

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© М.А. ЧЕРДАК, Н.Н. ЯХНО, 2012

УДК 616.89-008.46/.47-02:616.831-005.4]-07

## НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ И СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

М.А. Чердак, Н.Н. Яхно

Кафедра нервных болезней научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

*Постинсультные когнитивные расстройства (ПИКР) являются частым осложнением ишемического инсульта (ИИ). Факторы, предрасполагающие к развитию ПИКР, изучены у 120 больных с ИИ. Установлено, что у всех пациентов в основе когнитивных нарушений лежит не только очаговое повреждение головного мозга, но и диффузное поражение глубоких отделов белого вещества головного мозга. Кроме этого, у трети пациентов важную роль в развитии ПИКР играет наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса, характерного для болезни Альцгеймера. Выявлена взаимосвязь ПИКР с выраженностью вазодилатор-вазоконстрикторного дисбаланса и наличием «немых» инфарктов головного мозга. Показана частая ассоциация ПИКР с эмоционально-аффективными и поведенческими расстройствами, наиболее значимым из которых является апатия.*

**Ключевые слова:** *постинсультные когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, тау-протеин, эндотелин-1, предшественник предсердного натрийуретического пептида, МРТ.*

*Poststroke cognitive (PSCI) impairment is a common complication of ischemic stroke. Study of 120 patients with ischemic stroke revealed different factors, associated with PSCI development. Important role of diffuse vascular white matter damage was established. Coexistence of neurodegenerative process typical for Alzheimer's disease was found in one third of cases. Correlation between PSCI severity and presence of «silent» strokes and vasodilator-vasoconstrictor imbalance was shown. In vast majority of stroke patients cognitive impairment was associated with emotional and behavioral disturbances, with apathy as most important of them.*

**Key words:** *Poststroke cognitive impairment, Alzheimer's disease, amyloid-beta, tau-proteins, endothelin-1, pro-atrial natriuretic peptide*

Когнитивные расстройства (КР) широко распространены среди лиц пожилого возраста и имеют высокую клиническую и социальную значимость [8, 9]. Наиболее тяжелая форма КР, приводящая к профессиональной, бытовой и социальной дезадаптации человека, — деменция. Среди основных причин деменции отметим нейродегенеративные заболевания, самым распространенным из которых является болезнь Альцгеймера (БА), и поражение головного мозга сосудистой этиологии. Одним из вариантов сосудистых КР являются постинсультные когнитивные расстройства (ПИКР), для которых характерно наличие временной связи между возникновением или усугублением когнитивного дефицита и развитием инсульта. Те или иные КР выявляют более чем у 80% пациентов, перенесших инсульт; приблизительно у трети больных они достигают степени деменции [1, 2, 4, 5, 10, 16]. Помимо КР, инсульт может осложняться развитием

других нервно-психических нарушений эмоционально-аффективного и поведенческого характера — депрессии, тревоги, апатии.

По некоторым данным, не менее чем у трети пациентов с ПИКР может быть диагностирована БА, сочетающаяся с инсультом [17], что позволяет относить таких больных к пациентам с так называемой смешанной деменцией. Взаимоотношения сосудистого и нейродегенеративного процессов все больше привлекают внимание исследователей. Имеются данные об общности факторов риска при БА и сосудистой деменции (СД) [23]. Более того, сосудистые факторы риска могут ускорять развитие клинически выраженной БА и усугублять ее течение [6, 21].

В последние годы ведется активная разработка маркеров нейродегенеративного процесса, к которым можно отнести различные нейрохимические показатели цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [15, 29, 31] и крови [12], нейровизуализационные характеристики [3], генетические факторы [31]. Эти маркеры используют для диагностики возможной БА на ранних, додементных стадиях. Исследования таких маркеров у пациентов, перенесших инсульт, малочисленны. В то же время ранняя и по возможности точная дифференциальная диагностика ПИКР с определением вклада в их развитие сосудистого и

Сведения об авторах:

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

Яхно Николай Николаевич — акад. РАМН, д-р мед.наук, проф. каф. нервных болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

нейродегенеративного процессов может способствовать последующей разработке дифференцированной терапии и мер профилактики их дальнейшего прогрессирования.

