

Калинский Д.П.^{1,3}, Лобзин В.Ю.²,
Овчинникова О.В.³, Головина О.С.¹, Калинский П.П.^{1,3}

Динамика когнитивных функций в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта в зависимости от сывороточной концентрации металлопротеиназы-9

1 – ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток. 2 – ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург. 3 – ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ, г. Владивосток

Kalinskiy D.P., Lobzin V.Yu., Ovchinnikova O.V., Golovina O.S., Kalinskiy P.P.

The dynamics of cognitive function in early recovery period of ischemic stroke depending on serum metalloproteinase-9 concentration

Резюме

Нами проведен анализ выраженности когнитивных нарушений в течение первых трех месяцев ишемического инсульта. Дополнительно была исследована сывороточная концентрация матричной металлопротеиназы-9 на 2-3 и 87-90 сутки заболевания. Установлено, что в остром периоде ишемического инсульта у пациентов определяются достоверно более высокие показатели матричной металлопротеиназы-9 в сравнении с группой контроля. Выявлено, что пациенты с высоким уровнем матричной металлопротеиназы-9 на 2-3 сутки инсульта имели наиболее выраженные когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде заболевания. В связи с чем сделано предположение, что высокие сывороточные концентрации матричной металлопротеиназы-9 могут выступать в роли раннего прогностического критерия развития постинсультных когнитивных нарушений.

Ключевые слова: ишемический инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, деменция, матричная металлопротеиназа-9

Summary

Here we show the analysis of the severity of cognitive impairment during the first three months of ischemic stroke. Additionally, on days 2-3 and 87-90 of the disease the serum concentration of matrix metalloproteinase-9 was studied. It was established that values of matrix metalloproteinase-9 in patients in the acute period of ischemic stroke were significantly higher than values in control group. It was revealed that patients with a high level of matrix metalloproteinase-9 on the 2-3 day of stroke had the most severe cognitive impairment in the early recovery period of the disease. Therefore, the high serum concentrations of matrix metalloproteinase-9 may be an early prognostic criterion for the development of poststroke cognitive impairment.

Key words: ischemic stroke, poststroke cognitive impairment, dementia, matrix metalloproteinase-9

Введение

В настоящее время ишемический инсульт (ИИ) является одной из основных причин инвалидизации взрослого населения, в связи с чем становится тяжёлой социально-экономической проблемой современного общества [1]. Средний уровень инвалидизации после инсульта может достигать 60 %, что приводит к утрате социальной и профессиональной роли для большинства пациентов [2]. Такой высокий процент инвалидизации вследствие ИИ связан не только с его моторными проявлениями, но и с когнитивными нарушениями (КН), риск развития которых после инсульта возрастает в 5-8 раз [3, 4, 5]. Кроме

того, нарушение интеллектуальных способностей снижает мотивацию пациентов к выздоровлению, приверженность к лечению и затрудняет взаимодействие со специалистами по нейрореабилитации, что в конечном итоге повышает риск развития повторного ИИ.

О развитии постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН) можно говорить при условии, что имеется достоверная временная связь между ИИ и ухудшением интеллектуально-мнестических функций. Трёхмесячный интервал является ключевым критерием диагностики сосудистой деменции NINDS-AIREN как четкое доказательство причинно-следственной связи между инсультом

и постинсультной деменцией [5]. Чем позже после ИИ появляются признаки интеллектуально-мнестического дефицита, тем сложнее доказать их связь с инсультом. В то же время вынесение в диагноз синдрома когнитивных нарушений, выявленного до трехмесячного периода заболевания, не отвечает критериям большинства современных шкал, так как одной из основных нозологических характеристик синдрома является стойкий характер нарушения интеллектуальных функций.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, частота развития КН имеет значимый разброс. В течение первого года после инсульта деменция развивается у 7,4-41,3 % больных [6]. Еще около 50 % пациентов имеют КН, не достигающие степени деменции [7].

