

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

М.А. Чердак, В.А. Парфенов, Н.В. Вахнина

Кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова¹

Когнитивные расстройства (КР), сочетающиеся с эмоциональными и поведенческими нарушениями, являются частым осложнением ишемического инсульта. В генезе постинсультных нервно-психических расстройств, помимо сосудистых факторов, могут играть роль и другие сопутствующие инсульту дисметаболические и нейродегенеративные заболевания. Представлен клинический случай нервно-психических нарушений у пациента с инфарктом головки хвостатого ядра в сочетании с дефицитом витамина В₁₂ и возможной сопутствующей болезнью Альцгеймера. Обсуждаются патогенез и проблема дифференциального диагноза и лечения пациентов со смешанным характером постинсультных когнитивных расстройств.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, дефицит витамина В₁₂

The combination of cognitive impairments, emotional and behavioral disturbances is a common complication of the ischemic stroke. Pathogenesis of such disturbances includes not only vascular factors but also different metabolic disorders and neurodegenerative diseases. The paper reports a case of neuropsychiatric disturbances in the patient with caudate nucleus infarction and coexistent B12-deficiency and probable Alzheimer's disease. The aspects of differential diagnosis and treatment of mixed post-stroke cognitive impairment are discussed.

Key words: post-stroke cognitive impairment, Alzheimer's disease, B12-deficiency.

Среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, когнитивные и прочие нервно-психические расстройства (эмоционально-аффективные и поведенческие) встречаются не реже, чем иные неврологические нарушения. По различным данным, после развития инсульта когнитивные или другие нервно-психические расстройства определяются у 30—80% больных; при этом в 10—30% случаев когнитивные расстройства (КР) являются причиной социальной и профессиональной дезадаптации, достигая степени деменции [2, 3, 11, 13, 34, 44, 56].

Патогенез постинсультных КР различен. Показано, что как минимум у трети пациентов нарушения когнитивных функций имели место еще до развития инсульта [2, 56]. В основе доинсультных КР в таких случаях обычно лежит патология белого или серого вещества головного мозга сосудистого, дисметаболического или нейродегенеративного характера. При этом развитие инсульта у пациентов с ранее существующими заболеваниями ЦНС приводит к утяжелению симптоматики, которая может приобретать клиническую значимость.

Поражение в результате инсульта стратегических для когнитивной деятельности зон головного мозга само по себе может стать причиной остро развивающихся когнитивных нарушений [16].

Еще одной проблемой является высокая распространенность у больных с инсультом прочих нервно-

психических нарушений [36, 54, 55], которые затрудняют оценку выраженности когнитивного дефицита, негативно сказываются на активизации больного и проведении реабилитационных мероприятий и вторичной профилактике инсульта.

Дифференциальный диагноз постинсультных нервно-психических расстройств труден, требует тщательного анализа анамнестических данных, сбор которых может быть затруднен в силу мнестических и поведенческих расстройств пациента, а также может потребовать использования дополнительных различных параклинических методов обследования больного.

Указанные проблемы иллюстрирует приводимый клинический случай.

Пациент Л., 70 лет, был переведен в неврологическое отделение ГКБ № 61 из отделения кардиологии в связи с остро развившимися речевыми нарушениями по типу тотальной афазии. В момент первичного осмотра отмечалось ограничение взора вправо, складывалось впечатление о правосторонней гемианопсии. Речевые, глазодвигательные и зрительные нарушения регрессировали в течение нескольких часов, однако сразу же стали обращать на себя внимание выраженные нервно-психические расстройства в виде нарушения памяти, апатии, эйфории, снижения критики к своему состоянию.

Сбор анамнеза пациента был затруднен в связи с мнестическими расстройствами, поэтому информацию уточняли у родственников. В детстве рос и развивался нормально, окончил 10 классов, отслужил 3 года в армии, после чего обучался в авиационном училище. Около 30 лет проработал бортехником в условиях Крайнего Севера, в те годы отмечались периоды злоупотребления алкоголем. Курил по 1—2 пачки сигарет в сутки (со слов пациента и его жены, не курит и не злоупотребляет алкоголем последние 15 лет). На пенсии с 55 лет. В 2000 г. пере-

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Russia, 119021, Moscow, Rossolimo str., 11

Сведения об авторах:

Парфенов Владимир Анатольевич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней I МГМУ им. И.М. Сеченова

Чердак Мария Алексеевна — ассистент каф. нервных болезней I МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: maria.cherdak@yandex.ru

Вахнина Наталья Васильевна — канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней I МГМУ им. И.М. Сеченова

нес острый инфаркт миокарда с последующим формированием пароксизмальной формы мерцательной аритмии. С весны 2011 г. мерцательная аритмия стала постоянной. Из сопутствующих заболеваний можно отметить ишемическую болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз, сочетанный аортально-митральный порок сердца (стеноз аортального клапана, недостаточность митрального клапана), хроническую сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь; мочекаменную болезнь; хронический бронхит. В 2010—2011 гг. — повторные эпизоды пневмонии. С 2005 г. ежегодно в плановом порядке госпитализировался и получал лечение в кардиологических и терапевтических стационарах.

