

Емелин А.Ю.

Кафедра нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России,
Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни

Цереброваскулярные заболевания относятся к группе основных причин развития когнитивных нарушений, особенно у лиц пожилого возраста. Изложены современные представления об этиологии и патогенезе сосудистых когнитивных нарушений (СКН). Этиологические факторы развития СКН можно разделить на генетические, социально-демографические, общие факторы риска развития сосудистых заболеваний и пр. Патогенез СКН является мультифакторным, когнитивное снижение развивается вследствие деструктивного поражения головного мозга, вызванного нарушениями мозгового кровообращения. Ведущую роль в формировании когнитивного дефицита при недостаточности мозгового кровообращения играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связей лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения). Нарушаются регуляторные функции, развивается неустойчивость произвольного внимания, страдают скорость мыслительных процессов, выполнение профессиональных и бытовых навыков, при этом мнестические функции повреждаются в меньшей степени. Нарушение других высших корковых функций — речи, гнозиса, праксиса, мышления — возникают, как правило, на более поздних этапах развития когнитивного дефицита. В настоящее время наиболее оправданным является комплексный подход к обследованию пациентов с нарушением когнитивных функций, включающий общий осмотр с обязательной оценкой неврологических симптомов, нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации. Терапия СКН представляет собой сложную задачу, требующую анализа особенностей возникновения различных вариантов когнитивного дефицита с обоснованием выбора медикаментозных препаратов. Повышение эффективности терапии может быть также достигнуто применением рациональной комбинированной полимодальной терапии с учетом многообразия факторов патогенеза развития СКН.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; сосудистая деменция; критерии диагностики; лечение.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):11–18.

Cognitive impairments in cerebrovascular disease

Emelin A. Yu.

*Department of Nervous System Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044*

Cerebrovascular diseases belong to a group of the major causes of cognitive impairments, in the elderly in particular. The paper presents current ideas on the etiology and pathogenesis of vascular cognitive impairments (VCI). The etiological factors of VCI may be divided into genetic, sociodemographic, and common risk factors for vascular and other diseases. The pathogenesis of VCI is multifactorial; cognitive function decrement results from brain damage due to cerebral circulatory disorders. Damage to the deep white matter portions and basal ganglions plays a leading role in the development of cognitive deficit in cerebral circulatory insufficiency, disrupting the connections between the frontal lobes and subcortical structures (a dissociation phenomenon). Regulatory functions are impaired; instability of volitional attention develops; the speed of thinking processes and the performance of professional and everyday skills are suffered, mnesic functions being impaired to a lesser extent. Impairments in other higher cortical functions, such as speech, gnosis, praxis, thinking, generally occur in the later stages of cognitive deficit. The comprehensive approach to examining patients with cognitive dysfunctions, which encompasses physical examination with a mandatory evaluation of neurological symptoms, neuropsychological testing, laboratory studies, instrumental diagnostic methods, and structural and functional neuroimaging techniques, are most justified now. VCI therapy is a challenging task requiring the specific features of different types of cognitive deficit to be analyzed, by providing a rationale for the choice of medications. Therapeutic effectiveness may be enhanced by rational combined multimodal therapy, by keeping in mind a variety of factors for the pathogenesis of VCI.

Key words: vascular cognitive impairments; vascular dementia; diagnostic criteria; treatment.

Contact: Andrei Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):11–18.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-11-18>

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) наряду с болезнью Альцгеймера являются основными причинами развития когнитивных нарушений (КН), особенно у лиц пожилого возраста. Учитывая важность не только медицинской, но и социально-экономической составляющей проблемы КН, интерес к ней со стороны врачей различных специальностей постоянно растет.

Эпидемиология, этиология и патогенез

Распространенность деменции у пожилых лиц в Европе составляет в среднем 6,4%, при этом на долю сосудистой деменции приходится 1,6%; частота встречаемости последней увеличивается с возрастом, составляя 0,3% у лиц в возрасте 65–69 лет и 5,2% в возрасте старше 90 лет [1]. Заболеваемость сосудистой деменцией значительно варьирует – от 1,5 до 3,3 случая на 1000 человек пожилого возраста, причем мужчины заболевают значительно чаще, чем женщины [2].

Сосудистые КН (СКН) представляют собой большую группу состояний, характеризующихся различными клиническими и морфологическими признаками и различной патофизиологией.

