

ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА: ПРИЧИНЫ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

И.С. Преображенская, д.м.н., доцент, в.н.с.
Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова, Москва

В статье подробно рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза и клинические проявления сосудистых когнитивных расстройств. Отдельно детально обсуждены вопросы связи нарушений мозгового кровообращения и постинсультных когнитивных расстройств. Представлены критерии дифференциального диагноза сосудистых и нейродегенеративных когнитивных нарушений. Приведены современные данные о патогенетическом и симптоматическом лечении постинсультных когнитивных расстройств.

Ключевые слова: инсульт, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция

The article considers the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of vascular cognitive impairment. Relationship between cerebrovascular disease and poststroke cognitive disorders is discussed in detail. Criteria for the differential diagnosis of neurodegenerative and vascular cognitive disorders are presented. Current data on the pathogenetic and symptomatic treatment of poststroke cognitive disorders are presented.

Key words: stroke, cognitive impairment, Alzheimer's disease, vascular dementia

Сосудистые расстройства являются второй по частоте причиной когнитивных нарушений (КН) после болезни Альцгеймера (БА). Согласно данным большинства исследователей, сосудистая деменция составляет 15 % среди всех случаев деменции. Частота смешанной деменции примерно равна таковой сосудистой деменции, также составляя 10–15 % [1, 3, 14]. Таким образом, сосудистая деменция встречается втрое реже БА. Однако частота распространенности умеренных КН вследствие сосудистой патологии головного мозга может быть несколько выше [15, 16]. Следует отметить, что в отличие от БА частота сосудистых КН не одинакова в различных популяциях и прямо зависит от наличия и выраженности сердечно-сосудистой патологии и сосудистых факторов риска. Так, в странах с низкой встречаемостью сердечно-сосудистых заболеваний, например в Японии, распространенность как умеренных КН сосудистой природы, так и сосудистой деменции чрезвычайно низка. В то же время в странах с высоким распространением сосудистых факторов риска частота как дементных, так и недементных сосудистых КН превосходит БА.

Данные относительно распространенности сосудистых КН и БА в Российской Федерации отсутствуют. Мы можем предположить, что частота

встречаемости сосудистых КН в РФ будет несколько выше, чем в странах Евросоюза, в связи с большей распространенностью и меньшей профилактикой сосудистых факторов риска. Это предположение в связи с отсутствием статистических данных нуждается в дальнейшем исследовании и подтверждении.

Сосудистые КН могут быть следствием как острых, так и хронических процессов, приводящих к очаговому и/или диффузному поражению головного мозга и в дальнейшем – к нарушению внутримозговых связей [4, 8, 14]. Механизмы развития сосудистых КН крайне разнообразны. Так, когнитивное снижение может быть результатом нарушения кровотока по магистральным артериям головы или же по внутричерепным и внутримозговым артериям. Снижение когнитивной функции может быть следствием кардио- или артерио-артериальных эмболий. В ряде случаев когнитивное снижение может быть также обусловлено дисбалансом между артериальным притоком и венозным оттоком крови. В связи с этим сосудистые КН бесконечно многообразны по скорости развития патологических симптомов и особенностям клинической картины. Так, когнитивное снижение у пациента может быть следствием мультиинфарктного поражения головного мозга; в таком случае наиболее веро-

ятным вариантом течения заболевания будет постепенное или, возможно, ступенеобразное нарастание выраженности симптомов. Когнитивное снижение также может быть следствием поражения инсультом т. н. стратегической зоны – отдела мозга, важного для когнитивного функционирования. К зонам, значимым для познавательного процесса, относят таламус, гиппокамп, базальные ганглии, ствол головного мозга и лобные доли. Соответственно, при поражении стратегической зоны КН могут развиваться остро, на фоне инсульта или сразу после него. Инсульт при этом может быть первым; в таком случае при нейровизуализации врач может не увидеть других признаков сосудистого церебрального процесса и ошибочно отнести КН к другим заболеваниям [4, 8]. Часто развиваются после большого по объему инсульта. Известно, что до определенного объема поражения компенсаторные возможности и имеющийся церебральный резерв позволяют сохранять когнитивные функции на стабильном уровне. При нарастании объема поражения обычно происходит декомпенсация и как следствие – развитие умеренных, а затем и тяжелых КН. Таким образом, объем поражения при инсульте является принципиально важным для развития КН.