Целью исследования стало изучение роли различных нейродегенеративных и сосудистых факторов в развитии ПИКР с использованием качественной и количественной оценки нейропсихологических изменений, неврологических, нейрогенетических, нейровизуализационных и нейрохимических показателей у больных с ишемическим инсультом (ИИ).

### Материалы и методы

Обследованы 120 больных (64 женщины и 56 мужчин) с ИИ в возрасте от 55 до 85 лет (средний возраст  $70,9 \pm 7,4$  года), подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в исследование предполагали наличие ИИ, отсутствие декомпенсированных соматических и психических заболеваний, а также афазии или выраженных неврологических расстройств, затрудняющих проведение нейропсихологического обследования.

Всем пациентам проводили клиническое обследование с количественной оценкой неврологических симптомов по шкале тяжести инсульта NIH-NINDS. Выраженность инвалидизации и социальной дезадаптации оценивали с использованием индекса Бартел и модифицированной шкалы Ренкина. У всех пациентов изучали образовательный статус. Для оценки вклада цереброваскулярных расстройств в развитие когнитивных нарушений использовали ишемическую шкалу Хачинского. Когнитивный статус пациентов определяли путем развернутого нейропсихологического тестирования, включающего краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест рисования часов (ТРЧ), тест вербальных ассоциаций, бостонский тест называния (БТН), тест заучивания и воспроизведения 12 слов по модифицированной методике Гробера и Бушке (ТГБ), тест последовательного соединения цифр и букв (ТСЦБ), словесно-цветовой тест Струпа (ТС). В соответствии с критериями, предложенными Н.Н. Яхно [8, 9] по тяжести КР подразделяли на легкие (ЛКР), умеренные (УКР) и тяжелые (ТКР). Когнитивный статус пациентов до инсульта оценивали с помощью «Опросника информантов о когнитивном снижении у пожилых» (ОИКСП). Оценка некогнитивных нервно-психических расстройств (НПР) включала использование гериатрической шкалы депрессии (ГШД), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) и нейропсихиатрического опросника (НПО). Клиническое и нейропсихологическое обследование проводили на 2—3-й неделе от развития инсульта.

24 пациентам провели магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с оценкой выраженности расширения желудочковой системы (индекс передних рогов, бифронтальный индекс, бикаудатный индекс, индекс тел желудочков), атрофии

височных долей (минимальная толщина средней височной извилины, межжуркальное расстояние) и гиппокампа (по шкале Шелтенса [26]), перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза, а также количества постинсультных очагов.

У 30 пациентов исследовали цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) с определением концентрации бета-амилоида(1-42) (Абета), общего тау-протеина (Оттау) и фосфорилированного тау-протеина 181 (Фтау), а также исследование крови с определением концентрации эндотелина-1 (ЕТ-1) и предшественника предсердного натрийуретического пептида (ПП-НУП) и определением аллельного полиморфизма гена аполипопротеина Е (АпоЕ). После определения концентрации маркеров ЦСЖ рассчитывали индекс Фтау181/Абета42. Вывод о наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа делали при Фтау/Абета  $> 0,0867$  [32]. При анализе показателей микроциркуляторной дисфункции использовали показатели контрольной группы, включавшей 10 человек (3 мужчины и 7 женщин), сопоставимых с основной группой по возрасту, без КР и некорригированных сердечно-сосудистых заболеваний. Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета SPSSv.17.0.

### Результаты

В соответствии с данными нейропсихологического тестирования КР той или иной выраженности выявили у 96,7% пациентов. Из них у 16,7% диагностировали ЛКР, у 36,7% – УКР, у 56,4% – ТКР.

Жалобы на когнитивную сферу активно предъявляли только 65,8% пациентов. Связь между развитием ИИ и нарушениями памяти отметили 66 (55%) больных. При этом у 55% пациентов с ЛКР, 27,3% с УКР, и почти 29,6% с ТКР субъективные жалобы отсутствовали. Отсутствие жалоб на когнитивные нарушения коррелировало с тяжестью КР ( $r = 0,279$ ;  $p = 0,002$ ), выраженностью их дизрегуляторных нарушений (БТЛД,  $r = -0,273$ ;  $p = 0,009$ ), апатии ( $r = 0,221$ ;  $p = 0,015$ ), импульсивности ( $r = 0,236$ ;  $p = 0,009$ ), злоупотреблением алкоголем в анамнезе ( $r = 0,343$ ;  $p < 0,001$ ). У пациентов с наличием активных жалоб на нарушения памяти их выраженность коррелировала с тяжестью депрессии по ГШД ( $r = 0,338$ ;  $p < 0,001$ ).