Из семейного анамнеза известно, что родители пациента скончались в возрасте около 60 лет по причине острой сердечной недостаточности. Со стороны отца один дядя пациента перенес острое нарушение мозгового кровообращения, у второго в пожилом возрасте отмечались поведенческие, мнестические и зрительно-пространственные нарушения (уходил из дома, терялся). Со стороны матери оба дяди пациента страдали алкогольной зависимостью.

При осмотре пациента через неделю в неврологическом статусе выявлялись рефлекс орального автоматизма, оживление сухожильных рефлексов с акцентом справа, хватательный рефлекс и положительный симптом Тремнера справа. При проведении нейропсихологического обследования пациент был в сознании, контактен, правильно ориентирован в месте, частично дезориентирован во времени (не мог правильно назвать год, число, день недели), эйфоричен, импульсивен, критика к своему состоянию была нарушена. Отмечались выраженные модально-неспецифические нарушения памяти, связанные со снижением активности запоминания и воспроизведения. Кроме того, обращали на себя внимание

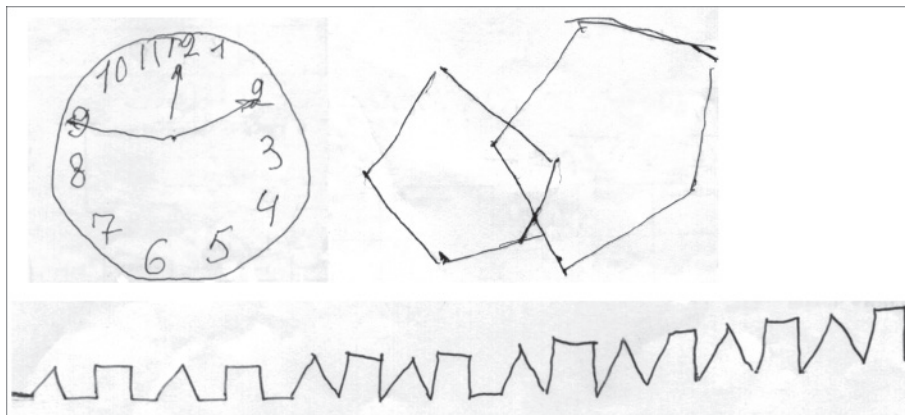


Рис. 1. Графомоторная проба, копирование пятиугольников и тест рисования часов через 7 дней от развития инсульта.

дизрегуляторные нарушения в виде трудностей усвоения моторных программ, выраженных сложностей при переключении с одного задания на другое, импульсивных ответов и действий (рис. 1). Присутствовали незначительная недостаточность номинативной функции речи, а также снижение беглости и активности спонтанной речи. Особенности нейропсихологического статуса могли свидетельствовать о наличии выраженных когнитивных нарушений, связанных с дисфункцией лобно-подкорковых связей (табл. 1). Для оценки эмоциональной сферы были использованы Гериатрическая шкала депрессии и Госпитальная шкала тревоги и депрессии, которые не показали наличия клинически значимых тревоги и депрессии.

Для уточнения наличия когнитивных нарушений до инсульта был использован Опросник информантов о наличии когнитивных нарушений у пожилых (IQCODE, Informant questionnaire of cognitive decline in the elderly) [37]. Средний балл по данной шкале составил 3,8, что свидетельствовало о наличии несомненных когнитивных расстройств у пациента до инсульта. При расспросе родственников они отмечали, что нарушения памяти прогрессировали в течение нескольких лет — пациент заговаривался, не мог вспомнить разговор несколько дней спустя, также события, которые произошли недавно, путал даты;

Таблица 1

Динамика нервно-психического статуса пациента в течение 9 мес от развития инсульта

Показатели	7 дней после инсульта	6 мес после инсульта	9 мес после инсульта
КШОПС, баллы	21	21	22
БТЛД, баллы	11	14	13
Литеральные ассоциации	9	14	14
Категориальные ассоциации	8	16	12
Тест 12 слов НВ	4 + 4	5 + 4	6 + 3
Тест 12 слов ОВ	0 + 7	3 + 4	2 + 3
БТН	5 фонематических подсказок	4 фонематические подсказки	5 фонематических подсказок
ГШД, баллы	3	1	8

Примечание. КШОПС — Краткая шкала оценки психического статуса, БТЛД — батарея тестов для оценки лобной дисфункции, НВ — непосредственное воспроизведение, ОВ — отсроченное воспроизведение, БТН — Бостонский тест называния, ГШД — гериатрическая шкала депрессии.

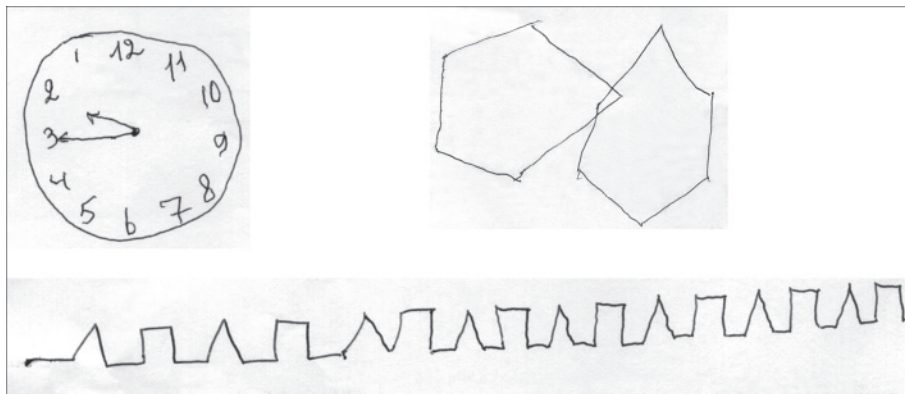


Рис. 2. Графомоторная проба, копирование пятиугольников и тест рисования часов через 6 мес от развития инсульта.