Один из вариантов развития КН – это поражение головного мозга вслед-

стве поражения мелких сосудов. В таком случае заболевание характеризуется неуклонным прогрессирующим и по течению напоминает БА. В клинической картине в отличие от БА преобладают нарушения регуляции и скорости психических процессов — снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложность усвоения новой программы действия. Рано развиваются и обычно выражены нарушения поведения; в неврологическом статусе также можно отметить признаки поражения лобно-подкорковых связей — апраксию ходьбы, падения, нарушения речи по типу динамической дисфазии, нарушение тазовых функций, феномен противоудержания, псевдобульбарный синдром, хватательные рефлекссы.

Для пожилых пациентов частым является развитие КН вследствие церебральной гипоперфузии. В этом случае механизм развития КН основывается на снижении частоты сердечных сокращений в ночное время, что особенно выражено у пожилых и старых больных. Аналогичные изменения могут быть следствием избыточной гипотензивной терапии или невыявленной ортостатической гипотензии.

Обычным течением гипоперфузионных КН является их развитие в ночное время или сразу после сна. Просыпаясь, пациент не сразу может понять, спит он или нет; часто возбужден и принимает увиденный им сон за реальность. Подобные симптомы длятся несколько часов и затем постепенно исчезают, приводя к последующему развитию или нарастанию выраженности уже имеющихся КН. Связь инсульта и КН чрезвычайно многообразна. С учетом предыдущего состояния когнитивных функций, сопутствующей патологии, объема и локализации нарушения мозгового кровообращения частота развития деменции после инсульта варьируется в крайне широких пределах и составляет, по данным разных исследователей, от 4 до 41 % [5, 6, 9].

Выраженность КН неодинакова и в разные периоды развития ишемического инсульта. Так, проведенное В.А. Парфеновым и соавт. исследование показало, что КН той или иной

степени выраженности встречаются среди 68 % пациентов в остром периоде ишемического инсульта; исследование проводилось в группе пациентов с легкой степенью неврологического дефицита, без афазии [9]. В постинсультном периоде КН отмечаются у 83 % пациентов; при этом у 30 % их выраженность соответствует деменции, а 53 % пациентов демонстрируют умеренные КН. Как умеренные, так и тяжелые КН вследствие расстройства мозгового кровообращения могут быть моно- и полифункциональными. Например, пациент может иметь тяжелое когнитивное снижение вследствие транскортикальной афазии или корсаковского синдрома или же быть дементным и, соответственно, демонстрировать социальную дезадаптацию вследствие снижения нескольких когнитивных функций. Та же закономерность типична и для сосудистых умеренных когнитивных расстройств.

В рамках развития КН после инсульта следует рассматривать возможное развитие или прогрессирующее развитие сопутствующих расстройств при БА. Многочисленные клинические и лабораторные исследования показали, что структуры гиппокампового круга крайне чувствительны к ишемии и могут поражаться при хронической обструктивной болезни легких, синдроме обструктивного сонного апноэ, сердечной недостаточности и несомненно вследствие церебральной гипоперфузии любой другой природы [4, 6]. Исследование, выполненное Braak [11], и ряд морфологических исследований, выполненных позднее, показали, что отложение амилоидного белка и гибель нейронов при БА начинаются задолго до того, как у пациента отмечаются первые симптомы болезни, и тем более задолго до развития у него деменции. Таким образом, нельзя исключать, что ряд пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, могут иметь и текущую, пока еще клинически не проявившуюся БА. В таком случае КН в постинсультном периоде могут быть следствием как самого нарушения мозгового кровообращения и текущего церебрального процесса, так и того, что церебральная ишемия и острая

сосудистая катастрофа выступили факторами прогрессирования БА.

Проведенные исследования показывают, что деменция в постинсультном периоде отмечается среди 60 % пациентов (при анализе группы с легкой степенью неврологического дефицита) [8]. Ретроспективный анализ выраженности КН у той же группы пациентов до развития инсульта показал, что деменция была отмечена только у 26 % пациентов. Таким образом, нарушение мозгового кровообращения оказывает несомненное действие на развитие деменции. Детальный анализ КН показал, что у 32 % пациентов были выявлены первичные нарушения памяти, и это заставило предположить, что деменция в данном случае является результатом БА, а инсульт — лишь фактор инициации иного заболевания.