Недостаточно изученным вопросом является и динамика ПИКН. По мнению Madureira S. et al. (2001) КН в восстановительном периоде инсульта имеют разнонаправленную динамику [8]. В исследовании KOSCO (2625 пациентов) было установлено, что через 12 месяцев после ИИ у пациентов с КН (890 пациентов) прежний уровень интеллектуально-мнестических функций наблюдался у 53,0 % пациентов, улучшение отмечено у 36,1 %, а ухудшение – у 10,9 % пациентов. В группе, перенесших ИИ с изначально нормальным когнитивным уровнем (1735 пациентов), ухудшение выявили у 12,2 % пациентов [9]. Оценка частоты развития и динамики ПИКН сложна по многим причинам: использованию разнотипных критериев включения пациентов в исследования, применению разнообразных нейропсихологических методик, наличию у пациентов различных причин для возникновения КН после инсульта, недостаточной изученности патогенетических механизмов, вызывающих снижение интеллектуальных функций [10, 11].

Гибель нейронов головного мозга, вызванная различными патогенетическими механизмами (ишемия, черепно-мозговая травма, менингит и др.) сопровождается развитием воспалительного ответа и может вызывать отсроченное повреждение, как в очаге повреждения, так и на отдалении [12, 13]. Среди множества протеолитических ферментов, принимающих участие в повреждении мозга, большое внимание отводится интерлейкинам, в особенности интерлейкину-1 бета и интерлейкину-6, а также семейству цинк-связывающих протеолитических ферментов – матриксным металлопротеиназам (ММП), в частности ММП-9. Установлено, что ММП-9 принимает участие в ремоделировании межклеточного матрикса, благодаря способности расщеплять компоненты базальной мембраны сосудов головного мозга (коллаген IV типа, ламинин и фибронектин), белки плотных соединений гематоэнцефалического барьера (окклюдин, клаудин) [4]. Согласно обзору результатов 22 исследований (3289 пациентов) установлено значимое повышение сывороточной концентрации ММП-9 у пациентов в остром периоде ИИ по сравнению со здоровыми добровольцами из контрольных групп [14]. Chongke Zhong et al. (2018), представили результаты исследования, подтверждающего прямую взаимосвязь уровня ММП-9 в остром периоде ИИ и выраженности КН через 3 месяца от начала

заболевания [13]. Так же ММП-9 принимает участие в развитии сосудистых когнитивных нарушений, так как, у пациентов, страдающих сосудистой деменцией, в цереброспинальной жидкости определяются повышенные концентрации ММП-9 [12].

Кроме того, в литературе обсуждается гипотеза о том, что ММП-9 участвует в метаболизме бета-амиоида при болезни Альцгеймера. Роль ММП-9 в развитии нейродегенеративного поражения мозга подтверждена по результатам патоморфологического исследования Bruno M.A. et al. (2009), в ходе которого у пациентов с прижизненно установленной болезнью Альцгеймера в образцах лобных и теменных долей головного мозга определялась повышенная протеолитическая активность ММП-9 по сравнению с образцами тканей пациентов без КН [12]. Lorenz S. et al. (2008) обнаружил повышенную сывороточную концентрацию ММП-9 у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с группой контроля [4].

Принимая во внимание результаты представленных исследований, можно предположить, что пациенты с высокой сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов и ММП-9 могут иметь повышенный риск развития КН после ИИ. Так же ММП-9 может быть индикатором наличия у пациента сосудистой или нейродегенеративной патологии, которая не имела явных клинических проявлений до ИИ. Наличие такого предиктора могло бы позволить назначать пациентам специальное лечение на начальных стадиях патологического процесса, максимально продлив время независимости и самостоятельности пациентов [3]. Поэтому поиск прогностических признаков развития КН требует дальнейшего изучения и осмысления.

Цель работы: изучение динамики когнитивных функций, оценка корреляции сывороточной концентрацией интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6, матриксной металлопротеиназы-9, нейровизуализационных изменений и выраженности когнитивных нарушений в первые три месяца ишемического инсульта.

Материалы и методы

Обследованы 117 пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии в возрасте 40-72 лет (медиана по возрасту = 61 [57; 64] год), среди них был 81 (69,2%) мужчина и 36 (30,8%) женщины. Группу контроля составили 18 человек (11 (61,1%) мужчин, 7 (38,9%) женщин) сопоставимых по возрасту (60 [55; 63] лет), социальному статусу, уровню образования, проходивших стационарное обследование с диагнозом начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения.