отмечались сложности при обращении с бытовыми приборами. В то же время пациент справлялся с работой по дому, не требовал постороннего ухода или контроля. За 2 года до инсульта был эпизод, когда пациент заблудился в незнакомом лесу, однако ориентировка в знакомых местах нарушена не была, пациент сам совершал покупки в магазине, справлялся с работой по дому. Со слов жены и дочери пациента, до развития инсульта в течение нескольких лет у пациента отмечалось постепенное нарастание эмоциональных и поведенческих расстройств, отмечались снижение фона настроения, тревога, агрессия, раздражительность. Кроме того, в последние годы у пациента отмечалось сужение круга интересов, снижение инициативности. Со слов жены, около 10 лет назад у пациента изменился ритм бодрствования и сна: он стал существенно позже ложиться спать и просыпаться.

В общем анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови патологии не выявлено. По данным ЭКГ отмечались фибрилляция предсердий, горизонтальное расположение электрической оси сердца, гипертрофия левого желудочка, блокада левой ножки пучка Гиса, рубцовые изменения миокарда. При

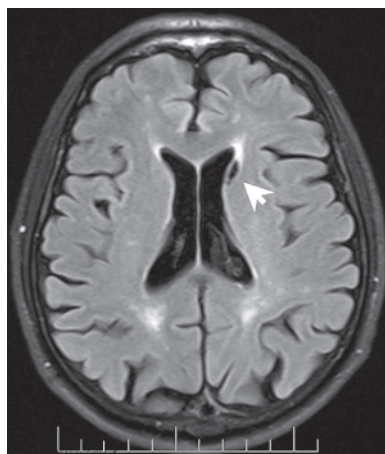


Рис. 3. МРТ головного мозга, FLAIR-режим (лакунарный инфаркт головки хвостатого ядра).

ЭхоКГ выявлены атеросклеротический митрально-аортальный порок сердца, гипертрофия левого желудочка, дилатация обоих предсердий, акинезия межжелудочковой перегородки, переднеперегородочной области, снижение глобальной сократительной функции и диастолическая дисфункция. При дуплексном сканировании сосудов шеи был выявлен атеросклероз со стенозированием левой общей сонной артерии (ОСА) на 45%, устья проксимального отдела левой внутренней сонной артерии (ВСА) на 35%, бифуркации правой ОСА на 45—50%, устья и проксимального отдела правой ВСА на 35%, устья подключичной артерии справа на 30—40%.

Учитывая клиническую картину и данные проведенных исследований, у пациента был диагностирован инсульт в вертебрально-базилярной системе по кардиоэмболическому типу на фоне атеросклероза аорты, артерий сердца, почек, головного мозга, гипертонической болезни, постоянной формы мерцательной аритмии, а также дисциркуляторной энцефалопатии с выраженными когнитивными нарушениями.

Динамику состояния пациента оценивали через 6 и 9 мес после инсульта. В неврологическом статусе сохранялись выраженные рефлексы орального автоматизма, симптом Тремнера справа. Обращали на себя внимание отсутствие сухожильных рефлексов с ног, снижение вибрационной чувствительности по проводниковому типу в ногах (до 2—3 баллов в дистальных отделах), легкое пошатывание в пробе Ромберга. При проведении нейропсихологического обследования сохранялись неполная ориентация во времени, благодушие, снижение критики к своему состоянию. Отмечался грубый дефект эпизодической памяти, при оценке мнестических нарушений в тесте «12 слов» появились отчетливые признаки первичной недостаточности запоминания. Кроме того, выявлялись выраженные пространственные нарушения в виде трудностей ориентировки в пространстве (даже в знакомых местах), подтверждаемые в тесте рисования часов (рис. 2), нарушения в сфере конструктивного и динамического праксиса. С другой стороны, была отмечена положительная динамика регуляторных функций в виде уменьшения импульсивности, улучшения контроля произвольной деятельности, счета, увеличения беглости речи.

По данным МРТ головного мозга (рис. 3), проведенной впервые через 6 мес после развития инсульта, в белом веществе головного мозга определялись множественные очаги, гиперинтенсивные в T2-режиме диаметром 3—6 мм, местами сливающиеся между собой, вероятно, сосудистого генеза; в проекции головки хвостатого ядра левого полушария была выявлена жидкостная структура размером 8×2×6 мм с ободком глиозных изменений, имеющая признаки

связи с передним рогом левого бокового желудочка. Аналогичные кистозные структуры диаметром 2—4 мм, окруженные по периферии глиозными изменениями, визуализировались в белом веществе конвекситальных отделов левого полушария, что соответствовало картине единичных лакунарных инфарктов с исходом в кисты; кроме того, отмечались умеренная церебральная атрофия, более выраженная в височно-теменно-затылочных областях, расширение периваскулярных пространств (рис. 4.).

Учитывая особенности неврологического статуса (отсутствие глубоких сухожильных рефлексов и снижение вибрационной чувствительности в ногах), пациенту было проведено электронейромиографическое исследование нервов нижних конечностей, которое показало наличие поражения сенсорных волокон исследованных нервов по типу негрубой аксонопатии.

