

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.831-005-007.17-036.12-06: 616.831.29-008.64-036.17

КОГНИТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ТИПАМИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД

А. А. Кулеш*, **В. В. Шестаков**

*Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация*

COGNITIVE STATUS OF PATIENTS WITH DIFFERENT PATHOGENETIC TYPES OF ISCHEMIC STROKE: CHRONOBIOLOGICAL APPROACH

A. A. Kulesh*, **V. V. Shestakov**

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить особенности когнитивного, аффективного статуса, качества сна, секреции мелатонина и хронотипа пациентов с атеротромботическим (АТИ), кардиоэмболическим (КЭИ) и лакунарным инсультом (ЛИ).

Материалы и методы. Обследованы 155 пациентов в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 30 до 82 лет с установленным АТИ, КЭИ или ЛИ по классификации TOAST. Проводились комплексное нейропсихологическое обследование, оценка качества сна (PSQI), состояния эмоциональной сферы (гериатрическая шкала депрессии, опросник Спилбергера–Ханина, оценка апатии) и хронобиологических показателей (МСТQ). У 96 пациентов определена ночная секреция мелатонина на 2–4-й неделях инсульта. Оценивалось содержание 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) у 96 пациентов.

Результаты. Получены различия между пациентами с АТИ, КЭИ и ЛИ в результатах когнитивных тестов, уровне гипотимии и апатии, а также субъективном качестве сна. Также получены различия между группами в отношении хронотипа, продолжительности сна и концентрации 6-COMT.

Выводы. В контексте постинсультных когнитивных, эмоциональных и сомнологических нарушений КЭИ представляется наиболее неблагоприятным вариантом ишемического инсульта, тогда как при ЛИ данные сферы остаются практически интактными. При этом КЭИ развивается на фоне относительно сохраненных циркадианных ритмов, тогда как ЛИ и особенно АТИ характеризуются значительной десинхронизацией.

Ключевые слова. Когнитивные нарушения, качество сна, инсульт, хронобиология, мелатонин.

Aim. To study the peculiarities of cognitive affective status, quality of sleep, melatonin secretion and chronotype of patients with atherothrombotic (ATS), cardioembolic (CES) and lacunar stroke (LS).

© Кулеш А. А., Шестаков В. В., 2015

e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

тел. 8 (342) 265 98 05

[Кулеш А. А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии ДПО; Шестаков В. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ДПО].

Materials and methods. 155 patients (aged 30–82) with acute ischemic stroke who were diagnosed ATS, CES and LS according to TOAST classification were examined. Complex neuropsychological investigation, Pittsburg sleep quality index (PSQI), emotional status investigation (geriatric depression scale, Spilberger-Khanin scale, apathy test) and chronobiological indices (MCTQ) were used. Nocturnal melatonin secretion was determined at the weeks 2–4 of stroke in 96 patients; 6-sulfatoxymelatonin (6-COMT) content was assessed in 96 patients.

Results. Differences between ATS, CES and LS patients were obtained as a result of cognitive tests, hypotimia and apathy levels as well as subjective sleep quality estimation. Differences between the groups in relation to chronotype, sleep duration and 6-COMT concentration were also detected.

Conclusions. In context of the postinsult cognitive, emotional and somnologic disorders, CES is the most unfavorable variant of IS, whereas in case of LS these spheres remain practically intact. At the same time, CES is developing against the background of relatively preserved circadian rhythms, whereas LS and, especially, ATS are characterized by significant desynchronization.

Key words. Cognitive disorders, quality of sleep, stroke, chronobiology, melatonin.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все более укрепляется представление о том, что атеротромботический (АТИ), кардиоэмболический (КЭИ) и лакунарный инсульт (ЛИ) являются этиологически и патогенетически самостоятельными подтипами ишемического инсульта (ИИ), различающимися не только конечным механизмом формирования ишемического очага, но, в первую очередь, системными нарушениями, лежащими в их основе. Данный факт находит отражение в активной разработке и модификации патогенетических и фенотипических классификаций ИИ [8]. При этом накапливается все больше данных, свидетельствующих о роли средовых факторов и нарушения циркадианных ритмов, которые опосредуются дисфункцией гипоталамо-эпифизарной оси, в развитии инсульта и постинсультных когнитивных нарушений [1, 3–5, 7, 9, 11, 12, 14, 15]. Таким образом, особенно интересным представляется изучение гипотезы патогенетической обособленности основных типов ИИ именно в хронобиологическом ключе. С другой стороны, клинические и особенно нейропсихологические особенности подтипов ИИ малоизучены или же противоречивы. Это, вероятно, связано с тем, что вплоть до последнего времени точное установление па-

