило 39 (72,3%) человек, деменция была выявлена у 8 (14,8%) обследованных больных, а у 7 (12,9%) пациентов когнитивные функции соответствовали норме. В группе больных со средним образованием число пациентов, страдающих от дементных расстройств, было выше, однако разница не была достоверна.

В ходе исследования было установлено, что тяжесть постинсультного когнитивного дефицита не зависела от семейного положения пациента, а также от того, с кем проживает больной в настоящее время (один или в семье).

Профессиональная занятость пациента в течение жизни являлась одним из факторов, влияющих на развитие когнитивного снижения у больного после перенесенного инсульта. Почти все больные, за исключением 3 (7,5%) человек, которые занимались физическим трудом, имели когнитивные расстройства разной степени тяжести. У 29 (72,5%) пациентов наблюдалось УКР, а у 8 (20%) –

деменция. Среди лиц умственного труда у 11 (17,5%) больных когнитивные функции соответствовали норме, у 42 (66,7%) больных – УКР, у 10 (15,9%) человек наблюдались выраженные изменения в когнитивной сфере.

Несмотря на то, что количество больных с деменцией в группе нетрудоспособного возраста по сравнению с группой трудоспособных больных было выше и составило 20,5% и 8% соответственно, статистически достоверных данных получено не было. Наиболее часто деменция наблюдалась у пациентов с наличием инвалидности, однако разница в нашем исследовании не была достоверна.

В таблице 3.2. представлена взаимосвязь сосудистых факторов риска с КН разной степени тяжести.

Таблица 3.2. Степень тяжести ПИКН и сосудистые факторы риска

Фактор риска	Норма n=14 (100%)	УКР n=71 (100%)	Деменция n=18 (100%)
Артериальная гипертензия	13 (92,8%)	69 (97,2%)	18 (100%)
Атеросклероз	13 (92,8%)	71 (100%)	18 (100%)
Отягощённый сосудистый анамнез	12 (85,7%)	56 (78,9%)	14 (77,7%)
Наличие ИМ	1 (7,14 %)	11 (15,5%)	4 (22,2%)
ФП	2 (14,3%)	11 (15,5%)	8 (44,4%)
Пороки сердца	0	2 (2,8%)	0
ХСН	5 (35,7%)	46 (64,8 %)	18 (100%)
Сахарный диабет	2 (8,4%)	17 (23,9%)	5 (27,7%)
Гиперхолестеринемия	4 (28,6%)	19 (26,7%)	9 (50%)
Ожирение	7 (50%)	31 (43,6 %)	8 (44,4%)
Курение	5 (35,7%)	27 (38%)	1 (5,5%)

Продолжение таблицы 3.2.

Злоупотребление алкоголем	0	7 (9,8%)	0
Умеренное потребление алкоголя	5 (35,7%)	28 (39,4%)	7 (38,8%)

Как показано в таблице 3.2., чем выше была у пациентов степень тяжести когнитивного снижения, тем чаще у них выявлялись такие сосудистые факторы риска, как артериальная гипертензия, атеросклероз БЦА, наличие ИМ в анамнезе, ФП, ХСН и сахарный диабет.

Рисунок 3.1. демонстрирует взаимосвязь ФП и постинсультных когнитивных расстройств. В исследовании была получена корреляционная зависимость наличия ФП и риска развития деменции ($r=0,29$; $p < 0,01$). Деменция достоверно чаще возникала у пациентов с ФП ($\chi^2 = 3,33$; $p < 0,05$).

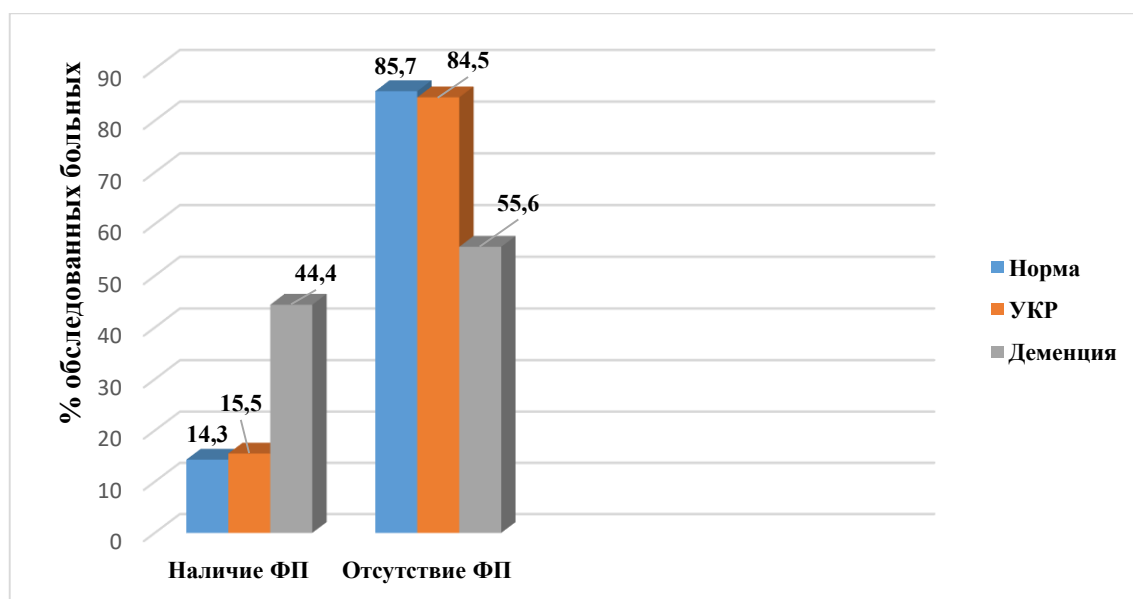


Рисунок 3.1. Степень тяжести ПИКН в зависимости от наличия у пациента ФП

На рисунке 3.2. отображена взаимосвязь ХСН и степени тяжести ПИКН. Выраженность когнитивного дефицита коррелировала с наличием у пациента ХСН

($r=0,24$; $p < 0,05$). Достоверно выявлено, что тяжелая форма когнитивного снижения возникает наиболее часто у больных с ХСН ($\chi^2 = 16,09$; $p < 0,01$).

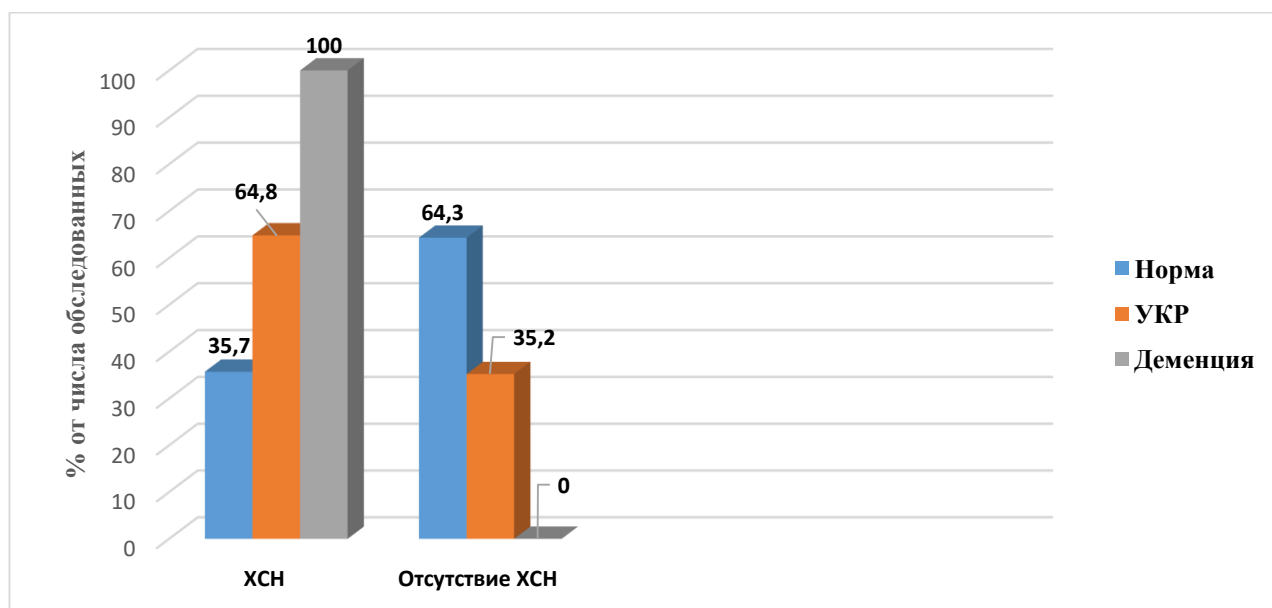


Рисунок 3.2. Степень тяжести ПИКН в зависимости от наличия у пациента ХСН

Отягощенный сосудистый анамнез чаще встречался у больных с нормальным когнитивным функционированием (85,7%), тогда как в группе больных с УКР и с деменцией проценты были относительно сопоставимы (78,9% и 77,7% соответственно).

Пороки сердца были зарегистрированы только у больных с УКР.

Наличие гиперхолестеринемии преобладало у пациентов с деменцией (50%). Однако у больных с УКР она наблюдалась несколько реже, по сравнению с пациентами без КН (26,7% и 28,6% соответственно).

Ожирение чаще встречалось у пациентов с нормальным когнитивным функционированием – у 50% больных.

Среди пациентов с деменцией курящим был только 1 больной (5,5%). В группе пациентов с УКР было выявлено наибольшее число курящих пациентов – 27 (38%). Из группы больных без КН 35,7% пациентов курили. Злоупотребление алкоголем было выявлено только в группе больных с УКР. В трех рассматриваемых

группах больных процент пациентов умеренно потребляющих алкоголь был относительно сопоставим.

Все больные, не имеющие когнитивных расстройств после инсульта, относились к группе с легким неврологическим дефицитом (Таблица 3.3). У больных с деменцией несколько чаще выявлялась легкая степень тяжести по сравнению с пациентами с УКР (88,9% и 81,7%). Достоверной взаимосвязи тяжести инсульта по шкале NIHSS и степени выраженности когнитивных расстройств не отмечалось.

Таблица 3.3. ПИКН и степень тяжести инсульта по шкале NIHSS

Степень тяжести инсульта	Норма (n=14, 100 %)	УКР (n=71, 100%)	Деменция (n=18, 100%)
Легкая степень	14 (100 %)	58 (81,7%)	16 (88,9%)
Средняя степень	0	13 (18,3%)	2 (11,1%)

В таблице 3.4. было рассмотрено взаимоотношение ПИКН и повседневной активности больного, его зависимости в бытовом аспекте. Нормальные показатели в когнитивной сфере определялись у 28,6% пациентов с полной независимостью от окружающих, такой же процент больных составила группа с умеренной зависимостью, легкая зависимость выявлялась в 42,8% случаев. Среди пациентов с УКР результаты исследования распределились следующим образом: 16,9% больных были полностью независимыми, у 29,6% отмечалась легкая зависимость, у 46,5% - умеренная. С увеличением степени тяжести КН наблюдалась тенденция роста выраженной зависимости пациента: так у больных без когнитивных расстройств она не выявлялась, в группе с УКР 7% из осмотренных имели выраженную зависимость от посторонних лиц, а среди пациентов с деменцией – 11%. При этом в группе дементных больных только один пациент (5,6%) был полностью независим, у 6 (33,3%) больных определялась легкая зависимость, 50% пациентов были умеренно зависимы от окружающих.

Таблица 3.4. ПИКН и повседневная активность пациента по шкале Бартель

Степень тяжести КН	Полная независимость	Легкая зависимость	Умеренная зависимость	Выраженная зависимость
Норма (n=14, 100 %)	4 (28,6%)	6 (42,8%)	4 (28,6%)	0
УКР (n=71, 100%)	12 (16,9%)	21 (29,6%)	33 (46,5%)	5 (7%)
Деменция (n=18, 100%)	1 (5,6%)	6 (33,3%)	9 (50%)	2 (11,1%)

Была получена корреляционная связь между уровнем повседневной активности и данными по шкале МоСА ($r=0,28$; $p < 0,01$). Также с бытовой зависимостью больного коррелировала степень тяжести инсульта ($r=-0,70$; $p < 0,01$).

По данным нейровизуализации у 61 пациента, которые не имели атрофических изменений ткани головного мозга, средний балл по шкале МоСА составил $22,83 \pm 3,33$. У 42 человек с наличием атрофии вещества головного мозга средний балл по вышеуказанной шкале был равен $21,33 \pm 3,04$. Наличие атрофических изменений в головном мозге коррелировало с выраженностью ПИКН ($r = 0,21$; $p < 0,05$). Среди пациентов с деменцией частота встречаемости атрофии была выше (61,1%), чем в группах больных без дементных нарушений. У большинства больных с нормальным когнитивным функционированием определялось отсутствие атрофии – 78,5% (Таблица 3.5).

По шкале МоСА у 54 пациентов, не имеющих лейкоареоза, средний балл был равен $22,84 \pm 3,02$. У больных с наличием изменений белого вещества головного мозга средний балл по шкале МоСА составил $21,55 \pm 3,07$. В группе больных с деменцией доля пациентов с феноменом лейкоареоза по данным нейровизуализационных исследований составила 66,6%. Наличие лейкоареоза по данным нейровизуализации приводило к более выраженным когнитивным расстройствам ($r = 0,28$; $p < 0,05$) (Таблица 3.6).

Таблица 3.5. Атрофия головного мозга по данным нейровизуализации и степень тяжести ПИКН

	Средний балл	Норма n=14 (100%)	УКР n=71 (100%)	Деменция n=18 (100%)
Отсутствие атрофии	22,83±3,33	11 (78,5%)	43 (60,5%)	7 (38,8%)
Наличие атрофии	21,33±3,04	3 (21,5%)	28 (39,5%)	11 (61,1%)

Таблица 3.6. Лейкоареоз и степень тяжести ПИКН

	Средний балл	Норма n=14 (100%)	УКР n=71 (100%)	Деменция n=18 (100%)
Отсутствие лейкоареоза	22,84 ± 3,02	10 (71,4%)	38 (53,5%)	6 (33,3%)
Наличие лейкоареоза	21,55 ± 3,07	4 (28,6%)	33 (46,5%)	12 (66,6%)

Согласно данным ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы у пациентов со стенотическим поражением брахицефальных артерий деменция по шкале МоСА выявлялась значительно чаще – 24,4%, в отличие от больных без стенозов - 12,1% (Рисунок 3.3). В группе лиц с УКР процент пациентов со стенозирующим атеросклерозом БЦА был несколько меньше 66,7%, по сравнению с больными без стенозов – 70,7%. В группе пациентов с нестенозирующим атеросклерозом доля больных с нормальными когнитивными функциями была выше, чем в группе пациентов со стенозами – 10 (17,2%) и 4 (8,9%) человек соответственно.

Была получена корреляционная связь между выраженностью стенотического поражения БЦА и степенью ухудшения когнитивных функций после инсульта ($r=0,19$; $p<0,05$).

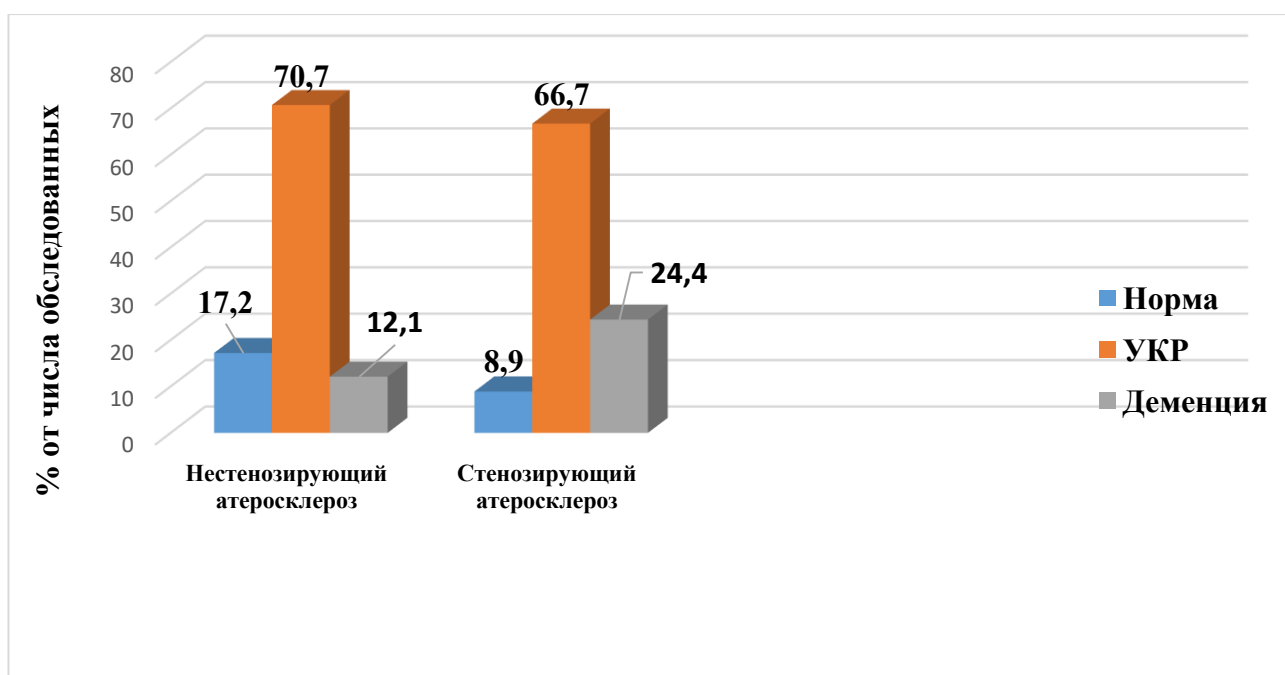


Рисунок 3.3. Степень тяжести ПИКН у больных с наличием нестенозирующего и стенозирующего атеросклероза БЦА

При сравнении показателей по данным ЭХО-КГ исследования у 52 человек с результатами, полученными при тестировании по шкале МоСА было выявлено следующее: в группе с нормальным постинсультным когнитивным статусом гипертрофия миокарда ЛЖ наблюдалась у 50% пациентов; среди больных с УКР доля пациентов с гипертрофическими изменениями миокарда ЛЖ была выше и составила 80,6 %, без гипертрофии - 19,4%; у всех пациентов с тяжелыми КН была выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ (Рисунок 3.4).

При этом деменция достоверно чаще наблюдалась у больных с гипертрофическими изменениями миокарда ЛЖ по данным ЭХО-КГ ($p < 0,05$), а также прослеживалась корреляционная связь между увеличением мышечной массы ЛЖ и ухудшением когнитивных функций ($r = 0,40$; $p = 0,003$). При наличии гипертрофии миокарда на ЭХО-КГ исследовании у пациентов повышался риск развития КН ($OR = 1,41$; $95\% CI = 0,89 - 2,24$; $\chi^2 = 4,71$; $p < 0,05$).

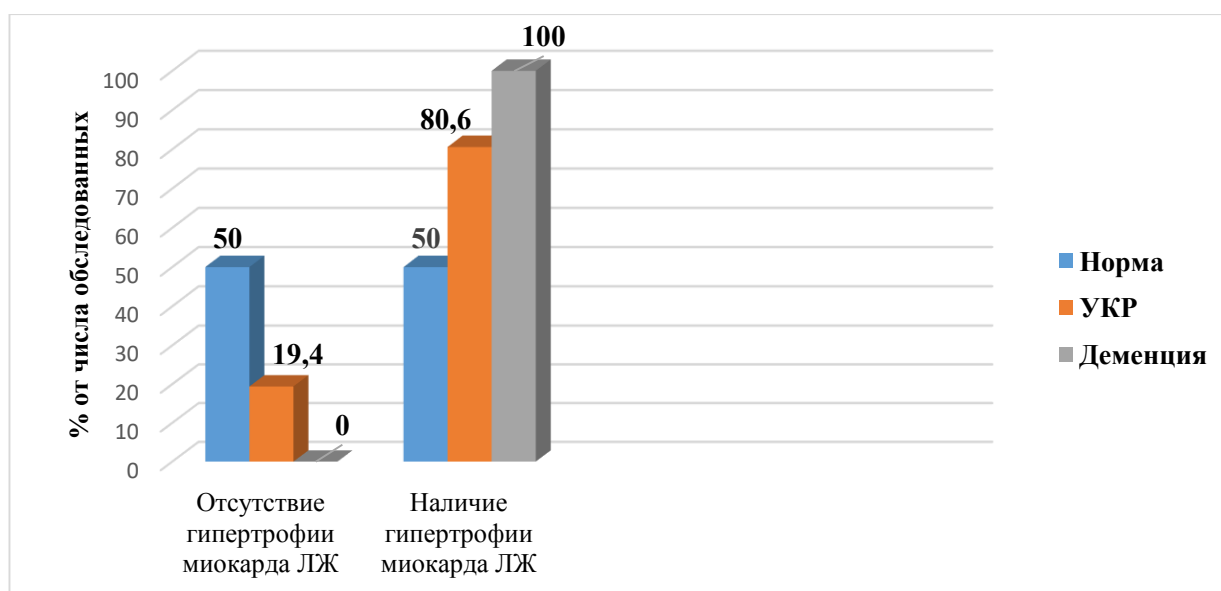


Рисунок 3.4. Степень тяжести ПИКН у больных с отсутствием и наличием гипертрофии миокарда ЛЖ

В группе пациентов с наличием зон гипокинезии и снижением фракции выброса левого желудочка по данным ЭХО-КГ исследования у всех больных наблюдались когнитивные расстройства разной степени выраженности.

По результатам тестирования по шкале МоСА у 6 (60%) человек были выявлены УКР, а у 4 (40%) – деменция. Стоит отметить, что процент пациентов с деменцией в группе без нарушения локальной сократимости и снижения фракции выброса левого желудочка был значительно ниже – 9,5% (Рисунок 3.5).

УКР в вышеуказанной группе больных отмечались у 30 (71,4%) человек, а нормальные показатели когнитивных функций – у 8 (19,1%). Среди пациентов с наличием зон гипокинезии и снижением фракции выброса левого желудочка достоверно чаще выявлялись тяжелые когнитивные расстройства ($p < 0,05$). Наличие нарушения локальной сократимости левого желудочка и уменьшения сердечного выброса коррелировало с выраженностью постинсультного когнитивного дефицита ($r = 0,47$; $p < 0,001$).

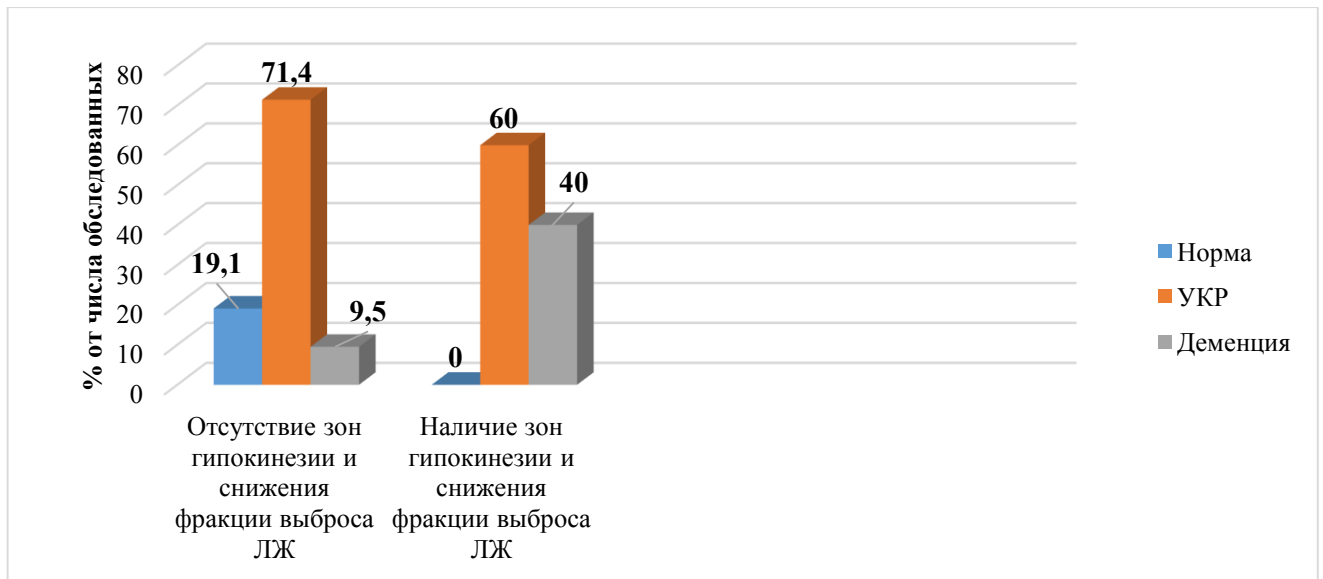


Рисунок 3.5. Степень тяжести ПИКН у больных с отсутствием и наличием зон гипокинезии и снижения фракции выброса ЛЖ

3.2. Анализ структуры когнитивных расстройств у больных, перенесших ОНМК

Для выявления КН дизрегуляторного (лобного) типа всем пациентам проводилось тестирование с помощью FAB. Среднее количество баллов по данным FAB было $14,92 \pm 1,91$.

По результатам FAB норма наблюдалась у 44 (42,7%) человек, умеренная лобная дисфункция – у 55 (53,4%), а выраженные изменения в когнитивной сфере дизрегуляторного типа были зарегистрированы у 4 (3,9%) больных.

Была получена корреляционная связь лобной дисфункции с возрастом ($r = -0,32$; $p < 0,05$), ФП ($r = 0,25$; $p < 0,05$) и ХСН ($r = 0,20$; $p < 0,05$).

Для дальнейшего детального изучения структуры когнитивного дефицита у обследованной группы больных были проведены тесты рисования и копирования часов, а также определение количества фонетически и семантически опосредованных ассоциаций, называемых пациентами.

В таблице 3.7. представлены результаты всех вышеуказанных методик в разных возрастных группах.

Таблица 3.7. Структура когнитивного дефицита в зависимости от возраста

Возраст (лет)	Рисование часов, средний балл ($M \pm m$)	Копирование часов, средний балл ($M \pm m$)	Фонетические ассоциации (количество слов)	Семантические ассоциации (количество слов)
40-49	9,30 $\pm$ 1,81	9,60 $\pm$ 1,65	9,0 $\pm$ 2,86	17,5 $\pm$ 3,32
50-59	7,60 $\pm$ 1,79	8,26 $\pm$ 1,67	7,82 $\pm$ 2,83	15,82 $\pm$ 3,44
60-69	8,28 $\pm$ 1,88	9,15 $\pm$ 1,59	8,89 $\pm$ 2,98	16,46 $\pm$ 3,35
70-79	7,87 $\pm$ 1,79	8,91 $\pm$ 1,62	7,58 $\pm$ 2,80	15,12 $\pm$ 3,26
80-90	5,85 $\pm$ 1,84*	7,0 $\pm$ 1,66*	6,14 $\pm$ 3,06*	14,57 $\pm$ 3,53

*- $p < 0,05$

Достоверно чаще больные старше 80 лет хуже выполняли тесты рисования и копирования часов, а также тест на фонетическую речевую активность ($p < 0,05$).

Стоит отметить, что у пациентов после ишемического инсульта в каротидном бассейне преобладающим является нарушение самостоятельного рисования часов при сравнении с копированием часов, а также снижение фонетической речевой активности, по сравнению с семантической.

Достоверных статистических различий по полу получено не было.

Во всех тестах у пациентов с высшим образованием отмечались более высокие результаты (Таблица 3.8).

Таблица 3.8. Структура когнитивного дефицита в зависимости от уровня образования

Уровень образования	Рисование часов (средний балл)	Копирование часов (средний балл)	Фонетические ассоциации (количество слов)	Семантические ассоциации (количество слов)
Среднее	7,83 $\pm$ 1,86	8,65 $\pm$ 1,62	7,53 $\pm$ 2,98	15,69 $\pm$ 3,45
Высшее	8,09 $\pm$ 1,81	8,92 $\pm$ 1,61	8,75 $\pm$ 2,91*	16,17 $\pm$ 3,26

*- $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе со средним образованием

Самые значимые различия были отмечены в тесте на фонетическую речевую активность. Так пациенты с наличием высшего образования называли достоверно больше фонетически опосредованных ассоциаций.

У пациентов умственного труда показатели во всех нейропсихологических тестах были выше, по сравнению с группой больных, которые в течение жизни занимались физическим трудом (Таблица 3.9). Достоверные различия в группах были получены при проведении теста на фонетические ассоциации.

Таблица 3.9. Структура когнитивного дефицита в зависимости от профессиональной занятости

Профессия	Рисование часов (средний балл)	Копирование часов (средний балл)	Фонетические ассоциации (количество слов)	Семантические ассоциации (количество слов)
Умственный труд	8,03±1,84	8,82±1,60	8,73±2,96	16,25±3,37
Физический труд	7,87±1,86	8,75±1,62	7,3±2,99*	15,45±3,46*

*- $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе умственного труда

Получена корреляция между результатами теста рисования часов и возрастом больного ($r = -0,21$; $p < 0,05$). Достоверно хуже выполняли тесты копирования и рисования часов пациенты с наличием ХСН, более высокими баллами по шкале NIHSS и более низкими - по шкале Бартель ($p < 0,05$).