Тяжесть КР в остром периоде инсульта коррелировала с возрастом ( $r = 0,330$ ;  $p < 0,001$ ) пациентов и продолжительностью образования в раннем периоде жизни ( $r = -0,379$ ;  $p < 0,001$ ). КР были достоверно тяжелее ( $p = 0,02$ ) при поражении левого полушария (при отсутствии афазии) и при наличии нескольких клинически явных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе ( $p = 0,01$ ). Установили корреляцию между выраженностью КР в остром периоде инсульта и тяжестью неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS ( $r = 0,204$ ;  $p = 0,025$ ), а также выраженностью инвалидизации по шкале Ренкина ( $r = -0,481$ ;  $p < 0,001$ ) и индексу Бартел ( $r = 0,488$ ;  $p < 0,001$ ). Тяжесть КР коррелировала с наличием следующих неврологических показателей: с псевдобульбарным синдромом

( $r = 0,491$ ;  $p < 0,001$ ), гипокинезией ( $r = 0,286$ ;  $p = 0,002$ ) и апраксией ходьбы ( $r = 0,317$ ;  $p = 0,001$ ). При анализе связи тяжести КР в остром периоде ИИ с сердечно-сосудистыми заболеваниями не обнаружены статистически значимых корреляций.

В соответствии с опросником ОИКСП наличие КР до развития инсульта можно было предположить у 41,7% пациентов; из них у 17 (14,2%) выраженность КР могла соответствовать степени деменции. Отметим взаимосвязь между выраженностью КР в доинсультном периоде и остром периоде ИИ ( $r = 0,524$ ;  $p < 0,001$ ).

Результаты анализа некогнитивных НПР с использованием НПО показали, что наиболее частыми некогнитивными НПР в остром периоде ИИ являлись нарушения сна (70,8%), эмоциональная лабильность (63,3%), тревога (65,0%), депрессия (58,3%) и апатия (44,2%).

При сопоставлении выраженности некогнитивных НПР с неврологическими расстройствами установили, что апатия, аналогично КР в целом, имела статистически значимую корреляцию с наличием псевдобульбарного синдрома ( $r = 0,372$ ;  $p < 0,001$ ), гипокинезии ( $r = 0,323$ ;  $p < 0,001$ ) и апраксии ходьбы ( $r = 0,359$ ;  $p < 0,001$ ).

Тяжесть КР имела взаимосвязь с выраженностью многих некогнитивных НПР. Наиболее значимые корреляции отметили между тяжестью КР и выраженностью апатии ( $r = 0,559$ ;  $p < 0,001$ ) и депрессии ( $r = 0,335$ ;  $p < 0,001$ ). Результаты анализа нейропсихологических характеристик при наличии клинически значимых НПР показали, что для пациентов с депрессией были характерны более низкие баллы по КШОПС ( $p = 0,04$ ), большая выраженность нейродинамических и дизрегуляторных нарушений (тест литеральных ассоциаций;  $p = 0,01$ ; тест соединения цифр и букв;  $p = 0,034$ ). Различия по остальным использованным нейропсихологическим тестам не являлись статистически значимыми. Наличие клинически значимой апатии оказывало существенное статистически значимое влияние на результаты всех использованных тестов, за исключением индекса интерференции в ТС.

По данным нейрохимического исследования ЦСЖ наличие нейродегенеративного (альцгеймеровского) процесса можно было предположить у 9 (АП+) из 30 пациентов (30%). Группы АП+ и АП- не различались по полу, социальному статусу до инсульта, уровню образования в раннем периоде жизни, сосудистым факторам риска и вредным привычкам, выраженности отдельных неврологических синдромов.