Наличие ИИ подтверждалось при наличии острой очаговой неврологической симптоматики и нейровизуализационных изменений по компьютерной томографии головного мозга. Для определения патогенетического подтипа основного заболевания применялись критерии диагностики основных патогенетических подтипов ишемического инсульта НИИ неврологии РАМН [11]. Атеротромботический подтип (АТИ) был диагностирован у

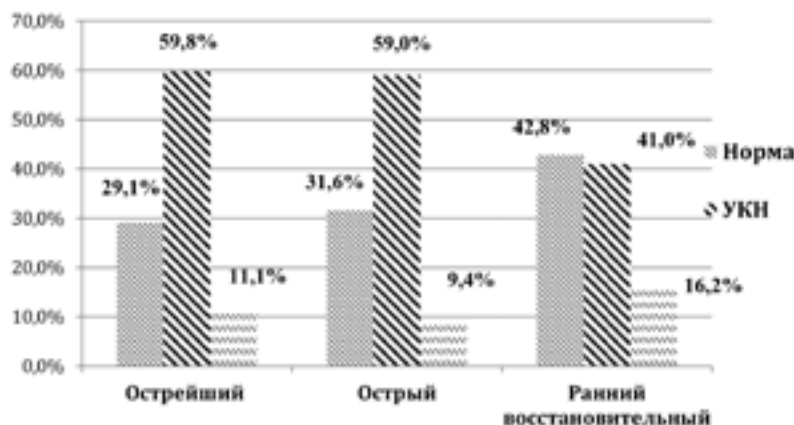


Рисунок 1 – Частота диагностики когнитивных нарушений в различные периоды ишемического инсульта (2-3, 18-21, 87-90 сутки)

40 (34,2%) пациентов, кардиоэмболический (КЭИ) – у 38 (32,5%), гемодинамический (ГДИ) – у 39 (33,3%).

Степень неврологического дефицита устанавливалась по шкале инсульта Национального института здоровья NIHSS.

Оценка когнитивных функций проводилась при помощи комплексного нейропсихологического тестирования, направленного на всестороннюю оценку интеллектуально-мнестических функций, с использованием набора методик, включающего: MMSE (краткая шкала оценки психического статуса, Folstein M.F. et al., 1975), FAB (батарея тестов оценки лобной дисфункции, Dubois B. et al., 2000), тест рисования часов (ТРЧ, Lovenstone S., Gauthier S., 2001), тест «10 слов» (ТДС, Лурия А.Р., 1969), тест слежения (ТМТ-А,В, англ. Trail making test, Lezak, 1983), тест «Символы и цифры» (ТСЦ, Wechsler D., 1946). Тестирование проводилось на 2-3, 18-21 и 87-90 сутки заболевания. Степень выраженности интеллектуально-мнестических нарушений определялась в соответствии с критериями клинической рейтинговой шкалы деменции (Clinical Dementia Rating – CDR, Hughes C. et al., 1982). Диагностика КН, не достигающих степени деменции, проводилась в соответствии с критериями умеренных когнитивных нарушений (УКН) по J. Touchon, R. Petersen (2005). Для пациентов с УКН балл по шкале CDR соответствовал 0,5 [15].

Всем пациентам выполнялась компьютерная томография головного мозга на рентгеновском компьютерном томографе Emotion 6 (Siemens, Германия). В определении размеров очага поражения в мозге пользовались классификацией НИИ неврологии РАМН, в которой выделяют следующие градации инфарктов: обширные или массивные инфаркты (поражение интракраниального отдела ВСА) – 71-100 мм в максимальном диаметре; большие (поражение основных стволов мозговых артерий) – 31-70 мм; средние (поражение корковых или глубоких ветвей одной из мозговых артерий каротидной системы) – 16-30 мм; малые (поражение бассейна внутримозговых артерий, отходящих от передней, средней или задней мозговых артерий) – 5-15 мм. Оценка изменений белого вещества головного мозга проводилась ранговым методом по

аналогии с визуальной шкалой Fazekas (1998), применяющейся при определении выраженности лейкоареоза по данным МРТ: 0 – нет лейкоареоза, 1 – мягкий ЛА, 2 – умеренный сливающийся ЛА, 3 – тяжелый сливной ЛА. Атрофию коры головного мозга оценивали ранговым методом, используя визуальную шкалу: 0 – изменения отсутствуют, 1 – умеренные изменения, 2 – выраженные изменения.