Пациенты умственного труда называли больше фонетически опосредованных ассоциаций ($p < 0,05$).

Выполнение теста на семантическую речевую активность достоверно зависело от возраста больного и наличия ФП ($p < 0,05$).

Анализ структуры когнитивного дефицита позволил разделить обследованных больных на 2 группы: «чисто» сосудистые когнитивные расстройства были выявлены у 36 (40,4%) человек, у 7 (7,9%) пациентов

наблюдались нейродегенеративные нарушения. Остальные 46 (51,7%) больных имели когнитивный дефицит смешанной этиологии.

При оценке социально-демографических показателей в двух представленных группах было выявлено, что возраст больных с сосудистыми КН был выше - $65,25 \pm 10,03$ лет, чем у пациентов с нейродегенеративными расстройствами - $62,71 \pm 10,94$ года. Однако различия были статистически не значимы. Достоверной взаимосвязи возраста и нейропсихологического профиля обнаружено не было (Таблица 3.10).

Таблица 3.10. Нейропсихологический профиль ПИКН в разных возрастных группах

Возраст	Сосудистые КН (n=36, 100%)	Нейродегенеративные КН (n=7, 100%)
40-49 лет	3 (8,3%)	0
50-59 лет	7 (19,4%)	3 (42,8%)
60-69 лет	15 (41,7%)	2 (28,6%)
70-79 лет	8 (22,3%)	2 (28,6%)
80-90 лет	3 (8,3%)	0

Достоверных отличий по полу, уровню образования, семейному положению и профессии не наблюдалось. Также структура когнитивного дефицита не зависела от трудоспособности больного.

В обеих группах у всех пациентов наблюдались такие сосудистые факторы риска, как атеросклероз БЦА и АГ (Таблица 3.11). Процент пациентов с отягощенной сосудистой наследственностью в группе с сосудистыми КН был выше, чем в группе с нейродегенеративными КН (77,8% и 71,4% соответственно).

Таблица 3.11. Нейропсихологический профиль и сосудистые факторы риска

Фактор риска	Сосудистые КН (n=36, 100%)	Нейродегенеративные КН (n=7, 100%)
АГ	36 (100%)	7 (100%)
Атеросклероз	36 (100%)	7 (100%)
Отягощенная сосудистая наследственность	28 (77,8%)	5 (71,4%)
Наличие ИМ	7 (19,4%)	0
ФП	6 (16,7%)	1 (14,3%)
ХСН	23 (63,9%)	4 (57,1%)
Сахарный диабет	7 (19,4%)	3 (42,9%)
Гиперхолестеринемия	10 (27,8%)	2 (28,6%)
Ожирение	13 (36,1%)	4 (57,1%)
Курение	13 (36,1%)	1 (14,3%)
Злоупотребление алкоголем	3 (8,3%)	0
Умеренное потребление алкоголя	16 (44,4%)	3 (42,9%)

Наличие ИМ определялось только у 7 (19,4%) пациентов с сосудистым когнитивным дефицитом.

Сосудистые когнитивные расстройства в группе пациентов с ФП встречались несколько чаще, а нейродегенеративные – реже. Среди больных с дисфункцией лобных долей в 16,7% случаев выявлялась ФП. Поражение теменных долей в сочетании с ФП продемонстрировали 14,3% больных.

У 23 (63,9%) человек с нарушением регуляторных функций и у 4 (57,1%) с первичными зрительно-пространственными расстройствами была зафиксирована

ХСН. Частота ее встречаемости была незначительно выше в группе пациентов с дисфункцией лобных долей.

В группе больных с сосудистым когнитивным дефицитом сахарным диабетом страдали 7 (19,4%) человек, по сравнению с 3 (42,9%) среди пациентов с нейродегенеративными нарушениями. Среди больных с первичными зрительно-пространственными расстройствами частота встречаемости сахарного диабета была выше. Гиперхолестеринемия выявлялась у 10 (27,8%) больных с сосудистыми когнитивными нарушениями и у 2 (28,6%) человек с когнитивными расстройствами нейродегенеративной этиологии. У больных с ожирением дисфункция лобных долей была зарегистрирована в 36,1% случаев. Среди больных с поражением теменных отделов коры головного мозга у 57,1% наблюдалось увеличение массы тела выше нормы. Значительно чаще ожирением страдали пациенты с нейродегенеративной патологией.

Среди больных с сосудистыми когнитивными расстройствами курили 13 (36,1%) человек и один (14,3%) курящий пациент имел нейродегенеративные изменения в когнитивной сфере. Доля курящих больных в группе с поражением лобных отделов коры головного мозга была значительно больше, по сравнению с пациентами с дисфункцией теменных отделов.

Только больные с сосудистыми КН злоупотребляли алкоголем (8,3%). Умеренное потребление алкоголя было зафиксировано в обеих группах (44,4% и 42,9% соответственно).

Среди пациентов с сосудистым когнитивным дефицитом у 12 (33,3%) человек была выявлена атрофия вещества головного мозга по данным нейровизуализации. В группе больных с нейродегенеративными нарушениями частота встречаемости атрофических изменений была выше – 57,1%. Феномен лейкоареоза, напротив, реже наблюдался у пациентов этой группы – 42,8%, по сравнению с группой больных с дисфункцией лобных долей – 66,7% (Таблица 3.12). Достоверной корреляции между структурой когнитивного дефицита и атрофическими изменениями, а также наличием лейкоареоза получено не было.

Таблица 3.12. Нейропсихологический профиль и данные нейровизуализации

Фактор риска	Сосудистые КН (n=36, 100%)	Нейродегенеративные КН (n=7, 100%)
Атрофия	12 (33,3%)	4 (57,1%)
Лейкоареоз	24 (66,7%)	3 (42,8%)

При сопоставлении структуры когнитивного дефицита и результатов УЗДГ БЦА было установлено (Таблица 3.13), что в группе больных с сосудистым когнитивным дефектом доля пациентов со стенозирующим атеросклерозом была несколько выше – 16 (44,4%) человек, по сравнению с группой больных с нейродегенеративным когнитивным дефицитом – 3 (42,8%). И в той, и в другой группе число больных с нестенозирующим поражением БЦА было больше - 20 (55,6%) человек среди пациентов с дисфункцией лобных долей и 4 (57,2%) – среди больных с дисфункцией теменных отделов. Корреляционная взаимосвязь не выявлялась.

Таблица 3.13. Нейропсихологический профиль и данные УЗДГ-исследования

Фактор риска	Сосудистые КН (n=36, 100%)	Нейродегенеративные КН (n=7, 100%)
Нестенозирующий атеросклероз	20 (55,6%)	4 (57,2%)
Стенозирующий атеросклероз	16 (44,4%)	3 (42,8%)

Из 36 человек с сосудистыми когнитивными расстройствами 17 пациентам было выполнено ЭХО-КГ исследование и 3 больным из 7 – с нейродегенеративными нарушениями.

При сопоставлении нейропсихологического профиля и данных ЭХО-КГ исследования у 15 (88,2%) человек с сосудистым когнитивным дефицитом была обнаружена гипертрофия ЛЖ.

Все 3 пациента с первичными зрительно-пространственными расстройствами имели гипертрофические изменения миокарда ЛЖ. Нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ, напротив, было выявлено только у 5 (29,4%) больных с дисфункцией лобных долей (Таблица 3.14).

Таблица 3.14. Нейропсихологический профиль и данные ЭХО-КГ

Фактор риска	Сосудистые КН (n=17, 100%)	Нейродегенеративные КН (n=3, 100%)
Гипертрофия миокарда ЛЖ	15 (88,2%)	3 (100%)
Наличие зон гипокинезии и снижение фракции выброса ЛЖ	5 (29,4%)	0

3.3. Ретроспективная оценка наличия когнитивных нарушений до инсульта

Исследование доинсультного когнитивного статуса показало, что из 103 больных у 55 пациентов (53,4%) были выявлены предшествующие инсульту когнитивные нарушения. В последнюю группу вошли только больные, которые ПИКН по данным МоСА (Таблица 3.15.)

Таблица 3.15. Сравнительная таблица доинсультного и постинсультного когнитивного дефицита

Когнитивный статус больных до инсульта (данные IQCODE)	Данные Опросника IQCODE n, (100%)	Когнитивный статус больных в остром периоде инсульта (МоСА-тест) n, (100%)		
		норма n, (%)	УКР n, (%)	Деменция n, (%)
Отсутствие КН	48 (46,6 %)	14 (29,2%)	34 (70,8%)	0

Продолжение таблицы 3.15.

КН легкой степени выраженности	49 (47,6 %)	0	37(75,5%)	12 (24,5%)
Умеренные КН	4 (3,9 %)	0	0	4 (100%)
КН тяжелой степени выраженности	2 (1,9%)	0	0	2 (100%)

У 48 (46,6 %) не было отмечено изменений в когнитивной сфере за последние 10 лет (по данным IQCODE). Среди этих пациентов у 14 (29,2%) больных не было выявлено когнитивного дефицита в остром периоде ишемического инсульта. У 34 (70,8%) пациентов по данным MoCA отмечены УКР. Тяжелых когнитивных расстройств среди данной группы пациентов выявлено не было.

Наличие доинсультных когнитивных нарушений легкой степени выраженности по данным IQCODE было выявлено у 49 (47,6 %) больных. У больных этой группы в остром периоде инсульта УКР отмечены в 37 (75,5%) случаев и деменция – в 12 (24,5%).

Доинсультные когнитивные нарушения умеренной и тяжелой степени выраженности были диагностированы в 4 (3,9 %) и 2 (1,9%) случаях соответственно. У всех этих пациентов (100%) обследование после перенесенного инсульта продемонстрировало тяжелые КН, достигающие степени деменции.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что когнитивные нарушения могут возникать у постинсультных больных, как при наличии предшествующих инсульту изменений в когнитивном статусе пациента, так и без них. Однако выраженность КН в остром периоде ишемического инсульта во многом определяется предшествующим инсульту когнитивным снижением ($\chi^2=0,71$; $p < 0,001$).

Отмечалось, что с повышением возраста количество пациентов с доинсультным когнитивным дефицитом имело тенденцию к росту ($r=-0,40$; $p<0,001$).

Косвенным подтверждением значимости доинсультного когнитивного дефицита явилась прослеженная взаимосвязь с наличием инвалидности ($r=0,25$; $p=0,010$) и утратой трудоспособности больного ($r=0,25$; $p=0,008$).

Особую роль в процессах нарушения нормального когнитивного функционирования и формировании когнитивного дефицита играют сосудистые факторы риска (Таблица 3.16).

Таблица 3.16. Сосудистые факторы риска и доинсультное когнитивное снижение

Фактор риска	Наличие доинсультных КН n =55 (100%)	Отсутствие доинсультных КН n =48 (100%)
АГ	54 (98,2%)	46 (95,8%)
Атеросклероз	54 (98,2%)	48 (100%)
Отягощенная сосудистая наследственность	40 (72,7%)	42 (87,5%)
ИМ в анамнезе	12 (21,8%)	4 (8,4%)
ФП	18 (32,7%)*	3 (6,3%)
ХСН	45 (81,8%)*	24 (50%)
Сахарный диабет	16 (29,1%)	8 (16,6%)
Гиперхолестеринемия	18 (32,7%)	14 (29,2%)
Ожирение	27 (49,1%)	19 (39,6%)
Курение	14 (25,5%)	19 (39,6%)
Злоупотребление алкоголем	2 (3,6%)	5 (10,4%)

*- $p<0,001$

У пациентов, имевших когнитивные нарушения, предшествующие инсульту достоверно чаще ФП и ХСН ($p<0,05$). Среди вышеуказанных сосудистых факторов

риска наличие доинсультных когнитивных расстройств коррелировало с кардиальной патологией: ФП ($r=0,33$; $p < 0,001$) и ХСН ($r=0,35$; $p < 0,001$). Ранее существовавшая кардиальная патология увеличивала риск развития когнитивного дефицита. Это касалось ФП ($\chi^2 = 11,07$ $p=0,0008$, OR = 1,90 (95%CI=1,41-2,55)), ХСН ($\chi^2 = 11,73$ $p=0,0006$, OR = 2,22 (95%CI=1,28-3,84)) и в меньшей степени перенесенного ИМ ($\chi^2 = 3,55$, $p=0,059$, OR = 1,52 (95%CI=1,07-2,16)).

Таким образом, в остром периоде ишемического инсульта когнитивные нарушения по данным шкалы МоСА определялись у 89 (86,4%) пациентов. Снижение когнитивных функций достоверно зависело от возраста, коррелировало с наличием ФП и ХСН. У всех пациентов с деменцией отмечались такие сосудистые факторы риска, как АГ, атеросклероз БЦА и ХСН.

Была получена корреляционная связь между уровнем повседневной двигательной активности и данными по шкале МоСА ($r=0,28$; $p < 0,01$).

При оценке взаимосвязи данных лабораторно-инструментальных исследований и ПИКН было показано, что атрофия вещества головного мозга, лейкоареоз, выраженный стеноз БЦА, гипертрофия миокарда ЛЖ, наличие зон гипокинезии и снижения фракции выброса ЛЖ достоверно чаще выявлялось у больных с КН.

Была получена корреляционная связь лобной дисфункции с возрастом, ФП и ХСН. Достоверно чаще больные старше 80 лет хуже выполняли тесты рисования и копирования часов, а также тест на фонетическую речевую активность ($p < 0,05$).

Называние фонетически опосредованных ассоциаций было достоверно лучше у больных умственного труда и с высшим образованием.

Достоверно хуже выполняли тесты копирования и рисования часов пациенты с наличием ХСН, более высокими баллами по шкале NIHSS и более низкими - по шкале Бартель.

Выполнение теста на семантическую речевую активность достоверно зависело от возраста больного и наличия ФП.

Сосудистые когнитивные расстройства были выявлены у 36 (40,4%) человек, у 7 (7,9%) пациентов наблюдались нейродегенеративные нарушения.

Постинсультный когнитивный дефицит смешанной этиологии определялся у 46 (51,7%) больных. Наиболее часто дизрегуляторный когнитивный дефект отмечался в возрастной группе 60-69 лет (41,7%), а нейродегенеративный – в группе 50-59 лет (42,8%).

По данным нейровизуализации атрофия вещества головного мозга чаще выявлялась у больных с нейродегенеративными КН, а лейкоареоз - среди больных с сосудистыми когнитивными расстройствами. Однако достоверной взаимосвязи получено не было.

У 55 пациентов (53,4%) были выявлены предшествующие инсульту КН. Выраженность КН в остром периоде ишемического инсульта коррелировала с предшествующем инсульту когнитивным снижением. Доинсультное когнитивное снижение достоверно зависело от возраста, наличия инвалидности и утраты трудоспособности больного. Риск развития когнитивных нарушений до инсульта был достоверно выше у больных с кардиальной патологией: ФП, ХСН и ИМ в анамнезе.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Через полгода после ОНМК в динамике было обследовано 56 больных. Исходно средний балл по шкале МоСА составлял $21,71 \pm 3,26$, при повторном осмотре - $22,05 \pm 3,83$ балла. Повторный осмотр в раннем восстановительном периоде выявил следующее: у 11 (19,7%) отсутствовали ПИКН, УКР определялись у 33 (58,9%), а выраженные – у 12 (21,4%).

Улучшение или отсутствие изменений в когнитивном статусе было выявлено у 43 (76,8%) пациентов, ухудшение – у 13 (23,2%). Средний возраст пациентов в первой группе составил $63,32 \pm 10,38$ года, во второй – $69,15 \pm 10,29$ года. Несмотря на то, что возраст больных с ухудшением когнитивных функций был выше, достоверных различий не было выявлено (Таблица 4.1).

Таблица 4.1. Динамика ПИКН в разных возрастных группах

Возрастные группы	Отсутствие динамики или положительная динамика n=43,%	Отрицательная динамика n=13,%	Всего n,%
40 -49 лет	3 100	0	0 100
50 -59 лет	11 84,6	2 15,4	13 100
60 -69 лет	19 82,6	4 17,4	23 100
70-79 лет	10 62,5	6 37,5	16 100
80-90 лет	0	1 100	1 100

В возрастной группе 40-49 лет ухудшения когнитивных функций выявлено не было, в возрастной группе 50-59 лет данный показатель составил 15,4%, в возрастной группе 60 – 69 лет - 17,4%, в группе 70 лет- 79 лет – 37,5%. В самой

старшей возрастной группе в 100 % случаев было выявлено снижение когнитивных функций по сравнению с когнитивным дефицитом у больной в остром периоде ишемического инсульта.

Как представлено в таблице 4.2., большинство социально-демографических факторов не оказывало существенного влияния на динамику когнитивного статуса у пациентов после инсульта.

Таблица 4.2. Оценка влияния социально-демографических параметров на динамику когнитивного дефицита после инсульта

Параметры	Уровень значимости, р
Пол	0,27
Уровень образования	0,71
Семейное положение	0,72
Совместное проживание с семьей или опекуном	0,68
Профессия	0,32
Трудоспособность	0,042*

*- $p < 0,05$.

Тем не менее, у больных, продолжающих заниматься трудовой деятельностью достоверно чаще отмечалось улучшение в когнитивной сфере или когнитивный дефицит сохранялся на прежнем уровне ($\chi^2 = 4,13$; $p < 0,05$). Прогрессирование когнитивных нарушений также может быть обусловлено наличием одного выраженного сосудистого фактора риска или их комбинацией (Таблица 4.3).

Наибольшие различия среди двух групп (с ухудшением когнитивных функций и без них) были выявлены при изучении таких сосудистых факторов риска как ФП (46,2% и 13,9% соответственно) и ХСН (92,3% и 60,5% соответственно). При наличии ФП ($\chi^2 = 10,56$; $p < 0,01$) и ХСН ($\chi^2 = 4,64$; $p < 0,05$) у пациентов достоверно чаще отмечалось ухудшение состояния когнитивной сферы.

Таблица 4.3. Динамика ПИКН у постинсультных пациентов в зависимости от наличия сосудистых факторов риска

Фактор риска	Отсутствие динамики или положительная динамика n=43,100%	Отрицательная динамика n=13,100%
АГ	41 (95,3%)	13 (100%)
Атеросклероз	43 (100%)	13 (100%)
Отягощенный сосудистый анамнез	34 (79,1%)	11 (84,6%)
Наличие ИМ	5 (11,6%)	3 (23,1%)
ФП	6 (13,9%)	6 (46,2%)*
ХСН	26 (60,5%)	12 (92,3%)*
Сахарный диабет	8 (18,6%)	4 (30,7%)
Гиперхолестеринемия	10 (23,2%)	5 (38,5%)
Ожирение	20 (46,5%)	7 (53,8%)
Курение	10 (23,2%)	3 (23,1%)
Злоупотребление алкоголем	3 (6,9%)	1 (7,6%)
Умеренное потребление алкоголя	12 (27,9%)	6 (46,2%)

* $p < 0,05$

Пациенты, страдающие от сахарного диабета, были наиболее подвержены отрицательным динамическим изменениям в когнитивной сфере (30,7% против 18,6%).

Среди пациентов с ухудшением когнитивных функций у 38,5% наблюдалась гиперхолестеринемия, тогда как в другой группе - только в 23,2% случаев.

Ожирение отмечалось у 53,8% больных, по сравнению с 46,5% без ухудшения в когнитивной сфере; злоупотребление алкоголем выявлялось у 7,6% пациентов с ухудшением познавательных функций и у 6,9% больных без него. Было отмечено 46,2% пациентов, умеренно потребляющих алкоголь, из группы с

прогрессированием когнитивного дефицита по сравнению с 27,9% больными без изменения или с улучшением познавательных функций.

Достоверных данных о влиянии тяжести неврологического дефицита после инсульта на прогрессирование когнитивного снижения получено не было ($p>0,05$) (Таблица 4.4).

Таблица 4.4. Динамика ПИКН у пациентов с разной степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS

Степень тяжести инсульта	Отсутствие динамики или положительная динамика $n=43, \%$	Отрицательная динамика $n=13, \%$
Легкая степень	40 93	12 92,3
Средняя степень	3 7	1 7,7

В первой группе больных с положительной динамикой или стационарным течением доля полностью независимых пациентов была выше - 16,3%, по сравнению с группой пациентов с ухудшением состояния когнитивной сферы – 7,7% (Таблица 4.5).

Относительно сопоставимой по полученным результатам были больные с легкой зависимостью (39,5% и 38,5% соответственно). Как в первой, так и во второй группе большинство пациентов имели умеренную степень зависимости. Несмотря на то, что процент пациентов в группе с негативной динамикой был выше (53,8% против 44,2%), связь между уровнем повседневной активности и динамики когнитивного дефицита была статистически незначима ($p>0,05$).

Таблица 4.5. Динамика ПИКН и уровень повседневной активности по шкале Бартель

Результаты по шкале Бартель	Отсутствие динамики или положительная динамика $n=43, \%$	Отрицательная динамика $n=13, \%$
Полная независимость	7 16,3	1 7,7

Продолжение таблицы 4.5.

Легкая зависимость	17 39,5	5 38,5
Умеренная зависимость	19 44,2	7 53,8

Среди пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями у 19 (90,5%) человек наблюдалась положительная динамика или стационарное течение и только двое (9,5%) имели ухудшение состояния когнитивных функций (Рисунок 4.1). Из 5 больных, имевших нейродегенеративные расстройства при первом осмотре, у 3 (60%) пациентов не было ухудшения в когнитивной сфере и у 2 (40%) – оно отмечалось. В группе больных со смешанной природой когнитивных нарушений у 18 (66,7 %) человека было зарегистрировано улучшение в когнитивном статусе или стабильное течение, тогда как 9 (33,3 %) – имели негативную динамику.

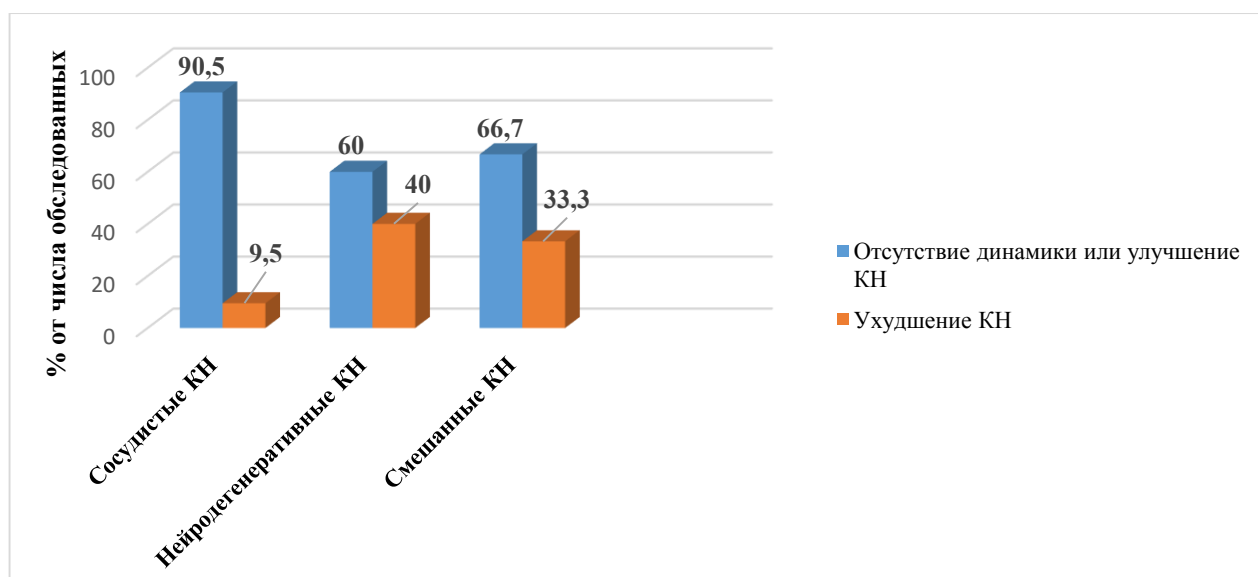


Рисунок 4.1. Динамика ПИКН у больных с разным нейропсихологическим профилем

Наибольшая доля пациентов с отрицательной динамикой в когнитивном статусе была выявлена в группах с нейродегенеративными и смешанными КН (40% и 33,3% соответственно). Значительно меньший процент (9,5%) был

продемонстрирован в группе с «чисто» сосудистыми когнитивными расстройствами, однако статистически достоверной связи обнаружено не было.

Рисунок 4.2. демонстрирует наличие атрофических изменений вещества головного мозга в каждой из двух представленных групп. Процент пациентов с атрофией в группе с отрицательной динамикой был выше – 69,2%, по сравнению с 30,8% в другой исследуемой группе. И, наоборот, наибольшая доля пациентов с улучшением когнитивных функций или отсутствием динамики не имели атрофии – 62,8%, а у 37,2 % - она была выявлена. Достоверность полученных результатов подтверждалась при статистической обработке данных. У пациентов с наличием атрофии наиболее часто наблюдалось ухудшение когнитивных функций после перенесенного инсульта ($\chi^2 = 4,14$; $p < 0,05$).

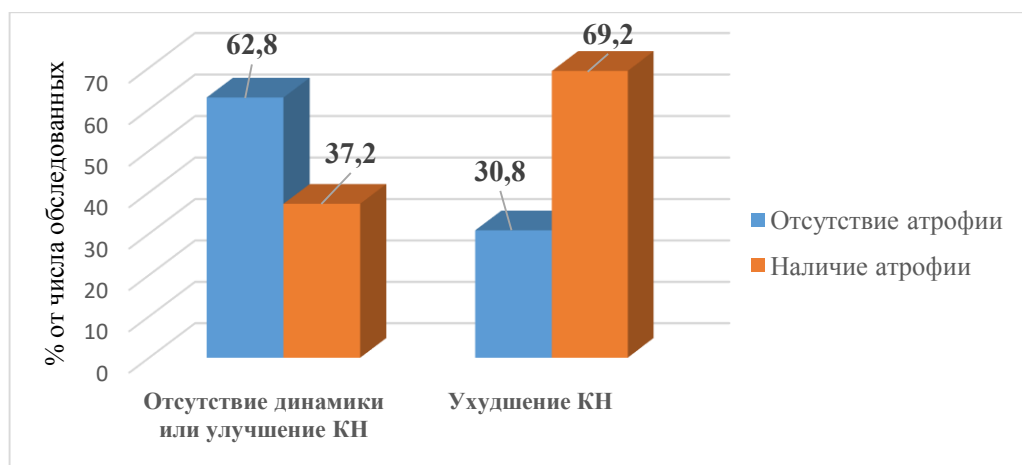


Рисунок 4.2. Динамика ПИКН в зависимости от наличия атрофии по данным нейровизуализации

У больных с отсутствием динамики или улучшением когнитивных функций процентное соотношение пациентов с лейкоареозом и без него было относительно сопоставимым (48,8% и 51,2% соответственно) (Рисунок 4.3). В группе с отрицательной динамикой преобладали пациенты с наличием лейкоареоза – 61,5%. В отличие от атрофических изменений, присутствие лейкоареоза по данным нейровизуализации, статистически достоверного влияния на прогрессирование когнитивного дефицита не оказывало ($p > 0,05$).

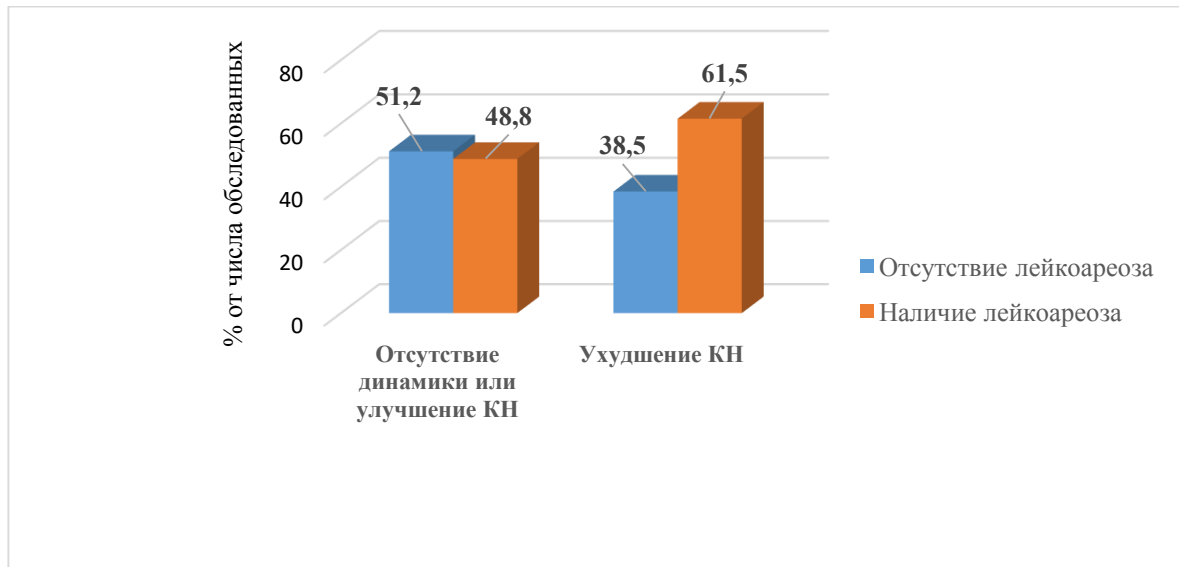


Рисунок 4.3. Динамика ПМКН в зависимости от наличия лейкоартероза

В таблице 4.6. представлены данные о степени стеноза БЦА головного мозга в двух сравниваемых группах. Доля пациентов с отрицательной динамикой и выраженными стенозами магистральных артерий головы была несколько больше - 53,8%, по сравнению с лицами без стенозирующего атеросклероза – 46,2%. В группе с отсутствием динамики или улучшением когнитивных функций наблюдалась обратная тенденция: у большинства пациентов (58,1%) отмечался нестенозирующий атеросклероз, тогда как больных со стенотическим поражением БЦА было несколько меньше (41,9%). Однако различия были не существенны и статистически достоверной разницы между степенью поражения магистральных артерий головы и снижением когнитивных функций выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 4.6. Динамика ПМКН в зависимости от данных УЗДГ

Степень стеноза БЦА	Отсутствие динамики или положительная динамика ПМКН n=43,%	Отрицательная динамика ПМКН n=13,%
Нестенозирующий атеросклероз	25 58,1	6 46,2
Стенозирующий атеросклероз	18 41,9	7 53,8

Эхо-КГ исследование в остром периоде ишемического инсульта было выполнено 28 повторно осмотренным пациентам. Из них у 7 человек определялось ухудшение состояния когнитивных функций и у 21 больного – улучшение или отсутствие динамических изменений в когнитивной сфере (Таблица 4.7). У всех пациентов с ухудшением в когнитивной сфере была зарегистрирована гипертрофия миокарда ЛЖ. В группе больных с отсутствием динамики или положительными изменениями в когнитивном статусе – только у 85,7%.