Группы АП+ и АП- не имели достоверных отличий по выраженности жалоб когнитивного характера, баллу по ишемической шкале Хачинского и выраженности КР до инсульта. Хотя доля лиц с КР, достигающими степени деменции до инсульта, в группе АП+ была выше, средние баллы по опроснику ОИКСП в этих группах практически не отличались: ( $3,6 \pm 0,5$  балла в группе АП+ против  $3,5 \pm 0,2$  балла в группе АП-;  $p = 0,45$ ). Деменция в до-

инсультном периоде у всех пациентов обеих групп имела легкую выраженность. При обследовании в остром периоде ИИ КР в группе АП+ были достоверно тяжелее, чем в группе АП- ( $p = 0,007$ ). У всех пациентов из группы АП+ в остром периоде ИИ имели место нарушения запоминания «гиппокампаального типа», снижение семантической беглости речи, а также меньшая эффективность как семантических, так и фонематических подсказок в БГН.

При анализе сопутствующих некогнитивных НПР не выявили достоверных различий в выраженности апатии, тревоги, депрессии, эмоциональной лабильности и нарушений ночного сна у пациентов сравниваемых групп.

Результаты иммунохимического анализа ЦСЖ показали существенное повышение уровня Отау в остром периоде ИИ в обеих группах, при этом достоверные различия между группам АП+ и АП- по концентрации Отау и Фтау отсутствовали (табл. 1).

При исследовании маркеров микроциркуляции (ПП-НУП и ЕТ-1), а также индекса про-НУП/ЕТ-1 не выявили достоверных различий между группами АП+ и АП-. При сопоставлении данных по концентрации маркеров микроциркуляции с показателями контрольной группы отметили статистически значимые различия по концентрации ЕТ-1, которая у пациентов с постинсультными КР была выше, чем в группе контроля ( $0,899 \pm 0,53$  и  $0,470 \pm 0,251$  фмоль/л;  $p = 0,039$ ). Результаты корреляционного анализа показали, что индекс про-НУП/ЕТ-1 коррелировал с тяжестью КР в остром периоде ИИ ( $r = 0,670$ ;  $p = 0,009$ ), в частности с показателями регуляторной дисфункции (БТЛД;  $r = -0,563$ ;  $p = 0,036$ ), беглостью речи ( $r = -0,551$ ,  $p = 0,041$ ), количеством ошибок в тесте Струпа ( $r = 0,617$ ;  $p = 0,025$ ), а также с выраженностью лейкоареоза ( $r = 0,578$ ;  $p = 0,03$ ).

По данным нейрогенетического исследования аллель АпоЕ4 в группе АП+ выявили у 5 из 9 пациентов, в группе АП- — у 5 из 16. Таким образом, очевидна тенденция к более высокой частоте носительства АпоЕ4 у пациентов с возможным сопутствующим АП. Отметим достоверную корреляцию между выявлением АпоЕ4 и концентрацией Отау в ЦСЖ в остром периоде инсульта ( $r = 0,638$ ;  $p = 0,004$ ), а также индексом Фтау/Абета ( $r = 0,537$ ;  $p = 0,021$ ).

По данным нейровизуализационного исследования группа АП+ характеризовалась достоверно более выраженной атрофией височных долей и гиппокампов. Расширение желудочковой системы наблюдало в обеих группах. Для пациентов АП- было характерно более значимое расширение передних рогов боковых желудочков головного мозга (табл. 2).

Кроме того по данным МРТ в группе АП+ число лиц с повторными эпизодами нарушений мозгового кровообращения (33,3%) было существенно меньше, чем в группе АП- (89,5%;  $p = 0,002$ ).

## Обсуждение

В результате проведенного исследования установили высокую частоту как КР, так и сопутствующих

Таблица 1

Сравнение нейрохимических показателей у пациентов с наличием (АП+) и отсутствием (АП-) маркеров нейродегенеративного (альцгеймеровского) процесса ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Средняя концентрация, пг/мл	<i>p</i>
Абета	АП+	446,72 ± 141,13	< 0,001
	АП-	940,36 ± 159,76	
Отау	АП+	824,20 ± 637,70	0,115
	АП-	403,59 ± 272,50	
Фтау	АП+	65,41 ± 21,41	0,073
	АП-	50,66 ± 10,49	

им эмоциональных и поведенческих расстройств у пациентов, перенесших ИИ. По нашим данным, в остром периоде ишемического инсульта КР имели подавляющее большинство (96,7%) пациентов. Эти цифры превышают значения, полученные в предшествующих работах [2, 4, 27], что может быть объяснено методологическими особенностями — включением в анализ не только лиц с УКР и тяжелыми КР, но также и с ЛКР, как правило, выпадающими из поля зрения исследователей.