Этиологические факторы развития СКН можно разделить на генетические (наличие аллели эpsilon-4 гена *APOE*, церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией – CADASIL), социально-демографические (возраст старше 60 лет, монголоидная или негроидная раса, мужской пол, низкий образовательный уровень), общие факторы риска (ФР) развития сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия – АГ, ишемическая болезнь сердца, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ожирение), прочие (курение, алкоголизм, сонные апноэ) [3, 4].

Патогенез СКН является мультифакторным, и когнитивное снижение развивается вследствие деструктивного поражения головного мозга, вызванного нарушениями мозгового кровообращения. Морфологической основой СКН чаще всего являются инфаркты (точнее, постинфарктные кисты) или диффузное ишемическое повреждение подкоркового белого вещества (субкортикальная лейкоэнцефалопатия) и стратегически важных зон (таламус, фронтотемпоропаретальные, лимбические отделы) [5].

Имеются экспериментальные и клинические доказательства холинергического дефицита при сосудистой деменции, независимо от наличия или отсутствия признаков нейродегенеративного процесса. Данное положение подтверждается уменьшением уровня ацетилхолина в цереброспинальной жидкости и уменьшением активности холинацетилтрансферазы в головном мозге. Холинергическое базальное ядро Мейнерта кровоснабжается пенетрирующими артериолами и вследствие этого весьма чувствительно к эффектам АГ и церебральной ишемии. Большой интерес также представляют результаты, свидетельствующие о значении глутаматергических нарушений в развитии когнитивного дефицита. При ишемии мозговой ткани нарушается работа клеточных транспортных систем. Кроме того, вследствие устойчивой патологической деполаризации клеточной мембраны происходит увеличенный выброс глутамата из синаптических везикул, приводящий к гиперактивации глутаматных NMDA-рецепторов и к избыточному притоку Ca^{++} внутрь клетки. Та-

ким образом, глутамат, являющийся важнейшим компонентом нейромедиаторных систем головного мозга, в условиях развития ряда патологических состояний, таких как ишемия, способен оказывать повреждающее воздействие на нервную клетку, выступая в роли нейротоксина [6].

Кроме холинергической и глутаматергической передачи, поражаются и другие нейротрансмиттерные терминалы клеток, проецирующихся на неокортикальную кору: серотонинергические – срединного шва и норадренергические – голубоватого ядра, что может быть связано с развитием у больных аффективных и поведенческих расстройств.

Повреждения межнейрональной передачи тесно связаны с различными биохимическими и метаболическими патогенетическими реакциями: нарушениями метаболизма глюкозы, снижением общего энергетического обмена, оксидантным стрессом и рядом других механизмов. Метаболизм глюкозы влияет на многие клеточные процессы, происходящие в головном мозге, и в первую очередь – на энергетический обмен, что определяется его участием в синтезе аденозинтрифосфата. Большое значение имеет также развивающийся на фоне ишемии процесс свободнорадикального окисления, тесно связанный с воспалительными реакциями и эндотелиальной дисфункцией. Активация процессов перекисного окисления липидов способствует накоплению в организме молекул свободных радикалов, которые вступают в реакции с полиненасыщенными жирными кислотами и другими химическими соединениями клеточных структур, вызывая необратимые изменения как на уровне клетки, так и в организме в целом.

Терминология

Из всех форм цереброваскулярной патологии долгое время основным вариантом считались КН, возникающие после инсульта. Сегодня очевидно, что ведущей причиной формирования СКН является хроническая ишемия мозга, приводящая к структурным и функциональным изменениям белого и серого вещества головного мозга [7, 8].

Применяемый сегодня термин «сосудистая деменция» является слишком общим: по сути, он связан с клинико-нейровизуализационными признаками и не отражает патологической сущности состояния. Как клинический синдром СКН связаны с различными сосудистыми механизмами и изменениями мозговой паренхимы, обусловлены различными причинами и имеют разные клинические проявления [9].

Для определения прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга в нашей стране широко используется термин «дисциркуляторная энцефалопатия». Несмотря на ряд дискуссионных моментов, в целом, с патогенетической точки зрения, термин является весьма удачным, так как подчеркивается связь неврологических симптомов с сосудистым поражением головного мозга.