Процент пациентов с нарушением локальной сократимости и снижением фракции выброса ЛЖ в группе с отрицательной динамикой был выше – 42,9%, по сравнению с больными без ухудшения когнитивных функций или стабильным течением – 14,3%.

Таблица 4.7. Динамика ПИКН в зависимости от данных ЭХО-КГ

Патологические изменения	Отсутствие динамики или положительная динамика n=21, %	Отрицательная динамика n=7, %
Гипертрофия миокарда ЛЖ	18 85,7	7 100
Нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ	3 14,3	3 42,9

Таким образом, среди повторно осмотренных пациентов в раннем восстановительном периоде у 11 (19,7%) отсутствовали ПИКН, умеренные КН определялись у 33 (58,9%), а выраженные – у 12 (21,4%). У большинства пациентов отмечалось улучшение в когнитивной сфере или отсутствие изменений.

Больные с сохранением трудоспособности достоверно чаще имели улучшение в когнитивной сфере или отсутствие динамики в когнитивном статусе.

Наибольшее значение для прогрессирования когнитивного снижения после инсульта имели такие сосудистые факторы риска как, ФП и ХСН.

Отрицательная динамика в когнитивном статусе чаще выявлялась у больных с нейродегенеративными и смешанными КН, однако данные не имели статистической достоверности.

Достоверно выше риск прогрессирования ПИКН был у пациентов с атрофическими изменениями головного мозга.

ГЛАВА 5. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДО РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

В ходе работы нами была исследована приверженность к длительной терапии у пациентов, перенесших ОНМК, изучены основные факторы риска, влияющие на нее.

При первичном осмотре больных в стационаре приверженность оценивалась ретроспективно (до перенесенного ишемического инсульта). Второй точкой анализа приверженности к терапии стал ранний восстановительный период – оценка проводилась при повторном осмотре пациента через 6 месяцев после выписки из стационара.

Все пациенты без исключения тестировались по валидизированной шкале Мориски-Грина. По результатам этой шкалы только 16 (15,6%) человек полностью соблюдали рекомендации врача (4 балла), 30 (29,1%) больных были недостаточно привержены (3 балла) и 57 (55,3%) пациентов получили наименьшее количество баллов (от 0 до 2 баллов) – они были не привержены к длительному лечению.

Далее в исследовании больные были разделены на две группы: приверженные к лечению, куда вошли пациенты, получившие 3 и 4 балла по шкале Мориски-Грина и больные не приверженные к длительной терапии (от 0 до 2 баллов). Из 103 опрошенных больных более половины 57 (55,3%) пациентов были не привержены к длительному лечению еще до развития ОНМК.

В зависимости от возрастного диапазона больные разделялись следующим образом (Таблица 5.1).

С увеличением возраста приверженность к длительному приему лекарственных препаратов у пациентов снижалась, так группы больных 70 -79 лет и 80-90 лет придерживалась медицинских рекомендаций в меньшей степени (29,2% и 28,6% соответственно). В группе 50-59 лет 47,8% больных соблюдали медицинские рекомендации. В самой молодой группе степень приверженности к врачебным назначениям составила 50%. Средний возраст больных,

придерживающихся медицинских рекомендаций, составил $62,08 \pm 10,15$ года. У не приверженных пациентов он был - $65,87 \pm 10,20$ лет. Однако данных о корреляционной взаимосвязи возраста и приверженности к длительному лечению получено не было.

Таблица 5.1. Анализ приверженности к длительной терапии в разных возрастных группах

Возрастные группы	Не привержены n=57	Привержены n=46	Всего n, %
40-49 лет	5 50	5 50	10 100
50-59 лет	12 52,2	11 47,8	23 100
60-69 лет	18 46,2	21 53,8	39 100
70-79 лет	17 70,8	7 29,2	24 100
80-90 лет	5 71,4	2 28,6	7 100

Приверженность к длительной терапии в зависимости от пола распределялась следующим образом: 35 (61,4%) мужчин и 22 (38,6 %) женщины не соблюдали медицинские рекомендации (Таблица 5.2).

Таблица 5.2. Оценка влияния социально-демографических параметров на приверженность к длительной терапии

Параметры		Не привержены n=57,%	Привержены n=46,%	p
Пол	Мужской	35 61,4	22 47,8	0,16
	Женский	22 38,6	24 52,2	

Продолжение таблицы 5.2.

Уровень образования	Среднее	29 50,9	20 43,5	0,45
	Высшее	28 49,1	26 56,5	
Семейное положение	Не замужем/не женат	17 29,8	9 19,6	0,23
	Замужем/женат	40 70,2	37 80,4	
Совместное проживание с семьей или опекуном	Одинок	7 12,3	5 10,8	0,82
	В семье	50 87,7	41 89,2	
Профессия	Умственного труда	30 52,6	33 71,7	0,048*
	Физического труда	27 47,4	13 28,3	
Трудоспособность	Трудоспособен	14 24,6	11 23,9	0,94
	Не трудоспособен	43 75,4	35 76,1	

$p < 0,05^*$

В группе больных, не соблюдающих врачебные назначения, преобладали мужчины, и наоборот, среди приверженных к терапии большинство составили женщины, однако достоверных отличий по полу пациентов найдено не было.

29 (50,9%) пациентов, в должной мере не соблюдающие врачебные рекомендации, имели среднее образование, 28 (49,1%) – высшее. Из приверженных больных 20 (43,5%) относились к группе со средним образованием, 26 (56,5%) – с высшим. Больные с высшим образованием лучше соблюдали медицинские назначения.

Среди не приверженных больных 17 (29,8 %) не состояли в браке, 40 (70,2%) – были замужем или женаты. Процент пациентов, состоящих в браке, и соблюдающих врачебные рекомендации, был выше (80,4%), по сравнению с группой не приверженных к лечению больных (70,2%).

Из 57 пациентов, не следующих медицинским назначениям 7 (12,3%) проживали одни, 50 (87,7%) в семье. Среди приверженных больных – 5 (10,8 %) жили самостоятельно, остальные 41 (89,2%) человек проживали с родственниками. Пациенты, совместно проживающие с родственниками или опекуном, несколько лучше соблюдали медицинские назначения, однако полученная разница была минимальна и не существенна.

В группе пациентов, не соблюдающих рекомендации медицинских специалистов, 30 (52,6%) человек занимались умственным трудом, а 27 (47,4%) – физическим. Среди больных, приверженных к длительной терапии, большинство также были людьми умственного труда, однако их процент был выше – 71,7%. У больных, занимавшихся физическим трудом в течение жизни, достоверно чаще отмечалось снижение приверженности к продолжительной терапии ($\chi^2 = 4,14$; $p < 0,05$).

Процентное соотношение трудоспособных пациентов в двух группах было относительно сопоставимым. Так, в группе с низкой приверженностью доля трудоспособных больных составила 24,6%, по сравнению с 23,9 % - среди приверженных больных. Не трудоспособными в первой группе были 75,4% пациентов, а во второй – 76,1%.

В таблице 5.3. отображено наличие или отсутствие приверженности к длительному приему лекарственных препаратов у лиц с разными сосудистыми факторами риска.

Все пациенты с наличием сосудистых факторов риска хуже следовали врачебным рекомендациям (за исключением пациентов с пороками сердца, у которых процент в двух исследуемых группах был сопоставим).

Значительная разница между двумя группами выявлялась среди пациентов с ХСН: процент больных не приверженных к лечению был выше – 60,9%, по сравнению с 39,1% - у лиц, придерживающихся медицинских назначений. Пациенты, имеющие данную сосудистую патологию, достоверно хуже придерживались рекомендаций медицинских специалистов ($\chi^2 = 4,11$; $p < 0,05$).

Таблица 5.3. Оценка влияния сосудистых факторов риска на приверженность к длительной терапии

Фактор риска	Не привержены, n=57,%	Привержены n=46,%
АГ n=100,100%	56 (56%)	44 (44%)
Атеросклероз n=102,100%	57 (55,9%)	45 (44,1%)
Отягощенный сосудистый анамнез n=82,100%	46 (56,1%)	36 (43,9%)
Наличие ИМ n=16,100%	9 (56,3%)	7 (43,7%)
ФП n=21,100%	12 (57,1%)	9 (42,9%)
Пороки сердца n=2,100%	1 (50%)	1 (50%)
ХСН n=69,100%	42 (60,9%)	27 (39,1%)
Сахарный диабет n=24,100%	13 (54,2%)	11 (45,8%)
Гиперхолестеринемия n=32,100%	17 (53,1%)	15 (46,9%)
Ожирение n=46,100%	24 (52,2%)	22 (47,8%)
Курение n=33,100%	19 (57,6%)	14 (42,4%)
Злоупотребление алкоголем n=7,100%	4 (57,1%)	3 (42,9%)
Умеренное потребление алкоголя n=40,100%	26 (65%)	14 (35%)

Наиболее часто низкая приверженность выявлялась у пациентов, умеренно потребляющих спиртные напитки - 65%. В 35% случаев больные с данной вредной привычкой придерживались медицинских назначений. Обнаружена корреляционная связь между снижением приверженности к длительной терапии и умеренным потреблением алкоголя ($r=0,28$; $p < 0,01$).

Атрофия вещества головного мозга по данным нейровизуализации определялась у 28 (66,7%) обследованных больных с низкой приверженностью к лечению и только у 14 (33,3%) приверженных пациентов (Таблица 5.4). У больных, не соблюдающих врачебные назначения, достоверно чаще наблюдались атрофические изменения ($\chi^2 = 3,68$; $p < 0,05$).

Таблица 5.4. Приверженность к длительной терапии у постинсультных больных в зависимости от наличия у них атрофии головного мозга и лейкоареоза

Патологические изменения	Не привержены	Привержены
Атрофические изменения n=42,100%	28 66,7	14 33,3
Лейкоареоз n=49,100%	28 57,1	21 42,9

Несмотря на то, что в группе с наличием лейкоареоза преобладали не приверженные к лечению больные – 57,1%, а среди приверженных пациентов, наоборот, они составляли меньший процент (42,9 %), статистически достоверных данных получено не было ($p>0,05$).

У большинства не приверженных к лечению пациентов – 31 человека (54,4%) – наблюдалось стенозирующее атеросклеротическое поражение, а у 26 (45,6%) был выявлен нестенозирующий атеросклероз (Рисунок 5.1).

Обратная тенденция отмечалась в группе приверженных к длительной терапии больных: только у 14 (31,1%) человек регистрировался стенозирующий атеросклероз БЦА и у 31 (68,9%) больного выявлялись гемодинамически незначимые препятствия кровотоку.

Один пациент без атеросклеротического поражения магистральных сосудов головы по данным УЗДГ исследования полностью придерживался медицинских рекомендаций. В проведенном нами исследовании было установлено, что лица с выраженным стенозом магистральных артерий головы достоверно хуже следуют рекомендациям медицинских специалистов ($\chi^2 = 5,52$; $p < 0,05$).

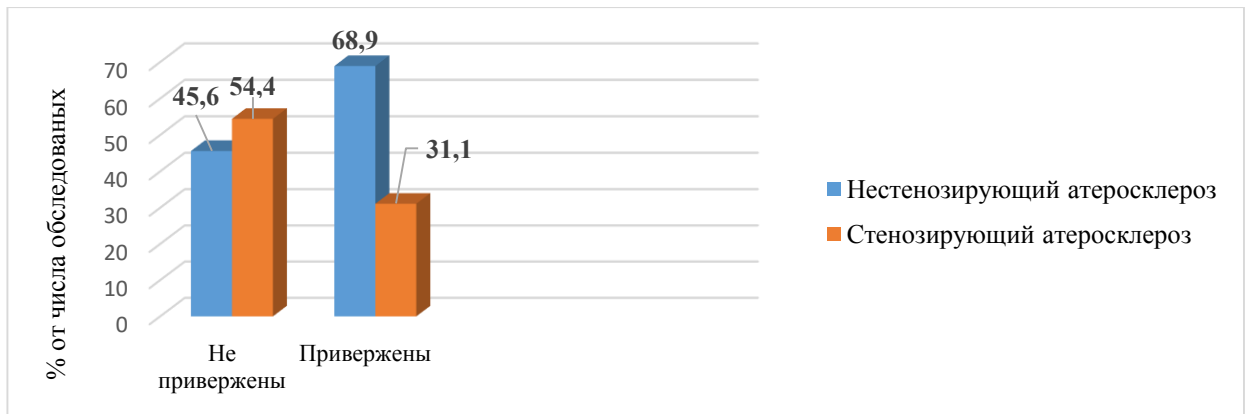


Рисунок 5.1. Взаимосвязь приверженности к длительной терапии с выраженностью атеросклероза по данным УЗДГ

Из 52 человек, которым было проведено ЭХО-КГ исследование, 27 больных не соблюдали медицинских рекомендаций и 25 пациентов были привержены к длительному лечению (Таблица 5.5). Гипертрофия миокарда ЛЖ чаще выявлялась у больных с низкой приверженностью к терапии, однако полученные данные не имели статистической достоверности. Нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ значительно реже регистрировалось у приверженных больных – только в 8% случаев. В 29,6% случаев пациенты, не придерживающиеся медицинских назначений, имели зоны гипокинезии и снижение фракции выброса ЛЖ по данным ЭХО-КГ исследования. Достоверно чаще у больных с низкой приверженностью к длительной терапии регистрировалось нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ ($\chi^2 = 3,91$; $p < 0,05$).

Таблица 5.5. Приверженность к длительной терапии и данные ЭХО-КГ

Патологические изменения	Не привержены, n=27,100%	Привержены n=25,100%
Гипертрофия миокарда ЛЖ	23 85,2	18 72
Нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ	8 29,6	2 8

При сравнении результатов, полученных по данным шкалы IQCODE, и приверженности к продолжительному лечению (оцененной ретроспективно) было

выявлено следующее (Таблица 5.6): большинство приверженных пациентов не имели предшествующих инсульту КН – 69,6%, у 30,4% определялись только легкие когнитивные расстройства. В группе больных, не придерживающихся медицинских предписаний, тенденция была обратной: доинсультный когнитивный дефицит отсутствовал у 28,1%, в 61,4% наблюдались легкие КН, в 7% - умеренные и у 3,5% человек выявлялась деменция.

Таблица 5.6. Приверженность к длительной терапии в зависимости от результатов, полученных по данным опросника IQCODE

Когнитивный статус больных до инсульта (данные IQCODE)	Не привержены, n=57,100%	Привержены n=46,100%
Отсутствие КН	16 28,1	32 69,6
Наличие КН легкой степени выраженности	35 61,4	14 30,4
Наличие умеренных КН	4 7	0
Наличие КН тяжелой степени выраженности	2 3,5	0

Связь между приверженностью к длительной терапии (до ОНМК) и предшествующим инсульту когнитивным дефектом была статистически значимой ($\chi^2 = 19,38$; $p < 0,001$). Чем более выраженные когнитивные расстройства имели пациенты еще до развития церебрального инсульта, тем хуже они соблюдали медицинские рекомендации ($r = -0,40$; $p < 0,001$).

Из 103 обследованных больных 60 человек имели смешанную природу когнитивных расстройств, а у 43 можно было установить определенный нейропсихологический профиль. В 100% случаев пациенты с нейродегенеративными когнитивными расстройствами были не привержены к лечению. В группе больных с сосудистыми когнитивными расстройствами также преобладали пациенты, не соблюдавшие врачебные рекомендации, однако их

процент был значительно меньше - 66,7%. В 33,3% случаев больные с «чисто» сосудистыми когнитивными расстройствами были привержены к продолжительной терапии (Таблица 5.7).

Таблица 5.7. Приверженность к длительной терапии в зависимости от нейропсихологического профиля

Нейропсихологический профиль	Не привержены	Привержены
Сосудистые КН n=36 (100%)	24 66,7	12 33,3
Нейродегенеративные КН n=7 (100%)	7 100	0

Пациенты с когнитивным дефицитом нейродегенеративной этиологии достоверно чаще имели низкую приверженность к длительному лечению ($\chi^2 = 3,91$; $p < 0,05$).

Таким образом, более половины пациентов не соблюдали медицинские рекомендации еще до развития инсульта. С увеличением возраста приверженность к длительному приему лекарственных препаратов у пациентов снижалась.

Женщины, больные с высшим образованием, состоящие в браке, совместно проживающие с родственником и опекуном лучше придерживались врачебных предписаний, однако отличия были статистически не значимы.

У больных, занимавшихся физическим трудом в течение жизни, достоверно чаще отмечалось снижение приверженности к продолжительной терапии ($\chi^2 = 4,14$; $p < 0,05$).

Все пациенты с наличием сосудистых факторов риска хуже следовали врачебным рекомендациям (за исключением больных с пороками сердца). Больные с наличием ХСН достоверно хуже соблюдали врачебные назначения. Была обнаружена корреляционная связь между снижением приверженности к длительной терапии и умеренным потреблением алкоголя.

В группе больных, не соблюдающих врачебные назначения, достоверно чаще наблюдались атрофические изменения, выраженный стеноз магистральных артерий головы, нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ.

Чем более выраженные когнитивные расстройства имели пациенты еще до развития церебрального инсульта, тем хуже они соблюдали медицинские рекомендации. Пациенты с когнитивным дефицитом нейродегенеративной этиологии достоверно чаще имели низкую приверженность к длительному лечению.

ГЛАВА 6. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Через полгода после перенесенного инсульта у 56 больных повторно была оценена степень приверженности к длительной терапии. В ходе исследования были получены следующие результаты: 12 (21,4%) пациентов полностью соблюдали рекомендации медицинских специалистов, 15 (26,8%) больных были недостаточно привержены к проводимой терапии и 29 (51,8%) человек совершенно не придерживались врачебных назначений.

Больные были разделены на две группы: приверженные к лечению, куда вошли пациенты, получившие 3 и 4 балла по опроснику Мориски-Грина и больные не приверженные к длительной терапии (от 0 до 2 баллов). 29 (51,8%) пациентов, то есть более половины больных не придерживались медицинских рекомендаций. В состав группы пациентов, приверженных к проводимой терапии, вошли 27 (48,2%) человек.

Приверженные к длительному лечению пациенты преобладали в группах 40-49 лет и 60-69 лет (66,7% и 60,9%). В остальных рассматриваемых возрастных группах большинство было представлено больными, не соблюдающими врачебных рекомендаций (Таблица 6.1). В возрастном диапазоне 50-59 лет число больных в первой и во второй группе было относительно сопоставимо. После 70 лет приверженность к продолжительной терапии ухудшалась, так 68,8% пациентов полностью не следовали рекомендациям медицинских специалистов. Группу больных 80-90 лет представляла одна пациентка, которая была не привержена к длительному лечению. Средний возраст больных, не соблюдающих медицинские рекомендации составил - $66,06 \pm 10,24$ лет. У приверженных пациентов он был несколько меньше - $63,18 \pm 10,33$ года. Достоверных данных о влиянии возраста на приверженность к продолжительной терапии получено не было.

Таблица 6.1. Анализ приверженности к длительной терапии в разных возрастных группах

Возрастные группы	Не привержены n=57	Привержены n=46	Всего n, %
40-49 лет	1 33,3	2 66,7	3 100
50-59 лет	7 53,8	6 46,2	13 100
60-69 лет	9 39,1	14 60,9	23 100
70-79 лет	11 68,8	5 31,2	16 100
80-90 лет	1 100	0	1 100

Таблица 6.2. отражает наличие или отсутствие приверженности к продолжительной терапии у пациентов с разными социально-демографическими характеристиками.

Таблица 6.2. Анализ влияния социально-демографических параметров на приверженность к длительной терапии в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Параметры		Не привержены n=29,%	Привержены n=27,%	p
Пол	Мужской	19 65,5	8 29,6	0,008*
	Женский	10 34,5	19 70,4	
Уровень образования	Среднее	12 41,4	12 44,4	0,81
	Высшее	17 58,6	15 55,6	
Семейное положение	Не замужем/не женат	7 24,1	4 14,8	0,38
	Замужем/женат	22 75,9	23 85,2	

Продолжение таблицы 6.2.

Совместное проживание с семьей или опекуном	Одинок	4 13,8	2 7,4	0,44
	В семье	25 86,2	25 92,6	
Профессия	Умственного труда	14 48,3	20 74,1	0,049*
	Физического труда	15 51,7	7 25,9	
Трудоспособность	Трудоспособен	6 20,7	5 18,5	0,83
	Не трудоспособен	23 79,3	22 81,5	

$p < 0,05^*$

Приверженность к длительной терапии достоверно зависела от двух социально-демографических факторов риска: пола и профессиональной занятости в течение жизни. Так, лица мужского пола, перенесшие ОНМК, достоверно хуже придерживались врачебных предписаний ($\chi^2 = 7,21$; $p < 0,01$), а больные умственного труда лучше соблюдали медицинские назначения ($\chi^2 = 3,90$; $p < 0,05$).

Пациенты не приверженные к лечению были относительно сопоставимы с группой приверженных больных по таким социально-демографическим параметрам, как уровень образования и трудоспособность. Среди пациентов, не соблюдающих медицинские рекомендации 41,4% обследованных имели среднее образование, а 58,6% - высшее. В группе приверженных пациентов также преобладали больные с высшим образованием – 55,6%. Большинство пациентов были не трудоспособны: 79,3% среди не приверженных больных и 81,5 % среди приверженных.

У пациентов, проживающих в семье и состоящих в браке приверженность к продолжительной терапии была выше. Среди больных, не соблюдающих врачебные предписания 75,9% имели супруга или супругу. Приверженные пациенты в 85,2% случаев состояли в браке. По сравнению с больными, которые не следовали медицинским рекомендациям, приверженные пациенты чаще

проживали совместно с родственниками или опекунами (86,2% и 92,6% соответственно). Однако достоверных различий получено не было.

Две представленные группы были относительно сопоставимы по таким сосудистым факторам риска, как: отягощенный сосудистый анамнез, атеросклероз и гиперхолестеринемия (Таблица 6.3.).

Таблица 6.3. Оценка влияния сосудистых факторов риска на приверженность к длительной терапии в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

Фактор риска	Не привержены, n=29	Привержены n=27	p
АГ n=54, 100%	29 (53,7%)	25 (46,3%)	0,13
Атеросклероз n=56, 100%	29 (51,8%)	27 (48,2%)	1,0
Отягощенный сосудистый анамнез n=45, 100%	23 (51,1%)	22 (48,9%)	0,83
Наличие ИМ n=8, 100%	6 (75%)	2 (25%)	0,15
ФП n=12, 100%	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,24
Пороки сердца n=1, 100%	0	1 (100%)	0,29
ХСН n=38, 100%	24 (63,2%)	14 (36,8%)	0,014*
Сахарный диабет n=12, 100%	7 (58,3%)	5 (41,7%)	0,60
Гиперхолестеринемия n=15, 100%	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,88
Ожирение n=27, 100%	13 (48,1%)	14 (51,9%)	0,60
Курение n=13, 100%	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0,039*
Злоупотребление алкоголем n=4, 100%	4 (100%)	0	0,046*
Умеренное потребление алкоголя n=18, 100%	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0,008*

p < 0,05*

Пациенты с наличием АГ, ИМ в анамнезе, ФП, сахарного диабета, гиперхолестеринемии несколько хуже следовали врачебным рекомендациям. Однако статистически достоверных данных получено не было.

В группах больных с наличием атеросклероза БЦА и отягощенным сосудистым анамнезом процентное соотношение было относительно сопоставимым.

Один пациент с пороком сердца был привержен к лекарственной терапии.

Пациенты с ожирением несколько лучше придерживались врачебных рекомендаций.

Пациенты с ХСН реже соблюдали рекомендации медицинских специалистов ($\chi^2 = 6,12$; $p < 0,05$).

Пациенты, имеющие такие вредные привычки, как курение, злоупотребление или умеренное потребление алкогольных напитков достоверно хуже придерживались медицинских рекомендаций ($p < 0,05$). Процент курящих больных был значительно выше в группе не приверженных пациентов – 76,9%, тогда как у приверженных больных он составил 23,1% ($\chi^2 = 4,28$; $p < 0,05$).

Только лица, не соблюдающих врачебные назначения, злоупотребляли спиртными напитками ($\chi^2 = 4,01$; $p < 0,05$). Пациенты, умеренно потребляющие алкоголь, также достоверно чаще имели низкую приверженность к длительной терапии ($\chi^2 = 7,17$; $p < 0,01$).

Все больные, соблюдающие медицинские рекомендации, имели легкую степень тяжести перенесенного инсульта. В группе не приверженных пациентов 27 (93,1%) больных на момент первичного осмотра в стационаре также имели легкий неврологический дефицит, а 2 (6,9%) – неврологические расстройства средней степени тяжести. Однако корреляционной связи получено не было.

Взаимосвязь приверженности к длительной терапии и повседневной двигательной активности по шкале Бартель представлена в таблице 6.4.

Таблица 6.4. Приверженность к длительной терапии и повседневная активность пациентов по шкале Бартель

Результаты по шкале Бартель	Не привержены n=29,100%	Привержены n=27,100%
Полная независимость	1 3,5	7 25,9
Легкая зависимость	13 44,8	9 33,3
Умеренная зависимость	15 51,7	11 40,7

Достоверных различий в исследуемых группах получено не было.

В группе пациентов, не придерживающихся медицинских назначений, большинство больных имели очаг ишемии в левой гемисфере – 20 (68,9%), а у 9 (31,1%) человек наблюдалась правосторонняя локализация инсульта (Рисунок 6.1). Статистически достоверных отличий между группами получено не было ($p>0.05$).

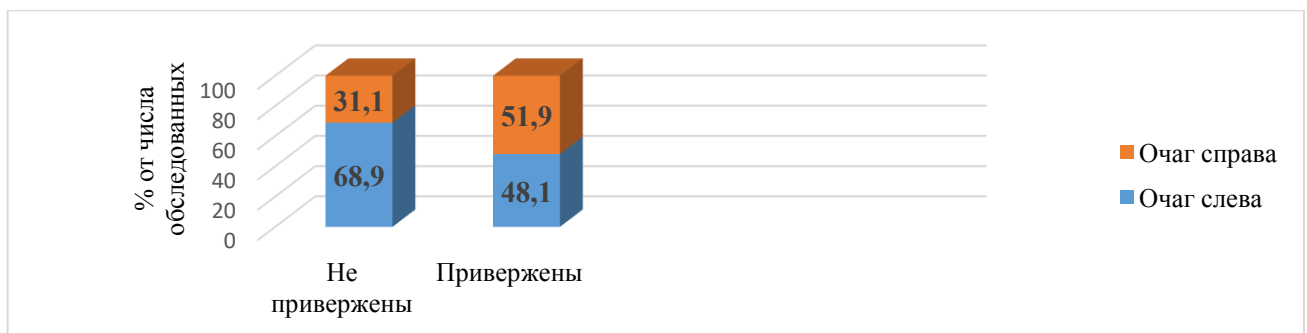


Рисунок 6.1. Взаимосвязь приверженности к длительной терапии в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с локализацией его очага по данным нейровизуализации

В отличие от доинсультной приверженности достоверной взаимосвязи между результатами, полученными по опроснику Мориски-Грина и наличием у пациента атрофических изменений вещества головного мозга найдено не было (Таблица 6.5). Достоверного влияния наличия лейкоареоза на приверженность терапии получено не было.