При проведении дифференциального диагноза между сосудистым и нейродегенеративным заболеваниями важно правильное понимание результатов нейропсихологического исследования пациента. Так, под первичными, или гиппокампальными, нарушениями памяти понимают значительную разницу в количестве заученных слов или символов при непосредственном и отсроченном от запоминания воспроизведении [12]. При этом при введении подсказок, облегчающих запоминание материала, подсказки не будут облегчать припоминание слов при отсроченном воспроизведении. Нарушения памяти такого рода не типичны для сосудистого поражения головного мозга; при появлении их у пациента, перенесшего инсульт, мы можем предположить два варианта развития событий. В первом случае инсульт разрушил гиппокамп пациента и таким образом первичные нарушения памяти являются результатом непосредственного структурного поражения гиппокампа. Во втором случае инсульт спровоцировал прогрессирование БА и тогда нарушения памяти являются ее первыми клиническими проявлениями. Оценить, поражен ли инсультом гиппокамп, или нет, мы можем с помощью нейровизуализации; таким образом, нейровизуализация в сочетании с анализом результатов нейропсихологического тестирования поможет

нам провести дифференциальный диагноз между сосудистым и нейродегенеративным поражениями у пациентов в постинсультном периоде. Атрофия височных долей, часто воспринимаемая врачами как первый признак развития БА, напротив, не является клинически значимой. Проведенные многочисленные исследования показали, что атрофия чаще всего никак не коррелирует с тяжестью симптомов у пациентов с БА; пациенты с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями могут иметь одинаковую степень атрофического процесса. Распространенность атрофии намного больше, чем клинические проявления БА; так, атрофия у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, была выявлена в 60 % случаев, при том что клинические признаки БА отмечались лишь у 32 % больных [8].

Дополнительным дифференциально-диагностическим признаком может быть дальнейшая динамика когнитивных расстройств у пациентов в раннем и позднем восстановительных периодах. КН, имеющие непосредственную связь с инсультом, отличаются стационарным или регрессирующим течением, в то время как КН, являющиеся следствием БА, склонны к неуклонному прогрессированию.

Лечение постинсультных когнитивных расстройств должно быть в первую очередь направлено на максимально полное выявление и устранение сосудистых факторов риска. Многочисленные проведенные исследования показали, что устранение или уменьшение выраженности даже одного сосудистого фактора риска оказывает самое непосредственное влияние как на частоту развития повторных инсультов, так и на выраженность когнитивных расстройств [6, 7, 9]. Так, исследования, оценивавшие эффективность адекватного и постоянного приема антигипертензивных средств, показали, что поддержание артериального давления на оптимальном для пациента уровне приводит к уменьшению выраженности сосудистых когнитивных расстройств. Такие же данные были получены в отношении оптимизации уровня сахара, липидов крови,

АКАТИНОЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

- ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ
- ПОВЫШАЕТ КОМПЛАЕНТНОСТЬ ТЕРАПИИ

Н.В. Начать терапию

со стартовой упаковки 1х день.

Продолжить — 20 мг 1х день.



ООО "МЕРЦ ФАРМА"
123242, МОСКВА,
ПЕР. КАПРАНОВА, Д. 3, СТР. 2
ТЕЛ.: (495) 660-76-95
WWW.MERZ.RU
WWW.MEMINI.RU



Имеется противопоказание, необходимо ознакомиться с инструкцией по применению и получить консультацию специалиста. Рег. удостоверение № ПП-000652 от 28.09.2011. На правах рекламы.

отказа от курения, снижения веса, оптимизации двигательной активности и т. д. Следует отметить, что многие из этих факторов являются общими как для сосудистого церебрального процесса, так и для БА — к примеру, известно, что снижение уровня холестерина уменьшает скорость амилоидогенеза и, соответственно, оказывает влияние на прогрессирование БА. Таким образом, выявление и лечение сосудистых факторов риска являются важным моментом в лечении постинсультных КН любой этиологии.

Симптоматическое лечение постинсультных когнитивных расстройств представляется сложным. Описывается возможное влияние на выраженность когнитивных расстройств ряда препаратов, таких как ноотропы, метаболические средства, содержащие гинкго билоба и т. д. В настоящей статье нам бы хотелось подробнее обсудить возможный терапевтический эффект мемантина (Акатинол Мемантин).

Эффективность антагонистов NMDA-рецепторов при деменции давно известна и доказана многими клиническими исследованиями [3, 5, 10]. Данный препарат зарекомендовал себя как средство лечения нейродегенеративных и сосудистых деменций и, соответственно, может быть рекомендован к лечению постинсультной деменции любой этиологии. В настоящей статье хотелось бы остановиться на возможности применения этого препарата пациентами с умеренными КН сосудистой природы.

