

## Динамика восстановления когнитивного дефицита у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

© С.В. КОТОВ, В.А. БОРИСОВА, Е.В. СЛЮНЬКОВА, Е.В. ИСАКОВА, А.В. КИСЕЛЕВ, А.С. КОТОВ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение эффективности применения препарата Ампассе в процессе комплексной реабилитации у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ) на втором (стационарном) этапе.

**Материал и методы.** В исследование были включены 60 пациентов: 28 женщин и 32 мужчины, в возрасте от 43 до 76 лет (средний — 58,4±9,1 года), в восстановительном периоде после перенесенного ИИ в сроки от 1 до 12 мес (в среднем 4,7±3,5 мес). Все больные получали комплексную реабилитацию, больные 1-й группы — дополнительно внутривенные инъекции препарата Ампассе 25 мг (5,0 мл), 15 введений. Больные 2-й группы ( $n=30$ ) Ампассе не получали. Для оценки когнитивных функций использовали тесты Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Струпа, субтест 9-го теста Векслера кубики Кооса (КК), оценивали выраженность тревоги и депрессии, двигательное восстановление оценивали по тесту двигательной активности руки (ARAT). Оценку проводили перед началом лечения и на 21-е сутки.

**Результаты.** Отмечено статистически значимое увеличение оценки по шкале MoCA у пациентов 1-й группы — в среднем на 2 балла; во 2-й группе значимой динамики не было; выявлено статистически значимое отличие доли больных, у которых произошло увеличение показателя MoCA после курса лечения, в 1-й группе по сравнению со 2-й ( $\chi^2=22,528$ ,  $p<0,001$ ). Снизился уровень ригидности по тесту Струпа у больных 1-й группы по сравнению со 2-й ( $\chi^2=8,297$ ,  $p=0,004$ ). Число больных, у которых была отмечена положительная динамика по тесту КК, в 1-й группе было статистически значимо больше ( $\chi^2=4,344$ ,  $p=0,038$ ). Выявлено статистически значимое снижение уровня депрессии у пациентов 1-й группы. Число пациентов с улучшением двигательной функции руки оказалось больше в 1-й группе ( $\chi^2=4,286$ ,  $p<0,039$ ).

**Заключение.** У пациентов, в комплексной терапии получавших внутривенно препарат Ампассе в дозе 25 мг (5,0 мл) 15 введений, было выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций по тестам MoCA, Струпа, КК при сопоставлении с группой сравнения. Применение Ампассе повысило эффективность когнитивной и моторной реабилитации у больных с постинсультными нарушениями.

**Ключевые слова:** острый ишемический инсульт, реабилитация, восстановительное лечение, Ампассе.

### Информация об авторах:

Котов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Борисова В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9473-5179>

Слюнькова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6933-5437>

Исакова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Киселев А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

Котов А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

**Автор, ответственный за переписку:** Котов С.В. — e-mail: [kotovsv@yandex.ru](mailto:kotovsv@yandex.ru)

### Как цитировать:

Котов С.В., Борисова В.А., Слюнькова Е.В., Исакова Е.В., Киселев А.В., Котов А.С. Динамика восстановления когнитивного дефицита у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(11):26–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111126>

## Dynamics of recovery of cognitive deficit in patients in the early recovery period of ischemic stroke

© S.V. KOTOV, V.A. BORISOVA, E.V. SLYUNKOVA, E.V. ISAKOVA, A.V. KISELEV, A.S. KOTOV

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** Study of the effectiveness of the use of the drug Ampasse in the process of complex rehabilitation in patients in the early recovery period of ischemic stroke at the second (stationary) stage.

**Material and methods.** The study included 60 patients, 28 women and 32 men, aged 43 to 76 years (mean — 58.4±9.1 years), in the recovery period after suffering a stroke in the period from 1 to 12 months (on average — 4.7±3.5 months). All patients received complex rehabilitation, patients of the 1st group received additional intravenous injections of the drug Ampasse 25 mg (5.0 ml), 15 injections. Patients of the 2nd group ( $n=30$ ) did not receive Ampasse. To assess cognitive functions, the following tests were used: the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Stroop's test, subtest 9 of the Wechsler test, Koos cubes (CC), the severity of anxiety and depression was assessed, and motor recovery was assessed by the hand motor activity test (ARAT). The assessment was carried out before the start of treatment and on the 21st day.