Родственниками пациента была предоставлена дополнительная медицинская документация, согласно которой в 2005 г. у пациента была диагностирована В₁₂-дефицитная анемия, подтвержденная стеральной пункцией, по поводу чего пациенту однократно был проведен курс парентерального введения цианкобаламина и фолиевой кислоты. В то время на фоне заместительной витаминотерапии гематологические нарушения регрессировали, повторные курсы витаминотерапии не проводились. В течение последних 5 лет гематологические показатели оставались стабильными. В описываемый период наблюдения концентрация гемоглобина в крови пациента составляла 120—130 г/л, число эритроцитов 4,5—5,4 · 10⁶/мл. Анализ крови на концентрацию цианкобаламина показал выраженное ее снижение (<60 пг/мл при норме 208—963 пг/мл).

Кроме этого, у пациента были исследованы маркеры нейродегенерации в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (концентрация бета-амилоида(1-42), фосфорилированного и общего тау-протеина, а также аллельный полиморфизм гена аполипопротеина Е (АпоЕ). Полученные данные свидетельствовали о возможном наличии у пациента сопутствующего альцгеймеровского процесса в ЦНС: концентрация бета-амилоида(1-42) в ЦСЖ была снижена (299 пг/мл, норма > 500 пг/мл), а тау-протеина (как общего, так и фосфорилированного) — повышена (общий тау-протеин 1230 пг/мл, норма < 450 пг/мл, фосфорилированный тау-протеин 79 пг/мл, норма < 50 пг/мл) [32]. Соотношение фосфорилированного тау-протеина к бета-амилоиду(1-42) составило 264,1 (норма < 86,7 [58]). Кроме того, пациент оказался гомозиготен по аллелю ε4 АпоЕ.

Обсуждение. Таким образом, у представленного пациента ядром клинической картины является сочетание синдрома когнитивных, поведенческих и эмоционально-аффективных нарушений. Другие неврологические расстройства были выражены в небольшой степени (псевдобульбарная и пирамидная симптоматика, субклинический полиневропатический синдром и легкие нарушения вибрационной чувствительности по спинально-проводниковому

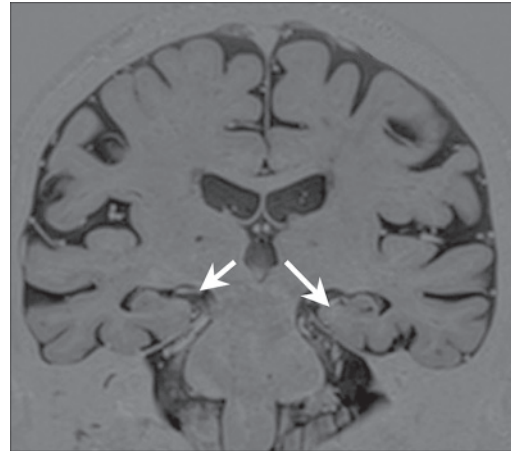


Рис. 4. МРТ головного мозга, T1-режим (умеренная атрофия височных долей и гиппокампов).

типу). Окончательный клинический диагноз является дискуссионным, с учетом наличия нескольких факторов, способных привести к развитию подобной симптоматики (табл. 2).

Лакунарный инфаркт в области головки левого хвостатого ядра, подтвержденный у нашего пациента данными МРТ, может являться причиной острого развития нервно-психических нарушений. Чаще всего при этом развиваются апатико-абулический синдром, особенно при двустороннем поражении, психомоторное возбуждение и депрессия [23, 31, 36, 42, 43, 55].

В литературе описано также развитие эйфории или патологического благодушия, подобных тому, что наблюдались у нашего пациента [23, 49]. Кроме того, поражение хвостатого ядра доминантного полушария может сопровождаться различными по

Таблица 2

Дифференциальный диагноз когнитивных расстройств у пациента Л.

	Инфаркт головки хвостатого ядра	В ₁₂ -дефицитная деменция	Болезнь Альцгеймера
Острое развитие симптоматики	+++	-	-
КР в доинсультном периоде	-	++	++
В ₁₂ -дефицитная анемия в анамнезе	+	+++	+
Полиневропатический синдром, нарушение глубокой чувствительности	-	+++	-
Дизрегуляторный и нейродинамический характер КР	+++	+	-
Снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ	-	-	+++
Повышение уровня тау-протеина в ЦСЖ	++	-	++
АпоЕ4	+	-	+

своим клиническим характеристикам речевыми нарушениями (от полного мутизма до проводниковой афазии) [53], в то время как для поражения субдоминантного полушария более характерны зрительно-пространственные нарушения (агнозия, игнорирование пространства) [23]. В литературе отмечается, что возникающие при инфаркте хвостатого ядра нарушения памяти преимущественно связаны с дефицитом воспроизведения, что характерно для мнестических расстройств лобно-подкоркового типа. В то же время для инфаркта головки хвостатого ядра не характерны двигательные, чувствительные или зрительные неврологические нарушения; их возникновение обычно связывают с распространением зоны инфаркта на смежные структуры — внутреннюю капсулу, таламус.