Результаты анализа зависимости тяжести КР от различных факторов показали, что их развитие определяется не только очаговым повреждением головного мозга и его локализацией, но и во многом исходным, доинсультным состоянием когнитивной сферы. Необходимость оценки состояния когнитивного статуса у пациентов в доинсультном периоде была показана многими исследователями [1, 9, 10, 16, 27]. Важными факторами в развитии ПИКР являлись возраст и образование, что характерно для сосудистых КР в целом [19] и неоднократно было показано в предшествующих работах по ПИКР. Полученные нами данные позволяют судить о том, что ключевую роль в формировании ПИКР у большинства пациентов играет диффузное поражение белого вещества глубоких отделов головного мозга сосудистой этиологии. Свидетельством этому служит установленная корреляционная связь между тяжестью КР и определенными неврологическими расстройствами (псевдобульбарный синдром, апраксия ходьбы), отражающими страдания указанных отделов ЦНС, а также показателями микроциркуляторной дисфункции (повышенная концентрация эндотелина-1, являющегося вазоконстрикторным агентом), суммарным баллом по ишемической шкале Хачинского. На это же указывает характер нейропсихологических изменений у большинства пациентов, типичный для сосудистых когнитивных нарушений [1, 6, 9, 25, 30], складывающихся из дисрегуляторных и нейродинамических изменений в виде снижения темпа психических процессов и концентрации внимания и связанных с этим нарушений памяти в виде снижения избирательности запоминания, трудностей при воспроизведении, устраняемых введением стратегии запоминания и подсказок; нарушения планирования и контроля произвольной деятельности.

У трети пациентов, прошедших нейрохимическое обследование, обнаружили признаки возможного сопутствующего нейродегенеративного процесса, характерного для БА (пациенты АП+), что указывает на комплексный генез ПИКР. Представленность таких больных, по нашим данным, согласуется с другими данными как клинических [17], так и нейровизуализационных [22] исследований ПИКР. Кроме того, анализ нейрохимических маркеров нейродегенерации ЦСЖ позволил установить, что концентрация Отау в остром периоде ИИ в большей степени отражает наличие и тяжесть инфаркта головного мозга. Это согласуется с результатами исследования маркеров нейродегенерации в ЦСЖ (Абета, Фтау, Отау) у пациентов, перенес-

ших ИИ, в котором не учитывалось наличие и выраженность ПИКР [18]. Полученные нами данные позволяют считать, что наибольшей диагностической ценностью в отношении выявления нейродегенеративного процесса у пациентов с ПИКР в остром периоде ИИ отличается индекс Фтау/Абета, чувствительность и специфичность которого в диагностике БА также выше, чем у составляющих его отдельных показателей [11, 28, 32].

При сопоставлении выраженности КР в доинсультном периоде и в остром периоде инсульта установили, что развитие ИИ у пациентов с возможным сопутствующим нейродегенеративным процессом сопровождается более выраженным нарастанием тяжести КР. При этом «немые» инфаркты в группе АП+ встречались достоверно реже, что свидетельствует о важной роли латентной нейродегенеративной патологии как морфологической основы КР у таких пациентов. Использование нейрохимических маркеров нейродегенерации в ЦСЖ позволило установить и другие признаки комплексного характера ПИКР.

Во-первых, это особенности нейропсихологического статуса, важнейшим из которых является наличие нарушений памяти «гиппокампального» типа. Ранее было показано, что подобный мнестический дефект очень характерен для БА [14] и присутствует уже на стадии умеренных когнитивных расстройств [8]. При этом следует иметь в виду, что при инсульте в основе таких нарушений может лежать непосредственное ишемическое поражение структур гиппокампального круга. В нашем исследовании лишь у половины пациентов с типичным для БА мнестическим дефектом выявили и характерные нейрохимические изменения. В то же время подобные нарушения памяти имели место у всех пациентов из группы АП+. Таким образом, можно судить о высокой информативности данного метода у пациентов с ПИКР и рекомендовать его использование для выделения лиц с потенциальным сопутствующим альцгеймеровским процессом, в том числе как кандидатов для обследования в рамках соответствующих клинических исследований.