**Results.** There was a statistically significant increase in the score on the MoCA scale, in patients of the 1st group by an average of 2 points, in the 2nd group there was no significant dynamics, a statistically significant difference was found in the proportion of patients who had an increase in the MoCA index after the course of treatment in the 1st group. compared with the 2nd ( $\chi^2 = 22.528$ ,  $p < 0.001$ ). Decreased the level of rigidity according to the Stroop test in patients of the 1st group compared with the 2nd ( $\chi^2 = 8.297$ ,  $p = 0.004$ ). The number of patients who showed positive dynamics in the Koos cubes test in the 1st group was statistically significantly higher ( $\chi^2 = 4.344$ ,  $p = 0.038$ ). A statistically significant decrease in the level of depression was revealed in patients of the 1st group. The number of patients with improved motor function of the hand was greater in the 1st group of MG ( $\chi^2 = 4.286$ ,  $p < 0.039$ ).

**Conclusion.** In patients in complex therapy receiving intravenous administration of the drug Ampasse at a dose of 25 mg (5.0 ml) 15 administrations, a statistically significant improvement in cognitive functions was revealed according to MoCA tests, Stroop test, Koos Cubes, when compared with the comparison group. The use of Ampasse increased the effectiveness of cognitive and motor rehabilitation in patients with post-stroke disorders.

**Keywords:** acute ischemic stroke, rehabilitation, rehabilitation treatment, Ampasse.

#### Information about the authors:

Kotov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Borisova V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9473-5179>

Slyunkova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6933-5437>

Isakova E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Kiselev A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8807-405X>

Kotov A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

**Corresponding author:** Kotov S.V. — email: kotovsv@yandex.ru

#### To cite this article:

Kotov SV, Borisova VA, Slyunkova EV, Isakova EV, Kiselev AV, Kotov AS. Dynamics of recovery of cognitive deficit in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(11):26–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111126>

Инсульт является второй по частоте причиной смертности, ведущим фактором стойкой инвалидизации и когнитивных нарушений у больных с неинфекционными заболеваниями. Тяжесть бремени инсульта возрастает по мере увеличения и старения населения, в период 1990—2010 гг. абсолютные показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации после инсульта возросли во всех странах мира. Улучшение медицинской помощи, вероятно, является одним из важных факторов, определяющих увеличение в популяции числа больных, перенесших инсульт [1]. Более  $\frac{1}{3}$  больных, выживших после инсульта, имеют ограничения функционирования, причем если в прошлом основной интерес был направлен на двигательные нарушения, то в последние годы все большее внимание привлекают когнитивные нарушения (КН). В раннем восстановительном периоде при поражении левого полушария выявляются КН в виде нарушений речи и памяти, правого полушария — зрительно-пространственных функций. Повреждение гиппокампа и левой затылочной области сопровождается расстройствами номинативной функции речи и памяти, в то время как повреждение этих областей справа проявляется нарушениями зрительно-пространственных функций. Поражение коры надкраевой и угловой извилин, постцентральной извилины, оперкулярной коры левого полушария приводит к нарушениям праксиса и гнозиса различных модальностей. Следовательно, когнитивные способности после инсульта страдают в соответствии с распределением функций в коре головного мозга [2, 3].

В результате снижения смертности от инсульта увеличилось число выживших, имеющих КН. Выжившие после инсульта имеют повышенный риск развития КН. Метаанализ ряда клинических исследований показал, что каждый 10-й пациент имел деменцию до первого инсульта, у каждого 10-го вскоре после первого инсульта развилась деменция, у каждого 3-го деменция диагностирована после повторного инсульта [4, 5]. Показано, что у 83% выживших после инсульта выявляются нарушения по крайней мере в одном,

в то время как у 50% — в нескольких (>3) когнитивных доменах [6]. Важно, что у 71% пациентов с хорошим функциональным восстановлением спустя 3 мес после инсульта наблюдались нарушения памяти, зрительно-конструктивных или исполнительных функций.

До настоящего времени не сформировано единого подхода к лечению КН после инсульта. Некоторые из лекарственных препаратов, используемых при болезни Альцгеймера, показали положительное действие на постинсультные КН. В отличие от болезни Альцгеймера, при которой преобладает нейродегенеративный процесс, патогенетические основы сосудистых КН весьма многообразны: к ним приводят церебральная микроангиопатия, мультиинфарктное поражение, микро- и макрогеморрагии, причем существенное значение имеют локализация очагов, церебральная амилоидная энцефалопатия, другие патологические состояния. Препараты, используемые при деменции альцгеймеровского типа, оказывали положительное действие на некоторые когнитивные функции, например исполнительные, но недостаточно влияли на гностические процессы и повседневное функционирование у пациентов с сосудистыми КН [7—10]. Поэтому продолжают поиск методов эффективной терапии, попытки включения препаратов других групп на основании изучения патогенетических механизмов.