тогенетического типа ИИ было затруднительно ввиду низкой доступности необходимых для этого методов диагностики, в частности, мультимодальной высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Внедрение данных методов в повседневную работу сосудистых отделений позволяет с высокой степенью достоверности определить причину инсульта. Таким образом, в настоящее время становится возможным проведение исследования особенностей когнитивного статуса у пациентов с основными подтипами ИИ, что необходимо для прогнозирования отдаленных исходов и построения индивидуальных программ реабилитации.

Цель исследования – изучить особенности когнитивного, аффективного статуса, качества сна, секреции мелатонина и хроно-типа пациентов с АТИ, КЭИ и ЛИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 262 пациента в остром периоде ишемического инсульта в возрасте от 30 до 84 лет (средний возраст – $59,2 \pm 10,2$ г.). Из общей группы были отобраны пациенты, у которых можно было установить патогенетический тип инсульта на основании классификации TOAST [6]. Пациенты с двумя возможными причинами ишемического инсульта не включались в иссле-

дование, как и пациенты с другой уточненной этиологией инсульта или криптогенным инсультом. На основании использования данных критериев в окончательную выборку вошли 155 пациентов в возрасте от 30 до 82 лет (средний возраст – $59,7 \pm 9,6$ г.), из которых 114 мужчин (74 %) и 41 женщина (29 %). 130 пациентов (84 %) перенесли первый, 25 (16 %) – повторный ишемический инсульт. У 140 больных (90 %) очаг поражения располагался в каротидном, у 15 (10 %) – в вертебробазилярном бассейнах. Согласно критериям TOAST АТИ был выявлен у 66 пациентов (43 %), ЛИ – у 58 (37 %) и КЭИ – у 31 (20 %), что соответствует литературным данным [2]. Группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту.

Проводилось нейропсихологическое обследование всех пациентов на 2–4-й неделях после инсульта с применением следующих тестов: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобных тестов (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), тест рисования часов (TRЧ), тест «5 слов» (ТПС), таблицы Шульце (ТШ) и тест на категориальную вербальную беглость (ВБ). Оценка качества сна проводилась при помощи Питсбургского опросника для определения индекса качества сна (PSQI). Для оценки состояния эмоциональной сферы использовались гериатрическая шкала депрессии из 15 вопросов (ГШД), опросник Спилбергера–Ханина с определением уровней ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ) и шкала самооценки апатии.

Оценка хронобиологических показателей проводилась с использованием Мюнхенского опросника для определения хронотипа (MCTQ). Рассчитывались следующие показатели: середина сна в выходные (ССВ), середина сна в будни (ССБ), разница между данными показателями, продолжительность сна в выходные (ПСВ), продолжительность

сна в будни (ПСБ), разница между данными показателями [16].

У 96 пациентов выполнено определение ночной секреции мелатонина на 2–4-й неделях после инсульта. Оценивалось содержание в моче его основного метаболита, 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) методом иммуноферментного анализа. В качестве контрольных значений использовались нормативные данные по содержанию 6-COMT в суточной моче у 49 сопоставимых по возрасту добровольцев [10].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравнительный анализ трех независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейропсихологический профиль когнитивных нарушений. КН были выявлены у 129 пациентов (83 %). Была выполнена их классификация в обследуемой группе на основании результатов FAB, ТПС и ТШ согласно методике, представленной в наших работах [3, 4]. Дисрегуляторные когнитивные нарушения наблюдались у 59 пациентов (46 %), смешанные – у 50 (39 %) и дисметические – у 20 (15 %). Сравнительная оценка результатов нейропсихологического тестирования у пациентов с АТИ, КЭИ и ЛИ представлена в табл. 1.

Различия между пациентами с ЛИ, АТИ и КЭИ в результатах когнитивных и эмоциональных тестов представлены на рис. 1.