Определение сывороточной концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ММП-9 проводилось на 2-3 и 87-90 сутки ИИ с использованием стандартных тест-систем (Вектор-Бест, Россия; Cloud-Clone Corp, США) методом иммуноферментного анализа (ELISA). В указанные сроки в стерильных условиях натощак из кубитальной вены забиралась кровь в количестве 10 мл в пробирку для отделения сыворотки. Забранную кровь центрифугировали 20 минут при ускорении 1000g. Для анализа использовались аликвотированные образцы, хранившиеся при температуре равной -80 °С.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0 for Windows». Сравнительный анализ двух независимых групп выполнялся при помощи критерия Манна-Уитни, трех и более независимых групп – при помощи критерия Краскела-Уоллиса. В качестве графического представления различий между группами были использованы ящичные диаграммы. Для определения взаимосвязи между двумя выборками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

При поступлении средний уровень выраженности неврологического дефицита по NIHSS составил $5,4 \pm 1,2$ балла, что соответствовало легкой степени тяжести. К 87-90 суткам ИИ отмечалась положительная динамика, средний уровень неврологического дефицита составил $3,7 \pm 0,9$, что было на 1,7 балла меньше чем в острейшем периоде заболевания ($p < 0,05$).

На основании результатов комплексного нейропсихологического тестирования и в соответствии с критериями CDR на 2-3 сутки заболевания нормальные интел-

Таблица 1 – Выраженность когнитивных нарушений на 2-3, 18-21 и 87-90 сутки ишемического инсульта

Показатель	2-3 сут	18-21 сут	87-90 сут	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
MMSE	26,1±2,1	26,1±1,9	25,7±2,7	–	<0,05	–
ГФВ	15,4±0,9	16,0±0,9	15,7±1,5	–	<0,05	–
ТРЧ	7,0±1,4	7,2±1,0	7,0±1,4	–	–	–
ТДС-1	6,1±0,5	6,2±0,6	6,2±0,6	–	–	–
ТДС-2	6,9±0,6	7,1±0,6	7,0±0,7	–	–	–
ТДС-3	7,4±0,7	7,9±0,7	7,7±1,0	<0,05	<0,05	–
ТДС-4	6,2±0,9	6,8±0,8	6,7±1,2	<0,05	<0,05	–
ТМТ-А	55,5±12,2	52,5±11,5	53,1±16,1	<0,05	<0,05	–
ТМТ-В	122,6±34,9	115,1±33,4	116,3±38,8	<0,05	<0,05	–
СЦТ	30,7±5,1	32,9±5,6	33,3±6,8	<0,05	<0,05	–

Таблица 2 – Концентрация ИЛ-1β, ИЛ-6, ММП-9 на 2-3 и 87-90 сутки ишемического инсульта

Показатель	2-3 сутки	87-90 сутки	Контрольная группа
ИЛ-1β (пг/мл)	4,7 [2,7; 6,3]	2,2 [1,6; 2,3]	2,4 [1,2; 3,9]
ИЛ-6 (пг/мл)	5,2 [3,1; 6,8]	2,5 [1,7; 2,8]	2,6 [0,8; 7,4]
ММП-9 (нг/мл)	721,6 [572,8; 913,4]	441,9 [321,6; 518,8]	319,9 [238,7; 596,3]

лектуальные способности имели 34 (29,1 %) пациента, нарушения когнитивных функций были диагностированы у 83 (70,9 %) больных. Из них 70 (59,8 %) пациентов имели УКН, а КН, достигающие степени деменции, определялись у 13 (11,1 %). В раннем восстановительном периоде ИИ отмечалось уменьшение количества пациентов с УКН с 70 (59,8 %) до 48 (41,0 %), подгруппа с нормальными познавательными способностями увеличилась с 34 (29,1 %) до 50 (42,8 %) обследуемых. В то же время количество пациентов с тяжелыми интеллектуально-мнестическими расстройствами увеличилось с 13 (11,1 %) до 19 (16,2 %) больных (рисунок 1).