Зарубежные классификационные подходы к оценке пациентов с ЦВЗ акцентированы именно на нарушениях когнитивной сферы, и в первую очередь на деменции, что, с одной стороны, подчеркивает значимость данной патологии, но с другой – сужает круг клинических проявлений цереброваскулярного процесса. В то же время не вызывает сомнения, что на любой стадии цереброваскулярного поражения КН различной степени выраженности должны

присутствовать, а во многих случаях и доминировать в клинической картине. Таким образом, СКН – это гетерогенные расстройства когнитивных функций разной степени выраженности, имеющие доказанную причинно-следственную связь с ЦВЗ.

Классификация и критерии диагностики

Для идентификации сосудистой деменции предложены различные диагностические критерии: критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Американской ассоциации психиатров (DSM-IV), Калифорнийского центра диагностики и лечения болезни Альцгеймера (ADDTС), критерии NINCDS-AIREN, ишемическая шкала Хачинского [10–13].

Следует отметить, что в целом, обладая разной чувствительностью и специфичностью, ни одна из используемых систем не продемонстрировала явного преимущества над другими. Использование критериев шкалы Хачинского и DSM-IV ведет к увеличению числа диагностированных случаев сосудистой деменции, в то время как критерии NINCDS-AIREN обладают более жесткими требованиями. Критерии не являются взаимозаменяемыми, и различие между ними заключается в самом определении деменции (мнестические нарушения как обязательный признак в МКБ-10, DSM-IV и NINCDS-AIREN), учете наличия очаговой неврологической симптоматики (NINCDS-AIREN, в меньшей степени шкалы Хачинского, МКБ-10 и DSM-IV), использование нейровизуализа-

ции с целью выявления цереброваскулярного повреждения (в качестве обязательного критерия в ADDTC и NINCDS-AIREN) [11, 13]. Шкала Хачинского, являясь высокочувствительной для установления мультиинфарктной деменции, плохо приспособлена для выявления других вариантов сосудистой деменции.

Долгое время КН сосудистой этиологии ассоциировались преимущественно с сосудистой деменцией, тем самым как бы отрицалась возможность существования и выявления «додементных стадий». Сегодня, с развитием концепции СКН и изменением представлений о формировании когнитивного дефицита, не вызывает сомнений, что умеренные КН могут быть начальной стадией не только деменции альцгеймеровского типа, но и других типов деменции, в том числе сосудистой [14–16].

В группе СКН выделяют следующие варианты: 1) СКН, не достигающие степени деменции; 2) сосудистую деменцию; 3) смешанный тип – деменция альцгеймеровского типа в сочетании с цереброваскулярным заболеванием [8].

В развитие данной концепции в 2011 г. специалисты Американской ассоциации изучения инсульта и Американской ассоциации кардиологов (ASA/AHA) предложили новую классификацию и критерии диагностики всех вариантов КН при цереброваскулярной патологии [17] (табл. 1).

Также отдельно выделена категория так называемых нестабильных сосудистых УКН, при которой симптомы когнитивной дисфункции могут регрессировать. Чаще всего обратимость УКН связана с наличием сопутствующей

Таблица 1. Критерии диагностики СКН

Общие критерии	
1. Обязательной оценке подлежат следующие сферы когнитивной деятельности: регуляторные функции/внимание, память, речь, зрительно-пространственная функция	
2. Нарушение активности повседневной жизни оценивается независимо от двигательных и чувствительных нарушений, возникающих вследствие ЦВЗ	
3. Критериями исключения являются наркотическая или алкогольная зависимость, наличие бреда	
УКН	Деменция
1. Снижение когнитивного функционирования от предыдущего уровня по крайней мере в одной когнитивной сфере	1. Снижение когнитивных функций от предыдущего уровня не менее чем в двух когнитивных областях
2. Активность повседневной жизни должна быть нормальной или незначительно сниженной	2. Нарушение повседневной активности
Вероятные СКН	
1. Имеются КН и нейровизуализационные данные ЦВЗ, а также:	
а) явная временная связь между сосудистым событием и началом КН или	
б) явная связь тяжести и паттерна КН с наличием цереброваскулярной патологии	
2. Нет анамнестических указаний на наличие постепенного прогрессирования когнитивного дефицита до или после инсульта	
Возможные СКН:	
1. Имеются КН и нейровизуализационные данные, свидетельствующие о ЦВЗ, но:	
а) нет явной связи (временной, тяжести или когнитивного паттерна) между ЦВЗ и КН;	
б) нет достаточной информации для диагностики СКН (например, клинические симптомы подтверждают наличие ЦВЗ, но нет данных КТ/МРТ)	
2. Тяжесть афазии затрудняет правильное проведение оценки когнитивных функций. Однако пациенты с документированными данными о нормальном когнитивном состоянии до клинического события, которое вызвало афазию, должны быть классифицированы как имеющие возможные СКН	
3. Имеются данные о другом нейродегенеративном заболевании или состоянии дополнительно к ЦВЗ, которые могут влиять на когнитивные функции, таких как:	
а) анамнез других нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции);	
б) наличие патологии альцгеймеровского типа, подтвержденное биомаркерами или генетическими исследованиями;	
в) в анамнезе активное онкологическое заболевание или психические метаболические нарушения, которые могут влиять на когнитивные функции	

