

Longitudinal Study of Aging. Hypertens 2008;51:99—104.

25. Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Магомедова А.Р. Артериальная ригидность и церебральные нарушения при артериальной гипертензии и атеросклерозе. Артер гипертенз 2011; принято в печать.

26. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Магомедова А.Р., Атаян А.С. Сердечно-сосудистые заболевания и нарушение когнитивных функций. Профилактика и лечение. РМЖ 2011; принято в печать.

27. Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Сулина З.А. Эндотелиальная функция, эластические свойства сосудистой стенки при гипертонических ишемических цереброваскулярных заболеваниях. Анн эксперим и клин неврол 2009;2:4—8.

28. Sierra C., de la Sierra A., Pare J.C. et al. Correlation between silent cerebral white matter lesions and left ventricular mass and geometry in essential hypertension. Am J Hypertens 2002;15:507—12.

29. Selvetella G., Notte A., Maffei A. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. Stroke 2003;34:1766—70.

30. Brandts A., van Elderen S.G., Westenberg J.J. et al. Association of aortic arch pulse wave velocity with left ventricular mass and lacunar brain infarcts in hypertensive patients: assess-

ment with MR imaging. Radiology 2009;253:681—8.

31. Triantafyllidi H., Tzortzis S., Lekakis J. et al. Association of target organ damage with three arterial stiffness indexes according to blood pressure dipping status in untreated hypertensive patients. Am J Hypertens 2010;23:1265—72.

32. Benetos A., Adamopoulos C., Bureau J.M. et al. Determination of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subject and treated hypertensive subject over a 6-year period. Circulation 2002;105:1202—7.

33. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the COMPLIOR Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. J Hypertens 2001;19:813—8.

34. Орлова Я.А., Кулев Б.Д., Рогоза А.Н. и др. Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертензией. Артер гипертенз 2005;10:202—5.

35. Guerin A.P., Blacher J., Pannier B. et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. Circulation 2001;103:987—92.

36. Орлова Я.А., Макарова Г.В., Яровая Е.Б. и др. Прогностическое значение различных параметров артериальной жесткости при ИБС. Сердце 2009;2:98—103.

37. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E., on behalf of the REASON Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. J Am Coll Cardiol 2004;43:92—9.

38. Brunner H. Hypertension and the vascular tree. In The year in hypertension (ed. H. Brunner). Oxford: Clinical Publishing, 2006;6:125—43.

39. Сулина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: ООО «МИА», 2009;224 с.

40. Dettelbach H.R., Aviado D.M. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorheologic effect for the treatment of intermittent claudication. J Clin Pharmacol 1985;25:8—26.

41. Ваизова О.И., Венгеровский А.И., Алифилова В.М. Эффективность пентоксифиллина при эндотелиальной дисфункции у больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией. Неврол журн 2005;2:41—5.

## В.В. Захаров, Н.В. Вахнина

Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

# Инсульт и когнитивные нарушения

В первые месяцы после инсульта у большинства пациентов диагностируются когнитивные нарушения (КН). При этом распространенность самого тяжелого вида КН — постинсультной деменции — составляет 7—40% в зависимости от возраста пациента и тяжести перенесенного инсульта. Основные факторы риска постинсультных КН — пожилой возраст, повторный характер инсульта, низкий уровень образования, выраженный лейкоареоз и/или атрофия гиппокампа по данным магнитно-резонансной томографии, левополушарная локализация инсульта. Важным предиктором постинсультной деменции являются КН, развивающиеся до инсульта, что нередко выявляется ретроспективно при направленном расспросе родственников. Данный факт свидетельствует о том, что инсульт — не единственная причина КН, но часто декомпенсирует или обращает внимание врача на уже существующие КН. Можно выделить три клинико-патогенетические варианта постинсультных КН: последствие инфаркта «стратегической» для когнитивных функций локализации, сосудистые постинсультные КН, связанные с повторными инфарктами и/или лейкоареозом, и смешанные (сосудисто-дегенеративные) КН, обусловленные декомпенсацией латентного дегенеративного процесса. Подходы к ведению постинсультных КН те же, что и при КН в целом. Перспективно изучение профилактического эффекта нейропротективных средств в отношении развития постинсультных КН и деменции в восстановительном периоде инсульта.