Одним из направлений терапии больных с постинсультными КН является нейропротекция, к наиболее перспективным относится подавление эксайтотоксичности — токсического действия глутамата, опосредованного активацией большого количества ионотропных рецепторов и каналов, включая рецептор N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецептор) и  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA-рецептор), взаимодействие этих рецепторов и каналов до настоящего времени недостаточно изучено [11, 12]. Антагонист NMDA-рецепторов мемантин, который слабо блокирует ионный канал, нашел широкое применение

в лечении КН не только при нейродегенеративных заболеваниях, но и после инсульта [13].

Продолжается поиск новых препаратов, влияющих на глутаматную нейротрансмиссию. Механизм действия препарата Ампасе основан на взаимодействии с АМРА-глутаматными рецепторами, таким образом, препарат предотвращает активацию, но не блокирует полностью NMDA-рецепторы, модулируя глутаматергическую нейротрансмиссию, т.е. включается в процесс снижения эксайтотоксичности на более раннем этапе по сравнению с мемантином. Препарат оказался эффективным при хронических цереброваскулярных нарушениях, что продемонстрировано в ряде клинических исследований [14, 15].

Цель исследования — изучение эффективности применения препарата Ампасе в процессе комплексной реабилитации у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ) на втором (стационарном) этапе.

## Материал и методы

Исследование проведено в неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в июне—октябре 2021 г., исследование являлось рандомизированным, контролируемым в параллельных группах, был использован метод независимой последовательной рандомизации в группы лечения. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол №1 от 14.01.21).

**Критерии включения** в исследование: мужской и женский пол; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; перенесенный ИИ в срок от 1 до 6 мес (ранний восстановительный период ИИ); возраст старше 18 и менее 80 лет; наличие когнитивного дефицита ( $>20$ , но  $<28$  баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE)); желание пациентов заниматься восстановлением нарушенных функций.

**Критерии не включения** в исследование: выраженные эмоционально-аффективные нарушения (11 баллов и более по субшкалам тревоги и/или депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS),  $<10$  баллов по шкале депрессии Бека — ШДБ); выраженные когнитивные нарушения, препятствующие выполнению инструкций ( $<20$  баллов по шкале MMSE); выраженные речевые расстройства, препятствующие пониманию и выполнению заданий; наличие общих противопоказаний к проведению реабилитационных мероприятий; низкий уровень мотивации к участию в реабилитационных занятиях. **Критерии исключения** из исследования: несоблюдение протокола исследования; отклонение от протокола исследования.

В исследование были включены 60 пациентов — 28 женщин и 32 мужчины в возрасте от 43 до 76 лет (средний —  $58,4 \pm 9,1$  года), впервые перенесших ИИ в бассейне средней мозговой артерии в срок от 1 до 12 мес (средний —  $4,7 \pm 3,5$  мес). У 27 пациентов имелся правосторонний, у 33 — левосторонний ИИ. При поступлении в сосудистый центр при оценке величины и локализации очага инсульта по шкале Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) у 18 пациентов выявлена корковая локализация очага, захватывающая не более чем одну из зон — М4, М5 или М6, у 19—20 — одну из зон М1—М6, у 23 — сочетание поражения одной из зон коры и одной подкорковой зоны. В момент развития ИИ тяжесть по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) составляла 10,0 [8,0; 12,0] балла, что

соответствовало среднетяжелому инсульту. При поступлении в неврологическое отделение МОНИКИ для реабилитации оценка по NIHSS составила 3,0 [1,0; 5,0] балла. У всех пациентов сохранялся спастический гемипарез, преимущественно выраженный в руке со снижением силы до 3—4 баллов, у 15 из 33 пациентов с левополушарным ИИ имелись речевые нарушения в виде элементов моторной, акустико-мнестической, семантической афазии, не препятствовавшие реабилитационным занятиям. Оценка по модифицированной шкале Ренкина составляла 3,0 [2,0; 3,0] балла. При анализе факторов риска инсульта выявлено, что все пациенты страдали артериальной гипертензией и получали постоянную антигипертензивную терапию двумя лекарственными препаратами из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецептора ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, индапамидом со стабилизацией артериального давления на целевых показателях. У 15 пациентов причиной развития кардиоэмболического ИИ была фибрилляция предсердий, 7 из них принимали варфарин для вторичной профилактики инсульта, остальные — прямые оральные антикоагулянты. У 22 пациентов имелся сахарный диабет II типа, 17 получали пероральную сахароснижающую терапию метформин, 5 — лираглутидом, дулаглутидом с поддержанием уровня гликемии натощак в пределах 5,9—6,5 ммоль/л. У 23 пациентов мужского пола в анамнезе курение табака, 12 прекратили курить за 1—5 лет до развития инсульта, остальные — после его развития.