Расспрос родственников нашего пациента показал, что нервно-психические расстройства присутствовали у него задолго и до развития инсульта, что заставило заподозрить наличие сопутствующего заболевания ЦНС. По данным литературы, считается, что инсульт является непосредственной причиной постинсультной деменции не более чем у половины пациентов [6]. В остальных случаях имеется сочетание нескольких факторов, в том числе возможно сосуществование сосудистого и нейродегенеративного процесса. Как известно, болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста, являясь единственной причиной деменции у 30—50% пациентов [17].

По различным данным, клинические признаки сопутствующей БА выявляются у 19—61% пациентов, перенесших инсульт [44]. В исследованиях с длительным наблюдением было показано, что через 4 года после инсульта деменция имела место у 21,5% пациентов, причем у 37% из них развивалась типичная клиническая картина БА [20].

Обсуждаются причины столь частого сочетания сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга [13, 30, 35, 48]. Важным представляется общность факторов риска БА и сосудистой деменции, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, мерцательная аритмия, носительство аллеля $\epsilon 4$ АпоЕ, гипергомоцистеинемия и сердечная недостаточность [14, 34, 48]. Известно, что развитие инсульта более чем в два раза ускоряет степень прогрессирования БА [13, 33]. К частым находкам у пациентов с БА относятся церебральная амилоидная ангиопатия, инфаркты и внутримозговые кровоизлияния, патологические изменения перивентрикулярного белого вещества [5, 13, 14, 40]. Представляет интерес, что «немые» инфаркты головного мозга отмечаются у 32,9% пациентов с БА, причем их образованию в большей степени, чем артериальная гипертония, способствует гипергомоцистеинемия [48].

Клиническим маркером БА являются нарушения памяти первичного «гиппокампадного» типа. Подобный тип мнестических расстройств характеризуется в первую очередь нарушением кодирования, т.е.

непосредственным дефектом запоминания и узнавания информации. Данные изменения, лежащие в основе расстройств эпизодической памяти, настолько характерны для БА, что В. Dubois и соавт. [27] было предложено использовать их в качестве основного клинического маркера БА. Кроме того, для ранней диагностики БА в последние годы активно используются нейробиохимические методы исследования: определение в ЦСЖ специфических маркеров данного дегенеративного процесса. Исследование данных показателей у нашего пациента позволило заподозрить наличие сопутствующей БА, в пользу которой, кроме того, говорили постепенное прогрессирование когнитивного дефекта, а также специфический мнестический дефект.

В то же время без исследования специфических ликворных маркеров нейродегенерации судить о присутствии сопутствующей БА было бы невозможно в силу выявленного у нашего пациента выраженного дефицита витамина В₁₂. Известно, что дефицит цианокобаламина выявляется более чем у 10—15% пожилых людей [7, 22, 62], причем частота этой патологии у лиц с когнитивными расстройствами выше, чем в общей популяции [62]. Симптомы, связанные с поражением нервной системы наряду с гематологическими и желудочно-кишечными нарушениями, относят к типичным проявлениям недостаточности витамина В₁₂. Подчеркивается, что у 15—20% пациентов неврологические нарушения могут развиваться в отсутствие гематологических изменений [7, 22]. Типичными проявлениями В₁₂-дефицита в организме со стороны нервной системы являются миелопатия, полиневропатия, когнитивные и поведенческие нарушения. Кроме того, у ряда пациентов могут отмечаться невропатия зрительного нерва, гиперкинезы и мозжечковые расстройства [22]. Деменция при дефиците цианокобаламина, как правило, развивается на фоне других неврологических расстройств и редко возникает при легком или умеренном дефиците витамина В₁₂. J. Kalita и соавт. было показано, что изолированный когнитивный дефект наблюдался только у 1 из 36 пациентов [38]. Механизм КР при дефиците витамина В₁₂ является многокомпонентным. В организме цианокобаламин играет роль ко-фактора ряда важных биохимических реакций. Нехватка цианокобаламина сопровождается нарушением метаболизма гомоцистеина, что, с одной стороны, способствует формированию гипергомоцистеинемии, а с другой — препятствует его реметилированию до метионина. Гипергомоцистеинемия, как уже было отмечено, является важным фактором риска как цереброваскулярных заболеваний, так и БА [10, 48]. N. Dimopoulos и соавт. было показано, что низкие уровни В₁₂ и фолиевой кислоты и высокие уровни гомоцистеина в крови коррелируют с тяжестью КР [26]. Развитие гипергомоцистеинемии способствует формированию тканевого дефицита фолатов с опосредованным этим нарушением синтеза ДНК. Кроме того, гипергомоцистеинемия вызывает сосудистые расстройства, в основе которых лежат эндотелиальная дисфункция, вазоспазм и

протромботическое действие [10]. Существует точка зрения о непосредственных нейротоксических эффектах гипергомоцистеинемии, связанных со стимуляцией глутаматергических NMDA-рецепторов. Метионин принимает участие в синтезе холина и холинсодержащих фосфолипидов. Нарушение синтеза метионина сопровождается нарушением процессов миелинизации в ЦНС и синтеза ацетилхолина, медиатора, играющего важную роль в реализации когнитивной деятельности человека. Еще одним последствием дефицита витамина В₁₂ является нарушение трансформации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА с накоплением в организме токсичной метилмалоновой кислоты, что сопровождается жировой дистрофией нейронов и служит дополнительным фактором нарушения процессов миелинизации [7].