**Ключевые слова:** постинсультные когнитивные нарушения, постинсультная деменция, нейропротекторы.

**Контакты:** Владимир Владимирович Захаров [zakharovenator@gmail.com](mailto:zakharovenator@gmail.com)

### Stroke and cognitive disorders

V.V. Zakharov, N.V. Vakhnina

Department of Nervous Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Cognitive disorders (CDs) are diagnosed in most patients within the first months after stroke. Moreover, the prevalence of poststroke dementia, the most severe type of CDs, is 7—40% in relation to patient age and prior stroke severity. The major risk factors of poststroke CDs are elderly age, recurrent stroke, low education level, pronounced leukoareosis, and/or hippocampal atrophy, as evidenced by magnetic resonance imaging (MRI), and left-hemisphere stroke. Prestroke CDs is an important predictor of poststroke dementia that is commonly detected

*retrospectively during the directed interview of relatives. This fact suggests that stroke is not the only cause of CDs, but frequently decompensates or engages a physician's attention to already existing CDs. Three clinical and pathogenetic types of poststroke CDs may be identified.*

*These include sequels of strategic infarction crucial for cognitive functions; poststroke vascular CSs associated with reinfarctions and/or leukoencephalopathy; and mixed (vascular and degenerative) CDs caused by a decompensated latent degenerative process. Approaches to managing poststroke CDs are the same as those in CDs as a whole. The study of the preventive effect of neuroprotective agents against the development of poststroke CDs and dementia in the rehabilitative period of stroke is promising.*

**Key words:** *poststroke cognitive disorders, poststroke dementia, neuroprotectors.*

**Contact:** *Vladimir Vladimirovich Zakharov zakharovenator@gmail.ru*

По эпидемиологическим данным, заболеваемость инсультом в разных странах колеблется от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год. В России этот показатель составляет до 3 случаев на 1000 населения в год, будучи одним из самых высоких в мире. При этом истинная заболеваемость инсультом может быть еще более высокой, так как многие пациенты со стертой или атипичной клинической картиной не обращаются за врачебной помощью или им не ставят правильный диагноз. Хорошо известно также, что инсульт занимает 3-е место после инфаркта миокарда и онкологических заболеваний в списке причин смерти. Среди выживших больных весьма высока частота инвалидизации: лишь у 20% лиц, перенесших ишемический инсульт, полностью восстанавливается работоспособность [1, 2].

Существенный вклад в инвалидизацию пациентов после инсульта вносят когнитивные нарушения (КН), которым в последние годы уделяют все больше внимания. Относительно хорошо изучены распространенность и семиотика речевых нарушений после инсульта, однако другие виды когнитивных расстройств не столь хорошо известны. Между тем нарушения различных высших мозговых функций являются закономерным симптомом очагового поражения головного мозга. КН описаны при поражении как корковых, так и подкорковых церебральных структур. В последнем случае они являются следствием нарушения связи (так называемый феномен разобщения) между различными отделами головного мозга. При наличии выраженных полифункциональных нарушений, вызывающих социальную дезадаптацию, которые впервые проявляются или диагностируются в течение первых месяцев после инсульта, принято говорить о *постинсультной деменции* [3–6].

#### **Эпидемиология постинсультной деменции и менее тяжелых когнитивных нарушений**

Данные о распространенности постинсультной деменции значительно варьируют в зависимости от выборки пациентов, методов исследования и сроков оценки когнитивных функций. Существуют методические сложности проведения нейropsychологического исследования после перенесенного инсульта. В остром периоде низкие результаты нейropsychологических тестов могут быть связаны с нарушениями сознания, снижением уровня бодрствования или сильным эмоциональным стрессом.