Хронобиологическая характеристика. Пациенты с рассмотренными патогенетическими подтипами ишемического инсульта различались по показателям, характеризую-

Результаты нейропсихологического тестирования у пациентов с АТИ, КЭИ и ЛИ

Показатель	Патогенетический тип инсульта по TOAST			p (критерий Краскела-Уоллиса)
	АТИ	ЛИ	КЭИ	
NIHSS	3 (2; 4)	2 (1; 3)	2 (2; 5)	0,0039
MMSE	27 (24; 29)	28 (27; 29)	27 (25; 28)	0,0057
FAB	15 (12; 17)	16 (14; 17)	15 (10,5; 17)	0,0146
MoCA	20 (17; 25)	24 (20; 27)	19,5 (17; 22)	0,0042
ТПС	5 (3; 5)	4 (3; 5)	5 (4; 5)	Недостоверно
ТРЧ	8 (6; 9)	9 (8; 10)	8 (6; 9)	0,0097
ТШ	101 (72; 153)	75 (63; 106)	100 (67; 165)	0,0018
ВБ	12 (9; 19)	17 (11; 21)	13 (9; 18)	0,017
PSQI	6 (3; 9)	6 (5; 10)	7 (5; 13)	Недостоверно
С, (субъективное качество сна)	1 (1; 1)	1 (1; 2)	2 (1; 2)	0,0308
ГЩД	4 (3; 7)	4 (1; 6)	7 (5; 9)	0,0004
ЛТ	41 (45; 50)	41 (36; 47)	48 (42; 55)	Недостоверно
СТ	47 (40; 51)	38,5 (33; 51)	48 (44; 52)	Недостоверно
Апатия	13 (9; 17)	3,5 (1; 13)	14,5 (10,5; 22)	0,041