В литературе ведется активное обсуждение взаимосвязи дефицита витамина В₁₂ и БА, причем имеющиеся данные весьма противоречивы. Было показано [61], что дефицит витамина В₁₂ в 2 раза повышает риск развития деменции альцгеймеровского типа. В одном из исследований [59] у 25 из 26 пациентов с дефицитом витамина В₁₂ и сопутствующими когнитивными расстройствами была диагностирована возможная БА, состояние пациентов характеризовалось неуклонным прогрессированием КР и плохим откликом на терапию. Существует точка зрения, согласно которой для пациентов с БА характерна предрасположенность к формированию дефицита витамина В₁₂ в результате нарушения его усвоения [46] и клеточной утилизации [47]. В последнем случае дефицит витамина В₁₂ может носить функциональный характер, т. е. возникать при относительно высоких уровнях цианокобаламина в крови. В связи с этим авторы рекомендуют, помимо концентрации цианокобаламина, исследовать у пациентов с КР уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. В лонгитудинальном исследовании [24] при наблюдении за пациентами с выраженным дефицитом витамина В₁₂ (< 150 пг/мл) деменция развилась у 3 из 22 участников, причем частота формирования БА была ниже чем в популяции. Терапия с использованием витамина В₁₂ у данных пациентов была неэффективна.

В ряде работ было показано, что клинические проявления КР при В₁₂-дефиците соответствовали подкорковой или лобно-височной деменции [19, 21, 52, 57]. Типичным для этого варианта деменции дисрегуляторным расстройством нейropsychологического статуса сопутствовала гипоперфузия лобно-височно-теменных отделов головного мозга по данным ПЭТ. Такие пациенты характеризовались хорошим ответом на витаминотерапию с полным регрессом КР [19]. В соответствии с некоторыми данными, у больных с сосудистой деменцией уровни гомоцистеина и витамина В₁₂ были изменены в большей степени по сравнению с группой контроля, чем у пациентов с БА [41, 47].

Важной особенностью клинической картины КР при дефиците витамина В₁₂ является ассоциация их с психотическими, эмоциональными и поведенче-

скими расстройствами [7], среди которых особенно выделяют депрессию, манию, расстройства обсессивно-компульсивного характера [28]. Частота некогнитивных нервно-психических расстройств у таких пациентов выше, чем при БА [52]. В некоторых случаях эмоционально-поведенческие расстройства могут оказаться первым клиническим проявлением дефицита витамина В₁₂ [28], поэтому авторы указанного сообщения отмечают необходимость исследования уровня В₁₂ и его эквивалентов у всех пациентов с впервые развившимися нервно-психическими расстройствами. В случае с нашим пациентом также можно считать именно некогнитивные нервно-психические расстройства первым проявлением заболевания. Поведенческие изменения, а также нарушение цикла сон—бодрствование возникли за 5 лет до манифестации пернициозной анемии и за 10 лет до развития инсульта. Поэтому можно считать, что именно В₁₂-витаминная недостаточность явилась причиной формирования последующих как некогнитивных, так и когнитивных расстройств, а также могла спровоцировать развитие инсульта и являться одним из факторов, способствовавших реализации патогенетических механизмов БА у пациента с генетической предрасположенностью (носительство 2 аллелей АпоЕ4).

Лечение пациентов с постинсультными КР всегда должно быть многокомпонентным и основываться на особенностях конкретного пациента. Основу терапии составляют мероприятия, направленные на вторичную профилактику инсульта, включающие коррекцию гипотензивной терапии, уровня сахара, показателей холестерина обмена, при необходимости — хирургическую коррекцию значимых стенозов магистральных артерий головы, обязательное назначение дезагрегантов или при наличии нарушений ритма сердца непрямыми антикоагулянтами. Назначение последних у пациентов, страдающих КР, всегда несет определенные сложности, связанные с необходимостью тщательного контроля МНО и подбора дозы препарата, а также правильного приема препарата. Отчасти данную проблему позволяют решить препараты последнего поколения (дабигатран), назначение которых возможно в единой дозе и не требует такого же пристального контроля показателей свертываемости крови, как при использовании варфарина.

Наличие сопутствующего В₁₂-дефицита, как в случае с нашим пациентом, требует проведения терапии цианокобаламином. Наиболее распространенным является парентеральное введение цианокобаламина в дозе 1000—2000 мкг ежедневно в течение 5—10 сут, с последующим введением 1000 мкг 1 раз в неделю в течение 1 мес, а далее с ежемесячным введением препарата в дозе 1000 мкг пожизненно. В то же время некоторыми авторами утверждается схожая эффективность препаратов цианокобаламина при их парентеральном и пероральном использовании [22, 50]. В некоторых контролируемых исследованиях была показана даже большая эффективность перорального ис-

пользования цианокобаламина по сравнению с его внутримышечным введением [62]. Одновременно рекомендуется назначение препаратов фолиевой кислоты в дозе до 5 мг/сут [7]. Данные по эффективности витаминотерапии различны: от полного регресса неврологических и психических расстройств до практически полной неэффективности. С точки зрения КР наиболее выраженная динамика отмечается со стороны исполнительных и нейродинамических функций [19, 29]. Ответ на терапию хуже у лиц, страдающих деменцией более 2 лет, или с нормальной концентрацией гомоцистеина в крови [62].