Клиническая картина постинсультных когнитивных нарушений имела ряд особенностей, а именно: была представлена преимущественно нейродинамическим и дизрегуляторными вариантами, проявлялась снижением внимания, скорости мыслительных процессов; нарушения памяти носили слабовыраженный характер, в большей степени отмечались нарушения кратковременной вербальной памяти; у пациентов с деменцией к картине нейродинамических и дизрегуляторных расстройств присоединялись нарушения памяти (кратковременной, отсроченной, семантической), что приводило к снижению способности к обучению.

Стоит отметить, что используемые шкалы и методики показали разную чувствительность в определении КН. Учитывая преобладание у большей части пациентов в нейропсихологическом статусе дизрегуляторных

и нейродинамических нарушений различной степени выраженности, применение в качестве скринингового инструмента MMSE было недостаточно чувствительным к этому типу нарушений. В острейшем периоде ИИ по результатам проведения теста MMSE нарушения интеллектуально-мнестических функций были диагностированы у 74 (63,2 %) пациентов, из них 16 (13,7 %) набрали менее 24 баллов, а 58 (49,5 %) – от 24 до 27 баллов. В то же время по результатам комплексной клинической оценки нарушения интеллектуально-мнестических функции разной степени выраженности были выявлены у 83 (70,9 %) пациентов (таблица 1).

При оценке результатов лабораторного исследования уровня ИЛ-1β, ИЛ-6, ММП-9 в плазме крови в острейшем периоде заболевания у пациентов основной группы были достоверно выше по сравнению с показателями контрольной группы (p < 0,05). Медиана сывороточной концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6 и ММП-9 среди пациентов с ИИ составила 4,7 [2,7; 6,3] пг/мл, 5,2 [3,1; 6,8] пг/мл, 721,6 [572,8; 913,4] нг/мл, в контрольной группе – 2,4 [1,2; 3,9] пг/мл, 2,6 [0,8; 7,4] пг/мл 319,9 [238,7; 596,3] нг/мл соответственно. Через 3 месяца содержание ИЛ-1β, ИЛ-6 соответствовало результатам контрольной группы, в то же время концентрация ММП-9 имела несколько более высокие значения, вне зависимости от имеющегося у пациентов неврологического дефицита (441,9 [321,6; 518,8] и 319,9 [238,7; 596,3] нг/мл), (таблица 2).

Таблица 3 – Взаимосвязи уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ММП-9 и результатов тестов

Показатель	Нейропсихологическое тестирование (2-3 сут.)			Нейропсихологическое тестирование (87-90 сут.)		
	ИЛ-1β	ИЛ-6	ММП-9	ИЛ-1β	ИЛ-6	ММП-9
MMSE	-0,41	-0,46	-0,47	-0,56	-0,43	-0,59
FAB	-0,32	-0,43	-0,44	–	-0,41	-0,54
ГРЧ	-0,55	-0,59	-0,43	–	-0,46	-0,52
ТДС-1	–	–	–	–	–	–
ТДС-2	–	-0,30	–	–	-0,46	-0,57
ТДС-3	-0,31	-0,36	–	–	–	-0,55
ТДС-4	–	-0,37	–	–	-0,45	-0,57
ТМТ-А	–	–	0,33	–	–	0,43
ТМТ-В	–	0,35	0,34	–	–	0,50
СЦТ	–	–	–	–	–	-0,40

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязь результатов нейропсихологических тестов и уровней исследуемых лабораторных показателей. Наиболее сильные взаимосвязи были установлены для ММП-9. При этом повышение сывороточной концентрации ММП-9 в острейшем периоде ИИ сильнее всего коррелировало с низкими результатами нейропсихологического тестирования на 87-90 сутки. Выявленная закономерность позволила предположить, что оценка сывороточной концентрации ММП-9 в острейшем периоде

заболевания может служить ранним лабораторно-диагностическим маркером развития ПИКН (таблица 3).

В соответствии с критериями включения в исследование в основную группу вошли пациенты, у которых по результатам КТ головного мозга определялись острые очаговые изменения различной степени выраженности. Дополнительно проводился анализ преморбидных нейровизуализационных изменений, который показал, что у большинства пациентов присутствовали структурные изменения головного мозга, не связанные с острым ишемическим процессом (рисунок 2).