Примечание. УКН – умеренные КН, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

патологии (депрессия, кардиальная патология, аутоиммунные заболевания) и ее успешной коррекцией.

Клиническая картина

КН, возникающие вследствие цереброваскулярного процесса, достаточно гетерогенны, что объясняется, с одной стороны, разной локализацией очагов поражения головного мозга, а с другой — различиями в особенностях формирования деменции. В целом сосудистая деменция характеризуется «мозаичностью» когнитивного дефицита, непостоянным паттерном когнитивных расстройств, а также флуктуацией симптомов.

Ведущую роль в формировании когнитивного дефицита при недостаточности мозгового кровообращения играет поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связей лобных долей головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения) [7]. Нарушаются регуляторные функции (планирование, последовательность выполнения тех или иных действий, осуществление контроля за результатами действия, способность к обобщению полученного материала), развивается неустойчивость произвольного внимания, страдают скорость мыслительных процессов, выполнение профессиональных и бытовых навыков, при этом мнестические функции повреждаются в меньшей степени. Надежным признаком, позволяющим отличить вторичный характер нарушений памяти при сосудистом поражении от первичных мнестических расстройств нейродегенеративного генеза, является отчетливый эффект подсказок [4].

Нарушения других высших корковых функций — речи, гнозиса, праксиса, мышления — возникают, как правило, на более поздних этапах развития когнитивного дефицита и могут быть как обусловлены развитием очага поражения в определенных зонах головного мозга, так и развиваться вследствие нарушения межнейрональных взаимоотношений при поражении глубоких отделов мозга. Пациенты с сосудистой деменцией демонстрируют большой дефицит плавности, беглости речи, чем пациенты с болезнью Альцгеймера. Хотя моторные аспекты речи могут быть поражены у пациентов с сосудистой деменцией, первичная функция речи имеет тенденцию к сохранению. Агнозии характеризуются невозможностью распознавать сенсорные сигналы как целостный образ при сохранном восприятии его отдельных признаков, они часто носят модально-специфический характер, что обусловлено локализацией очага поражения. Апраксии проявляются нарушением целенаправленной двигательной активности, в основе которого могут лежать различные патогенетические механизмы. В результате утраты определенных навыков наблюдаются нарушения профессиональной деятельности, выполнения повседневных действий, включая одевание. Характерными являютсяperseверации (стереотипные повторения одних и тех же движений), нарушение последовательности действий.

Своеобразие клинической картины сосудистой деменции проявляется и в сочетании ее с другими психопатологическими и неврологическими расстройствами. Наиболее значимые корреляционные связи сосудистого когнитивного дефицита наблюдаются с наличием псевдобульбарного синдрома, диспраксии ходьбы, пирамидной симптоматики, больше выраженной в ногах, нарушением функции тазовых органов.

Диагностика сосудистых когнитивных расстройств

В настоящее время наиболее оправданным является комплексный подход к обследованию пациентов с нарушением когнитивных функций различной степени выраженности, включающий общий осмотр с обязательной оценкой неврологических симптомов, нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации.

Сбор жалоб и анамнеза заболевания в обязательном порядке должен предусматривать беседу с самим пациентом и с его родственниками или лицами, способными предоставить необходимую информацию. Большое значение имеет сбор информации о проблемах, связанных с выполнением бытовых и профессиональных навыков, наличии поведенческих и аффективных расстройств. При объективном осмотре необходимо обращать внимание на выявление симптомов, свидетельствующих о наличии соматической, инфекционной патологии для исключения вторичного характера деменции, а также установления возможных ФР развития деменции. Неврологический осмотр позволяет выявить симптомы, свидетельствующие об очаговом поражении головного мозга.