Во-вторых, мы установили, что лиц с ПИКР комплексного (сосудистого и нейродегенеративного) генеза отличает характерная нейровизуализационная картина в виде атрофии медиальных отделов височ-

Таблица 2

Сравнение нейровизуализационных показателей (в см) у пациентов с наличием (АП+) и отсутствием (АП-) нейрохимических маркеров нейродегенеративного альцгеймеровского процесса ( $M \pm m$ )

Нейровизуализационный показатель	АП+	АП-	<i>p</i>
Индекс передних рогов	0,25 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,013
Бифронтальный индекс	0,22 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,04
Бикаудатный индекс	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,59
Индекс тел желудочков	0,36 ± 0,01	0,37 ± 0,02	0,203
Минимальная толщина средней височной извилины	0,93 ± 0,28	1,56 ± 0,27	0,001
Межункальное расстояние	2,78 ± 0,27	2,45 ± 0,33	0,033
Индекс Шелтенса	3,00 ± 0,82	1,28 ± 0,97	0,001

ных долей и гиппокампов. В отличие от пациентов с повреждением указанных областей головного мозга сосудистого генеза для пациентов из группы АП+ характерны большая выраженность атрофии и наличие двусторонних изменений. Лиц без сопутствующего нейродегенеративного процесса отличала достоверно более высокая частота «немых» инфарктов головного мозга. Это указывает на важнейшее значение «бессимптомного» сосудистого поражения головного мозга в развитии ПИКР при отсутствии сопутствующего нейродегенеративного процесса.

Результаты исследования аллельного полиморфизма гена АпоЕ показали, что в группе АП+ несколько чаще встречалось носительство аллеля АпоЕ4. Носительство аллеля ε4 гена АпоЕ4 относится к факторам риска как БА, так и сосудистой деменции. В ряде работ было показано, что у когнитивно сохранных носителей АпоЕ4 отмечено снижение концентрации в ЦСЖ Аβета(42) или повышение уровня Фтау(181) и Отау [31]. По нашим данным, в остром периоде инсульта вне зависимости от наличия возможного сопутствующего нейродегенеративного процесса наблюдалась взаимосвязь между носительством аллеля АпоЕ4 и величиной индекса Фтау/Аβета, а также концентрацией Отау в ЦСЖ. Это свидетельствует о том, что носительство АпоЕ4 не только является фактором риска КР комплексного генеза, но и предрасполагает к большей выраженности нейронального повреждения при развитии ИИ.

По данным исследования маркеров микроциркуляторной дисфункции установили, что для пациентов с ПИКР вне зависимости от тяжести КР характерно преобладание процессов вазоконстрикции. Выраженность вазоконстриктор-вазодилаторного дисбаланса имела взаимосвязь с тяжестью КР, преимущественно с их дизрегуляторно-нейродинамической составляющей, и выраженностью лейкоареоза по данным МРТ. В работе К. Вuerger и соавт. [12] выдвигалось предположение о возмож-

ном диагностическом потенциале вазоконстриктор-вазодилаторного индекса в плане выявления лиц с возможным сопутствующим альцгеймеровским процессом. В нашем исследовании эта гипотеза не нашла подтверждения. Обращает внимание то, что в упомянутой работе К. Вuerger и соавт. пациенты с вероятной БА, как правило, страдали сопутствующей артериальной гипертензией, в то время как контрольная группа не имела каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний и признаков цереброваскулярной патологии, что могло оказать влияние на конечные результаты. Таким образом, использование маркеров микроциркуляторной дисфункции в дифференциальной диагностике типов КР требует дальнейшего изучения.