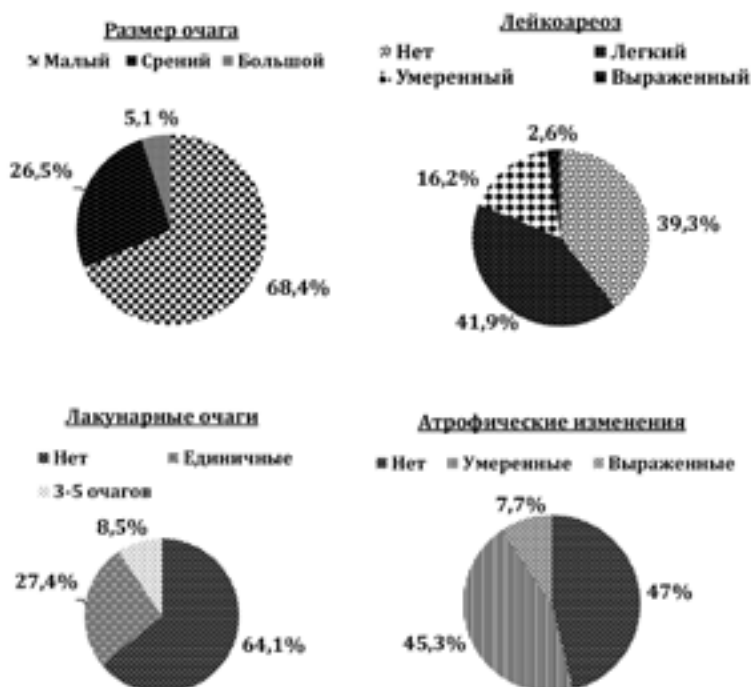


Рисунок 2 – Частота нейровизуализационных изменений у пациентов основной группы

Таблица 4 – Взаимосвязь нейровизуализационных изменений и результатов нейропсихологического тестирования у больных с ишемическим инсультом

Показатель	Размер инфаркта	Лейкоареоз	Преморбидные очаги	Атрофические изменения
MMSE	-0,63	-0,61	-0,55	-0,74
FAB	-0,51	-0,56	-0,51	-0,61
ТРЧ	-0,44	-0,42	–	-0,58
ТДС-1	–	-0,44	–	–
ТДС-2	–	-0,42	–	-0,44
ТДС-3	–	-0,53	-0,49	-0,57
ТДС-4	-0,43	-0,45	–	-0,44
ТМТ-А	–	0,41	0,48	0,48
ТМТ-В	–	0,52	0,50	0,56
СЦТ	–	–	–	-0,45

Малый очаг был диагностирован у 80 (68,4 %) пациентов, средний – у 31 (26,5 %), крупный – у 6 (5,1 %). Изменения белого вещества головного мозга по типу лейкоареоза определялись у 71 (60,7 %) пациента. Преморбидные очаговые изменения в виде гиперинтенсивных сигналов субкортикальных отделов лобных, теменных, височных и затылочных долей обоих полушарий были диагностированы у 42 (35,9 %) больных. Единичные преморбидные лакунарные ишемические очаги были выявлены у 32 (27,4 %) пациентов, от 3 до 5 очагов – у 10 (8,5 %). Атрофические изменения (расширение борозд по конвекситальной поверхности мозга и расширение желудочковой системы) были диагностированы у 62 (53,0 %) больных.

При анализе полученных результатов были определены закономерности развития КН различной степени тяжести в зависимости от выявленных преморбидных нейровизуализационных изменений. Удалось установить, что размер инфаркта оказывал меньшее влияние на вероятность развития КН через 3 месяца ИИ, в то время лейкоареоз и атрофические изменения вносили существенно больший вклад в развитие стойкого интеллектуально-мнестического дефицита (таблица 4).