По данным W.Tham и соавт. [7], в первые 6 мес после инсульта с минимальным неврологическим дефицитом или транзиторной ишемической атаки деменция регистрируется у 4% больных, а недементные КН — у 40%. Аналогичны результаты исследования S. Madureira и соавт. [8], которые отмечали впервые возникшую постинсультную деменцию у 6%, а недементные КН — у 49% больных через 3 мес после инсульта. КН достигали выраженности деменции главным

образом у пациентов более пожилого возраста, в то время как средний возраст составлял 59 лет. Через 1 год наблюдения КН претерпевали разнонаправленную динамику — у каждого 10-го пациента отмечалось существенное ухудшение когнитивных функций, в то время как у каждого 3-го КН регрессировали. Вероятно, это объясняется разной природой КН после инсульта, о чем еще будет сказано ниже.

В других работах наблюдали существенно больший процент случаев развития деменции после инсульта. Так, по данным Н. Ненон и соавт. [9], заболеваемость деменцией после инсульта составляет 20%, а распространенность ее — около 31%. Другими словами, у 11% больных деменция присутствовала еще до инсульта. Вероятно, различия с ранее приведенными данными объясняются особенностями выборки: более низкая встречаемость деменции отмечается у больных с нетяжелым инсультом или у пациентов более молодого возраста. Сходные результаты получены в большинстве эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах. По данным независимых друг от друга европейских, австралийских, индийских, турецких и китайских исследователей, частота деменции в первые месяцы после инсульта составляет 20–30%. Еще в не менее чем 30% случаев отмечаются КН, выходящие за рамки возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [10–15]. S.T. Pendlebury и P.M. Rothwell [16] на основании метаанализа опубликованных к настоящему времени эпидемиологических исследований сообщают, что распространенность постинсультной деменции составляет от 7 до 40%. Столь значительная вариабельность данных обусловлена различными характеристиками пациентов, а также тем, что в некоторых исследованиях доинсультную деменцию не учитывают, в то время как в других, наоборот, регистрируют. Риск развития деменции в 4–9 раз выше при наличии инсульта в анамнезе по сравнению с таковым у лиц аналогичного возраста без инсульта в анамнезе [17].

В России и странах ближнего зарубежья в целом получены результаты, близкие к таковым международных эпидемиологических исследований. Так, Л.В. Климов и В.А. Парфенов [18] исследовали распространенность постинсультных КН у перенесших инсульт стационарных пациентов без тяжелых двигательных, сенсорных расстройств и афазии. В 68% случаев выявлялись КН, выходящие за рамки возрастной нормы. При этом экспресс-оценка когнитивных функций в 1-е сутки после инсульта обычно совпадала с данными более детального нейropsychологического исследования, которое выполняли после стихания острого периода. Указанные результаты свидетельствуют о допустимости ориентировочной оценки когнитивных способностей сразу после нормализации уровня сознания. В работе С.В. Вербицкой и В.А. Парфенова [19] у пациентов, наблюдавшихся

на базе одной из московских поликлиник, проанализированы когнитивные способности в восстановительном периоде инсульта. В 30% случаев диагностирована деменция различной степени выраженности и еще в 53% — КН, не достигающие степени деменции. Сходные данные получены в независимом исследовании, которое проводилось на базе неврологического отделения госпиталя Тирасполя. Из 118 пациентов, перенесших инсульт, через 1 мес выраженные КН отмечались у 31%, а умеренные — у 38% [20, 21].

## Факторы риска и предикторы постинсультных когнитивных нарушений

В многочисленных эпидемиологических исследованиях изучали предикторы развития постинсультной деменции. По данным большинства авторов, первостепенное значение имеет возраст пациентов. У лиц среднего возраста деменция развивается значительно реже, а недементные КН обычно носят преходящий характер, даже при обширном объеме и соответствующей локализации инсульта. Это согласуется с концепцией о «церебральном резерве» и объясняет многие аспекты формирования постинсультных КН и деменции. Известно, что возможности компенсации головного мозга весьма велики. При различных сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях поражение головного мозга длительное время остается бессимптомным. Поэтому появление даже легких КН обычно свидетельствует об истощении «церебрального резерва» и значительном повреждении головного мозга [5, 10, 12, 14–16, 22, 23].