Проведенные исследования показали, что мемантин является препаратом, эффективным для лечения умеренных когнитивных расстройств. Так, исследование, выполненное А.Б. Локшиной, показало значительную эффективность этого препарата в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией [5]. Интересными также представляются результаты региональной программы, в которой эффективность мемантина была оценена как у пациентов с предположительно нейродегенеративным, так и с предположительно сосудистым генезом когнитивных расстройств [10].

В исследовании приняли участие неврологи из 21 города РФ. Единый

протокол осмотра пациентов, анализ качества протоколов и составление статистической базы были выполнены на базе кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО 1 МГМУ им. И.М. Сеченова. Статистическую обработку полученных данных выполнил отдел медицинской статистики Научного центра неврологии РАМН.

В исследование были включены пациенты в возрасте 55 лет и старше, предъявившие жалобы на снижение когнитивных функций, у которых при выполнении клинического нейропсихологического исследования выявлены умеренные КН или легкая деменция: общий балл по краткой шкале оценки психических функций — КШОПС (MMSE — Mini Mental State Examination) — составил 22–28 баллов включительно. У участников исследования не должно было быть тяжелой соматической патологии, острого нарушения мозгового кровообращения или тяжелой черепно-мозговой травмы в течение последнего года, алкоголизма, эпилепсии, паркинсонизма, рассеянного склероза; тяжелых двигательных расстройств, а также выраженной депрессии (оценка по шкале депрессии Гамильтона — более 14 баллов).

В исследовании исключался прием ноотропных средств, дофаминергических препаратов, антидепрессантов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Всего в исследование были включены 240 пациентов, средний возраст которых составил $69,5 \pm 5,5$ лет. Больные были разделены на две группы — основную, которую составили 148 пациентов, принимавших во время наблюдения мемантин, и группу сравнения, включившую 92 пациента, не получавших лечение мемантином. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимыми по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию таких факторов риска, как атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, черепно-мозговая травма в анамнезе, наследственная отягощенность по деменции.

Эффективность терапии оценивали с помощью количественных нейропсихологических шкал, а также по динамике соматического и неврологиче-

ского статуса и выраженности эмоциональных расстройств. Количественное нейропсихологическое тестирование включало КШОПС, батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БЛД), тест повторения цифр в модификации С. Маттиса, тест на запоминание 5 слов по методике А.Р. Лурия, тест рисования часов, оценку беглости речи (тесты “литеральные ассоциации” и “категориальные ассоциации”). Выраженность эмоциональных расстройств оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона. Указанное исследование было выполнено всем пациентам основной группы и группы сравнения перед началом лечения, а также через 1,5; 3 и 6 месяцев терапии. В течение всего времени наблюдения проводилась оценка безопасности лечения (оценка витальных показателей, регистрация всех возникающих нежелательных явлений).

Большинство пациентов основной группы получали 20 мг мемантина на протяжении всего исследования. Проведенное исследование показало, что на фоне терапии мемантином достоверно уменьшилась выраженность когнитивных расстройств, о чем свидетельствовало увеличение суммарного балла по КШОПС ($p < 0,00000$). Положительная динамика когнитивных функций на фоне лечения была в первую очередь следствием уменьшения выраженности мнестических расстройств, улучшения выполнения счетных операций и тестов на конструктивный праксис. В меньшей степени проводимое лечение оказало влияние на речь. У пациентов группы сравнения не было отмечено как достоверного улучшения, так и достоверного ухудшения когнитивных расстройств на протяжении всего периода наблюдения.

На фоне лечения мемантином было выявлено достоверное уменьшение выраженности нарушений программирования, обобщения и контроля за выполняемыми операциями (согласно данным оценки по БЛД). Отмечено статистически значимое нарастание общего балла БЛД ($p < 0,00000$). Положительная динамика в отношении регуляции психической деятельности была выявлена через 3 месяца

лечения мемантином. У пациентов группы сравнения не было выявлено достоверной динамики лобных функций в течение всего периода наблюдения.