Таблица 6.5. Приверженность к длительной терапии у постинсультных больных и данные нейровизуализации

Патологические изменения	Не привержены, n=29,100%	Привержены n=27,100%
Атрофические изменения	12 41,4	11 40,7
Лейкоареоз	15 51,7	14 51,8

При сравнении результатов УЗДГ-исследования БЦА и данных, полученных по опроснику Мориски-Грина было выявлено следующее (Рисунок 6.2.): у больных не приверженных к лечению преобладало стенозирующее поражение магистральных артерий головы – 16 (55,2%), тогда как у приверженных пациентов оно составило меньший процент – 9 (33,3%). Среди больных, не следующих врачебным рекомендациям, доля нестенозирующего поражения БЦА была ниже, по сравнению с приверженными больными (44,8% и 66,7% соответственно). Однако статистически достоверных различий в двух сравниваемых группах получено не было.



Рисунок 6.2. Приверженность к длительной терапии в зависимости от выраженности атеросклероза БЦА

Из повторно осмотренных больных - 28 человек, которым проводилось ЭХО-КГ исследование, были равномерно распределены по двум группам (по 14 пациентов в каждой). Все не приверженные к длительному лечению больные имели гипертрофию миокарда ЛЖ (Таблица 6.6), а среди приверженных больных она

была выявлена у 71,4%. В группе пациентов, которые полностью соблюдали рекомендации медицинских специалистов, наличие гипертрофии миокарда ЛЖ не отмечалось у 4 (28,6%) больных. Достоверно чаще пациенты с гипертрофическими изменениями миокарда ЛЖ не придерживались врачебных назначений ($\chi^2 = 4,66$; $p < 0,05$).

Нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса левого желудочка регистрировалось у приверженных больных только в 14,3% случаев. Чаще вышеуказанные патологические изменения наблюдались в группе не приверженных пациентов (28,6%), однако разница не было статистически достоверной.

Таблица 6.6. Приверженность к длительной терапии в зависимости от данных ЭХО-КГ

Патологические изменения	Не привержены, n=14,100%	Привержены n=14,100%
Гипертрофия миокарда ЛЖ	14 100	10 71,4
Нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ	4 28,6	2 14,3

Во время второго визита у пациентов были повторно оценены когнитивные нарушения по шкалам MoCA и FAB. В таблицах 6.7. и 6.8. отображено влияние постинсультного когнитивного дефицита на приверженность к продолжительной терапии. Большинство пациентов с деменцией не соблюдали рекомендации врача должным образом – 91,7%. Преобладающими в группе больных с нормальным когнитивным функционированием были приверженные пациенты - 81,8%. Количество пациентов с УКР было относительно сопоставимым в двух группах. При сравнении полученных результатов была обнаружена корреляционная связь между степенью тяжести когнитивных расстройств по шкале MoCA и приверженностью к длительной терапии ($r=0,49$; $p < 0,001$).

Таблица 6.7. Приверженность к длительной терапии в зависимости от выраженности когнитивной дисфункции по шкале МоСА

Степень тяжести КН	Не привержены, n=29	Привержены, n=27
Норма n=11,100%	2 18,2	9 81,8
УКР n=33,100%	16 48,5	17 51,5
Деменция n=12,100%	11 91,7	1 8,3

По данным FAB пациенты без когнитивных расстройств имели наибольший процент приверженности к длительной терапии – 66,7%, 33,3% больных в этой группе не соблюдали врачебные назначения. 38,7% больных с умеренной лобной дисфункцией полностью соблюдали медицинские рекомендации, 61,3% - не были привержены к лечению.

Среди больных с выраженным сосудистым когнитивным дефектом большинство больных не соблюдали врачебные назначения – 75%.

Таблица 6.8. Приверженность к длительной терапии в зависимости от выраженности лобной дисфункции по шкале FAB

Степень выраженности дизрегуляторного дефекта	Не привержены, n=29	Привержены n=27
Норма n=21,100%	7 33,3	14 66,7
Умеренная лобная дисфункция n=31,100%	19 61,3	12 38,7
Выраженная лобная дисфункция n=4,100%	3 75	1 25

Приверженность к длительной терапии коррелировала со степенью выраженности когнитивного дефицита по шкале FAB ($r=0,39$; $p < 0,001$).

Все больные с нейродегенеративными когнитивными расстройствами были не привержены к лечению (Таблица 6.9). В группе больных с сосудистыми КН преобладали приверженные пациенты - 57,2%.

Пациенты с сосудистыми когнитивными расстройствами достоверно лучше следовали медицинским рекомендациям ($p=0,022$; $p<0.05$).

Таблица 6.9. Приверженность к длительной терапии в зависимости от нейропсихологического профиля

Нейропсихологический профиль	Не привержены	Привержены
Сосудистые КН n=21 (100%)	9 42,8	12 57,2
Нейродегенеративные КН n=5 (100%)	5 100	0

Результаты анкетирования

Вопрос 1. Принимаете ли вы постоянно лекарственные препараты?

На этот вопрос все больные ответили положительно.

Вопрос 2. Самостоятельно ли вы контролируете прием лекарственных средств?

Большинство больных самостоятельно принимали лекарственные препараты 46 (82,2%) человек, у остальных 10 (17,8%) пациентов контроль за приемом лекарственных средств осуществлялся супругом/супругой, детьми, другими близкими родственниками или опекуном.

На следующий вопрос отвечали только больные, которые самостоятельно не контролировали прием лекарственных средств. Их количество составило 10 человек.

Вопрос 3. Если вы самостоятельно не контролируете прием лекарственных препаратов, кто помогает вам в этом?

У 7 (70%) из 10 пациентов контроль за приемом лекарственных средств осуществлялся лицами трудоспособного возраста или работающими людьми, а у 3 (30%) – пенсионного возраста, не выполняющими трудовые обязанности.

Вопрос 4. Какое количество препаратов вы принимаете постоянно?

По количеству приема лекарственных средств, назначенных после выписки из стационара, все пациенты были разделены на 3 группы (Рисунок 6.3). В первую группу вошли больные, которые принимали от 1 до 3 препаратов, их число составило 10 (17,9 %) человек; вторую группу представляли (4-6 препаратов) – 34 больных (60,7%); 12 (21,4%) человек входили в третью группу (более 7 препаратов).

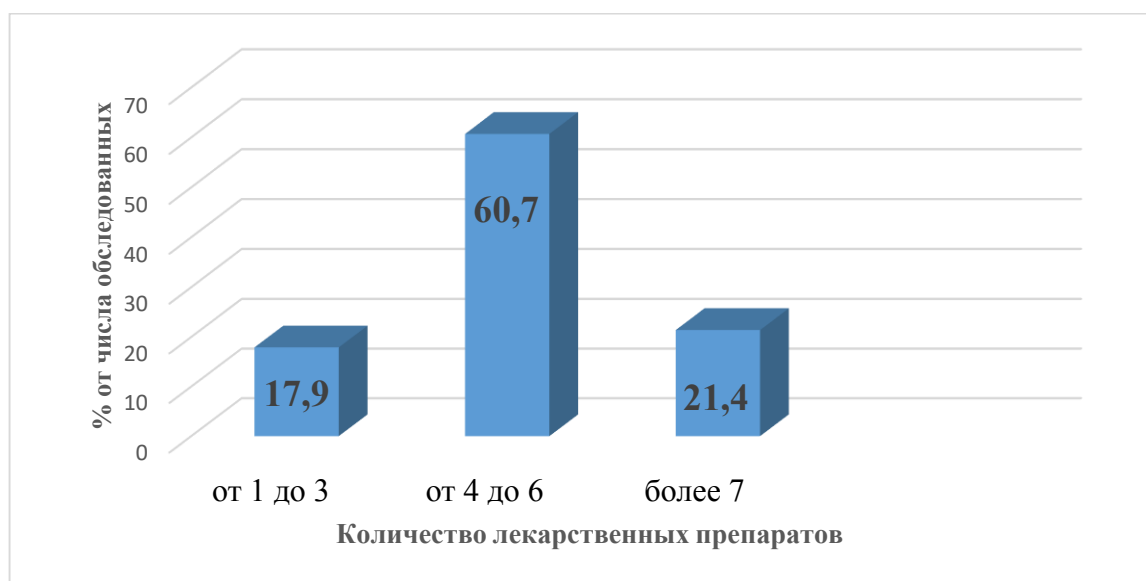


Рисунок 6.3. Распределение пациентов по количеству приема лекарственных средств

Вопрос 5. Сколько раз в день вы принимаете лекарственные средства?

Только 1 больной (1,8%) принимал назначенную лекарственную терапию 1 раз в сутки (Рисунок 6.4). Большинство пациентов принимали препараты 2 раза в сутки – 34 (60,7%) человека; 15 (26,8%) больных – 3 раза в сутки и 6 (10,7%) пациентов – более 3 раз в сутки (включая прием лекарственных средств на ночь).

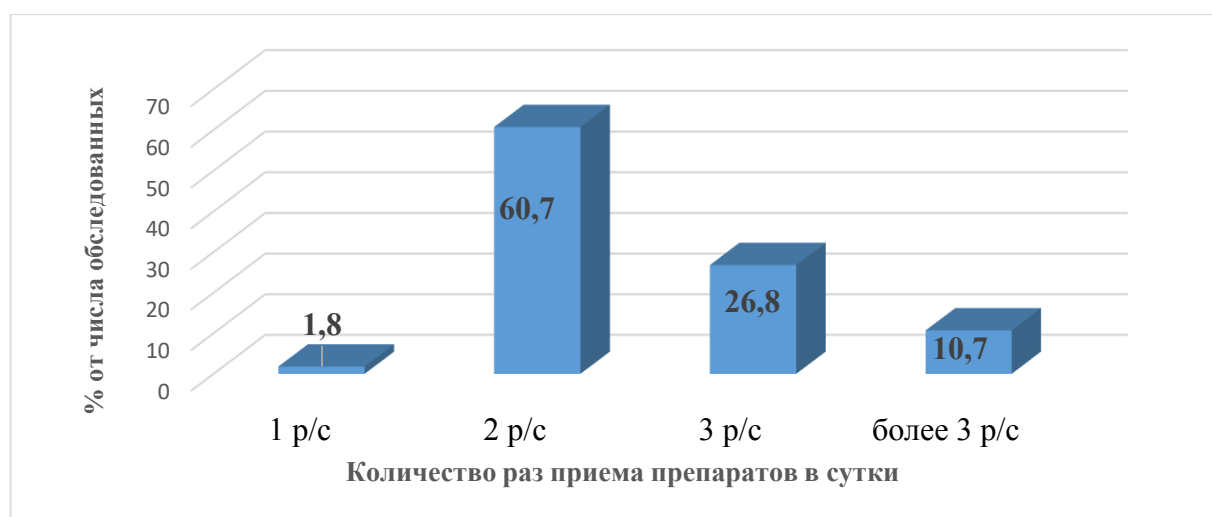


Рисунок 6.4. Количество раз приема лекарственной терапии в сутки

Вопрос 6. В какое время суток вы принимаете лекарственную терапию?

Утром все пациенты принимали лекарственную терапию, в обеденное время – 22 человека, в вечернее – 55 больных. Наименьшее число пациентов принимали препараты на ночь – 6 человек.

Вопрос 7. Пропускаете ли вы иногда прием лекарственных препаратов по каким-либо причинам?

Из 56 пациентов у 41 (73,3%) человека отмечались пропуски приема лекарственных средств. 3 (5,3%) пациента были не внимательны к часам приема медикаментозной терапии, но не забывали принимать препараты. 12 (21,4%) человек полностью соблюдали прием лекарственной терапии.

Вопрос 8. Назовите 3 основные возможные причины пропусков или самостоятельной отмены приема лекарственной терапии.

Всем пациентам был предложен список основных факторов риска низкой приверженности к длительной терапии по которому нужно было выбрать 3 основные причины пропуска приема лекарственных средств.

Основные факторы риска были разделены на 5 групп (Таблица 6.10).

Таблица 6.10. Основные факторы риска низкой приверженности к лечению

Факторы риска		Количество человек
Связанные с пациентом n=52 (100%)	Отсутствие достаточной осведомленности о тяжести заболевания	11 (21,2%)
	Отсутствие мотивации к лечению	6 (11,5%)
	Забывчивость	31 (59,6%)
	Предыдущий неудачный опыт лечения	4 (7,7%)
Социально-экономические факторы n=21 (100%)	Низкий уровень образования	4 (19,1%)
	Отсутствие материального благополучия	10 (47,6%)
	Семейные конфликты	5 (23,8%)
	Отсутствие социальной поддержки	2 (9,5%)
Связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения n=34 (100%)	Недостаточная степень развития медицинской системы в целом	4 (11,8%)
	Отсутствие преемственности между лечебными учреждениями	8 (23,5%)
	Недостаточное количество времени для осмотра	6 (17,6%)
	Отсутствие взаимопонимания между врачом и пациентом	9 (26,5%)
	Недостаточная образованность медицинского персонала	7 (20,6%)
Связанные с проводимой терапией n=39 (100%)	Сложный режим приема препаратов, их количество	8 (20,5%)
	Длительное или пожизненное лечение	16 (41%)
	Побочные эффекты препарата	15 (38,5%)

Продолжение таблицы 6.10.

Связанные с состоянием пациента на данный момент n=22 (100%)	Отсутствие выраженных клинических симптомов	4 (18,2%)
	Эмоциональное состояние пациента (н-р, депрессия)	8 (36,3%)
	Снижение познавательных функций (н-р, памяти, внимания)	10 (45,5%)

Число пациентов, указавших на одну или несколько из перечисленных причин в определенной группе факторов риска низкой приверженности к лечению: связанные с пациентом (52 человека), социально-экономические факторы (21 человек), связанные с медицинским персоналом и системой здравоохранения (34 человека), факторы, связанные с проводимой терапией (39 человек) и с состоянием пациента в данный момент (22 человека).

Наибольшее значение для пациентов имели такие факторы риска, как забывчивость, отсутствие материального благополучия, длительное или пожизненное лечение, побочные эффекты от препарата и снижение познавательных функций.

Вопрос 9. Считаете ли вы лекарственную терапию эффективной?

31 (55,3%) больной считал проводимую лекарственную терапию эффективной, 10 (17,9%) пациентов не наблюдали ожидаемого эффекта от проводимой терапии, 15 (26,8%) человек затруднялись ответить на поставленный вопрос.

Вопрос 10. Наблюдаетесь ли вы регулярно у медицинских специалистов?

40 (71,4%) человек из 56 обследованных больных регулярно наблюдались у медицинских специалистов, 16 (28,6%) пациентов не обращались за консультациями к врачам. Регулярность посещения медицинских специалистов коррелировала с данными опросника Мориски-Грина ($r=0,34$; $p < 0,01$). Пациенты, регулярно посещающие врача, лучше соблюдали медицинские рекомендации.

Таким образом, 51,8% не придерживались врачебных рекомендаций: пропускали прием лекарственных средств или вообще не принимали один или несколько из назначенных препаратов. Не приверженные к лечению больные были несколько старше, однако достоверной разницы получено не было.

Достоверно чаще снижение приверженности к лечению наблюдалось у больных мужского пола и физического труда. Больные, проживающие совместно с родственниками и опекунами, лучше следовали врачебным рекомендациям, однако разница не была достоверной.

Среди сосудистых факторов риска наибольшую значимость получила ХСН. Также достоверное влияние на снижение приверженности к лечению оказывало наличие у больного вредных привычек (курения, употребления алкоголя).

Достоверно чаще пациенты с гипертрофическими изменениями миокарда ЛЖ не придерживались врачебных назначений.

Степень тяжести когнитивных расстройств коррелировала с приверженностью к длительной терапии. Больные с деменцией достоверно хуже соблюдали медицинские рекомендации. Больные с наличием сосудистых когнитивных расстройств достоверно лучше следовали медицинским рекомендациям, по сравнению с пациентами с нейродегенеративной патологией.

По данным анкетирования всем больным был рекомендован постоянный прием лекарственной терапии. Большинство больных самостоятельно контролировали прием лекарственных средств. При отсутствии самостоятельного контроля надзор за приемом лекарственной терапии в основном осуществлялся с помощью трудоспособных или работающих лиц.

60,7% больных принимали от 4 до 6 препаратов, в основном 2 раза в сутки. Большинство пациентов пропускали прием лекарственных средств.

Только 55,3% больных считали проводимую лекарственную терапию эффективной, остальные затруднялись ответить на поставленный вопрос или не наблюдали положительного эффекта.

Наибольшее значение имела регулярность посещения медицинских специалистов. Так, чем чаще больные наблюдались у врача, тем лучше они

соблюдали медицинские рекомендации. Среди факторов, связанных с пациентом, наибольшее значение имела забывчивость (59,6%). Отсутствие материального благополучия (47,6%) стало основным предиктором низкой приверженности в группе социально-экономических факторов. Наибольшее значение среди факторов, связанных с врачом и медицинской системой в целом, получило отсутствие взаимопонимания между врачом и пациентом (26,5%). Длительное или пожизненное лечение (41%), а также побочные эффекты от препарата (38,5%) были одними из самых важных предикторов развития низкой приверженности в группе факторов риска, связанных с проводимой терапией. В группе, связанной с состоянием больных, снижение познавательных функций составило самую высокую долю (45,5%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В наше исследование было включено 103 пациента с полушарным ишемическим инсультом, проходившие обследование и лечение на базе двух стационаров г. Москвы. Средний возраст пациентов составил $64,18 \pm 10,24$ года. Было обследовано 57 (55,3%) мужчин и 46 (44,7 %) женщин. По возрастным группам большинство мужчин было в возрасте 60-69 лет, для женщин основная возрастная группа была такой же.

По данным многих авторов частота встречаемости инсультов у мужчин выше, чем у женщин. Однако с возрастом эти различия стираются, как указывает Парфенов В.А. (2007), из-за более высокой продолжительности жизни лиц женского пола [88]. В нашем исследовании также был получен результат, согласно которому после 80 лет число женщин, перенесших ишемический инсульт, незначительно преобладало.

Среднее образование имели 49 человек (47,6%), высшее – 54 человека (52,4%). Большинство пациентов состояли в браке - 74,8%. Среди одиноких пациентов большинство составили женщины - 69,2 %. Достоверно больше было мужчин среди состоящих в браке ($\chi^2 = 10,27$, $p < 0,001$). Большинство больных 87,4% проживало в семье. Среди всех отдельно проживающих больных большинство составили женщины 76,9%.

61,2% занимались умственным трудом в течение жизни, остальные 40 (38,8%) человек – физическим. Среди всех больных, мужчины чаще занимались физическим трудом (67,5%). Большинство пациентов были людьми пенсионного возраста (75,7%).

Наибольшую значимость у обследованной нами группы больных имели такие сосудистые факторы риска, как АГ, атеросклероз БЦА головного мозга и отягощенная сосудистая наследственность. Атеросклероз магистральных артерий головного мозга был выявлен в 99% случаев. Его значимость, как одного из

важнейших факторов риска развития инсульта подчеркивали Федин А.И. (2004), Суслина З.А. (2009), Norris JW. (1991) [104; 109; 244].

Второе место среди сосудистых факторов риска в нашем исследовании заняла АГ, которая была выявлена у 97,1% пациентов. Полученный результат согласуется с данными отечественных исследователей Коваленко А.В. и соавт. (2008) и Козьяйкина В.В. и соавт. (2015) [55; 57].

Отягощенная сосудистая наследственность отмечалась у 79,6%. У больных с отягощенной наследственностью наблюдалось более раннее начало заболевания. На взаимосвязь данного фактора риска с развитием цереброваскулярной патологии указывал Кадыков А.С. (2006) [48].

Распределение по остальным сосудистым факторам риска развития инсульта в нашей работе выглядело следующим образом: ХСН (67%), ожирение (44,7%), умеренное потребление алкоголя (38,8%), курение (32%), гиперхолестеринемия (31,1%), сахарный диабет (23,3%), ФП (20,4%), ИМ в анамнезе (15,5 %), злоупотребление алкоголем (6,8%), пороки сердца (1,9%). По мнению ряда исследователей, таких как Парфенов В.А. (2007), Филатов А.Г. (2012), Кадыков А.С. (2013), Быкова О.Н. (2013), Стаховская Л.В. (2014), Исакова Е.В. (2014), Wolf P.A. (1991), Jacobs D. R. (1999), Bhat V.M. (2008), эти факторы риска имеют особое значение для возникновения инсульта [11; 19; 45; 47; 88; 110; 143; 205; 307].

В ходе исследования была выявлена корреляционная связь между возрастом пациента и наличием у больных ИМ ($r=0,27$, $p=0,005$), ФП ($r=0,36$, $p<0,001$).

Была обнаружена статистически значимая достоверная связь между курением и полом ($\chi^2=17,10$; $p<0,001$). Мужчины курили значительно чаще (84,8%), чем женщины (15,2%). Из всех обследованных пациентов 7 (6,8%) больных злоупотребляли спиртными напитками, среди них были только мужчины. Была обнаружена статистически достоверная связь между мужским полом и злоупотреблением алкоголем ($\chi^2=6,06$; $p<0,05$). Также мужчины достоверно чаще умеренно потребляли спиртные напитки ($\chi^2=31,78$; $p<0,001$).

У большинства пациентов был выявлен легкий неврологический дефицит инсульта по шкале NIHSS - 85,4% пациентов. 14,6% имели среднюю степень

тяжести инсульта. Данное распределение по тяжести перенесенного инсульта в нашей работе было обусловлено необходимостью выполнять письменные задания шкал, что исключало из исследования больных с тяжелым неврологическим дефицитом (особенно выраженными нарушениями в двигательной сфере).

Наибольшее количество независимых в быту пациентов отмечалось в самой молодой возрастной группе – 60%, а в группе от 80 до 90 лет абсолютно все пациенты нуждались в посторонней помощи. Было показано, что наибольшее количество пациентов, включенных в исследование и имевших более низкий балл по шкале оценки уровня жизнедеятельной активности, были мужчинами ($r=0,27$; $p < 0,01$).

Из 52 больных, которым было выполнено ЭХО-КГ исследование, большинство имели гипертрофические изменения миокарда левого желудочка (78,8%). У 11 (21,2%) больных не наблюдалось гипертрофических изменений миокарда ЛЖ. Средний возраст данной группы был достоверно ниже $58,4 \pm 8,93$ лет ($p < 0,05$). Наличие гипертрофии миокарда ЛЖ достоверно чаще выявлялось у больных с ХСН ($\chi^2 = 12,92$; $p < 0,001$).

По данным Конради А.О. и соавт. (2004) риск развития инсульта при наличии гипертрофии миокарда ЛЖ увеличивается в 6-12 раз [58]. Вероятно, такое взаимоотношение может быть обусловлено сопутствующими изменениями сосудов головного мозга, так как между гипертрофией миокарда ЛЖ и поражением крупных сосудов при АГ существует неразрывная связь.

По результатам проведенного ЭХО-КГ исследования у 19,2% пациентов наблюдалось снижение локальной сократительной способности миокарда. У всех этих больных отмечалось уменьшение фракции выброса ЛЖ. Снижение сердечного выброса и нарушение сократительной способности функции сердца вызывают ухудшение церебрального кровотока, и могут быть одной из причин развития острой церебральной недостаточности кровообращения. В нашем исследовании наличие зон гипокинезии со снижением фракции выброса ЛЖ чаще

выявлялось у пациентов с такими сосудистыми факторами риска, как ИМ в анамнезе ($\chi^2 = 35,18$; $p < 0,001$), ФП ($\chi^2 = 35,18$; $p < 0,001$) и ХСН ($\chi^2 = 3,71$; $p < 0,05$).

По данным УЗДГ БЦА у 55,9% определялись гемодинамически незначимые препятствия кровотоку. Стенозирующий атеросклероз БЦА выявлялся у 44,1%. Частота встречаемости стенозов БЦА в нашей работе была довольно высока, что вероятно связано с особенностью российской популяции (большая распространенность факторов риска и меньшая приверженность пациентов здоровому образу жизни).

Отмечалась тенденция к увеличению числа пациентов с выраженными стенозами БЦА после 60 лет, а к 70 годам количество больных со стенозирующим поражением сосудов головного мозга стало преобладающим. Возраст и мужской пол многие авторы называют предикторами развития стенозов сонных артерий. В нашем исследовании это получило подтверждение. Стенозирующий атеросклероз достоверно чаще выявлялся у лиц мужского пола ($\chi^2 = 8,04$; $p < 0,01$), пациентов с ХСН ($\chi^2 = 4,20$; $p < 0,05$) и коррелировал с возрастом больных ($r = 0,33$; $p = 0,001$). Была выявлена корреляция гемодинамически значимого стеноза БЦА со шкалами Бартель ($r = -0,23$; $p < 0,05$) и NIHSS ($r = 0,25$; $p < 0,01$).

У 52 (50,5%) человек имелось ОНМК по ишемическому типу слева, а у 51 (49,5%) – справа.

По критериям TOAST в исследовании были выделены следующие патогенетические подтипы ишемического инсульта: атеротромботический – у 36 (34,9%) человек, кардиоэмболический – у 17 (16,5%), лакунарный – у 2 (1,9%) и неуточненной этиологии – у 48 (46,7%) пациентов.

Наличие атрофических изменений головного мозга было выявлено у 42 (40,8%) человек. Больные с атрофией были достоверно старше пациентов без атрофических изменений ($p < 0,05$). Атрофические изменения вещества головного мозга коррелировали со шкалой Бартель ($r = 0,21$; $p < 0,05$) и повышением диастолического АД ($r = 0,21$; $p < 0,05$).

С возрастом происходит ухудшение кровоснабжения головного мозга вследствие увеличения числа стенозов БЦА, уменьшается количество нейронов,

синапсов, глиальных клеток и замедляются метаболические процессы в головном мозге. Эти изменения приводят к развитию атрофии. В нашем исследовании большинство больных имели атеросклеротическое поражение БЦА и АГ, а также многие сопутствующие сосудистые факторы риска, которые способны ухудшать перфузию головного мозга. Поэтому процент пациентов с атрофическими изменениями вещества головного мозга был довольно высок.

Наличие лейкоареоза было выявлено у 49 (47,5%) пациентов, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне. Средний возраст этих больных составил $66,89 \pm 9,97$ лет. Пациенты с отсутствием лейкоареоза по данным нейровизуализации были достоверно младше ($p < 0,05$), их средний возраст составил $61,73 \pm 10,01$ года. Предпосылками к развитию лейкоареоза также являются факторы риска актуальные для атрофии вещества головного мозга. Такие как, нарушение электролитного баланса, уменьшение функциональной активности нейронов и их гибель.

Одной из основных задач нашего исследования была оценка наличия когнитивного дефицита после инсульта. По результатам нашей работы был выявлен достаточно высокий процент ПИКН - 86,4%. По данным шкалы МоСА 13,6% больных не имели когнитивных расстройств, у 68,9% определялось УКР, деменция выявлялась у 17,5%.

В отечественных исследованиях высокий процент встречаемости когнитивных нарушений после инсульта был получен в работах Чердак М.А. и Яхно Н.Н. (2012), Кулеша А.А. и Шестакова В.В. (2016) [64; 117]. Определенный в нашем исследовании результат, вероятно, связан с наличием у обследованной группы пациентов большого числа сосудистых факторов риска развития ОНМК и высокой долей встречаемости предшествующего инсульту когнитивного снижения.

Многие литературные источники называют увеличение возраста больного предиктором ухудшения когнитивных функций. Это нашло подтверждение и в

нашем исследовании. Так, степень тяжести постинсультного когнитивного нарушения коррелировала с возрастом больного ($r=-0,19$; $p < 0,05$). В нашей работе было продемонстрировано, что пациенты старше 70 лет чаще страдали от деменции. Вероятно, такой результат обусловлен тем, что компенсаторные возможности у лиц молодого возраста, перенесших ОНМК, значительно выше, по сравнению с пожилыми больными.

По результатам исследования не было выявлено достоверного влияния на развитие когнитивных расстройств таких социально-демографических параметров, как пол, уровень образования, семейное положение, профессия. Несмотря на то, что количество больных с деменцией в группе нетрудоспособного возраста по сравнению с группой трудоспособных больных было выше и составило 20,5% и 8% соответственно, статистически достоверных данных получено не было. Наиболее часто деменция наблюдалась у пациентов с наличием инвалидности, однако разница в нашем исследовании не была достоверна.

В связи с тем, что почти у всех больных в нашем исследовании отмечалось атеросклеротическое поражение БЦА и наличие АГ корреляции этих основных сосудистых факторов риска с КН не отмечалось. Стоит отметить, что все больные с ПИКН имели атеросклероз сосудов головного мозга. У всех пациентов с деменцией было зарегистрировано повышение уровня АД выше нормы в течение длительного времени. Это согласуется с данными Шпрах В.В. и Суворовой И.А. (2009) [123].

Наличие кардиальной патологии в нашем исследовании играло значительную роль в развитии когнитивного дефицита после инсульта. В исследовании была получена корреляционная зависимость наличия ФП и риска развития деменции ($r=0,29$; $p < 0,01$). Деменция достоверно чаще возникала у пациентов с ФП ($\chi^2 = 3,33$; $p < 0,05$). В основе воздействия ФП на когнитивные функции может лежать гипоперфузия головного мозга, развивающаяся вследствие снижения сердечного выброса. На взаимосвязь данного фактора риска с КН указывали такие авторы, как Ott A. (1997), O'Connell J. E. (1998), Bunch T.J. (2010) [151; 245; 250].