Специфическая терапия КР заключается в использовании противодementных препаратов. При терапии постинсультных КР была показана эффективность как ингибиторов ацетилхолинэстеразы [1, 39], так и блокаторов NMDA-рецепторов (мемантин) [2, 3, 51]. В то же время обсуждается различная эффективность указанных препаратов в зависимости от характера сосудистых изменений ЦНС. У пациентов с мультиинфарктной деменцией эффективность специфической терапии была сравнима с плацебо [60]. Преимущество специфической противодementной терапии заключается в сопутствующем уменьшении выраженности поведенческих и эмоционально-аффективных расстройств, включая апатию и депрессию [4, 25].

В случае с описанным нами пациентом была назначена терапия мемантином в дозе 20 мг/сут, которая проводилась на протяжении 6 мес без ощутимого эффекта на общую выраженность КР. После выявления В₁₂-дефицита пациенту была назначена парентеральная терапия цианокобаламином и фолиевой кислотой по представленной схеме, однако эффект указанной терапии на момент публикации оценить невозможно.

Представленный клинический случай показывает важность своевременной диагностики КР и поиска их конкретной причины у пациентов, перенесших инсульт. Особенности данного случая являются наличие когнитивных и в первую очередь эмоционально-поведенческих расстройств до инсульта; изменение характера нервно-психических расстройств на фоне поражения стратегической зоны головного мозга (головка хвостатого ядра); многофакторность когнитивных нарушений в виде сочетания нейродегенеративного и сосудистого поражения ЦНС у пациента с выраженным дефицитом витамина В₁₂. При этом следует отметить роль исследования биологических маркеров нейродегенерации у пациентов, перенесших инсульт, что способствует своевременной диагностике смешанного генеза постинсультных КР.

ЛИТЕРАТУРА

- Вахнина Н.В., Захаров В.В. Опыт применения ривастигмина (экселона) в лечении постинсультных когнитивных нарушений // Неврол. журн. — 2009. — № 4. — С. 42—46.
- Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. и др. Постинсультные когнитивные нарушения // Инсульт. — 2008. — № 22. — С. 16—21.
- Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции // Неврол. журн. — 2008. — № 4. — С. 45—48.
- Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте // Неврол. журн. — 2010. — № 2. — С. 4—18.
- Дамулин И.В., Левин О.С., Яхно Н.Н. Болезнь Альцгеймера: клиничко-МРТ-исследование // Неврол. журн. — 1999. — № 2. — С. 34—38.
- Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. — М., 2002.
- Дамулин И.В. Деменции при дефицитарных состояниях и алкоголизме // Неврол. журн. — 2005. — № 5. — С. 4—8.
- Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. — 1999. — № 4. — С. 4—11.
- Емелин А.Ю. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера // Неврол., нейропсихiatr. и психосомат. — 2011. — № 4. С. 5—8.
- Калашикова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга. Обзор // Неврол. журн. — 2004. — № 3. — С. 48—54.
- Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // Неврол. журн. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 53—57.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. — М.: МЕДпресс-информ, 2010.
- Мхитарян Э.А. Значение сосудистых церебральных нарушений при болезни Альцгеймера: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
- Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврол. журн. — 2006. — № 1. — С. 31—36.
- Яхно Н.Н., Белушкина Н.Н., Успенская О.В. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции // Журн. неврол. и психiatr. — 2010. — № 8. — С. 36—40.
- Яхно Н.Н., Вейн А.М., Голубева В.В. и др. Психические нарушения при лакунарном таламическом инфаркте // Неврол. журн. — 2002. — № 2. — С. 34—37.
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б. Деменции. Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2010.
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. — 2006. — Т. 11, прил. № 1. — С. 4—12.
- Akdal G., Yener G.G., Kurt P. Treatment responsive executive and behavioral dysfunction associated with Vitamin B12 deficiency // Neurocase. — 2008. — Vol. 14. — P. 147—150.
- Altieri M., Di Piero V., Pasquini M. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study // Neurology. — 2004. — Vol. 62. — P. 2193—2197.
- Blundo C., Marin D., Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia // Neurol. Sci. — 2011. — Vol. 32, N 1. — P. 101—105.
- Bosque P.J. Vitamin B12 deficiency // Neurobase (Electronic Textbook). San Diego, C.A.: Arbor Publishing, 1999. Revised 2010.
- Caplan L.R., Schmahmann J.D., Kase C.S. et al. Caudate infarcts. Arch. Neurol. — 1990. — Vol. 47. — P. 133—143.
- Crystal H.A., Ortoft E., Frishman W.H. Serum vitamin B12 levels and incidence of dementia in a healthy elderly population: a re-