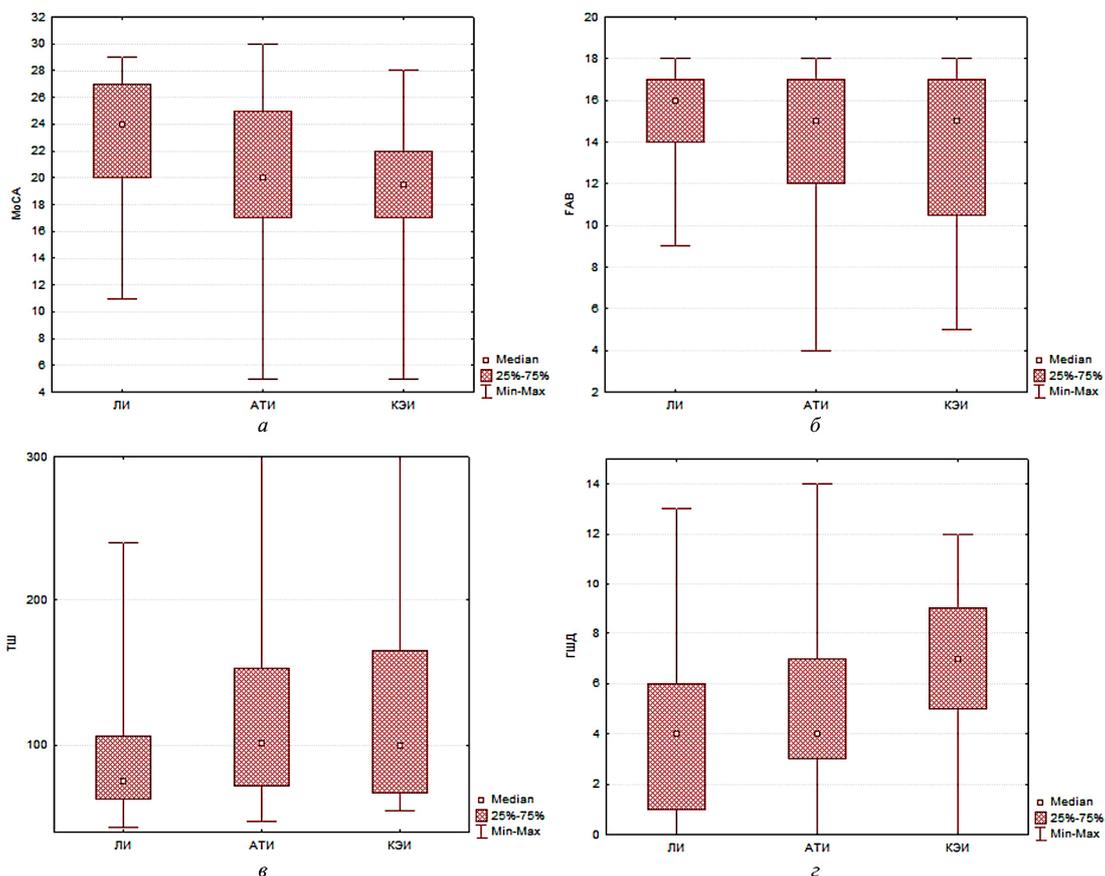


Рис. 1. Различия между пациентами с ЛИ, АТИ и КЭИ в результатах когнитивных тестов: а – MoCA, баллы; б – FAB, баллы; в – ТШ, г – ГЩД, баллы

щим хронотип и феномен «социального джетлага», их описание при ишемическом инсульте в целом представлено в нашей предыдущей статье [3]. В частности, ССВ при ЛИ наблюдалась поздно – в промежутке от 3:00 до 5:00, при КЭИ – около 4:00, а при АТИ – от 2:00 до 3:00 ($p = 0,01$). Данные особенности определили тот факт, что среди пациентов с ЛИ и КЭИ преобладали лица со средним и даже поздним вариантом хронотипа, тогда как среди больных с АТИ – с ранним ($p = 0,012$). ПСВ была меньше у пациентов с ЛИ по сравнению с больными с АТИ и КЭИ ($p = 0,01$), тогда как ПСВ – наибольшей у пациентов с КЭИ и наименьшей у больных с АТИ ($p = 0,01$). Данные различия обусловили тот факт, что у пациентов с ЛИ показатель ПСВ–ПСБ, характеризую-

щий «социальный джетлаг», оказался наибольшим, а у больных с АТИ – наименьшим ($p = 0,0015$) (рис. 2).

Уровень 6-COMT. Пациенты, перенесшие инсульт, имели более низкий уровень 6-COMT в моче по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Различия между пациентами с ЛИ, АТИ и КЭИ в концентрации 6-COMT в ночной порции мочи продемонстрированы на рис. 3.

В результате межгруппового сравнения при помощи критерия Краскала–Уоллиса было выявлено, что пациенты с КЭИ имеют наибольший уровень 6-COMT в моче (10,1 (8; 15)), меньший уровень характерен для больных с ЛИ (9,25 (3; 16)), а у пациентов с АТИ – наименьшее содержание метаболита (3,7 (2; 17)) ($p = 0,038$).