Выраженность когнитивного дефицита коррелировала с наличием у пациента ХСН ($r=0,24$; $p < 0,05$). Все больные с тяжелыми когнитивными нарушениями имели ХСН (100%). Достоверно выявлено, что тяжелая форма когнитивного снижения возникает наиболее часто у больных с ХСН ($\chi^2 = 16,09$; $p < 0,01$). Полученные в исследовании результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов: Шварц Ю.Г. (2013), Carlo A. (2000), Pullicino P.M. (2001) [120; 155; 265].

Частота встречаемости ИМ у пациентов с тяжелыми КН была выше, однако статистически достоверных данных получено не было. Роль наличия ИМ в анамнезе подчеркивали такие авторы, как Пышкина Л.И. (1995), Левин О.С. (2009) [69; 93].

В нашем исследовании достоверной взаимосвязи между ПИКН и другими изучаемыми сосудистыми факторами риска получено не было.

Как уже упоминалось ранее в литературном обзоре, данные о факторах риска развития ПИКН весьма противоречивы. Однако результаты многих исследований совпадают с полученными в нашей работе данными относительно достоверного влияния пожилого возраста, ФП и ХСН на развитие постинсультного когнитивного дефицита.

Достоверной взаимосвязи тяжести инсульта по шкале NIHSS и степени выраженности когнитивных расстройств не отмечалось. У больных с деменцией несколько чаще выявлялась легкая степень тяжести инсульта по сравнению с пациентами с УКР (88,9% и 81,7%). Вероятно, данный диссонанс между тяжестью неврологического дефицита и уровнем когнитивного снижения можно объяснить наличием у многих больных предшествующего инсульту когнитивного снижения.

В нашем исследовании была получена корреляционная связь между уровнем повседневной активности и данными по шкале MoCA ($r=0,28$; $p < 0,01$).

Атрофические изменения по данным нейровизуализации чаще выявлялись у больных с деменцией. Наличие атрофии вещества головного мозга коррелировало с выраженностью ПИКН ($r = 0,21$; $p < 0,05$). В ряде исследований таких авторов, как Климов Л.В. (2006), Firbank M. (2007), Sachdev P.S. (2007) также было показано,

что наличие церебральной атрофии по данным нейровизуализации является важным предиктором развития постинсультной деменции [52; 176; 278]

Наличие лейкоареоза по данным нейровизуализации приводило к более выраженным когнитивным расстройствам ($r = 0,28$; $p < 0,05$). Диффузное поражение белого вещества головного мозга, как отмечают многие отечественные и зарубежные авторы: Дамулин (2006), Левин О.С. (2006), Яхно Н.Н. (2010), Jokinen Н. (2009), оказывает существенное влияние на развитие когнитивной дисфункции [29; 68; 127; 207].

Была получена корреляционная связь между выраженностью стенотического поражения БЦА и степенью ухудшения когнитивных функций после инсульта ($r = 0,19$; $p < 0,05$). Существует два возможных основных патоморфологических механизма возникновения КН у пациентов с поражением сонных артерий – церебральная эмболия и выраженная гипоперфузия с наличием или отсутствием лакунарных инфарктов. Bakker F. и соавт. (2003) отмечают, что около половины пациентов с окклюзией сонной артерии и ипсилатеральной ТИА имеют когнитивное снижение [138].

Деменция достоверно чаще наблюдалась у больных с гипертрофическими изменениями миокарда ЛЖ по данным ЭХО-КГ ($p < 0,05$), а также прослеживалась корреляционная связь между увеличением мышечной массы ЛЖ и ухудшением когнитивных функций ($r = 0,40$; $p = 0,003$). При наличии гипертрофии миокарда ЛЖ на ЭХО-КГ исследовании у пациентов повышался риск развития когнитивных нарушений ($OR = 1,41$; $95\% CI = 0,89 - 2,24$; $\chi^2 = 4,71$; $p < 0,05$). Среди пациентов с наличием зон гипокинезии и снижением фракции выброса ЛЖ достоверно чаще выявлялись тяжелые когнитивные расстройства ($p < 0,05$). Наличие нарушения локальной сократимости ЛЖ и уменьшения сердечного выброса коррелировало с выраженностью постинсультного когнитивного дефицита ($r = 0,47$; $p < 0,001$).

В нашем исследовании проводилась оценка предшествующего инсульту когнитивного снижения по данным опросника IQCODE. Было выявлено, что 53,4% больных имели когнитивный дефицит еще до развития ОНМК, в основном легкой степени. Полученные в нашей работе данные согласуются с результатами

шведского исследования, проведенного в 2011 году. Так Gutiérrez Pérez С. и соавт. (2011) выявили, что 52% из обследованных больных имели КН, предшествующие развитию инсульта [189]. Косвенным подтверждением значимости доинсультного когнитивного дефицита явилась прослеженная взаимосвязь с наличием инвалидности ($r=0,25$; $p=0,010$) и утратой трудоспособности больного ($r=0,25$; $p=0,008$). Ранее существовавшая кардиальная патология увеличивала риск развития когнитивного дефицита. Это касалось ФП ($\chi^2=11,07$ $p=0,0008$, $OR=1,90$ ($95\%CI=1,41-2,55$)), ХСН ($\chi^2=11,73$ $p=0,0006$, $OR=2,22$ ($95\%CI=1,28-3,84$)) и в меньшей степени перенесенного ИМ ($\chi^2=3,55$, $p=0,059$, $OR=1,52$ ($95\%CI=1,07-2,16$)).

Одной из задач работы была оценка структуры когнитивного дефицита. Наличие преимущественного поражения лобных долей оценивалась с помощью FAB. По данным МоСА когнитивные нарушения отмечались у 86,4% пациентов, тогда как по FAB только у 57,3%. Полученные в ходе исследования результаты связаны с тем, что FAB предназначена только для регистрации сосудистых КН и не определяет наличие нейродегенеративных расстройств, которые могут наблюдаться у пациентов с инсультом и преобладать в когнитивном статусе больного. Была получена корреляционная связь лобной дисфункции с возрастом ($r=0,-32$, $p<0,05$), наличием ФП ($r=0,25$, $p<0,05$) и ХСН ($r=0,20$, $p<0,05$).

Всем больным проводились тесты рисования и копирования часов, тесты на фонетическую и семантическую речевую активность. Достоверно чаще больные старше 80 лет хуже выполняли тесты рисования и копирования часов, а также тест на фонетическую речевую активность ($p<0,05$).

Стоит отметить, что у пациентов после ишемического инсульта в каротидном бассейне преобладающим является нарушение самостоятельного рисования часов при сравнении с копированием часов, а также снижение фонетической речевой активности, по сравнению с семантической.

Получена корреляция между результатами теста рисования часов и возрастом больного ($r=-0,21$; $p<0,05$). Достоверно хуже выполняли тесты

копирования и рисования часов пациенты с наличием ХСН, более высокими баллами по шкале NIHSS и более низкими - по шкале Бартель ($p < 0,05$).

Во всех тестах у пациентов с высшим образованием отмечались более высокие результаты. Вероятно, полученный результат можно объяснить тем, что пациенты с высшим образованием обладали более высоким «когнитивным резервом». У пациентов умственного труда показатели во всех нейропсихологических тестах были выше, по сравнению с группой больных, которые в течение жизни занимались физическим трудом. Полученные результаты можно объяснить тем, что при выполнении своих трудовых обязанностей больные умственного труда часто общаются с людьми, обращаются к специализированной литературе, занимаются документооборотом или выполнением сложных вычислительных действий, что повышает их когнитивные способности.

Пациенты умственного труда называли больше фонетически опосредованных ассоциаций ($p < 0,05$).

Выполнение теста на семантическую речевую активность достоверно зависело от возраста больного и наличия ФП ($p < 0,05$).

После анализа структуры ПИКН только у 40,4% больных были выявлены сосудистые когнитивные нарушения, у 7,9% отмечалась преимущественно нейродегенеративная патология. Более половины пациентов (51,7%) имели смешанный когнитивный дефицит. Вероятно, такой высокий процент смешанной этиологии обусловлен наличием большого числа пациентов с доинсультным когнитивным снижением, не всегда сосудистой природы.

Далее в нашем исследовании проводилось сравнение 2-х групп больных: с сосудистыми и нейродегенеративными ПИКН. Наиболее выраженный сосудистый когнитивный дефект отмечался в возрастной группе 60-69 лет (41,7%), а нейродегенеративный – в группе 50-59 лет (42,8%). Достоверных отличий по полу, уровню образования, семейному положению и профессии не наблюдалось. Также структура когнитивного дефицита не зависела от трудоспособности больного.

У больных с сосудистым когнитивным дефицитом чаще отмечалось наличие таких сосудистых факторов риска, как отягощенная сосудистая наследственность, наличие ИМ в анамнезе, ФП, ХСН, курение, злоупотребление алкоголем.

Среди пациентов с нейродегенеративной природой ПИКН чаще выявлялись сахарный диабет и ожирение.

По данным нейровизуализации атрофия вещества головного мозга чаще выявлялась у больных с нейродегенеративными КН. И, напротив, частота встречаемости лейкоареоза среди больных с сосудистыми когнитивными расстройствами была выше. Однако достоверной взаимосвязи между структурой когнитивного дефицита и атрофическими изменениями, а также наличием лейкоареоза получено не было.

Из 103 больных были повторно осмотрены 56 пациентов, у которых при первичном осмотре в 94,6% случаев выявлялись ПИКН. Из них у 43 (76,7%) были диагностированы умеренные когнитивные расстройства и у 10 (17,9%) была отмечена деменция. Повторный осмотр в раннем восстановительном периоде выявил следующее: у 11 (19,7%) отсутствовали ПИКН, умеренные когнитивные нарушения определялись у 33 (58,9%), а выраженные – у 12 (21,4%).

В нашем исследовании через 6 месяцев после инсульта у большинства пациентов было отмечено улучшение или отсутствие динамики в когнитивном статусе - 76,8%. Вероятно, это было связано с тем, что все больные, включенные в исследование, не имели афатических нарушений, выраженных двигательных расстройств и депрессии при первичном осмотре. Также такая тенденция может быть обусловлена стабилизацией общего состояния больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и полным или почти полным регрессом другой неврологической симптоматики, высокой приверженностью к назначенной лекарственной терапии. У 8 пациентов, имевших в остром периоде инсульта УКР, а затем продемонстрировавших нормальное когнитивное функционирование, не отмечалось доинсультного когнитивного дефицита и выраженной кардиальной патологии. Вероятно, хороший прогноз у этих больных

был также обусловлен тем, что все они исходно имели относительно высокие результаты (24-25 баллов), близкие к норме, по шкале MoCA.

Тем не менее, у части пациентов наблюдалось снижение в когнитивной сфере, в основном, это были больные со смешанной природой когнитивных расстройств и нейродегенеративной патологией. Основываясь на полученных данных можно сделать вывод о том, что прогрессирование когнитивного снижения может зависеть от нейропсихологического профиля больного и подчеркивает необходимость его оценки.

Несмотря на то, что у большинства пациентов наблюдалась положительная динамика или отсутствие изменений в когнитивном статусе, в нашем исследовании было зарегистрировано увеличение числа больных с тяжелыми когнитивными нарушениями (с 17,9% до 21,4%). Поэтому эти пациенты требуют пристального внимания медицинских специалистов. Еще одна группа, на которую стоит обратить внимание – это больные с отсутствием динамики ПИКН, так как большинство из них имели легкий доинсультный когнитивный дефицит, вероятность ухудшения когнитивных функций через год и более у них очень высока.

На прогрессирование ПИКН после инсульта достоверно влияло отсутствие трудовой занятости больного ($\chi^2 = 4,13$; $p < 0,05$ соответственно). С увеличением возраста количество пациентов с ухудшением когнитивных функций возрастало. Сосудистыми факторами риска, которые влияли на прогрессирование когнитивного снижения после инсульта, были наличие ФП и ХСН. При наличии ФП ($\chi^2 = 10,56$; $p < 0,01$) и ХСН ($\chi^2 = 4,64$; $p < 0,05$) у пациентов достоверно чаще отмечалось ухудшение состояния когнитивной сферы. Вероятно, наличие у этих пациентов длительной гипоперфузии мозга, обусловленной кардиальной патологией, было этому причиной. Достоверной взаимосвязи с уровнем повседневной активности по шкале Бартель получено не было. Однако, следует отметить, что более половины пациентов с ухудшением состояния когнитивных функций были умеренно зависимыми от окружающих.

У пациентов с наличием атрофии наиболее часто наблюдалось ухудшение когнитивных функций после перенесенного инсульта ($\chi^2 = 4,14$; $p < 0,05$). В группе

с отрицательной динамикой преобладали пациенты с наличием лейкоареоза – 61,5%. В отличие от атрофических изменений, присутствие лейкоареоза по данным нейровизуализации, статистически достоверного влияния на прогрессирование когнитивного дефицита не оказывало ($p > 0,05$). С данными других инструментальных исследованиями достоверной взаимосвязи получено не было.

Одной из основных задач нашей работы была оценка приверженности больных к терапии и ее взаимосвязи с когнитивными нарушениями. На стационарном этапе при первичном осмотре пациента приверженность к лечению оценивалась ретроспективно (до развития инсульта). По результатам опросника Мориски-Грина только 16 (15,6%) человек полностью соблюдали рекомендации врача (4 балла), 30 (29,1%) больных были недостаточно привержены (3 балла) и 57 пациентов (55,3%) получили наименьшее количество баллов (от 0 до 2 баллов) – они были не привержены к длительному лечению. В ходе исследования больные были разделены на 2 группы: приверженных пациентов (3 и 4 балла) – 44,7% больных и не приверженных (от 0 до 2 баллов) - 55,3%.

С увеличением возраста приверженность к длительному приему лекарственных препаратов у пациентов снижалась. Однако данных о корреляционной взаимосвязи возраста и приверженности к длительному лечению получено не было.

Из социально-демографических параметров, на которые стоит обратить особое внимание при оценке приверженности к лечению, можно выделить пол и семейное положение. Так мужчины и больные, не состоящие в браке, хуже придерживались медицинских назначений, однако разница не имела статистической достоверности. Достоверное влияние на приверженность к длительной терапии оказала профессиональная занятость больного в течение жизни: пациенты умственного труда лучше соблюдали врачебные рекомендации ($\chi^2 = 4,14$; $p < 0,05$). Вероятно, полученный результат обусловлен наличием у данной группы больных постоянной интеллектуальной деятельности, социальной активности и формированием более высокого когнитивного резерва.

Среди сосудистых факторов риска наибольшую значимость получило наличие ХСН. Пациенты, имеющие данную сосудистую патологию, достоверно хуже придерживались рекомендаций медицинских специалистов ($\chi^2 = 4,11$; $p < 0,05$). Это согласуется с данными, полученными Дробижевым М.Ю. (2007) [32]. Влияние других сосудистых патологий на приверженность к длительной терапии не имело достоверного статистического подтверждения. Возможно, полученный результат можно объяснить следующим образом: на приверженность к лечению оказывает воздействие не один конкретный сосудистый фактор риска, но их совокупность.

Все пациенты с вредными привычками хуже соблюдали медицинские рекомендации. Обнаружена корреляционная связь между снижением приверженности к длительной терапии и умеренным потреблением алкоголя ($r=0,28$; $p < 0,01$).

В группе больных, не соблюдающих врачебные назначения, достоверно чаще наблюдались атрофические изменения ($\chi^2 = 3,68$; $p < 0,05$), выраженные стенозы магистральных артерий головного мозга ($\chi^2 = 5,52$; $p < 0,05$), нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ ($p < 0,05$).

Не менее важной предпосылкой к формированию низкой приверженности к лечению является наличие сосудистых заболеваний в сочетании с когнитивным снижением. В нашем исследовании было выявлено, что доинсультный когнитивный дефицит разной степени выраженности имели 53,4% больных. При этом большинство пациентов (71,9%) с доинсультным когнитивным дефицитом не придерживались врачебных рекомендаций, а приверженность к длительной терапии коррелировала со степенью тяжести доинсультного когнитивного снижения. Связь между приверженностью к длительной терапии (до ОНМК) и предшествующим инсульту когнитивным дефектом была статистически значимой ($\chi^2 = 19,38$; $p < 0,001$). Чем более выраженные когнитивные расстройства имели пациенты еще до развития церебрального инсульта, тем хуже они соблюдали медицинские рекомендации ($r=-0,40$; $p < 0,001$).

Пациенты с когнитивным дефицитом нейродегенеративной этиологии достоверно чаще имели низкую приверженность к длительному лечению ($\chi^2 = 3,91$; $p < 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что для данной группы больных наиболее характерны расстройства запоминания.

Приверженность к терапии также оценивалась через 6 месяцев после инсульта. Из 56 повторно осмотренных пациентов 51,8% не придерживались врачебных назначений. 21,4% полностью соблюдали медицинские рекомендации, 26,8% были недостаточно привержены к назначенному лечению. В дальнейшем пациенты были также, как и при первичном осмотре, разделены на 2 группы: приверженных (48,2%) и не приверженных к лечению (51,8%). Стоит отметить, что после перенесенного инсульта группа приверженных больных стала несколько выше. Вероятно, данное перераспределение обусловлено тем, что инсульт является одним из жизнеугрожающих состояний, которое заставляет больных лучше следовать врачебным рекомендациям. Однако, группа не приверженных больных осталась довольно высокой. Полученный результат можно связать с тем, что многие пациенты получали лекарственную терапию еще до инсульта и развитие ОНМК расширило список принимаемых препаратов. Материальная нагрузка на пациентов, многие из которых достигли пенсионного возраста может лежать в основе снижения приверженности терапии. Еще одной причиной такого высокого процента может быть наличие у большинства пациентов когнитивного снижения и увеличения числа больных с деменцией.

Достоверного влияния возраста, несмотря на то, что приверженные пациенты были несколько младше, получено не было. У пациентов, проживающих в семье и состоящих в браке приверженность к продолжительной терапии была выше. По сравнению с больными, которые не следовали медицинским рекомендациям, приверженные пациенты чаще проживали совместно с родственниками или опекунами. Однако достоверных статистических различий получено не было.

Среди-социально демографических параметров наибольшую значимость пол и профессиональная занятость в течение жизни. Так, лица мужского пола, перенесшие ОНМК, достоверно хуже придерживались врачебных предписаний (χ^2

= 7,21; $p < 0,01$), а больные умственного труда лучше соблюдали медицинские назначения ($\chi^2 = 3,90$; $p < 0,05$). Единого мнения в литературе по поводу влияния двух этих факторов риска на приверженность к лечению нет. Однако, интересно, что в отечественных исследованиях чаще встречается мужской пол, как фактор риска низкой приверженности. Тогда как, во многих зарубежных работах, мужчины достоверно лучше придерживаются врачебных назначений. Вероятно, это обусловлено социально-культурными различиями, менталитетом, распространенностью вредных привычек.

Лучшую приверженность к лечению у больных умственного труда можно объяснить тем, что данная группа пациентов обладает более широкими способностями к изучению своего заболевания, осведомленностью о его тяжести и последствиях, к которым может привести отмена, смена или не регулярный прием лекарственного препарата.

Среди всех сердечно-сосудистых факторов риска особую роль играло наличие ХСН. Пациенты с ХСН реже соблюдали рекомендации медицинских специалистов ($\chi^2 = 6,12$; $p < 0,05$). При этом ряд работ таких авторов, как Дробижев М.Ю. (2007), Hawkins L.A. (2012), Alosco M.L. (2012), Dodson J. A. (2013), подчеркивает снижение приверженности терапии у больных с ХСН и наличием когнитивной дисфункции

Пациенты, имеющие такие вредные привычки, как курение, злоупотребление или умеренное потребление алкогольных напитков достоверно хуже придерживались медицинских рекомендаций ($p < 0,05$). Многим больным довольно сложно отказаться от существовавших ранее вредных привычек в пользу здорового образа жизни. Так, прием алкоголя, а особенно злоупотребление спиртными напитками, приводит к отказу или длительному перерыву в приеме лекарственных средств, что отрицательно сказывается на состоянии больного.

Корреляционной связи между результатами, полученными в ходе тестирования по опроснику Мориски-Грина и шкалам NIHSS и Бартель, получено не было.

В отличие от доинсультной приверженности достоверной взаимосвязи между результатами, полученными по опроснику Мориски-Грина и наличием у пациента атрофических изменений вещества головного мозга найдено не было.

Среди больных, не следующих врачебным рекомендациям, доля нестенозирующего поражения БЦА была ниже, по сравнению с приверженными больными (44,8% и 66,7% соответственно). Однако статистически достоверных различий в двух сравниваемых группах получено не было. Достоверно чаще пациенты с гипертрофическими изменениями миокарда ЛЖ не придерживались врачебных назначений ($\chi^2 = 4,66$; $p < 0,05$).

Нарушение локальной сократимости и снижение фракции выброса ЛЖ регистрировалось у приверженных больных только в 14,3% случаев. Чаще вышеуказанные патологические изменения наблюдались в группе не приверженных пациентов (28,6%), однако разница не была статистически достоверной.

При сравнении полученных результатов была обнаружена корреляционная связь между степенью тяжести когнитивных расстройств по шкале МоСА и приверженностью к длительной терапии ($r=0,49$; $p < 0,001$). Приверженность к длительной терапии коррелировала со степенью выраженности когнитивного дефицита по шкале FAB ($r=0,39$; $p < 0,001$). Пациенты с нейродегенеративными ПИКН хуже следовали врачебным рекомендациям ($p=0,022$; $p < 0,05$).

В нашем исследовании было доказано, что постинсультный когнитивный дефицит достоверно влияет на приверженность терапии. Это связано с тем, что у большинства больных после инсульта наблюдается нарушение исполнительных функций, внимания и памяти. Одной из причин расстройства памяти может быть наличие высокой доли смешанных (сосудисто-дегенеративных) форм когнитивного дефицита.

По данным анкетирования всем больным был рекомендован постоянный прием лекарственных препаратов. Большинство больных самостоятельно контролировали прием лекарственных средств. При отсутствии самостоятельного

контроля надзор за приемом лекарственной терапии в основном осуществлялся с помощью трудоспособных или работающих лиц.

60,7% больных принимали от 4 до 6 препаратов, в основном 2 раза в сутки. Большинство пациентов пропускали прием лекарственных средств. Среди факторов, связанных с пациентом, наибольшее значение имела забывчивость (59,6%). Отсутствие материального благополучия (47,6%) стало основным предиктором низкой приверженности в группе социально-экономических факторов. Наибольшее значение среди факторов, связанных с врачом и медицинской системой в целом, получило отсутствие взаимопонимания между врачом и пациентом (26,5%). Длительное или пожизненное лечение (41%), а также побочные эффекты от препарата (38,5%) были одними из самых важных предикторов развития низкой приверженности в группе факторов риска, связанных с проводимой терапией. В группе, связанной с состоянием больных, снижение познавательных функций составило самую высокую долю (45,5%).

31 (55,3%) больной считал проводимую лекарственную терапию эффективной. Регулярность посещения медицинских специалистов коррелировала с данными опросника Мориски-Грина ($r=0,34$; $p < 0,01$). Пациенты, регулярно посещающие врача, лучше соблюдали медицинские рекомендации.

Таким образом, оценка когнитивного снижения и своевременное выявление когнитивной дисфункции, назначение адекватной терапии может стать одним из способов, повышающих приверженность к длительной терапии.

ВЫВОДЫ

1. В остром периоде полушарного ишемического инсульта наличие постинсультных когнитивных расстройств по данным шкалы МоСА определялось у 86,4%. УКР были выявлены у 68,9% больных, деменция – у 17,5%. Детальный анализ структуры когнитивного дефицита позволил диагностировать сосудистые когнитивные нарушения у 40,4 %, нейродегенеративные расстройства – у 7,9 % больных, смешанные (сосудисто-дегенеративные) формы - у 51,7%.

2. Основными факторами, несвязанными с инсультом, определяющими тяжесть постинсультных когнитивных расстройств, были возраст больного, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, лейкоареоз, атрофические изменения головного мозга, гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение локальной сократимости левого желудочка и уменьшение сердечного выброса левого желудочка, выраженность стеноза брахиоцефальных артерий.

3. 53,4% больных имели когнитивный дефицит до развития ОНМК. Доинсультное когнитивное снижение достоверно чаще определялось у больных с кардиальной патологией: фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью и наличием инфаркта миокарда в анамнезе.

4. Через 6 месяцев после инсульта у большинства пациентов (76,8%) было отмечено улучшение или отсутствие динамики в когнитивном статусе. Прогрессирование когнитивного дефицита наблюдалось у 23,2% пациентов с наличием фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточностью, атрофическими изменениями вещества головного мозга.

5. Ретроспективная оценка приверженности показала, что до развития ОНМК только 15,6% человек полностью соблюдали рекомендации врача, 29,1% больных были недостаточно привержены и 55,3% были не привержены терапии. Достоверно хуже медицинские рекомендации соблюдали пациенты, физического труда, умеренно употребляющие алкоголь, с наличием хронической сердечной недостаточности, атрофическими изменениями, выраженными стенозами

магистральных артерий, нарушением локальной сократимости и снижением фракции выброса левого желудочка. Больные с преморбидными когнитивными нарушениями имели достоверно более низкую приверженность, особенно в случае нейродегенеративного характера когнитивного дефицита.

6. Через 6 месяцев после инсульта 21,4% пациентов полностью соблюдали медицинские рекомендации, 26,8% были недостаточно привержены к лечению и 51,8% не придерживались врачебных назначений. Лица мужского пола, занимающиеся физическим трудом в течение жизни, с наличием хронической сердечной недостаточности, вредных привычек, гипертрофией миокарда левого желудочка, постинсультными когнитивными расстройствами (особенно нейродегенеративной этиологии) достоверно хуже придерживались медицинских рекомендаций.

7. Приверженность к лечению в раннем восстановительном периоде ОНМК достоверно зависела от регулярности посещения медицинских специалистов. Основными причинами снижения приверженности терапии были названы забывчивость, снижение познавательных функций, отсутствие материального благополучия, длительный или пожизненный прием лекарственных средств, наличие побочных эффектов, отсутствие взаимопонимания между врачом и пациентом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам, перенесшим ОНМК, необходимо проводить оценку когнитивного статуса в условиях стационара для раннего выявления постинсультных когнитивных расстройств, назначения адекватной терапии и улучшения прогноза заболевания.

2. При наличии у больных кардиальной патологии вне зависимости от наличия инсульта необходимо оценивать состояние когнитивной сферы для раннего выявления когнитивной дисфункции и ее коррекции.

3. Необходимо более детальное наблюдение и медикаментозная терапия больным с прогностически неблагоприятными факторами риска прогрессирования постинсультного когнитивного дефицита (наличие фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, атрофических изменений вещества головного мозга).

4. Приверженность к терапии необходимо оценивать у всех больных, перенесших инсульт, особенно с когнитивной дисфункцией. При выписке данной группе больных необходимо более подробное объяснение схемы лечения, длительности терапии, возможных побочных эффектов.

5. С целью повышения приверженности к лечению больным с когнитивной дисфункцией стоит рекомендовать регулярное посещение медицинских специалистов, систематическую оценку прогрессирования когнитивных нарушений, оценку приверженности к терапии в процессе лечения (например, ведение дневников), контроль за приемом препаратов со стороны родственников или опекунов, использование упрощенных схем лекарственной терапии, специальных контейнеров для лекарственных препаратов, напоминающих устройств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
БА	– болезнь Альцгеймера
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ	– государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ГКБ	– городская клиническая больница
ДЗМ	– департамент здравоохранения Москвы
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
КН	– когнитивные нарушения
КТ	– компьютерная томография
ЛЖ	– левый желудочек
МКБ-10	– международная классификации болезней 10-го пересмотра
МНН	– международное непатентованное наименование
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НИИ	– научно-исследовательский институт
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИКН	– постинсультные когнитивные нарушения
РАМН	– Российская академия медицинских наук
ТИА	– транзиторная ишемическая атака
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
УКР	– умеренные когнитивные расстройства
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧМН	– черепно-мозговые нервы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ– электрокардиография

ЭХО-КГ– эхокардиография

DSM-V – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, пятое издание

FAB – батарея тестов лобной дисфункции

HDRS – шкала Гамильтона для оценки депрессии

IQCODE – опросник родственника о когнитивном снижении у пожилого человека

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

MoCA – монреальская шкала оценки когнитивных функций

NIHSS – шкала инсульта Национального Института Здоровья

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алифирова, В.М. Особенности оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях закрытого территориального образования на госпитальном этапе / В.М. Алифирова, Е.В. Кабанова, О.М. Антухова, Н.Г. Бразовская // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10 – № 2. – С.63-68.
2. Анохин, В.А. Проблема приверженности лечению в современной медицине / В.А. Анохин, Д.А. Бикмухаметов // Практическая медицина. – 2005. – Т. 14 - № 5. – С.26-28.
3. Бадалян, О.Л. Применение Трентала во вторичной профилактике инсульта и при хронической недостаточности мозгового кровообращения / О.Л. Бадалян, С.Г. Бурд, А.С. Погосян, А.А. Савенков, О.Ю. Тертышник, Е.В. Юцкова // Научные консультанты. – 2009. – № 6. – С.47-49.
4. Байраков, В.И. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний головного мозга – важное направление в здравоохранении на современном этапе / В.И. Байраков, М.А. Евзельман, Ж.В. Пахомова // Электронный научно-образовательный вестник "Здоровье и образование в XXI веке". – 2008. – Т. 10 – № 3. – С.166-167.
5. Белоусов, Ю.Б. Особенности применения лекарства в гериатрической практике / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова // Фарматека. - 2008. - Т. 8 - № 162. - С.13-19.
6. Боголепова, А.Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией / А.Н. Боголепова // Лечение заболеваний нервной системы. – 2011. – Т. 3 – № 3. – С.16-22.
7. Боголепова, А.Н. Приверженность антидементной терапии / А.Н. Боголепова // Фарматека. - 2014. - № 9. - С.50-53.
8. Боголепова, А.Н. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности их коррекции/ А.Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2015. – №5. – С.24-27.
9. Боголепова, А.Н. Современная концепция смешанной деменции / А.Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115 – № 5. – С.120-126.