Больные были разделены на две группы: в 1-ю группу включены 30 пациентов, которые наряду с базисной терапией и реабилитационными мероприятиями ежедневно получали препарат Ампасе (внутривенно струйно медленно) 25 мг (5,0 мл), длительность лечения 15 дней. Пациенты 2-й группы получали только базисную терапию и реабилитационные мероприятия. Все пациенты полностью прошли все процедуры обследования и лечения, никто досрочно не покинул исследование.

Всем пациентам проводилось стандартное реабилитационное лечение, включающее занятия с логопедом, занятия лечебной физкультурой с врачом и методистом, а также с использованием реабилитационных тренажеров, с психологом по когнитивному тренингу по стандартным программам с использованием компьютерных программ («Нейроника», регистрационное удостоверение РЗН №РЗН 2017/6068 от 20.11.18). Когнитивные тренировки предусматривали упражнения на восстановление внимания, памяти, зрительно-пространственного мышления. Длительность тренировок составляла от 15 до 30 мин ежедневно 1—2 раза в день в зависимости от самочувствия пациента, в курс входило 8—10 занятий. Продолжительность курса реабилитации — 15 дней.

Пациенты обеих групп получали лекарственную терапию, направленную на вторичную профилактику ИИ, — антиагрегантные (ацетилсалициловая кислота 100—150 мг/сут — 39 пациентов, клопидогрель 75 мг/сут — 6) или антикоагулянтные препараты (варфарин под контролем МНО — 7, аписабан, дабигатран — 8), все пациенты принимали антигипертензивные средства, лишь 12 принимали гиполипемические препараты (аторвастатин, розувастатин).

Протокол исследования предусматривал общеклинический и неврологический осмотр, тестирование с использованием ряда нейропсихологических шкал при поступлении, до начала активной терапии (день 0) и спустя 7 дней после окончания курса реабилитации и введения препарата Ампасе пациентам 1-й группы (день 21).

На предварительном этапе пациентам проводилось скрининговое тестирование с помощью шкалы MMSE для исключения пациентов с деменцией. Средний балл составил  $26,3 \pm 2,2$ , что подтверждало наличие постинсультных умеренных КН и отсутствие деменции. Для оценки когнитивных функций использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (*англ.*: Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [16]; тест Струпа [17] для оценки гибкости/ригидности контроля когнитивных функций (ТС-Р) и вербальности (ТС-В); субтест 9 теста Векслера кубики Кооса (КК) [18, 19]. Для оценки эмоционального состояния использовали шкалы HADS [20], ШДБ [21]. Для оценки эффективности двигательного восстановления использовали тест двигательной активности руки (*англ.*: Action Research Arm Test, ARAT) [22].

Первичной конечной точкой исследования было увеличение числа пациентов с возросшей оценкой по шкале MoCA к концу 3-й недели лечения по сравнению с исходными значениями. Вторичной конечной точкой было увеличение числа пациентов со снижением уровня ригидности по данным ТС-Р и с нарастанием показателя по данным КК.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ StatPlus Pro 7.3.0. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), категориальные порядковые — в виде медианы и квартилей (Me [Q1, Q3]). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Д'Агостино—Пирсона. При анализе качественных порядковых данных, распределенных по закону, отличному от нормального закона распределения, применяли непараметрический тест Уилкоксона для зависимых выборок, для сравнения двух независимых выборок — критерий Манна—Уитни. Для сравнения категориальных переменных двух независимых выборок использовали критерий  $\chi^2$ . Статистические тесты были проведены для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

## Результаты

Результаты исследования когнитивных, тревожно-депрессивных и двигательных тестов до начала курса нейрореабилитации и после его окончания представлены в **табл. 1**. Как видно из приведенных данных, до начала лечения статистически значимых отличий показателей между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

После окончания курса нейрореабилитации 26 (86,7%) пациентов 1-й группы и 23 (76,7%) — 2-й группы отметили улучшение самочувствия, повышение настроения, улучшение памяти и внимания, расширение возможностей самообслуживания, остальные пациенты не отметили существенного изменения самочувствия, причем отрицательных оценок терапии отмечено не было. При проведении нейропсихологического тестирования было отмечено статистически значимое увеличение оценки по шкале MoCA у пациентов 1-й группы — в среднем на 2 балла, в то время как у пациентов 2-й группы значимой динамики отмечено не было. Выявлено статистически значимое отличие доли больных, у которых произошло увеличение показателя MoCA после курса лечения в 1-й группе по сравнению со 2-й ( $\chi^2=22,528, p < 0,001$ ). У больных 1-й группы отмечено значительное повышение показателя гибкости когнитивных процессов по данным ТС-Р после проведенного лечения. Статистически значимо снизился уровень ригидности по ТС-Р у больных 1-й группы по сравнению со

2-й ( $\chi^2=8,297, p=0,004$ ). В отношении вербальности изменения отсутствовали в обеих группах.