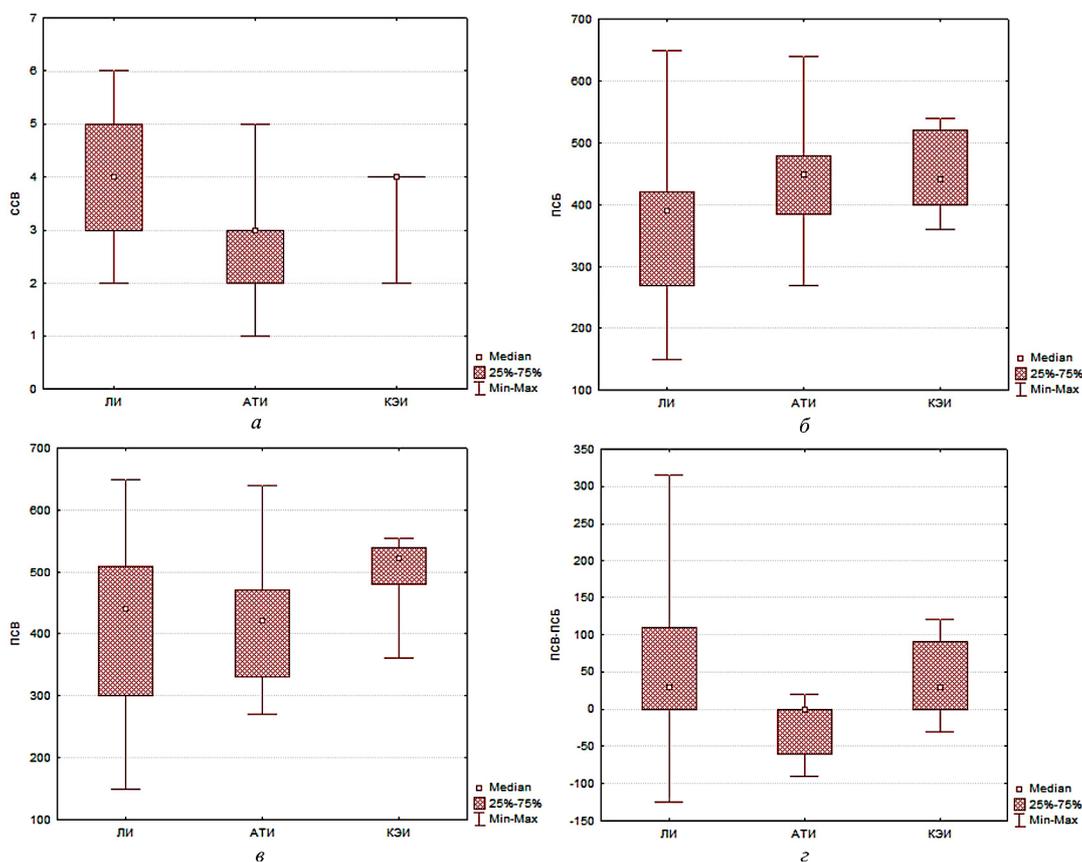


Рис. 2. Различия между пациентами с ЛИ, АТИ и КЭИ в хронобиологических показателях: а – ССВ, б – ПСВ, мин; в – ПСВ, мин; г – ПСВ–ПСБ, мин

Содержание 6-COMT в суточной моче в обследуемой группе и группе контроля, нг/мл

Возраст, лет	Группа пациентов с инсультом			Здоровые добровольцы			p
	n	M ± SD	размах	n	M ± SD	размах	
36–50	17	20,1 ± 25,7	0,8–76,7	17	29,6 ± 13,2	9,9–52,9	0,092
51–65	50	23,4 ± 31,4	0,4–124,6	16	20,4 ± 5,5	12,3–32,8	0,353
> 65	29	15,3 ± 27,6	0,6–136,2	16	15,8 ± 6,8	7,5–32,7	0,47
Все	96	19,3 ± 29,2	0,4–136,2	49	27,2 ± 13,3	7,5–58,1	0,037

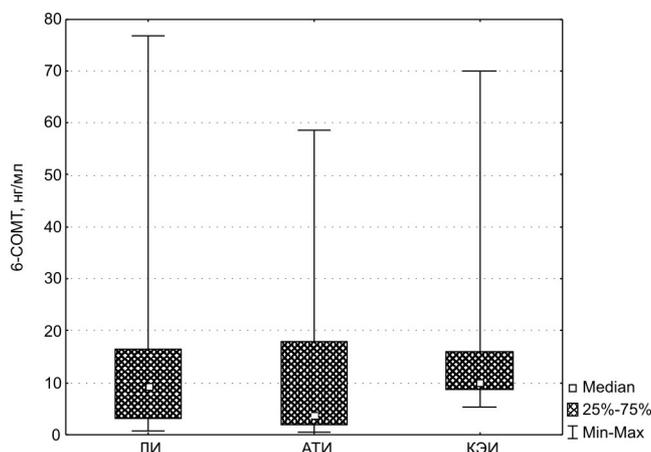


Рис. 3. Различия между пациентами с ЛИ, АТИ и КЭИ в концентрации 6-COMT в ночной порции мочи

Выводы

Таким образом, проведенное исследование позволило впервые охарактеризовать основные патогенетические подтипы ИИ в контексте когнитивного и эмоционального статуса, а также хронобиологических особенностей в строго отобранной группе больных. Показано, что КЭИ характеризуется наибольшим снижением у пациентов как глобального когнитивного статуса (результаты шкал MMSE и MoCA), так и худшими показателями регуляторных и нейродинамических процессов по сравнению с пациентами с другими подтипами ИИ. Кроме того, для КЭИ характерна большая выраженность гипотимии и апатии, а также более низкое субъективное качество сна. КЭИ и АТИ в равной степени проявляются низкими зри-

тельно-пространственными функциями. АТИ занимает промежуточное место относительно состояния когнитивной сферы. При этом для данного типа инсульта характерно наиболее высокое качество сна. ЛИ в целом характеризуется наибольшей сохранностью когнитивного статуса, как глобального, так и состояния отдельных доменов, а также отсутствием гипотимии и апатии.