10. Боголепова, А.Н. Современные подходы к диагностике и лечению сосудистой деменции / А.Н. Боголепова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 57. – С.12-17.
11. Быкова, О. Н. Факторы риска и профилактика ишемического инсульта / О.Н. Быкова, О.В. Гузева // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 4 – № 44. – С. 46-48.
12. Вахнина, Н.В. Постинсультные когнитивные нарушения / Н.В. Вахнина, Л.Ю. Никитина, В.А. Парфенов // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Приложение «Инсульт». – 2008 - № 22. - С.16–21.
13. Вербицкая, С.В. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции / С.В. Вербицкая, В.А. Парфенов // Неврологический журнал. – 2008. – Т. 13 – № 4. – С.45-47.
14. Вербицкая, С.В. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения) / С.В. Вербицкая, В.А. Парфенов, В.А. Решетников, В.В. Козлов, А.Р. Кабаева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10 – № 1. – С.37-42.
15. Верещагин, Н. В. Гетерогенность инсульта в клинической практике / Н. В. Верещагин // Нервные болезни. – 2004. – № 1. – С.19-20.
16. Вольская, Е.А. Пациентский комплаенс. Обзор тенденций в исследованиях/ Е.А. Вольская // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2013. – № 11. – С.6-15.
17. Воробьева, О.В. Влияние когнитивных и аффективных нарушений, ассоциированных с хронической сосудистой мозговой недостаточностью, на качество жизни больных / О.В. Воробьева, В. В Фатеева, Т. А. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2014. – Т. 114 – № 8. – С.158-159.
18. Гераскина, Л.А. Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики / Л.А.Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № S2. - С.56-61.

- 19.Гудкова, В.В. Нарушение когнитивных функций после инсульта и пути их восстановления / В.В. Гудкова, К.С. Мешкова, Л.В. Стаховская // Лечебное дело. - 2014. - № 4 - С.31-34.
- 20.Гусев, Е.И. Церебральный инсульт: проблемы и решения / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, М. Ю. Мартынов, П. Р. Камчатнов // Вестник РГМУ. – 2006. – Т. 4 – № 51. – С.28-32.
- 21.Гусев, Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. –176 с.
- 22.Гусев, Е.И. Церебральный инсульт: проблемы и решения / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов // Вестник РГМУ. – 2006. - № 4. - С.28-32.
- 23.Гусев, Е.И. Нервные болезни / Е.И. Гусев, В.Е. Гречко, Г.С. Бурд. - М.: Медицина, 1988. - 639 с.
- 24.Гусев, Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е.И. Гусев, А.С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115 – № 3. – С.4-8.
- 25.Дайникова, Е.И. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции / Е.И. Дайникова, Н. В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № S2. – С.62-68.
- 26.Дамулин, И.В. Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Нервные болезни. – 2012. – № 4. – С.14-20.
- 27.Дамулин, И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях / И. В. Дамулин // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2005. – № 10. – С.55-56.
- 28.Дамулин, И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И.В. Дамулин // Под ред. Н.Н. Яхно. - М., 2002. – 85 с.
- 29.Дамулин, И.В. Патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты сосудистых когнитивных нарушений / И.В. Дамулин // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8 – № 8. – С.80-85.

30. Данилов, Д.С. Механизмы формирования комплайенса и современные подходы к его оптимизации / Д.С. Данилов // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. 13 – №. 4. – С.11-24.
31. Деревнина, Е.С. Когнитивные расстройства у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е.С. Деревнина, Д. Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т. 2 – № 5. – С.281-285.
32. Дробижев, М.Ю. Когнитивные расстройства в общей медицине / М.Ю. Дробижев, Е. А. Макух, А. И. Дзантиева // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С.33-35.
33. Емелин, А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни / А.Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 4. – С.11-18.
34. Ершов, В.И. Острейший период ишемического инсульта: клинко-патогенетическая характеристика, прогнозирование, вопросы оптимизации нейропротективной терапии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.11 / Ершов Вадим Иванович. – М., 2011. – 45 с.
35. Ершов, В.И. Гетерогенность ишемического инсульта с позиции математического моделирования / В.И. Ершов, В.И. Чепасов // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 1. – С.152-156.
36. Есикова, Е.В. Сравнительный анализ постинсультных когнитивных нарушений в зависимости от типа инсульта / Е.В. Есикова // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». – 2014. – Т. 35 - № 2. – С.10-12.
37. Ефанов, А.Ю. Гендерные различия в эффективности коррекции факторов риска и приверженности приему рекомендованной лекарственной терапии среди больных, перенесших острый коронарный синдром / А.Ю. Ефанов, Д.Ф. Низамова, Е.Ф. Дороднева, И.В. Медведева, С.В. Шалаев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7 – № 4. – С. 463 – 467.
38. Жируева, Е.Н. Факторы риска развития ишемического инсульта / Е.Н. Жируева, Е.Н. Карпова // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2. – С. 98.

39. Журавская, Н.Ю. Изучение приверженности врачебным рекомендациям пациентов, перенесших мозговой инсульт. Роль тревоги и депрессии. (результаты регистра ЛИС-2) / Н.Ю. Журавская, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, М.Л. Гинзбург // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015. - Т. 14 - № 2. - С. 46-51.
40. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии / В.В. Захаров / Нервные болезни. – 2015. - № 2. - С. 2-7.
41. Захаров, В.В. Диагностика и лечение когнитивных нарушений после инсульта / В.В. Захаров, Н.В. Вахнина, Д.О. Громова, А.А. Тараповская // Медицинский совет. – 2015. - № 10. – С.14-20.
42. Захаров, В.В. Сосудистые когнитивные нарушения и инсульт / В.В. Захаров, А.Б. Локшина // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 35. – С. 30-37.
43. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения в общеклинической практике / В.В. Захаров, А.Б. Локшина. - М., 2009. – 8 с.
44. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при сосудистых поражениях головного мозга: клиника, диагностика, лечение / В.В. Захаров // Фарматека. – 2009. – № 7. – С.32-37.
45. Исакова, Е.В. Коррекция гиперхолестеринемии, гипергликемии и ожирения-важные составляющие первичной профилактики инсульта / Е.В. Исакова, С.В. Котов // РМЖ. – 2014. – Т. 22 – № 10. – С.707-710.
46. Исакова, Е.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт / Е.В. Исакова, А.А. Рябцева, С.В. Котов // Русский медицинский журнал. – 2015. – Т. 23 – № 12. – С.680-682.
47. Кадыков, А.С. Современная профилактика первичных и повторных ишемических инсультов. Роль антиагрегантной терапии / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // РМЖ. – 2013. – Т. 21 – № 30. – С.1603-1606.
48. Кадыков, А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: учебное пособие / А.С. Кадыков, Л.С. Манвелов, Н.В. Шахпаронова. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 232 с.

49. Калашникова, Л.А. Когнитивные нарушения и деменция при цереброваскулярных заболеваниях / Л.А. Калашникова // Нервные болезни. – 2005. – № 2. – С.36-40.
50. Камчатнов, П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией / П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, С.А. Воловец, Х.Я. Умарова // Клиницист. – 2006. – № 2. – С.14-22.
51. Качковский, М.А. Приверженность медикаментозной терапии больных с фибрилляцией предсердий / М.А. Качковский, О. В. Краснослободская // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2010. – № 4. – С.229-232.
52. Климов, Л. В. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта / Л.В. Климов, В.А. Парфенов // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11 – № S1. – С.53-57.
53. Ключихина, О.А. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. / О.А. Ключихина, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2014. – Т. 114 – № 6. – С. 63-69.
54. Коваленко, А.В. Особенности распространенности факторов риска ишемического инсульта в каротидном бассейне у лиц молодого и среднего возраста в Кемеровской области / А.В. Коваленко, Н.С. Черницова, Ю.А. Колмыкова, М.Н. Сафронова // Медицина в Кузбассе. – 2013. – № 1. – С.27-31.
55. Коваленко, А.В. Эпидемиология и факторы риска инсульта в Кемерово / А.В. Коваленко, О.А. Гилева // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7 – № 5. – С.170-175.
56. Козелкин, А.А. Особенности и динамика когнитивных нарушений у больных первичным и повторным мозговым ишемическим полушарным инсультом / А. А. Козелкин, А. А. Кузнецов, Л. В. Новикова // Запорізький медичний журнал. – 2014. – Т. 85 - № 4 – С. 56–59
57. Козьяйкин, В.В. Ведущие факторы риска инсульта и их контроль у пациентов малого городского поселения Московской области / В.В. Козьяйкин, Е.В.

- Исакова, Ю.В. Елисеев // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39. – С.56-61.
58. Конради, А.О. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции / А.О. Конради, Е.В. Полуничева // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10 - № 3. – С.137-143.
59. Косивцова, О.В. Ведение пациентов в восстановительном периоде инсульта / О.В. Косивцова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 4. – С.101-105.
60. Котова, О.В. Профилактика инсультов: неучтенные возможности / О.В. Котова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – № 10. - С. 514-516.
61. Кузнецов, А.Н. Ишемический инсульт. Диагностика, лечение и профилактика / А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов. - М.: РАЕН, 2014. -132 с.
62. Кузнецов, А.Н. Современные подходы к антитромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом / А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, Н.В. Рыбалко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № S2. – С.28-39.
63. Куимова, Ж.В. Влияние приверженности лечению на риск сердечно-сосудистых осложнений у больных пожилого и старческого возраста / Ж.В. Куимова, М.В. Филонова, Т.В. Болотнова // Тюменский медицинский журнал. – 2013. – Т. 15 - № 2. - С.11-12.
64. Кулеш, А.А. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2016. – Т. 116 – № 5. – С. 38-42.
65. Кулеш, А.А. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика / А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9 – № 3. – С. 68-75.
66. Курушина, О.В. Жизнь после инсульта: как быть и что делать? / О.В. Курушина, А.Е. Барулин // РМЖ. – 2013. – Т. 21 – № 16. – С. 826-830.
67. Левин, О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции / О.С. Левин. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 185 с.

- 68.Левин, О.С. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте / О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2006. - № 8. – С.42-49.
- 69.Левин, О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11 – № 2. – С.55-61.
- 70.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.
- 71.Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 255 с.
- 72.Левин, О.С. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению / О.С. Левин, Н.И. Усольцева, Н.А. Юнищенко // Трудный пациент. - 2007. – Т.8 - № 5. – С.29-36.
- 73.Лобзин, В.Ю. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / В.Ю. Лобзин, А.Ю. Емелин, С.В. Воробьев, И.А. Лупанов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2014. – Т.2 - № 6. - С.51-56.
- 74.Лукина, Ю.В. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю.В. Лукина // Клиницист. – 2012. – № 2. – С.41-49.
- 75.Максимова, М.Ю. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) / М.Ю. Максимова, Н.А. Синева, Н. П. Водопьянов, Е.Т. Суанова, З.А. Суслина, М.А. Пирадов, М.А. Домашенко //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2014. – Т. 114 – № 11. – С.5-13.
- 76.Мартынов, А.А. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность / А.А. Мартынов, Е.В. Спиридонова, М.М. Бутарева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. - № 1. - С.21–27.

- 77.Маслова, В.Ю. Анализ факторов, определяющих приверженность антигипертензивной терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе / В.Ю. Маслова, О.Н. Красноруцкая, Д.Ю. Бугримов, Г.М. Кучерук // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. - № 66. – С.59-63.
- 78.Маслюк, О.А. Госпитальный регистр инсульта в специализированном отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения / О.А. Маслюк, И.Г. Смоленцева, Н.А. Амосова, О.В. Кривонос, Н.С. Шевченко, В.С. Милагина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10 – № 4. – С.819-823.
- 79.Мищенко, Т.С. Патогенетические механизмы атеротромботического инсульта / Т.С. Мищенко, Е.В. Песоцкая // Український вісник психоневрології. – 2007. – № 15. – С.25-27.
- 80.Моисеев, С.В. Приверженность к антикоагулянтной терапии: проблемы и пути решения / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т.4 - № 23. - С.23-28.
- 81.Мохорт, Е.Г. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа / Е. Г. Мохорт, Е.А. Холодова, Т.В. Мохорт // Здоровоохранение. – 2014. - № 7. – С.23-29.
- 82.Наумова, Е.А. Оценка приверженности пациента к длительному лечению с точки зрения его сознательного и несознательного поведения / Е.А. Наумова, О.Н. Семенова, Е.В. Строкова, Ю.Г. Шварц //Инновации в науке. – 2012. - № 15. – С.177-189.
- 83.Нефедов, И.В. Приверженность антигипертензивной терапии (комплаинс) у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / И.В. Нефедов // Лекарственный вестник. – 2012. – Т. 6 – № 6. – С.24-30.
- 84.Осипенко, М.Ф. COMPLAINT: определяющие факторы и пути оптимизации приверженности к лечению / М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова, В.И. Константинов // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 65 – № 5. – С.1-8.

- 85.Остроумова, О.Д. Выбор антигипертензивного препарата у пациента с артериальной гипертонией и когнитивными нарушениями / О.Д. Остроумова, В.М. Фомина, Н.Ю. Галеева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 12. – С.4-9.
- 86.Остроумова, О.Д. Подходы к лечению артериальной гипертонии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояние когнитивных функций / О.Д. Остроумова, И. В. Десницкая // Системные гипертензии. – 2005. – № 2. – С.14-17.
- 87.Ощепкова, Е.В. Самоконтроль артериального давления в домашних условиях – метод повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертонией / Е.В. Ощепкова, Е. В. Цагареишвили, Зелвеян П. А., А.Н. Рогоза // Терапевт. архив. – 2004. - Т. 76 - № 4. - С.90-94.
- 88.Парфенов, В.А. Факторы риска и вторичная профилактика ишемического инсульта / В.А.Парфенов // Нервные болезни. – 2007. – № 1. – С.2-8.
- 89.Парфенов, В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт / В.А. Парфенов, М.А. Чердак, Н.В. Вахнина, С.В. Вербицкая, Л.Ю. Никитина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. - № 4. - С.17-22.
- 90.Петросян, К.М. Организация медицинской помощи больным, перенесшим острое нарушение мозгового кровообращения, в городе Москве / К.М. Петросян // Лечебное дело. – 2013. – № 4. – С.30-33.
- 91.Пизова, Н.В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение / Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 4. – С.34-38.
- 92.Путилина, М.В. Факторы риска, особенности клинического течения и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом / М.В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. - № 5. - С.90-95.
- 93.Пышкина, Л.И. Прогнозирование развития ишемических нарушений мозгового кровообращения у лиц с бессимптомным течением атеросклеротических

- окклюзирующих поражений магистральных артерий головы / Л.И. Пышкина, В.В. Шпрах, В.Ф. Негрей // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. -1995. – Т.95 - № 2. - С.9-15.
- 94.Ревешвили, А.Ш. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА / А.Ш. Ревешвили. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. – 76 с.
- 95.Рожкова, Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Рожкова Татьяна Игоревна. – Ульяновск, 2011. – 24 с.
- 96.Рубцова, Е.В. Приверженность к терапии артериальной гипертензии среди жителей Горной Шории / Е.В. Рубцова, Т.А. Мулерова, М.Ю. Огарков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 5 – № 4. – С.120-125.
- 97.Семенова, О.Н. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения / О.Н. Семенова, Е.А. Наумова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. – Т. 3 – № 3. – С.507-511.
- 98.Скворцова, В. И. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова, И. М. Шетова, Е.П. Какорина, Е.Г. Камкин, Е.Л. Бойко, Б.Г. Алесян, Г.Е. Иванова, Н.А. Шамалов, В.Г. Дашьян, В.В. Крылов // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21 – № 1. – С.4-10.
99. Скворцова, В.И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации /В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян // Consilium Medicum. – 2005. – № 1. Прил. – С.10-12.
100. Смирнов, А. В. Патологическая анатомия цереброваскулярной болезни, стратегии стимуляции нейрогенеза / А.В. Смирнов, Н.В. Гоигорьева, Е.В.

- Горелик // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 46 - № 2. – С.3-8.
101. Стаховская, Л.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) / Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина, М.Д. Богатырева, В.В. Коваленко // Неврология и психиатрия. – 2013. – № 5. – С.4-10.
 102. Строкова, Е.В. Влияние личностных особенностей лечащего врача на приверженность пациентов к длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Строкова, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц, О.Н. Семенова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2013. - Т. 9 - № 2. - С. 263–269.
 103. Стулин, И.Д. Инсульт с точки зрения доказательной медицины / И.Д. Стулин, Р.С. Мусин, Ю.Б. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 4. – С.100-118.
 104. Суслина, З.А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танащян, О.В. Лагода // Атеротромбоз. – 2009. – Т. 2 – № 3. – С. 60-67.
 105. Суслина, З.А. Кардиальные аспекты патогенеза и профилактики ишемических инсультов / З.А. Суслина, А.В. Фонякин // Креативная кардиология. – 2007. – № 1-2. – С. 220-230.
 106. Суслина, З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 352 с.
 107. 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. – 2009. – Т. 3 - № 3. – С.4–11.
 108. Труфанов, Е.А. Инсульт–актуальное направление кардионеврологии / Е.А. Труфанов // Східно-європейський неврологічний журнал. – 2015. – № 3. – С.54-56.

109. Федин, А. И. Профилактика инсульта / А. И. Федин // Нервные болезни. – 2004. – № 2. – С.2-12.
110. Филатов, А.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А.Г. Филатов, Э.Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. – 2012. – Т. 9 – № 2. – С.5-13.
111. Фишман, Б.Б. Оценка приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с мозговым инсультом и постинсультной депрессией на фоне антидепрессивной терапии / Б.Б. Фишман, А.И. Хорошевская, А.А. Абдулин, Г.Г. Семенова, П.В. Стариков, О.В. Павлова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. - № 6. - С.828-831.
112. Фофанова, Т.В. Приверженность лечению в медицинской практике и возможные методы ее повышения / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев // Кардиологический вестник. – 2011. – Т. 6 – № 2. – С. 46-53.
113. Хохлов, А.Л. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии / А.Л. Хохлов, Л.А. Лисенкова, А.А. Раков // Качественная клиническая практика. – 2003. – № 4. – С. 59-66.
114. Цукурова, Л.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения / Л.А. Цукурова, Ю.А. Бурса // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20 – № 10. – С.494-498.
115. Чердак, М.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт / М.А. Чердак, В.А. Парфенов // Неврологический журнал. – 2011. – Т. 16 – № 6. – С.37-44.
116. Чердак, М.А. Сосудистая деменция / М.А. Чердак, О.В. Успенская // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. - № 1. - С.30-36.
117. Чердак, М.А. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств / М.А. Чердак, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. - 2012. – Т.17- № 5. – С.10-15.
118. Чукаева, И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертонии) / И.И. Чукаева // Лечебное дело. - 2012. -№ 2. - С.21-26.

119. Шамалов, Н.А. Криптогенный инсульт / Н.А. Шамалов, М.А. Кустова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. - № 52. – С.42-49.
120. Шварц, Ю.Г. Изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца / Ю.Г. Шварц, Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т.9 – № 1. – С.78-82.
121. Широков, Е.А. Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции / Е.А. Широков // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21 – № 10. – С.466-469.
122. Шкала комплаентности Мориски - Грин [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.psylab.info> / Шкала комплаентности Мориски-Грин / Бланк (дата обращения: 12.09.2018).
123. Шпрах, В.В. Роль факторов риска в развитии постинсультной деменции / В.В. Шпрах, И.А. Суворова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 90 - № 7. – С.23-27.
124. Шпрах, В.В. Повторные инсульты: распространенность и летальность / В.В. Шпрах, Л.В. Стаховская, О.А. Ключихина // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С.41-50.
125. Яркова, Н.А. Влияние пола и уровня образования на приверженность к лечению больных сахарным диабетом 2 типа / Н.А. Яркова, Н.Н. Боровков, О. В. Занозина, Ю.А. Орлова, Ю.В. Завьялова // Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра: сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, 02-05 марта 2016 г., г. Москва. – 2016. – С.104.
126. Ярош, А.С. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения / А.С. Ярош, Л. А. Пирогова, Н.А. Филина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 47 - № 3. – С.17-20.
127. Яхно, Н.Н. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина. - М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.

128. Яхно, Н.Н. Ишемические острые нарушения мозгового кровообращения / Н.Н. Яхно, В.А. Парфенов // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2 – № 12. – С.518-521.
129. Adams, H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle, J. Biller, B.B. Love, D. L. Gordon, E. E. Marsh // Stroke. – 1993. – Т. 24 – № 1. – С. 35-41.
130. Aggarwal, B. Lifestyle and psychosocial risk factors predict non-adherence to medication / B. Aggarwal, L. Mosca // Annals of Behavioral Medicine. – 2010. – Т. 40 – № 2. – С.228-233.
131. Al AlShaikh, S. Predictive factors of non-adherence to secondary preventative medication after stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analyses/ S. Al AlShaikh, T. Quinn, W. Dunn, M. Walters, J. Dawson // European Stroke Journal. – 2016. – Т. 1 – № 2. – С. 65-75.
132. Alosco, M. L. Cognitive function and treatment adherence in older adults with heart failure / M. L. Alosco, M. B. Spitznagel, M. Van Dulmen, N. Raz, R. Cohen, L.H. Sweet, J. Gunstad // Psychosomatic medicine. – 2012. – Т. 74 – № 9. – С. 965.
133. Altieri, M. Delayed poststroke dementia A 4-year follow-up study / M. Altieri, V. Di Piero, M. Pasquini // Neurology. – 2004. – Т. 62 – № 12. – С.2193-2197.
134. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®) / 5th ed. - Arlington, VA, 2013. – 991 с.
135. Anstey, K.J. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis / K.J. Anstey, D.M. Lipnicki, L.F. Low // The American journal of geriatric psychiatry. – 2008. – Т. 16 – № 5. – С.343-354.
136. Arif, H. Drug compliance after stroke and myocardial infarction: A comparative study / H. Arif, B. Aijaz, M. Islam, U. Aftab, S. Kumar, S. Shafqat // Neurology India. – 2007. – Т. 55 – № 2. – С.130.

137. Arlt, S. Adherence to medication in patients with dementia / S. Arlt, R. Lindner, A. Rösler, W. von Renteln-Kruse // *Drugs & aging*. – 2008. – T. 25 – № 12. – C.1033-1047.
138. Bakker, F.C. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks / F.C. Bakker, C.J. Klijn, A. Jennekens-Schinkel, I. van der Tweel, C.A. Tulleken, L.J. Kappelle // *Journal of neurology*. – 2003. – T. 250 – № 11. – C.1340-1347.
139. Barba, R. Poststroke dementia: clinical features and risk factors / R. Barba, S. Martinez-Espinosa, E. Rodríguez-García, M. Pondal, J. Vivancos, T Del Ser // *Stroke*. – 2000. – T. 31 – № 7. – C.1494-1501.
140. Barba, R. Prestroke dementia / R. Barba, M.D. Castro, M. del Mar Morín, R. Rodriguez-Romero, E. Rodríguez-García, R. Cantón, T. Del Ser // *Cerebrovascular diseases*. – 2001. – T. 11 – № 3. – C.216-224.
141. Barker, D.J. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales / D.J. Barker, D.T. Lackland // *Stroke*. – 2003. – T. 34 – № 7. – C.1598-1602.
142. Bauler, S. Barriers and facilitators for medication adherence in stroke patients: a qualitative study conducted in French neurological rehabilitation units / S. Bauler, S. Jacquin-Courtois, J. Haesebaert, J. Luaute, E. Coudeyre, C. Feutrier, B. Allenet, E. Decullier, A. Janoly-Dumenil // *European neurology*. – 2014. – T. 72 – № 5-6. – C.262-270.
143. Bhat, V.M. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women / V.M. Bhat, J.W. Cole, J.D. Sorkin, M.A. Wozniak, A.M. Malarcher, W.H. Giles, B. J. Stern, S. J. Kittner // *Stroke*. – 2008. – T. 39 – № 9. – C.2439-2443.
144. Blum, S. Memory after silent stroke Hippocampus and infarcts both matter / S. Blum, J.A. Luchsinger, J.J. Manly, N. Schupf, Y. Stern, T.R. Brown, C. DeCarli, S.A. Small, R. Mayeux, A.M. Brickman // *Neurology*. – 2012. – T. 78 – № 1. – C.38-46.
145. Botelho, R. J. Home assessment of adherence to long-term medication in the elderly/ R. J. Botelho, R. Dudrak // *The Journal of family practice*. – 1992. – T. 35 – № 1. – C.61-66.

146. Brayne, C. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study / C. Brayne, K. Richardson, F. E. Matthews, J. Fleming, S. Hunter, J. H. Xuereb, T. Denning // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2009. – T. 18 – № 3. – C.645-658.
147. Broe, G.A. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption / G.A. Broe, H. Creasey, A.F. Jorm, H.P. Bennett, B. Casey, L.M. Waite, J. Cullen // *Australian and New Zealand journal of public health*. – 1998. – T. 22 – № 5. – C.621-623.
148. Brown, M.T. Medication adherence: WHO cares? / M.T. Brown, J.K. Bussell // *Mayo Clinic Proceedings*. - 2011. – T. 86 – № 4. – C. 304-314.
149. Brüggengjürgen, B. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: The Berlin acute stroke study / B. Brüggengjürgen, K. Rossnagel, S. Roll, F.L. Andersson, D. Selim, J. Müller-Nordhorn, S.N. Willich // *Value in health*. – 2007. – T. 10 – № 2. – C.137-143.
150. Buabeng, K. O. Unaffordable drug prices: the major cause of non-compliance with hypertension medication in Ghana / K.O. Buabeng, L Matowe, J. Plange-Rhule // *J Pharm Pharmaceut Sci*. – 2004. – T. 7 – № 3. – C 350-352.
151. Bunch, T.J. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia / T.J. Bunch, J.P. Weiss, B.G. Crandall, H.T. May, T. L. Bair, J.S. Osborn, J.D. Day // *Heart rhythm*. – 2010. – T. 7 – № 4. – C.433-437.
152. Bushnell, C. D. Persistence with stroke prevention medications 3 months after hospitalization / C.D. Bushnell, L.O. Zimmer, W. Pan, D.M. Olson, X. Zhao, T. Metelewa, E.D. Peterson // *Archives of neurology*. – 2010. – T. 67 – №. 12. – C.1456-1463.
153. Cacciatore, F. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population / F. Cacciatore, P. Abete, N. Ferrara, C. Calabrese, C. Napoli, S. Maggi // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 1998. – T. 46 – № 11. – C.1343-1348.
154. Caratozzolo, S. Prestroke dementia: characteristics and clinical features in consecutive series of patients / S. Caratozzolo, M. Riva, B. Vicini Chilovi, E. Cerea,

- G. Mombelli, A. Padovani, L. Rozzini // *European neurology*. – 2014. – T. 71 – № 3-4. – C.148-154.
155. Carlo, A. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging / A. Carlo, M. Baldereschi, L. Amaducci, S. Maggi, F. Grigoletto, G. Scarlato, D. Inzitari // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2000. – T. 48 – № 7. – C.775-782.
156. Cervilla, J. A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project / J. A. Cervilla, M. Prince, A. Mann // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2000. – T. 68 – № 5. – C.622-626.
157. Chambers, J. A. “My doctor has changed my pills without telling me”: impact of generic medication switches in stroke survivors / J.A. Chambers, R. E. O’Carroll, M. Dennis, C. Sudlow, M. Johnston // *Journal of behavioral medicine*. – 2014. – T. 37 – № 5. – C.890-901.
158. Cho, S.J. Post-stroke memory impairment among patients with vascular mild cognitive impairment / S.J. Cho, K.H. Yu, M.S. Oh, S. Jung, J. H. Lee, I. S. Koh, B.C. Lee // *BMC neurology*. – 2014. – T. 14 – № 1. – C.244.
159. Chuang, Y.F. Association between APOE ϵ 4 allele and vascular dementia: The Cache County study / Y.F. Chuang, K.M. Hayden, M.C. Norton, J. Tschanz, J.C. Breitner, K.A. Welsh-Bohmer // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2010. – T. 29 – № 3. – C.248-253.
160. Conn, V. Cognitive impairment and medication adherence / V. Conn, S. Taylor, R. Miller // *Journal of gerontological nursing*. – 1994. – T. 20 – № 7. – C.41-47.
161. Connor, J. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence? A systematic review / J. Connor, N. Rafter, A. Rodgers // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2004. – T. 82 – № 12. – C.935-939.
162. Cooper, C. The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries / C. Cooper // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2005. – T. 13 – № 12. – C.1067-1076.