Оценка процессов анализа и синтеза по КК продемонстрировала статистически значимое улучшение их протекания у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й. Число больных, у которых была отмечена положительная динамика по КК, оказалось статистически значимо больше в 1-й группе ( $\chi^2=4,344, p=0,038$ ).

При изучении эмоционального состояния включенных пациентов по HADS не было выявлено заметных отклонений. Хотя показатели уровня тревожности и депрессии у больных обеих групп до и после курса нейрореабилитации статистически значимо не изменились, у пациентов 1-й группы изменение показателей происходило в сторону уменьшения, а во 2-й группе — увеличения. Число пациентов, у которых в результате терапии произошло снижение уровня тревожности по HADS, статистически значимо преобладало в 1-й группе ( $\chi^2=5,711, p=0,017$ ). Выявлено статистически значимое снижение уровня депрессии по ШДБ у пациентов 1-й группы, в 1-й группе обнаружено статистически значимо больше пациентов со снижением уровня депрессии на 4 балла и более по ШДБ ( $\chi^2=10,756, p=0,002$ ) по сравнению со 2-й группой.

Поскольку у всех пациентов имелись моторные постинсультные нарушения в виде спастического геми- или монопареза в руке, оценивалась динамика двигательных расстройств в процессе реабилитации. По данным теста ARAT, исходно функция руки у пациентов обеих групп была нарушена в равной степени. После курса лечения у пациентов 1-й группы отмечено статистически значимое увеличение показателя, в то время как во 2-й группе увеличение было незначимым. Число пациентов с улучшением двигательной функции руки оказалось значительно выше в 1-й группе ( $\chi^2=4,286, p < 0,039$ ).

Было проанализировано изменение показателей когнитивных доменов теста MoCA в процессе нейрореабилитации (**табл. 2**). Исходно показатели когнитивных доменов не различались у пациентов двух групп, за исключением отсроченного воспроизведения, отражающего переход информации из оперативной в долговременную память, который был ниже у пациентов 1-й группы. По ряду доменов показатели имели максимальное значение и не изменились в процессе нейрореабилитации («зрительно-пространственные/исполнительные навыки», «называние», «ориентация», «абстрагирование»), в то время как по доменам «внимание», «речь», «отсроченное воспроизведение» после курса реабилитации больных 1-й группы заметно улучшились, а во 2-й группе оставались без изменения. По домену «речь» у статистически значимо большего числа пациентов 1-й группы наблюдалось улучшение ( $\chi^2=9,900, p=0,002$ ). Еще большее отличие между ОГ и КГ выявлено по домену «отсроченное воспроизведение» ( $\chi^2=37,677, p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Таким образом, в результате проведенного рандомизированного исследования в параллельных группах пациентов с постинсультными КН, получавших нейрореабилитацию, включавшую когнитивные тренинги, занятия с психологом и логопедом, двигательную реабилитацию, в течение сравнительно короткого курса восстановительного лечения сроком 15 дней у абсолютного большинства больных было отмечено субъективное улучшение самочувствия, повышение умственной работоспособности и самообслуживания. В результате использования батареи нейропсихологических тестов вы-

Таблица 1. Результаты оценки когнитивных функций, эмоционального состояния и моторики верхней конечности до и после курса нейрореабилитации у обследованных больных (баллы)

Table 1. The results of the assessment of cognitive functions, emotional state and motor skills of the upper limb before and after the neurorehabilitation in the examined patients (points)