Для верификации и определения степени выраженности КН обязательным является проведение нейропсихологического исследования. Объем нейропсихологического тестирования и выбор методик обусловлены тяжестью когнитивных расстройств, характером имеющихся нарушений, целями, стоящими перед исследователем. Наиболее информативными методиками для выявления СКН являются батарея лобной дисфункции, тест рисования часов, комплексный монреальский тест (MoCA-test), тест слежения, тест вербальных ассоциаций.

Лабораторная диагностика проводится с целью выявления актуальных соматических заболеваний, других ФР и включает общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (сахар, печеночные ферменты, мочевины, креатинин, электролиты, гормоны щитовидной железы, гомоцистеин, липидограмма, содержание фолиевой кислоты, витамина B12), серологические реакции на сифилис и СПИД, определение изоформы гена *APOE*, провоспалительных маркеров.

Среди инструментальных методов диагностики целесообразно использовать методы исследования сосудов, такие как ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий головного мозга, которые позволяют оценивать скорость мозгового кровотока, церебральную вазомоторную реактивность, выявлять признаки окклюзирующего или стенозирующего процесса. Инструментальная диагностика может также применяться для оценки степени выраженности изменений в других органах и системах, что может, в частности, отражать системное поражение при патологии малых сосудов (ретинопатия, нефропатия).

Обязательным является использование методов структурной нейровизуализации в диагностике сосудистой деменции не только для подтверждения сосудистого характера поражения головного мозга, но и для выявления возможных курабельных заболеваний, таких как опухоль, нормотензивная гидроцефалия и хроническая субдуральная гематома.

Таблица 2. *Комплексная диагностика СКН*

Методы диагностики	Основные признаки
Нейропсихологическое тестирование	Дизрегуляторные и нейродинамические нарушения
Объективное обследование	Ретинопатия Гипертрофия левого желудочка Нефропатия
Неврологический осмотр	Диспраксия ходьбы Псевдобульбарный синдром
Лабораторная диагностика	ФР, АРОЕ-4, маркеры воспаления, эндотелиальной дисфункции
Инструментальная диагностика	Мониторинг АД Утолщение комплекса интима–медиа внутренней сонной артерии
Структурная нейровизуализация	МРТ-признаки лейкоареоза и лакунарного повреждения, постинсультные изменения
Функциональная нейровизуализация	Гиперперфузия и гипометаболизм в проекции базальных ганглиев по данным ОФЭКТ и ПЭТ

Примечание. АД – артериальное давление.

Нейровизуализационная картина при СКН постинсультного генеза характеризуется наличием либо множественных корковых или подкорковых ишемических очагов, либо единичных постишемических очагов, расположенных в областях мозга, особо значимых для мнестико-интеллектуальной деятельности – так называемых стратегических зонах (таламус, базальные ганглии, медиобазальные отделы лобных и височных долей, угловая извилина) [7, 18]. Однако наиболее частой причиной сосудистой деменции является поражение малых сосудов, приводящее к развитию распространенного лейкоареоза, часто сочетающегося с лакунарными инфарктами и постгеморрагическими мелкими очагами в подкорковой области. Практически всегда при сосудистой деменции с помощью структурной нейровизуализации выявляются признаки церебральной атрофии в виде расширения желудочков мозга и субарахноидальных пространств, что может вызвать определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики с деменцией дегенеративного типа [18].

Дополнительными диагностическими возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации (однофотонная эмиссионная компьютерная томография – ОФЭКТ, позитронная эмиссионная томография – ПЭТ), позволяющие выявлять снижение перфузии и метаболизма в проекции глубоких отделов головного мозга (таламус, подкорковые ганглии, хвостатое ядро), даже в отсутствие выраженных структурных изменений [19] (табл. 2).