163. Cumming, T.B. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture / T.B. Cumming, R.S. Marshall, R.M. Lazar // *International Journal of Stroke*. – 2013. – T. 8 – № 1. – C. 38-45.
164. Demarin, V. Carotid artery disease and cognitive impairment / V. Demarin, I. Zavoreo, V.B. Kes // *Journal of the neurological sciences*. – 2012. – T. 322 – № 1. – C. 107-111.
165. Desmond, D.W. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke / D.W. Desmond, J.T. Moroney, M.C. Paik, M. Sano, J.P. Mohr, S. Aboumatar, C.-L. Tseng, S. Chan, J.B. W. Williams, R.H. Remien, W.A. Hauser, Y. Stern // *Neurology*. – 2000. – T. 54 – № 5. – C.1124-1131.
166. DiMatteo, M. R. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence / M.R. DiMatteo, H.S. Lepper, T.W. Croghan // *Archives of internal medicine*. – 2000. – T. 160 – № 14. – C.2101-2107.
167. Dodson, J.A. Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes / J.A. Dodson, T.T.N. Truong, V.R. Towle, G. Kerins, S.I. Chaudhry // *The American journal of medicine*. – 2013. – T. 126 – № 2. – C.120-126.
168. Douiri, A. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London stroke register 1995–2010 / A. Douiri, A.G. Rudd, C.D.A. Wolfe // *Stroke*. – 2013. – T. 44 – № 1. – C.138-145.
169. Dubois, B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology*. – 2000. – T. 55 – № 11. – C.1621-1626.
170. Duron, E. Hypertension, cognitive decline and dementia / E. Duron, O. Hanon // *Archives of cardiovascular diseases*. – 2008. – T. 101 – №.3. – C.181-189.
171. Ebady, S.A. Investigation on the relationship between diabetes mellitus type 2 and cognitive impairment / S.A. Ebady, M.A. Arami, M.H. Shafigh // *Diabetes research and clinical practice*. – 2008. – T. 82 – № 3. – C.305-309.
172. Erkens, J.A. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study / J.A. Erkens, M.M. Panneman, O.H. Klungel,

- G.V.D. Boom, M.F. Prescott, R.M. Herings // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2005. – T. 14 – № 11. – C.795-803.
173. Erkinjuntti, T. Cerebrovascular dementia / T. Erkinjuntti // *CNS drugs*. – 1999. – T. 12 – № 1. – C. 35-48.
174. Feigin, V.L. Global Burden of Stroke / V.L. Feigin, B. Norrving, G.A. Mensah // *Circulation Research*. – 2017. – T. 120 – № 3. – C.439-448.
175. Feigin, V. L. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V.L. Feigin // *The Lancet*. – 2014. – T. 383 – № 9913. – C.245-255.
176. Firbank, M.J. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors / M. J. Firbank, E. J. Burton, R. Barber, S. Stephens, R.A. Kenny, C. Ballard, R.N. Kalaria, J.T. O'Brien // *Neurobiology of aging*. – 2007. – T. 28 – № 11. – C.1664-1669.
177. Fodor, G.J. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central -European study / G.J. Fodor, M. Kotrec, K. Bacskai, T. Dorner, J. Lietava, S. Sonkodi, P. Turton // *Journal of Hypertension*. – 2005. – T. 23 – № 6. – C.1261-1266.
178. Fratiglioni, L. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group / L. Fratiglioni, L.J. Lauper, K. Andersen, M. M. Breteler, J.R. Copeland, J.F. Dartigues, A. Lobo, J. Martinez-Lage, H. Soininen, A. Hofman // *Neurology*. – 2000. – T. 54 – № 11. – C.10-15.
179. Gehi, A. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study / A. Gehi, D. Haas, S. Pipkin, M.A. Whooley // *Archives of internal medicine*. – 2005. – T. 165 – № 21. – C.2508-2513.
180. Glader, E.L. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke / E.L. Glader, M. Sjölander, M. Eriksson, M. Lundberg // *Stroke*. – 2010. – T. 41 – № 2. – C.397-401.
181. Goldstein, L.B. Interrater reliability of the NIH stroke scale / L.B. Goldstein, C. Bertels, J.N. Davis // *Archives of neurology*. – 1989. – T. 46 – № 6. – C.660-662.

182. Gorelick, P.B. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ P. B. Gorelick, A. Scuteri, S.E. Black, C. DeCarli, S.M. Greenberg, C. Iadecola, L.J. Launer, S. Laurent, O.L. Lopez, D. Nyenhuis, R.C. Petersen, J.A. Schneider, C. Tzourio, D.K. Arnett, D.A. Bennett, H.C. Chui, R.T. Higashida, R. Lindquist, P. M. Nilsson, G.C. Roman, F.W. Sellke, S. Seshadri // *Stroke*. – 2011. – T. 42 – № 9. – C.2672-2713.
183. Gorelick, P.B. Status of risk factors for dementia associated with stroke / P.B. Gorelick // *Stroke*. – 1997. – T. 28 – № 2. – C.459-463.
184. Granger, B.B. Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme / B.B. Granger, I. Ekman, C.B. Granger, J. Ostergren, B. Olofsson, E. Michelson, J.V.J. McMurray, S. Yusuf, M.A. Pfeffer, K. Swedberg // *European journal of heart failure*. – 2009. – T. 11 – № 11. – C.1092-1098.
185. Grant, R.W. Polypharmacy and medication adherence in patients with type 2 diabetes / R.W. Grant, N.G. Devita, D.E. Singer, J.B. Meigs // *Diabetes care*. – 2003. – T. 26 – № 5. – C.1408-1412.
186. Gray, S.L. Medication adherence in elderly patients receiving home health services following hospital discharge / S L. Gray, J.E. Mahoney, D.K. Blough // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2001. – T. 35 – № 5. – C.539-545.
187. Guercini, F. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology / F. Guercini, M. Acciarresi, G. Agnelli, M. Paciaroni // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – T. 6 – № 4. – C.549-554.
188. Gunstad, J. Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging / J. Gunstad, A. Lhotsky, C.R. Wendell, L. Ferrucci, A.B. Zonderman // *Neuroepidemiology*. – 2010. – T. 34 – № 4. – C.222-229.
189. Gutiérrez Pérez, C. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people / C.G. Pérez, M. Sävborg, U. Pålman, M. Cederfeldt, E. Knopp, A. Nordlund, E. Tarkowski // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2011. – T. 26 – № 6. – C.622-629.

190. Hamann, G.F. Adherence to secondary stroke prevention strategies—results from the German Stroke Data Bank / G.F. Hamann, C. Weimar, J. Glahn, O. Busse, H.C. Diener // *Cerebrovascular diseases*. – 2003. – T. 15 – № 4. – C.282-288.
191. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 1960. – T. 23 – № 1. – C. 56-62.
192. Hankey, G. J. Long-term outcome after ischaemic stroke / transient ischaemic attack / G. J. Hankey // *Cerebrovascular diseases*. – 2003. – T. 16 – № 1. – C.14-19.
193. Hashmi, S.K. Factors associated with adherence to anti-hypertensive treatment in Pakistan / S.K. Hashmi, M.B. Afridi, K. Abbas, R.A. Sajwani, D. Saleheen, P.M. Frossard, M. Ishaq, A. Ambreen, U. Ahmad // *PloS one*. – 2007. – T. 2 – № 3. – C.e280.
194. Hawkins, L.A. Cognitive impairment and medication adherence in outpatients with heart failure / L.A. Hawkins, S. Kilian, A. Firek, T.M. Kashner, C.J. Firek, H. Silvet // *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. – 2012. – T. 41 – № 6. – C.572-582.
195. Hemingway, S. Medicines adherence-involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence: NICE clinical guideline 76 / S. Hemingway // *Mental Health Nursing (Online)*. – 2009. – T. 29 – № 2. – C.10.
196. Henon, H. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence / H. Henon, P. Vroylandt, I. Durieu, F. Pasquier, D. Leys // *Stroke*. – 2003. – T. 34 – № 12. – C.2935-2940.
197. Heyman, A. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease CERAD, part XVIII / A. Heyman, G.G. Fillenbaum, K.A. Welsh-Bohmer, M. Gearing, S.S. Mirra, R.C. Mohs, B.L. Peterson, C.F. Pieper // *Neurology*. – 1998. – T. 51 – № 1. – C.159-162.
198. Hinkin, C.H. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse / C.H. Hinkin, D.J. Hardy, K.I. Mason, S.A. Castellon, R.S. Durvasula, M.N. Lam, M. Stefaniaka // *AIDS (London, England)*. – 2004. – T. 18 – № 1. – C.19-25.

199. Ho, P. M. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes / P.M. Ho, C. L. Bryson, J.S. Rumsfeld // *Circulation*. – 2009. – T. 119 – № 23. – C. 3028-3035.
200. Henon, H. Poststroke dementia / H. Henon, F. Pasquier, D. Leys // *Cerebrovascular diseases*. – 2006. – T. 22 – № 1. – C.61-70.
201. Ihara, M. Association of physical activity with the visuospatial/executive functions of the montreal cognitive assessment in patients with vascular cognitive impairment / M. Ihara, Y. Okamoto, Y. Hase, R. Takahashi // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2013. – T. 22 – № 7. – C.146 -151.
202. Ihle-Hansen, H. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment / H. Ihle-Hansen, B. Thommessen, T. Bruun Wyller, K. Engedal, A.R. Oksengård, V. Stenset, K. Loken, M. Aaberg, B. Fure // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2011. – T. 32 – № 6. – C.401-407.
203. Insel, K. Executive function, working memory, and medication adherence among older adults / K. Insel, D. Morrow, B. Brewer, A. Figueredo // *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. – 2006. – T. 61 – № 2. – C.102-107.
204. Ivan, C.S. Dementia after stroke: the Framingham Study / C.S. Ivan, S. Seshadri, A. Beiser, R. Au, C.S. Kase, M. Kelly-Hayes, P.A. Wolf // *Stroke*. – 2004. – T. 35 – № 6. – C.1264-1268.
205. Jacobs, D.R. Cigarette smoking and mortality risk: Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study / D.R. Jacobs, H. Adachi, I. Mulder, D. Kromhout, A. Menotti, A. Nissinen, H. Blackburn // *Archives of Internal Medicine*. – 1999. – T. 159 – № 7. – C.733-740.
206. Jaillard, A. Hidden dysfunctioning in subacute stroke / A. Jaillard, B. Naegele, S. Trabucco-Miguel, J.F. LeBas, M. Hommel // *Stroke*. – 2009. – T. 40 – № 7. – C.2473-2479.
207. Jokinen, H. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease—the LADIS Study/ H. Jokinen, H. Kalska, R. Ylikoski, S. Madureira, A.

- Verdelho, W.M. van der Flier, P. Scheltens, F. Barkhof, M.C. Visser, F. Fazekas R. Schmidt, J. O'Brien, G. Waldemar, A. Wallin, H. Chabriat, L. Pantoni, D. Inzitari, T. Erkinjuntti // *Cerebrovascular diseases*. – 2009. – T. 27 – № 4. – C.384-391.
208. Jorm, A.F. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review / A.F. Jorm // *International Psychogeriatrics*. – 2004. – T. 16 – № 3. – C.275-293.
209. Kalantarian, S. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis / S. Kalantarian, T.A. Stern, M. Mansour, J. N. Ruskin // *Annals of internal medicine*. – 2013. – T. 158 – № 5 – C.338-346.
210. Kawachi, I. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women / I. Kawachi, G.A. Colditz, M.J. Stampfer, W. C. Willett, J.E. Manson, B. Rosner, F.E. Seize, C.H. Hennekens // *Jama*. – 1993. – T. 269 – № 2. – C.232-236.
211. Kelly, T.N. Cigarette smoking and risk of stroke in the Chinese adult population / T.N. Kelly, D. Gu, J. Chen, J. Huang, J. Chen, X. Duan, X. Wu, C. Chen, J. He // *Stroke*. – 2008. – T. 39 – № 6. – C.1688-1693.
212. Khan, F.S. Stroke registry: a developing country's perspective / F. S. Khan, M. Siddiqui, H. Brohi, K.A. Siddiqui // *International Journal of Stroke*. – 2010. – T. 5 – № 3. – C.234-235.
213. Khedr, E.M. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors / E.M. Khedr, S.A. Hamed, H.K. El-Shereef, O. A. Shawky, K.A. Mohamed, E.M. Awad, M.A. Ahmed, G.A. Shehata, M.A. Eltahtawy // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2009. – № 5. – C.103-116.
214. Kilander, L. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men / L. Kilander, B. Andrén, H. Nyman, L. Lind, M. Boberg // *Stroke*. – 1998. – T. 29– № 9. – C. 1816-1820.
215. Kim, A.S. Global stroke belt: geographic variation in stroke burden worldwide / A.S. Kim, E. Cahill, N.T. Cheng // *Stroke*. – 2015. – T. 46 – № 12. – C.3564-3570.
216. Klimkowicz, A. Incidence of pre-and poststroke dementia: Cracow stroke registry / A. Klimkowicz, T. Dziedzic, A. Slowik, A. Szczudlik // *Dementia and geriatric cognitive disorders*. – 2002. – T. 14– № 3. – C.137-140.

217. Kokmen, E. Dementia after ischemic stroke A population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984) / E. Kokmen, J.P. Whisnant, W.M. O'fallon, C.P. Chu, C.M. Beard // *Neurology*. – 1996. – T. 46 – № 1. – C.154-159.
218. Komulainen, P. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study / P. Komulainen, M. Kivipelto, T.A. Lakka, M. Hassinen, E.L. Helkala, K. Patja, A. Nissinen, R. Rauramaa // *Neuroepidemiology*. – 2007. – T. 28 – № 4. – C. 207-213.
219. Kravitz, E. Type 2 diabetes and cognitive compromise: potential roles of diabetes-related therapies / E. Kravitz, J. Schmeidler, M.S. Beeri // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2013. – T. 42 – № 3. – C. 489-501.
220. Krishnamurthi, R.V. Stroke prevalence, mortality and disability-adjusted life years in adults aged 20-64 years in 1990-2013: data from the global burden of disease 2013 study / R.V. Krishnamurthi, A.E. Moran, V.L. Feigin, S. Barker-Collo, B. Norrving, G.A. Mensah, S. Taylor, M. Naghavi, M.H. Forouzanfar, G. Nguyen, C.O. Johnson, T. Vos, C.J.L. Murray, G.A. Roth // *Neuroepidemiology*. – 2015. – T. 45 – № 3. – C. 190-202.
221. Kronish, I.M. Key barriers to medication adherence in survivors of strokes and transient ischemic attacks / I.M. Kronish, M.A. Diefenbach, D. E. Edmondson, L.A. Phillips, K. Fei, C.R. Horowitz (2013) // *Journal of general internal medicine*. – 2013. – T. 28 – № 5. – C.675-682.
222. Kwok, C.S. Atrial fibrillation and incidence of dementia A systematic review and meta-analysis / C.S Kwok, Y.K. Loke, R. Hale, J.F. Potter, P.K. Myint // *Neurology*. – 2011. – T. 76 – № 10. – C. 914-922.
223. Lee, Y. Correlation of common carotid artery intima media thickness, intracranial arterial stenosis and post-stroke cognitive impairment / Y. Lee, S. Yeh // *Acta Neurologica Taiwanica*. – 2007. – T. 16 – № 4. – C. 207-213.
224. Legg, L. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials / L. Legg // *The Lancet*. – 2004. – T. 363 - № 9406.- C.352-356.

225. Lin, E.H.B. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care / E.H.B. Lin, W. Katon, M. Von Korff, C. Rutter, G.E. Simon, M. Oliver, P. Ciechanowski, E. J. Ludman, T. Bush, Young // *Diabetes care*. – 2004. – T. 27 – № 9. – C.2154-2160.
226. Lip, G.Y. Doctors, nurses, pharmacists and patients--the Rational Evaluation and Choice in Hypertension (REACH) survey of hypertension care delivery / G.Y Lip, D.G. Beevers // *Blood pressure. Supplement*. – 1997. – T. 1 – C.6-10.
227. Lisabeth, L.D. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans / L.D. Lisabeth, B.N. Sánchez, J. Baek, L.E. Skolarus, M.A. Smith, N. Garcia, D. Brown, L.B. Morgenstern // *Stroke*. – 2014. – T. 45 – № 4. – C.1096-1101.
228. Lowry, K.P. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication / K.P. Lowry, T.K. Dudley, E.Z. Oddone, H.B. Bosworth // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2005. – T. 39 – № 7-8. – C. 1198-1203.
229. Lummis, H. L. Medication persistence rates and factors associated with persistence in patients following stroke: a cohort study / H.L. Lummis, I. S. Sketris, G.J. Gubitz, M.R. Joffres, G.J. Flowerdew // *BMC neurology*. – 2008. – T. 8 – № 1. – C.25.
230. Madureira, S. Dementia and cognitive impairment three months after stroke / S. Madureira, M. Guerreiro, J. M. Ferro // *European Journal of Neurology*. – 2001. – T. 8 – № 6. – C.621-627.
231. Mahaye, S. Medication adherence of psychiatric patients in an outpatient setting / S. Mahaye, S. Nkosi, F.N. Mahomed, L. Null, J. Parma, O. Setlhabana, F. Oosthuizen // *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2012. – T. 6 – № 9. – C. 608-612.
232. Mahoney, F. Functional evaluation: the Barthel Index / F. Mahoney, D. Barthel // *MD State Med.J.* - 1965. - № 14.- C.61-65.
233. Mazzaglia, G. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients / G. Mazzaglia, E. Ambrosioni, M. Alacqua, A. Filippi, E. Sessa, V. Immordino, L. G. Mantovani // *Circulation*. – 2009. – T. 120 – № 16. – C. 1598-1605.

234. McDonald, H.P. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review / H.P. McDonald, A.X. Garg, R.B. Haynes // *Jama*. – 2002. – T. 288 – № 22. – C.2868-2879.
235. McDonnell, P.J. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions / P.J. McDonnell, M.R. Jacobs // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2002. – T. 36 – № 9. – C.331-1336.
236. Mellon, L. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study / L. Mellon, L. Brewer, P. Hall, F. Horgan, D. Williams, A. Hickey // *BMC neurology*. – 2015. – T. 15 – № 1. – C.31.
237. Meneilly, G.S. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes / G.S. Meneilly, E. Cheung, D. Tessier, C. Yakura, H. Tuokko // *Journal of Gerontology*. – 1993. – T. 48 – № 4. – C.117-121.
238. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Medical care*. – 1986. – T. 24 – № 1. C.67-74.
239. Morisky, D.E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H.J. Ward // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2008. – T. 10 – № 5. – C.348-354.
240. Moscovitch, M. Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models / M. Moscovitch // *Memory systems*. – 1994. – № 369-394. – C.224.
241. Murphy, D.A. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus–infected adolescents / D.A. Murphy, M. Sarr, S.J. Durako, A.B. Moscicki, C.M. Wilson, L.R. Muenz // *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. – 2003. – T. 157 – № 3. – C.249-255.
242. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J.L. Cummings, H. Chertkow, // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – T. 53 – № 4. – C.695-699.

243. Ngandu, T. Education and dementia what lies behind the association? / T. Ngandu, E. von Strauss, E.L. Helkala, B. Winblad, A. Nissinen, J. Tuomilehto, H. Soininen, M. Kivipelto // *Neurology*. – 2007. – T. 69 – № 14. – C.1442-1450.
244. Norris, J.W. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis / J.W. Norris, C.Z. Zhu, N.M. Bornstein, B.R. Chambers // *Stroke*. – 1991. – T. 22 – № 12. – C.1485-1490.
245. O'Connell, J. E. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study / J.E. O'Connell, C.S. Gray, J.M. French, I.H. Robertson // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1998. – T. 65 – № 3. – C.386-389.
246. O'Donnell M.J. 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, H. Zhang, S. L. Chin, P. Rao-Melacini, S. Rangarajan, S. Islam, P. Pais, M. J. McQueen, C. Mondo, A. Damasceno, P. Lopez-Jaramillo, G. J. Hankey, A. L. Dans, K. Yusoff, T. Truelsen, H.-C. Diener, R. L. Sacco, D. Ryglewicz, A. Czlonkowska, C. Weimar, X. Wang, S. Yusuf // *Lancet* – 2010. – T. 376 – № 9735. – C.112–123.
247. Ojala-Oksala, J. Educational history is an independent predictor of cognitive deficits and long-term survival in postacute patients with mild to moderate ischemic stroke / J. Ojala-Oksala, H. Jokinen, V. Kopsi, K. Lehtonen, L. Luukkonen, A. Paukkunen, L. Seeck, S. Melkas, T. Pohjasvaara, P. Karhunen, M. Hietanen, T. Erkinjuntti, N. Oksala // *Stroke*. – 2012. – T. 43 – № 11. – C.2931-2935.
248. Okuno, J. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? / J. Okuno, H. Yanagi, S. Tomura // *European journal of clinical pharmacology*. – 2001. – T. 57 – № 8. – C.589-594.
249. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – T. 353 – № 5. – C.487-497.
250. Ott, A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study: the Rotterdam Study / A. Ott, M.M.B. Breteler, M.C. de Bruyne, F. van Harskamp, D.E. Grobbee, A. Hofman // *Stroke*. – 1997. – T. 28 – № 2. – C.316-321.

251. Ovbiagele, B. Stroke epidemiology: Advancing our understanding of disease mechanism and therapy / B. Ovbiagele, M.N. Nguyen-Huynh // *Neurotherapeutics*. – 2011. – T.8 – № 3. – C.319-329.
252. Ownby, R.L. Medication adherence and cognition Medical, personal and economic factors influence level of adherence in older adults / R.L. Ownby // *Geriatrics*. – 2006. – T. 61 – № 2. – C.30.
253. Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges / L. Pantoni // *The Lancet Neurology*. – 2010. – T. 9 – № 7. – C.689-701.
254. Panza, F. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia / F. Panza, A. D'Introno, A.M. Colacicco, C. Capurso, G. Pichichero. S.A. Capursoa, A. Capursoa, V. Solfrizzia // *Brain research reviews*. – 2006. – T. 51 – № 2. – C.275-292.
255. Park, H. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study / H. Park, A. Hildreth, R. Thomson, J. O'connell // *Age and ageing*. – 2007. – T. 36 – № 2. – C.157-163.
256. Pasquier, F. Why are stroke patients prone to develop dementia? / F. Pasquier, D. Leys // *Journal of neurology*. – 1997. – T. 244 – №. 3 – C.135-142.
257. Patel, M. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery / M. Patel, C. Coshall, A.G. Rudd, C.D. Wolfe // *Clinical Rehabilitation*. – 2003. – T. 17 – № 2. – C.58-166.
258. Pendlebury S.T. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell // *The Lancet Neurology*. – 2009. – T. 8 – № 11. – C.1006-1018.
259. Peters, S.A.E. Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men A systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3 980 359 individuals and 42 401 strokes / S.A.E. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // *Stroke*. – 2013. – T. 44 – № 10. – C.2821-2828.
260. Petersen, R.C. Aging, memory, and mild cognitive impairment / R.C. Petersen, G.E. Smith, S.C. Waring, R.J. Ivnik, E. Kokmen, E. G. Tangelos // *International psychogeriatrics*. – 1997. – T. 9 – № S1. – C.65-69.

261. Petersen, R.C. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / R.C. Petersen, J.C. Stevens, M. Ganguli, E.G. Tangalos, J.L. Cummings, S.T. DeKosky // *Neurology*. – 2001. – T. 56 – № 9. – C.1133-1142.
262. Pop-Eleches, C. Mobile phone technologies improve adherence to antiretroviral treatment in a resource-limited setting: a randomized controlled trial of text message reminders / C. Pop-Eleches, H. Thirumurthy, J.P. Habyarimana, J.G. Zivin, M.P. Goldstein, D. de Walque, L. MacKeen, J. Haberer, S.Kimaiyo, J. Sidle, D. Ngare, D.R. Bangsberg // *AIDS (London, England)*. – 2011. – T. 25 – № 6. – C.825.
263. Prickett, C. Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review / C. Prickett, L. Brennan, R. Stolwyk // *Obesity research & clinical practice*. – 2015. – T. 9 – № 2. – C.93-113.
264. Pronovost, P. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors / P. Pronovost, B. Weast, M. Schwarz, R.M. Wyskiel, D. Prowa, S.N. Milanovicha, S. Berenholtza, T. Dormana, P. Lipsetta // *Journal of critical care*. – 2003. – T. 18 – № 4. – C.201-205.
265. Pullicino, P.M. Cognitive impairment in congestive heart failure? Embolism vs hypoperfusion / P.M. Pullicino, J. Hart // *Neurology*. – 2001. – T. 57 – № 11. – C.1945-1946.
266. Putaala, J. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke / J. Putaala, E. Haapaniemi, M. Kurkinen, O. Salonen, M. Kaste, T. Tatlisumak // *Neurology*. – 2011. – T. 72 – № 21. – C.1823-1829.
267. Qiu, C. Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function / C. Qiu, S. Sigurdsson, Q. Zhang, M.K. Jonsdottir, O. Kjartansson, G. Eiriksdottir, M.E. Garcia, T.B. Harris, M.A. van Buchem, V.Gudnason, L.J. Launer // *Annals of neurology*. – 2014. – T. 75 – № 1. – C.138-146.
268. Qiu, C. Medial temporal lobe is vulnerable to vascular risk factors in men: a population-based study / C. Qiu, Y. Zhang, L. Bronge, A. Herlitz, P. Aspelin, L.

- Bäckman, L. Fratiglioni, L.O. Wahlund // *European journal of neurology*. – 2012. – T. 19 – № 6. – C.876-883.
269. Qiu, C. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia / C. Qiu, B. Winblad, L. Fratiglioni // *The Lancet Neurology*. – 2005. – T. 4 – № 8. – C.487-499.
270. Qu, Y. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study / Y. Qu, L. Zhuo, N. Li, Y. Hu, W. Chen, Y. Zhou, J. Wang, Q. Tao, J. Hu, X. Nie, S. Zhan // *PLoS One*. – 2015. – T. 10 – № 4. – C.1-15.
271. Rasquin, S.M.C. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke / S.M.C. Rasquin, F.R.J. Verhey, R.J. Van Oostenbrugge, R. Lousberg, J. Lodder // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2004. – T. 75 – № 11. – C.1562-1567.
272. Rastas, S. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older / S. Rastas, A. Verkkoniemi, T. Polvikoski, K. Juva, L. Niinistö, K. Mattila, E. Länsimies, T. Pirttilä, R. Sulkava // *Stroke*. – 2007. – T. 38 – № 5. – C.1454-1460.
273. Reitz, C. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment / C. Reitz, M.X. Tang, J. Manly, R. Mayeux, J.A. Luchsinger // *Archives of neurology*. – 2007. – T. 64 – № 12. – C.1734-1740.
274. Rodriguez, R.A. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? / R.A. Rodriguez, M. Carrier, P.S. Wells // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – T. 11 – № 2. – C.390-394.
275. Rohrer, J.E. Epidemiology of polypharmacy among family medicine patients at hospital discharge / J.E. Rohrer, G. Garrison, S.A. Oberhelman, M.R. Meunier // *Journal of primary care & community health*. – 2013. – T. 4 – 2. – C. 101-105.
276. Sabaté, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. / E. Sabaté. – World Health Organization, 2003. – 198 c.
277. Sacco, R. L. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank / R.L. Sacco, J.H. Ellenberg, J.P. Mohr, T.K. Tatemichi, D.B. Hier, T.R. Price, P.A. Wolf // *Annals of neurology*. – 1989. – T. 25 – № 4. – C.382-390.