- port from the Bronx Longitudinal Aging Study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1994. — Vol. 42. — P.933—936.
25. *Cummings J.L., Mackell J., Kaufer D.* Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review // *Alzheimer's Dement.* — 2008. — Vol. 4. — P. 49—60.
 26. *Dimopoulos N., Piperi C., Salonicioti A.* Association of cognitive impairment with plasma levels of folate, vitamin B12 and homocysteine in the elderly // *In Vivo.* — 2006. — Vol. 20. — P. 895—899.
 27. *Dubois B., Picard G., Sarazin M.* Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria // *Dialog. Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 11. — P. 135—139.
 28. *Durand C., Mary S., Brazo P., Dollfus S.* Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report // *Encephale.* — 2003. — Vol. 29. — P.560—565.
 29. *Eastley R., Wilcock G.K., Bucks R.S.* Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 15. — P. 226—233.
 30. *Ewers M., Mielke M., Hampel H.* Blood-based biomarkers of microvascular pathology in Alzheimer's disease // *Exp. Gerontol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 75—83.
 31. *Fukuoka T., Osawa A., Ohe Y.* et al. Bilateral caudate nucleus infarction associated with a missing A1 segment // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 21. — P. 11—12.
 32. *Hampel H., Teipel S.J., Fuchsberger T.* et al. Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment // *Mol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 9. — P. 705—710.
 33. *Heyman A., Fillenbaum G.G., Welsh-Bohmer K.A.* Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease // *Neurology.* — 1998. — Vol. 51. — P. 159—162.
 34. *Hénon H., Pasquier F., Leys D.* Poststroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 22. — P. 61—70.
 35. *Iemolo F., Duro G., Rizzo C.* et al. Pathophysiology of vascular dementia // *Immun. Ageing.* — 2009. — Vol. 6. — P. 13—22.
 36. *Jorge R.E., Starkstein S.E., Robinson R.G.* Apathy following stroke // *Can. J. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 55. — P. 350—354.
 37. *Jorm A.F., Jacomb P.A.* The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms // *Psychol. Med.* — 1989. — Vol. 19. — P. 1015—1022.
 38. *Kalita J., Misra U.K.* Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: correlation of clinical, MRI and cognitive evoked potential // *J. Neurol.* — 2008. — Vol. 255. — P. 353—359.
 39. *Kavirajan H., Schneider L.S.* Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6. — P. 782—792.
 40. *Kimberly W.T., Gilson A., Rost N.S.* Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy // *Neurology.* — 2009. — Vol. 72. — P. 1230—1235.
 41. *Köseoglu E., Karaman Y.* Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease // *Clin. Biochem.* — 2007. — Vol. 40. — P.859—863.
 42. *Kumral E., Evyapan D., Balkir K.* Acute caudate vascular lesions // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30. — P.100—108.
 43. *Kuriyama N., Yamamoto Y., Akiguchi I.* et al. Bilateral caudate head infarcts // *Rinsho Shinkeigaku.* — 1997. — Vol. 37. — P. 1014—1020.
 44. *Leys D., Hénon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F.* Poststroke dementia // *Lancet Neurol.* — 2005. — Vol. 4. — P. 752—759.
 45. *Ly J.V., Rowe C.C., Villemagne V.L., Zavala J.A.* Subacute ischemic stroke is associated with focal 11C PiB positron emission tomography retention but not with global neocortical A β deposition // *Stroke.* — 2012. — Vol. 43. — P. 1341—1346.
 46. *McCaddon A., Hudson P., Abrahamsson L.* Analogues, ageing and aberrant assimilation of vitamin B12 in Alzheimer's disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2001. — Vol. 12. — P. 133—137.
 47. *Malaguarnera M., Ferri R., Bella R.* Homocysteine, vitamin B12 and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2004. — Vol. 42. — P. 1032—1035.
 48. *Matsui T., Nemoto M., Maruyama M.* Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer's disease // *Neurodegener. Dis.* — 2005. — Vol. 2. — P.299—304.
 49. *Mendez M.F., Adams N.L., Lewandowsky K.* Neurobehavioral changes associated with caudate lesions // *Neurology.* — 1989. — Vol. 39. — P.349—354.
 50. *Moore E., Mander A., Ames D.* Cognitive impairment and vitamin B12: a review // *Int. Psychogeriatr.* — 2012. — Vol. 6. — P. 1—16.
 51. *Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stöfpler A.* Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 1834—1839.
 52. *Osimani A., Berger A., Friedman J.* Neuropsychology of vitamin B12 deficiency in elderly dementia patients and control subjects // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2005. — Vol. 18. — P. 33—38.
 53. *Pedrazzi P., Bogousslavsky J., Regli F.* Hematoma of the head of the caudate nucleus // *Rev. Neurol. (Paris).* — 1990. — Vol. 146. — P. 726—738.
 54. *Robinson R.G., Spalletta G.* Poststroke depression: a review // *Can. J. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 55. — P.341—349.
 55. *Santos S., Alberti O., Corbalán T., Cortina M.T.* Stroke-psychosis. Description of two cases // *Actas Esp. Psiquiatr.* — 2009. — Vol. 37. — P. 240—242.
 56. *Serrano S., Domingo J., Rodriguez-Garcia E.* et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38. — P. 105—110.
 57. *Srikanth S., Nagaraja A.V.* A prospective study of reversible dementias: frequency, causes, clinical profile and results of treatment // *Neurol. India.* — 2005. — Vol. 53. — P. 291—294.
 58. *Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K.* et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain // *Arch. Neurol.* — 2009. — Vol. 66. — P. 382—389.
 59. *Teunisse S., Bollen A.E., van Gool W.A.* Dementia and subnormal levels of vitamin B12: effects of replacement therapy on dementia // *J. Neurol.* — 1996. — Vol. 243. — P. 522—529.
 60. *Thomas S.J., Grossberg G.T.* Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias // *Clin. Interv. Aging.* — 2009. — Vol.4. — P. 367 — 377.
 61. *Wang H.X., Wahlin A., Basun H.* Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56. — P. 1188—1194.
 62. *Werder S.F.* Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2010. — Vol. 6. — P. 159—195.