| Показатель      | 1-я группа (n=30)                         | 2-я группа (n=30)                         | p (различия между группами) |
|-----------------|---|---|-----------------------------|
| MoCA, день 0    | 23,2±1,8<br>23,0 [22,0; 25,0]             | 23,6±2,6<br>23,0 [22,0; 25,0]             | 0,470                       |
| MoCA, день 21   | 25,0±2,0<br>25,0 [24,0; 26,0] (0,002)*    | 23,7±2,6<br>23,0 [22,0; 25,0] (0,179)*    |                             |
| ТС-Р, день 0    | 135,8±161,4<br>95,0 [61,0; 132,0]         | 80,8±44,4<br>68,0 [60,0; 89,0]            | 0,095                       |
| ТС-Р, день 21   | 87,4±58,3<br>61,0 [50,0; 126,0] (<0,001)* | 80,8±43,8<br>69,0 [61,25; 93,75] (0,861)* |                             |
| ТС-В, день 0    | 1,3±0,5<br>1,2 [1,1; 1,4]                 | 1,3±0,3<br>1,3 [1,0; 1,5]                 | 0,422                       |
| ТС-В, день 21   | 1,3±0,3<br>1,2 [1,1; 1,4] (0,382)*        | 1,2±0,2<br>1,2 [1,0; 1,5] (0,075)*        |                             |
| КК, день 0      | 38,0±8,6<br>41,5 [33,75; 44,0]            | 35,4±4,2<br>35,0 [33,0; 38,0]             | 0,08                        |
| КК, день 21     | 40,3±7,3<br>43,0 [39,5; 44,0] (0,007)*    | 35,8±5,1<br>36,0 [30,0; 40,0] (0,410)*    |                             |
| HADS-T, день 0  | 4,5±2,8<br>4,0 [2,5; 6,0]                 | 4,8±1,5<br>4,5 [4,0; 6,0]                 | 0,604                       |
| HADS-T, день 21 | 3,2±2,2<br>2,0 [1,0; 5,0] (0,088)*        | 5,1±2,0<br>4,0 [4,0; 7,0] (0,172)*        |                             |
| HADS-D, день 0  | 6,0±3,8<br>6,0 [2,0; 8,0]                 | 7,3±2,6<br>7,0 [5,25; 9,0]                | 0,167                       |
| HADS-D, день 21 | 4,7±2,9<br>4,0 [3,25; 5,0] (0,058)*       | 7,9±2,6<br>8,0 [5,25; 10,0] (0,332)*      |                             |
| ШДБ, день 0     | 11,1±7,7<br>12,0 [3,0; 19,0]              | 9,5±4,8<br>8,0 [6,25; 10,75]              | 0,679                       |
| ШДБ, день 21    | 7,3±3,8<br>8,0 [3,25; 10,0] (0,003)*      | 9,8±5,4<br>8,0 [6,0; 12,75] (0,614)*      |                             |
| ARAT, день 0    | 38,5±17,0<br>43,0 [21,0; 56,0]            | 35,8±5,1<br>36,5 [33,5; 42,25]            | 0,541                       |
| ARAT, день 21   | 45,6±12,2<br>47,0 [39,0; 56,5] (<0,001)*  | 38,1±7,48<br>36,5 [33,0; 42,5] (0,089)*   |                             |

Примечание. \* — различия между днем 0 и днем 21 (p).

Note. \* — differences between day 0 and day 21 (p).

явлено, что у пациентов, в комплексной терапии получавших внутривенное введение препарата Ампасе в дозе 25 мг (5,0 мл), 15 введений, было выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций. Это было подтверждено увеличением общей оценки по тесту MoCA на 2 балла, а также повышением результатов оценки по отдельным когнитивным доменам («внимание», «речь», «отсроченное воспроизведение»), по сравнению со 2-й группой.

КК направлен на оценку таких мыслительных операций, как анализ и синтез на невербальном уровне, что позволяет снизить влияние уровня образования на результаты тестирования обследуемых. У пациентов 1-й группы выявлено улучшение показателя выполнения КК, что свидетельствовало об укреплении аналитико-синтетических функций мышления, а также о повышении гибкости мышления, о чем свидетельствовала динамика выполнения ТС-Р, который был предложен для объективизации «когнитивного стиля», т.е. оценки соотношения гибкости и ригидности когнитивного контроля при переключении с вербального на визуальный путь переработки информации в условиях когнитивного конфликта, созданного исследователем. При этом ригидный контроль свидетельствовал о трудностях перехода от вербальных функций к сенсорно-перцептивным, в то время как гиб-

кий — об относительной легкости переключения вследствие высокого темпа протекания нейродинамических процессов. Дополнительный показатель — «вербальность», высокие значения этого показателя свидетельствуют о преобладании словесного способа переработки информации, низкие — о преобладании сенсорно-перцептивного, что интерпретируется как степень независимого функционирования познавательного процесса. Таким образом, полюсами когнитивного стиля являются гибкий контроль и сильная автоматизация или жесткий контроль и слабая автоматизация познавательных функций. Как следует из приведенных данных, применение Ампасе способствовало увеличению гибкости мышления и усилению автоматизации когнитивных процессов у наших пациентов. Показатель «вербальность» статистически значимо не изменялся в обеих группах, что указывало на сохранение характерного для индивидуума способа переработки информации. В результате реабилитации у пациентов основной группы со спастическим парезом мышц верхней конечности произошло статистически значимое увеличение оценки функций руки по шкале ARAT. Полученные результаты могут свидетельствовать о единстве процессов восстановления нарушенных функций, а также о тесной связи функций руки с когнитивной сферой.