Профилактика и лечение

Лечение СКН – непростая задача. Зачастую выбор тех или иных препаратов во многом определяется личным опытом врача. Прежде чем проводить медикаментозную коррекцию КН, необходимо проанализировать влияние препаратов, принимаемых пациентом по поводу сопутствующих заболеваний. К лекарственным средствам, которые могут вызвать ухудшение когнитивных функций, относятся: холинолитики, трициклические антидепрессан-

ты, нейролептики, барбитураты, препараты бензодиазепинового ряда, антигистаминные препараты [20]. Большое значение у пожилых лиц приобретают коррекция сопутствующей соматической патологии (легочной недостаточности, заболеваний печени, мочевыводящих путей и т. д.), правильный уход за пациентом (профилактика пролежней, контрактур, при необходимости – катетеризация мочевого пузыря), социальная и психологическая поддержка.

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, которые проводятся у всех лиц пожилого возраста, но особенно показаны при наличии высокого риска развития деменции различного генеза (так называемый головной мозг с риском развития деменции). Они включают общие мероприятия, такие как активная интеллектуальная и физическая деятельность, правильное питание, витаминная поддержка, отказ от курения [21–23].

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль ФР с целью предотвращения развития цереброваскулярной патологии. Показано, что контроль над АД в несколько раз уменьшает вероятность развития инсульта, а следовательно, и вероятность появления интеллектуально-мнестических нарушений сосудистого генеза. Вместе с тем контроль ФР очень существенен и при уже развившемся сосудистом поражении головного мозга, в том числе и с признаками мнестико-интеллектуальной недостаточности, что составляет вторичную профилактику. Согласно данным J.S. Meurer и соавт. [24], коррекция систолического АД в пределах 135–150 мм рт. ст. сопровождается улучшением или стабилизацией показателей интеллектуальных функций у больных с сосудистой деменцией, тогда как в аналогичных случаях без контроля АД эти показатели ухудшаются. По данным исследования Syst-Eur, уменьшение систолического АД в среднем на 7 мм рт. ст., а диастолического – на 3,2 мм рт. ст. уменьшает вероятность возникновения деменции на 55% [25]. Возможности антигипертензивной терапии в профилактике сосудистой деменции подтверждаются также результатами исследования PROGRESS. Прием комбинации периндоприла и индапамида сопровождался снижением риска развития деменции на 12%, а развития постинсультной деменции – на 34% [26].

Не менее важен и контроль других наиболее значимых ФР: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистеинемии. Большое внимание уделяется изучению эффективности применения статинов, однако анализ проведенных клинических исследований не позволяет говорить о доказанном профилактическом действии препаратов данной группы на предупреждение развития и снижение прогрессирования КН, хотя определенный эффект наблюдался [27]. С целью профилактики острых нарушений мозгового кровообращения и соответственно вероятного развития постинсультных КН широко используются препараты, влияющие на реологические свой-

ства крови. У пациентов с сосудистой деменцией, получавших антитромбоцитарную терапию (или антикоагулянты при кардиоэмболии), риск смерти заметно ниже, однако нет убедительных данных, что также снижается и скорость прогрессирования КН [28].

В лечении СКН традиционно широко применяются вазоактивные и ноотропные препараты, назначение которых может иметь определенное патогенетическое обоснование, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер [29]. Терапевтический эффект ницерголина был показан у пациентов с деменцией различной этиологии, причем у 89% пациентов регистрировалось улучшение когнитивных и поведенческих функций [30]. Некоторые другие лекарства, такие как винпоцетин, пентоксифиллин, парацетам, также показали определенную эффективность при лечении сосудистой деменции, однако полученных данных недостаточно, чтобы рекомендовать их для широкого применения [31]. В ряде клинических исследований показана эффективность стандартизованного экстракта гинкго билоба при деменции альцгеймеровского типа, сосудистой и смешанной деменции, УКН [14, 32].

Наиболее перспективным направлением профилактики и лечения КН при цереброваскулярной патологии в настоящее время является применение препаратов, обладающих модулирующим действием на холинергическую и глутаматергическую системы. Проведенные экспериментальные и клинические исследования подтверждают эффективность и безопасность применения холина альфосцерата и цитиколина в лечении КН [33, 34].