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что КН являлись одним из основных клинических синдромов, который в раннем восстановительном периоде ИИ имели более 50 % пациентов, из них 16,2 % имели тяжелые КН. Уровни сывороточной концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ММП-9 в остром периоде заболевания у пациентов основной группы были достоверно выше по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). Между повышением концентрации ММП-9 и результатами большинства нейропсихологических шкал через 3 месяца от начала ИИ были установлены значимые отрицательные корреляционные связи. Также для большинства пациентов с ИИ по данным

нейровизуализационного исследования было характерно наличие признаков хронического поражения головного мозга, наличие которых (атрофии коры, лейкоареоз) было взаимосвязано с более низким уровнем интеллектуально-мнестических функций. Таким образом, оценка исследованных лабораторно-инструментальных показателей (ММП-9, атрофии коры, лейкоареоз) в остром периоде заболевания может повысить вероятность прогноза развития когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, что позволит выделить пациентов с потенциально неблагоприятным прогнозом, включить их в группу динамического наблюдения и возможно более раннего назначения специфической терапии. ■

Калинский Денис Павлович (Kalinskiy Denis Pavlovich) – к.м.н., ассистент института клинической неврологии и реабилитационной медицины ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, старший ординатор неврологического отделения ФГКУ «1477 Военно-морской клинической госпиталь» МО РФ. **Лобзин Владимир Юрьевич** (Lobzin Vladimir Urievich) – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. **Овчинникова Ольга Вениаминовна** (Ovchinnikova Olga Veniaminovna) – заведующая лабораторией ФГКУ «1477 Военно-морской клинической госпиталь» МО РФ. **Головина Олеся Сергеевна** (Golovina Olesya Sergeevna) – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. **Калинский Павел Павлович**, Kalinskiy Pavel Pavlovich – д.м.н., профессор института клинической неврологии и реабилитационной медицины ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий неврологическим отделением ФГКУ «1477 Военно-морской клинической госпиталь» МО РФ. Автор, ответственный за переписку: Калинский Денис Павлович, e-mail: k888dp@gmail.com

Литература:

1. Скворцова В.И., Алексеева Г.С., Трифонова Н.Ю. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; 29(1): 1-8.
2. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009-2012 гг. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014; 114(6): 63-9.
3. Литвиненко И.В., Наумов К.М., Одинак М.М. Коррекция когнитивных и некогнитивных симптомов цереброваскулярной болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(4): 35-40.
4. Lorenzl S., Buerger K., Hampel H., Beal M.F. Profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in plasma of patients with dementia. *International Psychogeriatrics*. 2008; 20(1): 67-76.
5. Tobin M.K., Bonds J.A., Minshall R.D., Pelligrino D.A., Testai F.D., Lazarov O. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014; 34(10): 1573-84.
6. Ivan C. Dementia after stroke. *The Framingham study stroke*. 2004; 35(6): 1264-8.
7. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. *Неврологический журнал*. 2008; 13(4): 45-7.
8. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *European journal of neurology*. 2001; 8(6): 621-7.
9. Yoon J.A., Kim D.Y., Sohn M.K., Lee S.G., Lee Y.S., Han E.Y. Factors associated with improvement or decline in cognitive function after an ischemic stroke in Korea: The Korean stroke cohort for functioning and rehabilitation (KOSCO) study *BioMedCentral Neurology*. 2017; 17(1): doi: 10.1186/s12883-016-0780-3
10. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Железняк И.С., Бойков И.В. Сосудистые когнитивные нарушения. Учебное пособие для слушателей медицинских вузов в системе высшего и дополнительного профессионального образования. СПб.: ВМедА; 2016.
11. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. *Neurology*. 1993; 43(2): 250-60.
12. Bruno M.A., Mufson E.J., Wu J., Cuellar A.C. Increased matrix metalloproteinase 9 activity in mild cognitive impairment. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2009; 68: 1309-18.
13. Zhong C., Bu X., Xu T., Guo L., Wang X., Zhang J. et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and cognitive impairment after acute ischemic stroke. *Journal of American heart association*. 2018; 6;7(1): pii: e007776. doi: 10.1161/JAHA.117.007776.
14. Lisabeth L.D., Sanchez B.N., Baek J., Skolarus L.E., Smith M.A., Garcia N., Brown D.L. et al. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans. *Stroke*. 2014; 45 (4): 1096-1101.
15. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Коваленко П.А., Лобзин В.Ю. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога. *Военно-медицинский журнал*. 2009; 4: 32-40.