Таким образом, в контексте постинсультных когнитивных, эмоциональных и сомнологических нарушений КЭИ представляется наиболее неблагоприятным вариантом ишемического инсульта, тогда как при ЛИ данные сферы остаются практически интактными. Если в отношении ЛИ данные особенности могут быть хотя бы отчасти объяснены минимальным неврологическим дефицитом, то при сравнении КЭИ и АТИ данная интерпретация не вполне достаточ-

на, так как в исследованной нами группе пациенты с АТИ характеризовались несколько большим баллом по NIHSS, хотя в целом изученная выборка отличалась малым неврологическим дефицитом. Данный факт можно объяснить феноменом прекодиционирования, который, вероятно, более выражен у пациентов с АТИ [13].

Интересно, что в хронобиологическом аспекте именно больные с ЛИ характеризовались значительной вариабельностью хронотипа и его смещением в сторону среднего и даже позднего вариантов, тогда как пациенты с АТИ отличались ранним хронотипом. Продолжительность сна как в будние дни, так и в выходные оказалась наибольшей у больных с КЭИ, что сопровождалось наибольшей концентрацией основного матаболита мелатонина в моче. При этом разница в продолжительности сна в будни и выходные, равно как и содержание 6-СОМТ, оказалась наименьшей при АТИ.

На основании полученных данных невозможно однозначно судить о том, какой из вариантов инсульта в большей степени связан с десинхронозом, но можно предположить, что КЭИ развивается на фоне относительно сохраненных циркадианных ритмов, что может быть связано с истинной пароксизмальностью данного варианта ИИ и меньшей выраженностью фоновой сердечно-сосудистой патологии. ЛИ и особенно АТИ характеризуются значительной десинхронизацией, что может быть связано с их развитием на фоне гипертонической болезни, атеросклероза и сахарного диабета, рассмотрение которых в качестве хронопатологии находит все больше доказательств. В целом проведенное исследование доказывает патогенетическую самостоятельность АТИ, КЭИ и ЛИ, что, возможно, связано с хронопатологическими особенностями развития данных видов ИИ и свойственных им заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина. Буквинский медицинский вестник 2009; 13 (4): 10–16.
2. Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А., Кравцова Т.Ю. Клинические особенности разных подтипов инсульта у лиц трудоспособного возраста. Пермский медицинский журнал 2011; 28 (4): 17–20.
3. Кулеш А.А., Лапаева Т.В., Шестаков В.В. Хронобиологические особенности инсульта и постинсультных когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии 2014; 114 (11): 31–34.
4. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Постинсультные когнитивные, эмоциональные нарушения и качество сна в хронобиологическом аспекте: возможности коррекции препаратом Мелаксен®. Журнал неврологии и психиатрии 2014; 114 (4): 29–34.
5. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии 2013; 113 (7): 24–28.
6. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Stroke 1993; 24 (1): 35–41.
7. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Sanchez-Sanchez J.J., Kaski J.C., Reiter R.J. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. J. Pineal. Res. 2010; 49: 14–22.
8. Kim B.J., Kim L. S. Ischemic stroke subtype classification: an Asian viewpoint. Journal of Stroke 2014; 16 (1): 8–17.
9. Kitkbuandee A., Sawanyawisuth K., Johns N.P. Pineal calcification is associated with symptomatic cerebral infarction. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2014; 23 (2): 249–253.

10. *Mablberg R, Tilmann A, Salewski L, Kunz D.* Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 634–641.
11. *Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, Onoda T, Okayama A.* Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 1345–1349.
12. *Ritzenthaler T, Nighboghossian N, Berthiller J, Schott A. M., Cho T. H., Derex L, Brun J, Trouillas P, Claustrat B.* Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. *J. Pineal. Res.* 2009; 46: 349–352.
13. *Simon R.* Post-conditioning and reperfusion injury in the treatment of stroke. *Dose Response.* 2014; 7; 12 (4): 590–599.
14. *Turin T. C., Kita Y, Rumana N.* Is there any circadian variation consequence on acute case fatality of stroke? Takashima Stroke Registry, Japan (1990–2003). *Acta. Neurol. Scand.* 2012; 125 (3): 206–212.
15. *Wallace D. M., Ramos A. R., Runde T.* Sleep disorders and stroke. *International Journal of Stroke* 2012; 7 (3): 231–242.
16. *Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T.* Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology International* 2006; 23 (1&2): 497–509.

Материал поступил в редакцию 12.11.2014