Основанием для назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при сосудистой деменции являются данные экспериментальных исследований, доказавших вовлечение путей холинергической трансмиссии при цереброваскулярном повреждении. Среди препаратов этой группы наиболее широко используются донепезил (арисепт), галантамин (реминил) и ривастигмин (экселон). Эффективность донепезила при СКН доказана в рандомизированном клиническом исследовании. Пациенты, получавшие донепезил в дозе 5 или 10 мг в сутки, демонстрировали существенное улучшение когнитивных функций в сравнении с группой, получавшей плацебо, при этом по шкале ADAS-Cog улучшение составило в среднем 2 балла от исходной оценки [35]. Галантамин обладает способностью модулировать никотиновые рецепторы, что может способствовать улучшению мозговой перфузии. Эффективность галантамина показана в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании GAL-INT-26 у пациентов с сосудистой и смешанной деменцией в отношении как КН, так и повседневной активности [36]. В исследовании VantagE показана эффективность ривастигмина при вероятной сосудистой деменции [37].

Не менее эффективно использование антагонистов NMDA-рецепторов, в частности препарата акатинол (мемантин) [38, 39]. Во многих клинических исследованиях показана способность мемантина улучшать когнитивные

функции и повседневную жизнедеятельность на разных стадиях деменции [38, 39]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности применения мемантина при лечении сосудистой деменции (исследование MMM-300) оценка когнитивной сферы осуществлялась с помощью шкалы ADAS-Cog и было установлено улучшение средних показателей (на 0,4 пункта) у пациентов, получавших мемантин, в сравнении с группой получавших плацебо, где было выявлено ухудшение средних показателей (на 1,6 пункта) [38]. В похожем по дизайну исследовании MMM-500, включавшем 548 пациентов, эффективность мемантина была подтверждена. В группе получавших мемантин было установлено улучшение в среднем на 0,53 пункта, в группе плацебо — ухудшение на 2,28 пункта, при этом эффект был более выражен у пациентов с выраженным когнитивным дефицитом [39].

Большой интерес сегодня вызывает перспектива применения препаратов, обладающих нейропротективными и нейротрофическими свойствами, учитывая многокомпонентный механизм их терапевтического действия.

К ряду нейротрофических препаратов относится церебролизин, обладающий мультимодальным регуляторным действием на мозговой метаболизм, нейропротективными свойствами и уникальной нейронспецифической активностью, сходной с активностью фактора роста нервов. Церебролизин обычно назначается в больших дозах — 20–30 мл в сутки внутривенно ежедневно в течение месяца курсами два раза в год [40].

Одним из препаратов, который также может быть рекомендован в составе комплексной терапии СКН, является актовегин — высокоактивный стимулятор синтеза и утилизации кислорода и глюкозы в условиях ишемии и гипоксии, что позволяет поддерживать адекватный церебральный метаболизм и интегративную деятельность нервной системы.

Способность актовегина улучшать когнитивные функции как при сосудистых, так и при дегенеративных заболеваниях была показана в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований [41]. Так, при обследовании пациентов с синдромом УКН выявлено значимое по сравнению с действием плацебо улучшение ряда когнитивных функций, таких как память, внимание, скорость мышления. О положительном эффекте актовегина при легких и умеренных КН сосудистой и дегенеративной природы свидетельствуют и результаты других исследователей [42, 43]. Потенциал применения актовегина в лечении постинсультных КН в настоящее время изучается в рамках крупного многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования ARTEMIDA [44].

Таким образом, терапия СКН представляет собой сложную задачу, требующую анализа особенностей возникновения различных вариантов когнитивного дефицита с обоснованием выбора медикаментозных препаратов. Повышение эффективности терапии может быть также достигнуто применением рациональной комбинированной полимодальной терапии с учетом многообразия факторов патогенеза развития СКН.