**Таблица 2. Показатели когнитивных доменов теста MoCA до и после курса нейрореабилитации у обследованных больных (баллы)**  
**Table 2. Indicators of cognitive domains of the MoCA test before and after the course of neurorehabilitation in the examined patients (points)**

| Показатель      | 1-я группа (n=30)                   | 2-я группа (n=30)                  | p (различия между группами) |
|-----------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| ЗКИН, день 0    | 3,3±1,0<br>3,0 [2,0; 4,0]           | 3,5±1,1<br>3,0 [3,0; 5,0]          | 0,408                       |
| ЗКИН, день 21   | 3,3±0,6<br>3,0 [3,0; 4,0] (0,717)*  | 3,5±1,2<br>3,0 [2,0; 5,0] (1,0)*   |                             |
| НАЗ, день 0     | 3,0±0,0<br>3,0 [3,0; 3,0]           | 2,9±0,2<br>3,0 [3,0; 3,0]          | 0,607                       |
| НАЗ, день 21    | 3,0±0,0<br>3,0 [3,0; 3,0] (N/A)*    | 2,9±0,2<br>3,0 [3,0; 3,0] (N/A)*   |                             |
| ВНИМ, день 0    | 5,4±0,7<br>5,5 [5,0; 6,0]           | 5,2±1,3<br>6,0 [5,0; 6,0]          | 0,509                       |
| ВНИМ, день 21   | 5,3±1,0<br>6,0 [5,0; 6,0] (0,572)*  | 5,3±1,3<br>6,0 [5,0; 6,0] (0,463)* |                             |
| РЕЧЬ, день 0    | 1,9±0,8<br>2,0 [2,0; 2,0]           | 2,0±0,6<br>2,0 [2,0; 2,0]          | 0,728                       |
| РЕЧЬ, день 21   | 2,2±0,8<br>2,0 [2,0; 3,0] (0,122)*  | 2,1±0,7<br>2,0 [2,0; 3,0] (0,208)* |                             |
| АБСТР, день 0   | 1,9±0,3<br>2,0 [2,0; 2,0]           | 1,7±0,7<br>2,0 [2,0; 2,0]          | 0,149                       |
| АБСТР, день 21  | 2,0±0,0<br>2,0 [2,0; 2,0] (0,180)*  | 1,7±0,7<br>2,0 [2,0; 2,0] (0,179)* |                             |
| ОТСР, день 0    | 1,6±1,4<br>1,0 [1,0; 2,0]           | 2,5±1,1<br>2,5 [2,0; 3,0]          | 0,02                        |
| ОТСР, день 21   | 3,3±0,9<br>3,0 [3,0; 4,0] (0,0001)* | 2,5±1,0<br>3,0 [2,0; 3,0] (1,0)*   |                             |
| ОРИЕНТ, день 0  | 6,0±0,0<br>6,0 [6,0; 6,0]           | 5,9±0,2<br>6,0 [6,0; 6,0]          | 0,607                       |
| ОРИЕНТ, день 21 | 6,0±0,0<br>6,0 [6,0; 6,0] (N/A)*    | 5,9±0,2<br>6,0 [6,0; 6,0] (N/A)*   |                             |

*Примечание.* \* — различия между днем 0 и днем 21 (p); N/A — не исследовалось; ЗКИН — зрительно-пространственные/исполнительные навыки, НАЗ — называние, ВНИМ — внимание, РЕЧЬ — речевая функция, АБСТР — абстрагирование, ОТСР — отсроченное воспроизведение, ОРИЕНТ — ориентация в месте и времени.

*Note.* \* — differences between day 0 and day 21 (p); N/A — not investigated; ЗКИН — visual-request/executive skills, НАЗ — calling, ВНИМ — attention, РЕЧЬ — speech function, АБСТР — abstraction, ОТСР — delayed reproduction, ОРИЕНТ — orientation in place and time.

Возникновение инсульта является существенным фактором риска, после цереброваскулярной катастрофы риск развития деменции возрастает от 2 до 9 раз. У пациентов, у которых после ИИ наблюдались умеренные КН, риск развития деменции был в 6 раз выше, чем у пациентов с легкими КН или без них [3, 4, 23]. Эти исследования актуализируют задачу восстановления нарушенных функций в постинсультном периоде, поскольку при отсутствии лечения сосудистые КН имеют тенденцию прогрессировать. Спонтанное восстановление после инсульта, как правило, не наступает или бывает далеко не полным, что подчеркивает роль реабилитации [24].

Нейропластичность — естественный процесс, протекающий в мозге на протяжении всей жизни. ИИ является одной из главных причин инвалидизации и большой социальной проблемой, поэтому исследования, посвященные нейропротекции и нейропластичности в острой фазе ИИ, активно идут все последние десятилетия. Восстановление после инсульта напрямую связано со способностью мозга к восстановлению структурной и функциональной организации нервных связей на месте поврежденных. Показано, что неинтервенционные воздействия существенно повышали эффективность и скорость восстановления после инсульта. Сочетание таких воздействий и лекарственной терапии активизирует восстановление нарушенных функций мозга. В настоящее время изучены лекарственные ре-

абилитационные стратегии, включавшие цитиколин, флуоксетин, ниацин, леводопу и некоторые другие препараты [25, 26]. Одним из перспективных направлений стимуляции нейропластичности является воздействие на глутаматную нейротрансмиссию, которая и в нормальных условиях является одним из ведущих механизмов нейропластичности. В настоящее время для этих целей применяется мемантин [27], но идет поиск других терапевтических подходов. В нашем исследовании с целью повышения эффективности неинтервенционного воздействия был использован препарат Ампассе, взаимодействующий с АМРА-глутаматными рецепторами.