Анализ динамики нарушений памяти на фоне лечения мемантином показал, что у пациентов основной группы имело место достоверное уменьшение выраженности мнестических расстройств, что проявлялось как увеличением числа запоминаемых слов при заучивании материала ($p < 0,00000$), так и воспроизведением большего количества слов после проведения интерференции ($p < 0,00000$). У пациентов группы сравнения не было отмечено какой-либо динамики мнестических расстройств на протяжении всего периода наблюдения. Различия между группами, равно как и динамика показателей в основной группе, становились статистически значимыми через три месяца терапии мемантином ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы отмечено увеличение беглости речи (нарастание уровня внимания и уменьшение выраженности зрительно-пространственных расстройств; $p < 0,00000$). Эффект от терапии имел место на 3-й месяц лечения и продолжал нарастать в дальнейшем. У пациентов группы сравнения значимой динамики указанных КН не наблю-

далось. Различия между выраженностью зрительно-пространственных расстройств, степенью беглости речи и уровнем внимания у пациентов исследуемых групп достигали статистической значимости на 3-й месяц наблюдения и сохранялись далее ($p < 0,05$).

Для оценки динамики КН в зависимости от их тяжести пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в соответствии с общим баллом по КШОПС: 1-я подгруппа — 96 пациентов с общим баллом 22–24, что может соответствовать легкой деменции, и 2-я подгруппа — 52 пациента с общим баллом более 25, что соответствует умеренным КН. По возрасту пациентов подгруппы достоверно не различались.

Пациенты с изначально более выраженными КН (подгруппа 1) в целом лучше реагировали на лечение (общий балл КШОПС на 3-й и 6-й месяц наблюдения, $p = 0,044$). Однако в подгруппе пациентов с изначально меньшей выраженностью когнитивных расстройств отмечена большая позитивная динамика нарушений памяти и беглости речи ($p < 0,05$).

Был выполнен корреляционный анализ эффективности терапии в зависимости от наличия сосудистых факторов риска. Анализировали влияние

артериальной гипертензии, атеросклероза, ИБС, инсульта в анамнезе, сахарного диабета. Также анализировалась эффективность лечения в зависимости от возможного наследственного отягощения по БА (наличие нарушений памяти и деменции в пожилом и старческом возрасте у близких родственников). Результаты исследования показали, что эффективность лечения была одинаковой вне зависимости от степени отягощенности сосудистыми факторами риска. Также не было отмечено достоверной взаимосвязи между эффективностью лечения и наследственным анамнезом у исследуемых пациентов.

Таким образом, проведенное исследование показало, что Акатинол Мемантин является эффективным симптоматическим лекарственным средством лечения как умеренных КН, так и легкой деменции. При этом препарат одинаково эффективен при предположительных умеренных когнитивных расстройствах сосудистого генеза и дебюте БА.

Представленный опыт использования Акатинола Мемантина и имеющаяся на сегодня доказательная клиническая база позволяют рекомендовать этот препарат в качестве лечения постинсультных КН как умеренной, так и тяжелой степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения // *Consilium Medicum* 2004. № 2. С. 138–41.
2. Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение — доклиническая стадия болезни Альцгеймера? // *Consilium Medicum* 2004. № 2. С. 153–56.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте — диагностика и лечение // *РМЖ* 2004. № 10. С. 573–76.
4. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике невролога. М., 2006.
5. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Дисс. канд. мед. наук. М., 2005.
6. Парфенов В.А. Артериальная гипертония и инсульт // *Неврологический журнал* 2001. № 6. С. 4–7.
7. Парфенов В.А., Вахнина Н.В. Артериальная гипертония и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте // *Неврологический журнал* 2001. № 4. С. 19–22.
8. Чердак М.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор // *Неврологический журнал* 2011. Т. 16. № 6. С. 37–44.
9. Яхно Н.Н., Парфенов В.А., Климов Л.В. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе / I Российский междунар. конгр. : цереброваскулярная патология и инсульт: Тез. докл. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2003. Вып. 9: Инсульт (Прил.). С. 171.
10. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // *Неврологический журнал* 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.
11. Braak H, Braak E. *Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes.* *Neurosci Lett* 1987;76(1):124–27.
12. Dubois B, Albert ML. *Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease.* *Lancet Neurol* 2004; 3:246–48.
13. Knopman DS. *Current treatment of mild cognitive impairment an Alzheimer's disease.* *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(5):365–71.
14. Palmer K, Wang H-X, Backman L et al. *Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons.* *Am J Psychiatry* 2002; 159:436–42.
15. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M et al. *Mild cognitive impairment (an evidence-based review).* *Neurology* 2001;56:1131–42.
16. Petersen R.C. *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity.* *J Intern Med* 2004;256:183–94.