1. Lobo A, Launer L, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
2. Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC, et al. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 2001;22(4):575–80. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00231-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00231-7).
3. Roman G. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(Suppl 2):91–100.
4. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. Санкт-Петербург: ВМедА; 2006. 158 с. [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYU. *Narusheniye kognitivnykh funktsii pri tsebrovaskulyarnoi patologii* [Violation of cognitive functions at cerebrovascular pathology]. St-Petersburg: VMedA; 2006. 158 p.]
5. Jellinger K. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» — a critical update. *J Neurol Sci*. 2008;270(1–2):1–12.
6. Parsons C, Danysz W, Hesselink M, et al. Modulation of NMDA receptors by glycine — introduction to some basic aspects and recent developments. *Amino Acids*. 1998;14(1–3):207–16.
7. Яхно НН, Захаров ВВ. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2002;10(12/13):531–51. [Yakhno NN, Zakharov VV. Cognitive and emotional and affective violations at discirculatory encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(12/13):531–51. (In Russ.)]
8. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226(1–2):81–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.016>.
9. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. Cognitive decline and dementia related to cerebrovascular diseases: some evidence and concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(S1):191–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000200459>.
10. Nachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;2(7874):207–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91496-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91496-2).
11. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology*. 1992;42(6):473–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.42.3.473>.
12. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.2.250>.
13. Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, et al. Comparison of different clinical criteria for the vascular cause of vascular dementia (ADDTC, DSM-III, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*. 2000;31(12):2952–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.12.2952>.
14. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина ФБ и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование). Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2006;106(12):48–53. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina FB, et al. Tanakan (EGb 761) in therapy of moderate cognitive impairments (multicenter research). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2006;106(12):48–53. (In Russ.)]
15. Meyer J, Xu C, Thornby J, et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002;33(8):1981–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000024432.34557.10>.
16. Erkinjuntti T, Gauthier S. The concept of vascular cognitive impairment. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:79–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000197886>.
17. Gorelick P, Scuteri A, Black S, Decarli C. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–713. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318229949618>.
18. Емелин АЮ. Структурная нейровизуализация в дифференциальной диагностике сосудистых когнитивных нарушений. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010;(3):97–102. [Emelin AYU. Structural neuroimaging in the differential diagnostics of vascular cognitive impairment. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;(3):97–102. (In Russ.)]
19. Емелин АЮ, Одинак ММ, Труфанов ГЕ и др. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010;(4):46–51. [Emelin AYU, Odinak MM, Trufanov GE, et al. Positron-emission tomography possibilities in differential diagnostics of the dementias. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;(4):46–51. (In Russ.)]
20. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. Москва: ГЭОТАР-Мед; 2003. 160 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Narusheniya pamyati* [Memory violations]. Moscow: GEOTAR-Med; 2003. 160 p.]
21. Abbott RD, White RD, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004;292(12):1447–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.12.1447>.
22. Chan A, Paskavitz J, Remington R, et al. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23(6):571–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1533317508325093>.
23. Scrameas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):877–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20898>.
24. Meyer JS, McClintic KL, Rogers RL, et al. Aetiological considerations and risk factors for multi-infarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:1489–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.51.12.1489>.
25. Forette F, Seux ML, Staessen J, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03086-4).
26. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(9):1069–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>.
27. Bernick C, Katz R, Smith NL, et al. Statins and cognitive function in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2005;65:1388–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000182897.18229.ec>.
28. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35:1010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000120731.88236.33>.
29. Парфенов ВА. Лечение постинсультных когнитивных нарушений. Применение Омарона. Русский медицинский журнал. Неврология, психиатрия. 2010;18(16):986–90. [Parfenov VA. Treatment of postsult cognitive violations. Omaron's application. *Russkii meditsinskii zhurnal. Neurologiya, psikiatriya*. 2010;18(16):986–90. (In Russ.)]
30. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Invest*. 2008;28(9):533–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.
31. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J Neurol Sci*. 2004;226(1–2):67–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.01431>.
32. LeBars P, Katz M, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA*. 1997;278:1327–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama>.

- 1997.03550160047037.
33. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation? *J Neurol Sci.* 2007;257(1–2):264–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.043>.
34. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD000269.
35. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61(4):479–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000078943.50032.FC>.
36. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25(1): CD004746.
37. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin.* 2008;9:2561–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802328142>.
38. Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stoffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002;33:1834–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000020094.08790.49>.
39. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17:297–305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004850-200211000-00005>.
40. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56:1154–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.56.9.1154>.
41. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28(4):125–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979604>.
42. Saletu B, Grünberger J, Linzmayer L, et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: Double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiology.* 1990;24(3):135–48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000119476>.
43. Селезнева НД, Михайлова НМ, Калын ЯБ и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. Психиатрия. 2009;1(37):37–50. [Selezneva ND, Mikhailova NM, Kalyn YaB, et al. Research of efficiency and safety of application of an aktovegin for patients of advanced age with a syndrome of soft cognitive decrease in cerebral and vascular genesis. *Psikhiatriya.* 2009;1(37):37–50. (In Russ.)]
44. Guekht A, Skoog I, Korczin A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment ARTEMIDA Study Design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3(1):459–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000357122>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.