## Заключение

Применение Ампассе повысило эффективность когнитивной и моторной реабилитации у больных с постинсультными нарушениями. В результате применения препарата в комплексной программе реабилитации за сравнительно короткий период занятий было получено статистически значимое улучшение основных когнитивных процессов, отмечено также положительное влияние препарата на нейродинамические процессы.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014;2(8):80–99. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05>
- Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):915–925. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>
- Pendlebury ST, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):248–258. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30442-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30442-3)
- Yao YY, Wei ZJ, Zhang YC, et al. Functional Disability After Ischemic Stroke: A Community-Based Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *Front Neurol.* 2021;12:649088. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.649088>
- Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol.* 2015;22(9):1288–1294. <https://doi.org/10.1111/ene.12743>
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- Zhan M, Sun L, Liu J, et al. EGB in the Treatment for Patients with VCI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8787684. <https://doi.org/10.1155/2021/8787684>
- Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD013306. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013306.pub2>
- McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
- Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases—What is the Evidence? *Front Neurosci.* 2015;9:469. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00469>
- Granzotto A, Canzoniero LMT, Sensi SL. A Neurotoxic Ménage-à-trois: Glutamate, Calcium, and Zinc in the Excitotoxic Cascade. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:600089. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.600089>
- Song X, Jensen MO, Jogini V, et al. Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine. *Nature.* 2018;556(7702):515–519. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0039-9>
- Киселев А.В., Вострикова Е.В., Калинина Т.С., Стовбун С.В. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата ампасе в терапии хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):21–25.   
Kiselev AV, Vostrikova EV, Kalinina TS, Stovbun SV. Randomized double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of ampassé in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2019;119(4):21–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro201911904121>
- Скоромец А.А., Котов С.В., Воронков П.Б. и др. Эффективность и безопасность терапии препаратом ампасе: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):26–32.   
Skoromets AA, Kotov SV, Voronkov PB, et al. Efficacy and safety of ampassé therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with chronic cerebrovascular accident. *Journal of Neurology and Psychiatry named after C.C. Korsakov.* 2021;121(5):26–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jneuro202112105126>
- Shi D, Chen X, Li Z. Diagnostic test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of post-stroke cognitive impairment under different stages and cutoffs: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2018;39(4):705–716. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3254-0>
- Periáñez JA, Lubrini G, García-Gutiérrez A, et al. Construct Validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of Speed of Visual Search, Verbal Fluency, Working Memory, Cognitive Flexibility, and Conflict Monitoring. *Arch Clin Neuropsychol.* 2021;36(1):99–111. <https://doi.org/10.1093/arclin/aaaa034>
- Wisdom NM, Mignogna J, Collins RL. Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Arch Clin Neuropsychol.* 2012;27(4):389–397. <https://doi.org/10.1093/arclin/acs041>
- Cliniciu AI. A New Block Design Test: An Exploratory Study. *Procedia — Social and Behavioral Sciences.* 2015;187:369–373. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2015.03.069>
- Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res.* 1997;42(1):17–41. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(96\)00216-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(96)00216-4)
- Ilut S, Stan A, Blesneag A, Vacaras V, et al. Factors that influence the severity of post-stroke depression. *J Med Life.* 2017;10(3):167–171.
- Lyle RC. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res.* 1981;4(4):483–492. <https://doi.org/10.1097/00004356-198112000-00001>
- Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. Severity of CIND and MCI predict incidence of dementia in an ischemic stroke cohort. *Neurology.* 2009;73(22):1866–1872. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c3fcb7>
- Marei HE, Hasan A, Rizzi R, et al. Potential of Stem Cell-Based Therapy for Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2018;9:34–39. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00034>
- Szelenberger R, Kostka J, Saluk-Bijak J, Miller E. Pharmacological Interventions and Rehabilitation Approach for Enhancing Brain Self-repair and Stroke Recovery. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(1):51–64. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190726104139>
- Coleman ER, Moudgal R, Lang K, et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):59–64. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6>
- Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs.* 2017;31(9):759–776. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0459-3>

Поступила 15.10.2021

Received 15.10.2021

Принята к печати 13.11.2021

Accepted 13.11.2021