278. Sachdev, P. S. Hippocampal size and dementia in stroke patients: the Sydney stroke study / P.S. Sachdev, X. Chen, A. Joscelyne, W. Wen, A. Altendorf, H. Brodaty // *Journal of the neurological sciences*. – 2007. – T. 260 – № 1. – C.71-77.
279. Sander, K. Carotid-intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The invade study / K. Sander, H. Bickel, H. Förstl, T. Etgen, C. Briesenick, H. Poppert, D. Sander // *International journal of geriatric psychiatry*. – 2010. – T. 25 – № 4. – C.389-394.
280. Sappok, T. Compliance with secondary prevention of ischemic stroke: a prospective evaluation / T. Sappok, A. Faulstich, E. Stuckert, H. Kruck, P. Marx, H.C. Koennecke // *Stroke*. – 2001. – T. 32 – № 8. – C.1884-1889.
281. Shinton, R. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke / R. Shinton, G. Beevers // *Bmj*. – 1989. – T. 298 – № 6676. – C.789-794.
282. Shrank, W. H. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions / W.H. Shrank, T. Hoang, S.L. Ettner, P.A. Glassman, K. Nair, D. DeLapp, J. Dirstine; J. Avorn, S.M. Asch // *Archives of internal medicine*. – 2006. – T. 166 – № 3. – C.332-337.
283. Simpson, S. H. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S.H. Simpson, D.T. Eurich, S.R. Majumdar, R.S. Padwal, R.T. Tsuyuki, J. Varney, J.A. Johnson // *Bmj*. – 2006. – T. 333 – № 7557. – C.15.
284. Sjölander, M. The association between patients' beliefs about medicines and adherence to drug treatment after stroke: a cross-sectional questionnaire survey / M. Eriksson, E. L. Glader // *BMJ open*. – 2013. – T. 3 – № 9. – C.1-8.
285. Smith, E. E. Leukoaraiosis and stroke / E. E. Smith // *Stroke*. – 2010. – T. 41 – № 10. – C.139-143.
286. Smith, E. A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment / E. Smith, P. Hay, L. Campbell, J.N. Trollor // *Obesity reviews*. – 2011. – T. 12 – № 9. – C.740-755.

287. Snaphaan, L. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates / L. Snaphaan, F.E. de Leeuw // *Stroke*. – 2007. – T. 38 – № 1. – C.198-203.
288. Sokol, M.C. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost / M.C. Sokol, K.A. McGuigan, R.R. Verbrugge, R.S. Epstein // *Medical care*. – 2005. – T. 43 – № 6. – C.521-530.
289. Sorensen, L. Medication management at home: medication-related risk factors associated with poor health outcomes / L. Sorensen, J.A. Stokes, D.M. Purdie, M. Woodward, M.S. Roberts // *Age and Ageing*. – 2005. – T. 34 – № 6. – C.626-632.
290. Srikanth, V.K. Increased risk of cognitive impairment 3 months after mild to moderate first-ever stroke: a Community-Based Prospective Study of Nonaphasic English-Speaking Survivors / V.K. Srikanth, A.G. Thrift, M.M. Saling, J.F. Anderson, H.M. Dewey, R.A. Macdonell, G.A. Donnan // *Stroke*. – 2003. – T. 34. – № 5. – C.1136-1143.
291. Stilley, C.S. The impact of cognitive function on medication management: three studies / C.S. Stilley, C.M. Bender, J. Dunbar-Jacob, S. Sereika, C.M. Ryan // *Health Psychology*. – 2010. – T. 29 – № 1. – C.50.
292. Stone, V.E. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the study / V.E. Stone, J.W. Hogan, P. Schuman, A.M. Rompalo, A.A. Howard, C. Korkontzelou, D.K. Smith // *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. – 2001. – T. 28 – №.2. – C.124-131.
293. Suwanwela, N.C. Stroke burden and stroke care system in Asia / N.C. Suwanwela, N. Pongvarin // *Neurology India*. – 2016. – T. 64 – № 7. – C.46.
294. Szabo, K. Hippocampal lesion patterns in acute posterior cerebral artery stroke: clinical and MRI findings / K. Szabo, A. Förster, T. Jäger, R. Kern, M. Griebel, M.G. Hennerici, A. Gass // *Stroke*. – 2009. – T. 40 – № 6. – C.2042-2045.
295. Sztriha, L.K. Carotid stenosis and the cognitive function / L.K. Sztriha, D. Nemeth, T. Sefcsik, L. Vecsei // *Journal of the neurological sciences*. – 2009. – T. 283 – № 1. – C.36-40.

296. Tang, W.K. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese / W.K. Tang, S.S.M. Chan, H.F.K. Chiu, G.S. Ungvari, K.S. Wong, T.C.Y. Kwok, V. Mok, K.T. Wong, P.S. Richards, A.T. Ahuja // *Stroke*. – 2004. – T. 35 – № 4. – C.930-935.
297. Talelli, P. Common carotid artery intima media thickness and post-stroke cognitive impairment / P. Talelli, J. Ellul, G. Terzis, N.P. Lekka, G. Gioldasis, A. Chrysanthopoulou, T. Papapetropoulos // *Journal of the neurological sciences*. – 2004. – T. 223 – № 2. – C.129-134.
298. Tatemichi, T.K. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings / T.K. Tatemichi, M.A. Foulkes, J.P. Mohr, J.R. Hewitt, D.B. Hier, T.R. Price, P.A. Wolf // *Stroke*. – 1990. – T. 21 – № 6. – C.858-866.
299. Tham, W. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients / W. Tham, A.P. Auchus, M. Thong, M.L. Goh, H.M. Chang, M.C. Wong, C.P.H. Chen // *Journal of the neurological sciences*. – 2002. – T. 203 – C.49-52.
300. Tomlinson, B.E. Observations on the brains of demented old people / B.E. Tomlinson, G. Blessed, M. Roth // *J Neurol Sci*. – 1970. – T. 11– №3 –C.205-242.
301. Touboul, P. J. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Étude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral (GÉNIC) case-control study / P.J. Touboul, A. Elbaz, C. Koller, C. Lucas, V. Adraï, F. Chédru, P. Amarenco // *Circulation*. – 2000. – T. 102 – № 3. – C.313-318.
302. Troncoso, J.C. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging / J.C. Troncoso, A.B. Zonderman, S.M. Resnick, B. Crain, O. Pletnikova, R.J. O'Brien // *Annals of neurology*. – 2008. – T. 64 – № 2. – C.168-176.
303. Tüma, I. Diabetes mellitus and cognitive impairments / I. Tüma // *Vnitřní lékařství*. – 2007. – T. 53 – № 5. – C.486-488.
304. Vicario, A. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function / A. Vicario, C.D. Martinez, D. Baretto, A.D. Casale, L. Nicolosi // *The Journal of Clinical Hypertension*. – 2005. – T. 7 – № 10. – C.598-604.

305. Wamala, S. Socioeconomic disadvantage and primary non-adherence with medication in Sweden / S. Wamala, J. Merlo, G. Bostrom, C. Hogstedt, G. Agren // International Journal for quality in health care. – 2007. – T. 19 – № 3. – C.134-140.
306. Warlow, C. Preventing recurrent stroke and other serious vascular events / C.P. Warlow, M.S. Dennis, J. Van Gijn, P.A.G. Sandercock, J.M. Bamford, J.M. Wardlaw. - Stroke: Practical Management, Third Edition, 2001. –789-901c.
307. Wolf, P. A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // Stroke. – 1991. – T. 22 – № 8. – C.983-988.
308. Whitaker, R.M. Low molecular weight heparinoid, Org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke / R.M. Whitaker // Annals of Emergency Medicine. – 1998. – T. 32 – № 3. – C.396.
309. Yu, K.H. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea / K.H. Yu, S.J. Cho, M.S. Oh, S. Jung, J.H. Lee, J.H. Shin, I.S. Koh, J.K. Cha, J.M. Park, H.J. Bae, Y. Kang, B.C. Lee // Stroke. – 2013. – T. 44 – № 3. – C.786-788.
310. Zahodne, L.B. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the Victoria Longitudinal Study / L.B. Zahodne, M.M. Glymour, C. Sparks, D. Bontempo, R.A. Dixon, S.W. MacDonald, J.J. Manly // Journal of the International Neuropsychological Society. – 2011. – T. 17 – № 6. – C.1039-1046.
311. Zekry, D. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy / D. Zekry, C. Duyckaerts, J. Belmin, C. Geoffre, F. Herrmann, R. Moulias, J.J. Hauw // Neurobiology of aging. – 2003. – T. 24 – № 2. – C.213-219.
312. Zhang, Y. Incidence and risk factors of cognitive impairment 3 months after first-ever stroke: a cross-sectional study of 5 geographic areas of China / Y. Zhang, Z. Zhang, B. Yang, Y. Li, Q. Zhang, Q. Qu // Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. – 2012. – T. 32 – № 6. – C.906-911.
313. Zhao, Q. Diabetes is associated with worse executive function in both Eastern and Western populations: Shanghai Aging Study and Mayo Clinic Study of Aging / Q.

- Zhao, R.O. Roberts, D. Ding, R. Cha, Q. Guo, H. Meng, T.J. Christianson // Journal of Alzheimer's Disease. – 2015. – T. 47 – № 1. – C.167-176.
314. Zhou, H. Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China / H. Zhou, J. Deng, J. Li, Y. Wang, M.Zhang, H. He // Age and ageing. – 2003. – T. 32 – № 2. – C.205-210.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Клинический пример

Больной А., 69 лет.

Имеет высшее образование. С 55 лет на пенсии, но продолжает работать начальником в строительной фирме. Проживает в семье. Женат. Инвалидности нет.

Наличие отягощенной сосудистой наследственности отрицает. Курит в течение 35 лет. Алкоголем не злоупотребляет. Длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальными цифрами АД до 160/100 мм рт.ст. Адаптирован к 130/980 мм рт.ст. В анамнезе ИБС, мочекаменная болезнь, хронический простатит, оперированная киста левой почки в 2014 г., ХБП С3а.

Анамнез заболевания.

Острое развитие настоящего заболевания утром после пробуждения в 08.00, когда отметил слабость в правой руке. В виду сохранения симптоматики вызвал бригаду скорой медицинской помощи в 13.00. С диагнозом ОНМК был доставлен в ГКБ № 1 ОРИТ № 10. После стабилизации состояния переведен в 12 неврологическое отделение.

Жалобы: на слабость в правой руке, эпизоды повышенного АД.

Объективный статус.

Состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. Повышенного питания. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 78 в минуту, АД 130/90 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул, мочеиспускание самостоятельные.

Неврологический статус.

В сознании, контактен, ориентирован, бодрствует. Менингеальных симптомов нет. Общемозговую симптоматику отрицает. Глазные щели D=S. Гемианопсия не выявлена. Зрачки OD=OS. Недостаточность конвергенции, больше справа. Установки, пареза взора нет. Синдром Горнера слева. Нистагма нет.

Сглаженность правой носогубной складки. Дизартрии, дисфонии, дисфагии нет. Глоточные рефлексы сохранены, равные. Язык без четкой девиации.

В пробе Барре правосторонний гемипарез до 4 баллов, больше в руке в дистальном сегменте. Мышечный тонус без значительной асимметрии. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, D>S. Симптом Бабинского справа. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы выполняет хуже справа. Речевой статус пациента соответствует бытовой норме. Тазовые функции контролирует.

Данные инструментальных исследований.

ЭКГ

Ритм синусовый. Частота сокращений 62 в минуту. Изменения миокарда переднебоковой стенки, верхушки левого желудочка.

УЗДГ в дуплексном режиме экстракраниальных сосудов

Атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий со стенозированием: - области каротидных бифуркаций: справа до 40%, слева до 50%; - устья и проксимального отдела правой внутренней сонной артерии до 65-70%; - устья и проксимального отдела левой внутренней сонной артерии до 50%.

КТ-головного мозга. КТ-картина ОНМК по ишемическому типу в бассейне СМА слева. КТ-признаки энцефалопатии. Общая атрофическая гидроцефалия.

МРТ головного мозга.

На серии FLAIR, DWI, T1- и T2- взвешенных томограмм головного мозга получены изображения суб- и супратенториальных структур. В веществе мозга больших полушарий, перивентрикулярно, субкортикально, в области базальных ядер, определяются очаги глиоза 2-10 мм. Перивентрикулярно определяются зоны лейкоареоза. На этом фоне слева в надкраевой и постцентральных извилинах определяется зона ишемии размерами 40x25мм. Срединные структуры не смещены. Желудочки обычной формы, расширены. Субарахноидальные пространства расширены в передних отделах больших полушарий мозга. Дифференциация серого и белого вещества сохранена. МР сигнал от подкорковых ядер не изменен. Селлярная область без патологических изменений. Размеры

гипофиза в пределах нормы. Стволовые структуры и мозжечок в пределах нормы. Мосто-мозжечковые углы без особенностей. Кранио-вертебральный переход не изменен. Придаточные пазухи и ячейки сосцевидных отростков воздушны. Содержимое глазниц без особенностей. Заключение: МРТ-картина зоны ишемии (ОНМК по ишемическому типу) в бассейне кровоснабжения конечных ветвей СМА слева. Очаговые изменения в веществе мозга больших полушарий сосудистого генеза. Признаки смешанной атрофической гидроцефалии.

Оценка тяжести инсульта.

Шкала NIHSS - 3 балла (неврологические нарушения легкой степени). Шкала Бартель – 80 баллов (умеренная зависимость).

Нейропсихологическое обследование.

1. МоСА тест

Полученные данные по шкале МоСА отображены в таблице А.1. По данным шкалы МоСА у больного имеются нарушения исполнительных навыков (Рисунок А.1) и зрительно-пространственного гнозиса (Рисунок А.2; Рисунок А.3).

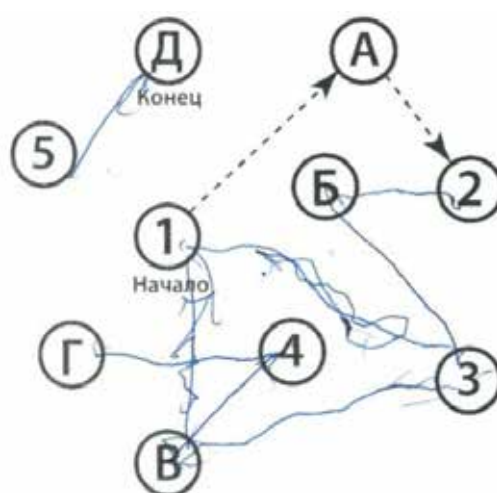


Рисунок А.1. Результат теста, оценивающего регуляторные функции

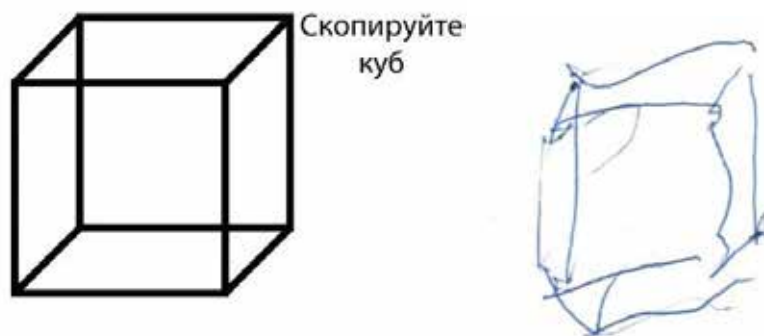


Рисунок А.2. Результат теста, оценивающего зрительно-пространственные функции

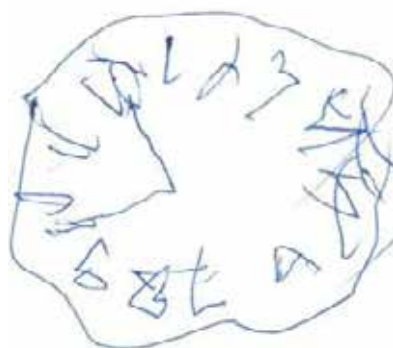


Рисунок А.3. Результат теста рисования часов («десять минут двенадцатого»)

Интерпретация. Целостность часов не утрачена, несмотря на то что пациент не смог четко изобразить круг (правосторонний гемипарез до 4 баллов). Стрелки указывают неправильное время. Числа неправильно расположены на циферблате, хотя имеют верную последовательность. Оценка – 5 баллов.

В рамках шкалы МоСА проводился тест 5 слов с оценкой непосредственного и отсроченного восприятия и воспроизведения: сразу больной смог воспроизвести 4 слова (лицо, бархат, церковь, фиалка). После интерферирующих заданий пациент сразу смог вспомнить одно слово, которое не мог воспроизвести изначально (красный). 3 слова (лицо, бархат, церковь) больной воспроизвел только после подсказок с множественным выбором, 1 (фиалка) – вспомнить не смог.

Таблица А.1. Результаты тестирования по шкале МоСА

Функция	Полученные баллы	Норма
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	1	5
Называние	3	3
Внимание	7	7
Речь	1	2
Абстракция	2	2
Отсроченное воспроизведение	1	5
Ориентация	6	6
Общий балл	20	30

Общий балл, полученный по шкале соответствует УКР.

2. Тест копирования часов.

Больному предложено скопировать циферблат часов, на котором стрелки показывали восемь часов (Рисунок А.4).



Рисунок А.4. Результат теста копирования часов

Интерпретация. Целостность циферблата сохранена. Стрелки представлены одной линией, которая показывает верное время. Расстояние между числами на циферблате неодинаковое. Оценка – 5 баллов.

3. *Тест на фонетическую речевую активность (проведенный в рамках шкалы MoCA)* – за 1 мин больной назвал 6 слов на букву «Л», что свидетельствует о снижении количества фонетически опосредуемых ассоциаций.

4. *Тест на семантическую речевую активность* – за 1 минуту больной назвал 15 слов, обозначающих разных животных. Данный результат соответствует норме.

5. FAB.

Полученные данные по шкале FAB представлены в таблице А.2.

У пациента отмечаются нарушения динамического праксиса и снижение беглости речи. Результат по шкале FAB соответствует умеренной лобной дисфункции.

Таблица А.2. Результаты обследования пациента по шкале FAB

Функция	Баллы
Обобщение (концептуализация)	3
Беглость речи	2
Динамический праксис	1
Простая реакция выбора	3
Усложненная реакция выбора	3
Исследование хватательных рефлексов	3
Оценка	15

Оценка наличия предшествующего инсульту когнитивного снижения с помощью опросника IQCODE.

Результаты данного опросника представлены в таблице А.3.

Со слов родственников больной стал иногда забывать события, которые произошли с ним недавно. Часто забывает, куда положил вещи. Полученный результат по опроснику IQCODE соответствует легкому снижению когнитивных и исполнительных функций в течение последних 10 лет.

Оценка эмоциональных нарушений. Шкала Гамильтона – 2 балла (норма).

Таблица А.3. Результаты оценки по шкале IQCODE

№	Вопрос	1	2	3	4	5
1	Пациент сразу узнает лица близких, знакомых, быстро вспоминает их имена			✓		
2	Помнит события, которые произошли недавно				✓	
3	Может вспомнить разговор несколько дней спустя			✓		
4	Помнит свой адрес и номер телефона			✓		
5	Помнит, какой сегодня день, число, месяц			✓		
6	Помнит, где обычно хранит вещи			✓		
7	Может вспомнить, куда положил вещи				✓	
8	Знает, как общаться с бытовыми приборами			✓		
9	Может понять, как пользоваться новыми бытовыми приборами			✓		
10	Понимает и запоминает новые факты			✓		
11	Может рассказать ход событий в просмотренном фильме, сюжет прочитанной книги			✓		
12	Может самостоятельно принимать решения в повседневных вопросах			✓		
13	Может самостоятельно совершать покупки и рационально расходовать деньги			✓		
14	Справляется с финансовыми задачами (рассчитать сдачу в магазине, получить пенсию)			✓		
15	Справляется с повседневными расчетами (помнит, сколько продуктов купить), помнит, когда последний раз приходили знакомые и пр.			✓		
16	Понимает, что происходит, и может адекватно оценить обстановку			✓		

Значительно лучше – 1; немного лучше – 2; без изменений – 3; немного хуже – 4; заметно хуже – 5.

Подсчет результатов:

Сумму всех полученных ответов разделите на количество вопросов:

Сумма всех ответов

50

_____ = 3,12

Количество вопросов (16)

Интерпретация результатов:

3,01–3,50 – легкое снижение когнитивных и исполнительных функций в течение последних 10 лет

Оценка приверженности к терапии (ретроспективный анализ).

Пациенту рекомендован постоянный прием лекарственной терапии по поводу сопутствующих заболеваний.

По данным опросника Мориски-Грина полученный результат свидетельствует о том, что пациент не привержен к лекарственной терапии (Таблица А.4)

Таблица А.4. Результаты опроса по шкале Мориски-Грина

№	Вопрос	Да	Нет
1	Вы когда-нибудь забывали принять препараты?	✓	
2	Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС?		✓
3	Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	✓	
4	Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием?		✓
Результат: 2 балла – пациент не привержен к лекарственной терапии.			

Обоснование клинического диагноза.

Диагноз поставлен на основании жалоб больного на слабость в правой руке, эпизодов повышенного АД, данных анамнеза (АГ, ИБС), неврологического обследования (сглаженность правой носогубной складки, правосторонний гемипарез до 4 баллов, больше в руке в дистальном сегменте, сухожильные и периостальные рефлексы живые D>S, симптом Бабинского справа).

Диагноз подтверждён результатами дополнительных методов исследования: ЭКГ (изменения миокарда переднебоковой стенки, верхушки левого желудочка), УЗДГ (выраженные атеросклеротические изменения БЦА), КТ (ОНМК по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии слева); МРТ (зона ишемии в бассейне кровоснабжения конечных ветвей средней мозговой артерии слева; очаговые изменения в веществе мозга больших полушарий сосудистого генеза; признаки смешанной атрофической гидроцефалии).

Клинический диагноз.

Основной: ОНМК по ишемическому типу в системе левой внутренней сонной артерии, атеротромботический вариант.

Фоновый: АГ III ст. Стенозирующий атеросклероз сосудов головного мозга.

Сопутствующие: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Мочекаменная болезнь. Хронический простатит. Оперированная киста левой почки в 2014г. ХБП С3а.

Обсуждение полученных результатов.

Результат обследования по шкале МоСА (20 баллов) соответствует УКР. Выявлено нарушение исполнительных навыков и зрительно-пространственного гнозиса. В тестах на рисование и копирования часов отмечается нарушение как спонтанного рисунка, так и копирования, что свидетельствует о первичном расстройстве зрительно-пространственных функций. Результаты теста запоминания 5 слов с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения показали эффективность подсказок с множественным выбором, снижение непосредственного и отсроченного запоминания. Результаты теста на фонетическую речевую активность показали снижение количества фонетически опосредуемых ассоциаций при относительной сохранности семантической речевой активности, что связано с дизрегуляторными нарушениями. Результат по шкале FAV соответствует умеренной лобной дисфункции. До развития инсульта у пациента наблюдалось наличие предшествующего инсульту когнитивного снижения легкой степени.

В связи с тем, что у пациента имеются нарушения, характерные как для сосудистых КН, так и для нейродегенеративных, можно сделать вывод о наличии «смешанного» сосудисто-дегенеративного характера ПИКН.

Приверженность к терапии у данного пациента была низкой, что может быть обусловлено наличием предшествующей инсульту когнитивной дисфункции.

Повторный осмотр больного в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта.

Нейропсихологическое обследование.

1. MoCA тест.

Полученные по данной шкале результаты отображены в таблице А.5. По данным MoCA у больного имеются нарушения исполнительных навыков (Рисунок А.5). На рисунках А.6. и А.7. представлены результаты оценки зрительно-пространственных функций.

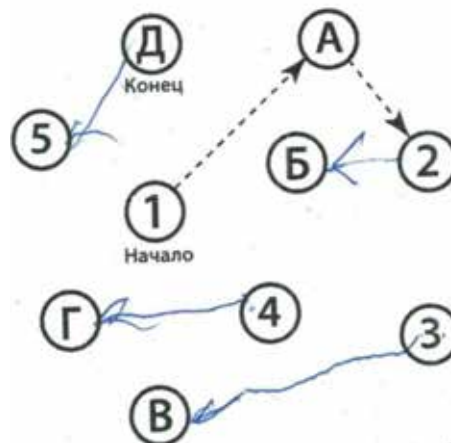


Рисунок А.5. Результат теста, оценивающего регуляторные функции

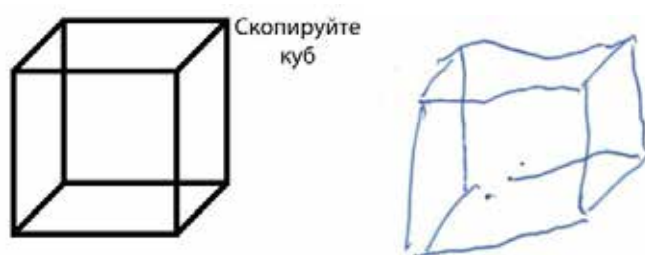


Рисунок А.6. Результат теста, оценивающего зрительно-пространственные функции

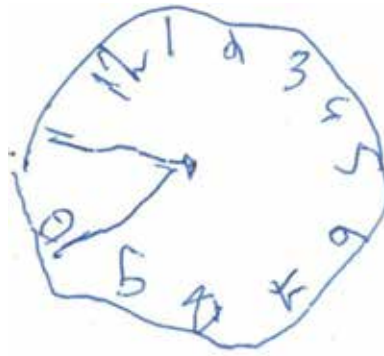


Рисунок А.7. Результат теста рисования часов

Интерпретация. Целостность часов сохранена. По сравнению с тестом рисования часов, проведенном в остром периоде ишемического инсульта стоит отметить более четкие и правильные границы круга, что, вероятно, связано с регрессом двигательных нарушений. Стрелки указывают неправильное время. Расстояние между числами на циферблате неодинаковое и они неправильно расположены. Оценка – 5 баллов.

В рамках шкалы МоСА проводился тест 5 слов с оценкой непосредственного и отсроченного восприятия и воспроизведения: сразу больной смог воспроизвести 4 слова (лицо, бархат, церковь, фиалка). После интерферирующих заданий пациент не смог вспомнить ни одного правильного слова. Появилось ложное название слов при отсроченном воспроизведении: больной сразу назвал одно из 5 слов, которое не было представлено в ряду непосредственного воспроизведения – зеркало. Вместо фиалки была названа роза. 2 слова (бархат, красный) больной воспроизвел только после категориальных подсказок. 1 слово (лицо) пациент вспомнил с помощью подсказок множественного выбора.

Таблица А.5. Результаты тестирования по шкале МоСА

Функция	Полученные баллы	Норма
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	2	5
Называние	2	3

Продолжение таблицы А.5.

Внимание	7	7
Речь	0	2
Абстракция	2	2
Отсроченное воспроизведение	0	5
Ориентация	6	6
Общий балл	19	30

Отмечается прогрессирование ПИКН до степени деменции (19 баллов).

2. Тест копирования часов.

Больному предложено скопировать циферблат часов, чтобы стрелки показывали восемь часов (Рисунок А.8).

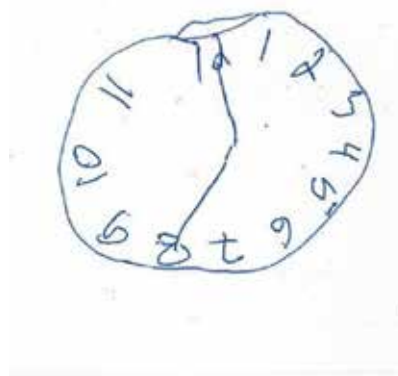


Рисунок А.8. Результат теста копирования часов

Интерпретация. Целостность циферблата сохранена. Стрелки показывают правильное время, нет четкой разницы между короткой (часовой) и длинной (минутной) стрелками. Расстояние между числами на циферблате неодинаковое. Оценка – 5 баллов.

3. *Тест на фонетическую речевую активность (проведенный в рамках шкалы МоСА)* – за 1 мин больной назвал 5 слов на букву «Л», что свидетельствует о снижении количества фонетически опосредуемых ассоциаций.

4. *Тест на семантическую речевую активность* – за 1 минуту больной назвал 15 слов, обозначающих, разных животных. Данный результат соответствует норме.

5. FAB

Полученные данные по FAB представлены в таблице А.6.

У пациента отмечаются нарушения динамического праксиса и снижение беглости речи. Результат по FAB соответствует умеренной лобной дисфункции. По сравнению с данными, полученными при первом осмотре, отмечается ухудшение когнитивных функций за счет снижения беглости речи.

Таблица А.6. Результаты обследования пациента по шкале FAB

Функция	Баллы
Обобщение (концептуализация)	3
Беглость речи	1
Динамический праксис	1
Простая реакция выбора	3
Усложненная реакция выбора	3
Исследование хватательных рефлексов	3
Оценка	14

Оценка эмоциональных нарушений. Шкала Гамильтона – 3 балла (норма).

Оценка приверженности к терапии. Результат по опроснику Мориски-Грина остался прежним и составил 2 балла (больной не привержен к длительной лекарственной терапии).

Анкета по приверженности длительному лечению.

По данным анкетирования пациент постоянно принимает лекарственные препараты, самостоятельно контролируя их прием. Постоянно принимает 6 лекарственных средств, 2 раза в день утром и вечером. Пациент иногда пропускает прием лекарственных препаратов, самостоятельно отменил себе один из антигипертензивных препаратов. Основными причинами пропуска лекарственной терапии считает: предыдущий неудачный опыт лечения, отсутствие преемственности между лечебными учреждениями и побочные эффекты от приема препарата. Пациент считает лекарственную неэффективной. Регулярно не наблюдается у медицинских специалистов.

Заключение.

При повторном осмотре у пациента отмечалось прогрессирование ПИКН, что, вероятно, обусловлено смешанной этиологией постинсультного когнитивного дефицита и наличием сопутствующей кардиальной патологии (наличие АГ, ИБС).

При оценке приверженности к длительному лечению в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта было выявлено, что пациент не соблюдал медицинские рекомендации по приему лекарственных средств, что можно связать с наличием ПИКН, как одного из факторов риска снижения приверженности к лечению.