Результаты анализа взаимосвязи функционального неврологического и нейропсихологического статуса у пациентов с ПИКР показали, что КР являются независимым фактором инвалидизации пациентов, перенесших ИИ. Причем КР вносят выраженный вклад в инвалидизацию и социальную дезадаптацию пациентов независимо от наличия двигательных, речевых и сенсорных расстройств. Кроме того, мы установили, что у большинства больных ПИКР ассоциированы с некогнитивными, эмоциональными и поведенческими нервно-психическими расстройствами, среди которых наибольшую взаимосвязь с КР имеют депрессия и апатия. Стоит обратить внимание на то, что около трети пациентов с УКР и ТКР не предъявляли каких-либо жалоб на когнитивную сферу, что как минимум отчасти может быть объяснено сопутствующими эмоциональными и поведенческими расстройствами и указывает на необходимость активного выявления как когнитивных, так и некогнитивных нервно-психических расстройств у всех лиц, перенесших ишемический инсульт.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения // Инсульт. — 2008 г. — № 22. — С. 16—21.
2. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции // Неврол. журн. — 2008. Т. 13, № 4. — С. 45—48.
3. Емелин А.Ю. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера // Неврол., нейропсихиатр. и психосомат. — 2011. — № 4. С. 5—8.
4. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // Неврол. журн. — 2006. — Т. 11. — № 1. — С. 53—57.
5. Левин О.С., Дударова М.А., Усольцева Н.И. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Рос. мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 20—24.
6. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврол. журн. — 2001. — Т. 6, № 3. — С. 10—19.
7. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. — 2006. — Т. 11, прил. № 1. — С. 4—12.
8. Яхно Н.Н., Бедушкина Н.Н., Успенская О.В. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции // Журн. неврол. и психиатр. — 2010. — № 8. — С. 36—40.

9. Деменции / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина, Н.Н. Коберская, Э.А. Каптарян и др. — М.: Медпресс-информ; 2010.
10. Barba R., Martínez-Espinosa S., Rodríguez-García E. Poststroke dementia: clinical features and risk factors // *Stroke*. — 2000. — Vol.31, N7, P.1494 -1501.
11. Blennow K., Vanmechelen E., Hampel H. CSF total tau, Abeta42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease // *Mol. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 24. — P. 87—97.
12. Buerger K., Ernst A., Ewers M. et al. Blood based microcirculation markers in Alzheimer's disease — diagnostic value of the MR-proANP / CT-proET-1 ratio // *Biol Psychiatry*. — 2009. — Vol. 65. — P. 979—984.
13. de Souza L.C., Lamari F., Belliard S. et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 82, N 3. — P. 240—246.
14. Dubois B., Picard G., Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria // *Dialog. Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 11, N 2. — P. 135—139.
15. Hansson O., Zetterberg H., Buchhave P. et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5, N 3. — P. 228—234.
16. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline // *Neurology*. — 2001. — Vol. 57. — P. 1216—1222.
17. Hénon H., Pasquier F., Leys D. Poststroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 22, N 1. — P. 61—70.
18. Hesse C., Rosengren L., Vanmechelen E. et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke // *J. Alzheimers Dis.* — 2000. — Vol. 2, N 3—4. — P. 199—206.
19. Jellinger K.A. Morphologic diagnosis of “vascular dementia” — a critical update // *J. Neurol. Sci.* — 2008. — Vol. 270. — P.1—12.
20. Jonkman E.J., de Weerd A.W., Vrijens N.L. Quality of life after a first ischemic stroke. Long-term developments and correlations with changes in neurological deficit, mood and cognitive impairment // *Acta Neurol. Scand.* — 1998. — Vol. 98, N 3. — P. 169—175.
21. Kalaria R.N. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging*. — 2000. — Vol. 21. — P. 321—330.
22. Mok V., Leung E.Y., Chu W. et al. Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia // *J. Neurol. Sci.* — 2010. — Vol. 290, N 1—2. — P. 135—137.
23. Patterson C., Feightner J.W., Garcia A. et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease // *Can. Med. Assoc. J.* — 2008. — 178. — P. 548—556.
24. Reitz C., Bos M.J., Hofman A. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: the Rotterdam Study // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39, N 1. P. 36—41.
25. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2006. — Vol. 21, N 5—6. — P. 275—283.
26. Scheltens Ph., Leys D., Barkhof F. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1992. — Vol. 55. — P. 967—972.
27. 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.
28. Shaw L.M., Korecka M., Clark C.M. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics // *Nature Rev. Drug Discov.* — 2007. — Vol.6, N 4. — P. 295—303.
29. Sonnen J.A., Montine K.S., Quinn J.F. et al Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7, N 8. P. 704—714.
30. Stephens S., Kenny R.A., Rowan E. et al. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2004. — Vol.-19, N 11. — P. 1053—1057.
31. Sunderland T., Mirza N., Putnam K.T. et al. Cerebrospinal fluid betaamyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4-allele // *Biol. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 56. — P. 670—676.
32. 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, N 3. — P. 382—389.