Морфологической основой «церебрального резерва» является число нейронов, способных устанавливать новые связи и интегрироваться в новые функциональные системы. Между тем с возрастом число нейронов уменьшается под влиянием естественного процесса апоптоза неактивных нейронов [24]. Поэтому у пожилых возможности компенсации снижаются даже в норме. Кроме того, пожилой возраст считается наиболее сильным фактором риска самой частой причины КН — болезни Альцгеймера (БА). Как известно, среднестатистический пожилой человек имеет 3–5 хронических заболеваний. По данным клинико-морфологических сопоставлений, инфаркты мозга и/или лейкоареоз определяются у значительного числа пациентов с прижизненным диагнозом БА [5, 25, 26]. При этом наличие 1–2 лакунарных инфарктов у пациента с бессимптомной стадией БА способствует значительно более ранней клинической манифестации деменции [27]. Таким образом, постинсультная деменция зачастую носит смешанный сосудисто-дегенеративный характер. Об этом свидетельствует прогностическая роль атрофических изменений, в частности локальной атрофии гиппокампа. В ряде работ было показано, что наличие церебральной атрофии по данным нейровизуализации также является важным предиктором развития постинсультной деменции [18, 28–30].

Примечательно, что в качестве предиктора постинсультной деменции многие исследователи называют *доинсультные* КН. Не секрет, что как в нашей стране, так и за рубежом существует проблема запоздалой диагностики КН. Нередко инсульт усиливает уже существующие расстройства или просто обращает внимание врачей на них. К настоящему времени разработан специальный опросник, позволяющий сделать ретроспективное предположение о наличии доинсультного когнитивного снижения на основании беседы с родственниками пациента («опросник родствен-

ника о когнитивном снижении у пожилого человека» — Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly — IQCODE, см. Приложение) [31]. Н. Henon и соавт. [9] использовали данный метод у пациентов с постинсультной деменцией и, как мы уже указывали, обнаружили, что каждый 3-й пациент вероятно уже имел деменцию до инсульта. По данным российских авторов, также применявших указанный метод, доинсультная деменция определялась в 26%, а доинсультные недементные КН — в 50% случаев при постинсультных КН [32, 33].

## Приложение

### Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) [31]

**Перед Вами анкета, состоящая из 26 вопросов, в которой приводятся примеры различных ситуаций. Такие функции, как память, внимание, способность к восприятию, постоянно меняются. Изменения, как правило, происходят постепенно, и могут быть крайне незначительны и незаметны для посторонних. Однако при частом общении родственники или знакомые, внимательно оценивая ту или иную ситуацию, могут заметить как ухудшение, так и улучшение этих функций. Пожалуйста, постарайтесь вспомнить, не было ли изменений в состоянии Вашего родственника за последние 10 лет до развития настоящего заболевания.**

1. Сразу узнает лица близких и знакомых
2. Быстро вспоминает имена близких и друзей
3. Хорошо помнит события, связанные с семьей и знакомыми (например, род занятий, дни рождения, адреса)
4. Помнит события, которые произошли недавно
5. Может вспомнить разговор несколько дней спустя
6. Забывает, что хотел сказать, во время разговора
7. Быстро вспоминает свой адрес и номер телефона
8. Помнит, какие сегодня месяц и число
9. Помнит, где обычно хранит вещи
10. Может вспомнить, куда положил вещи
11. Приспосабливается к изменениям в повседневной жизни
12. Знает, как обращаться с бытовыми приборами
13. Может понять, как обращаться с новыми бытовыми устройствами
14. Может понять и запомнить новые факты
15. Помнит события, которые произошли в молодости
16. Помнит то, что учил 30–40 лет назад
17. Может понять значение незнакомых слов
18. Понимает статьи в газетах и журналах
19. Может проследить ход событий в кино, оценить сюжет книги
20. Может написать дружеское или деловое письмо
21. Помнит важнейшие исторические события
22. Может самостоятельно принимать решения в повседневных вопросах
23. Рационально использует деньги для покупок
24. Справляется с финансовыми задачами (например, может рассчитать сдачу в магазине, получить пенсию)
25. Справляется с повседневными расчетами (сколько продуктов купить), помнит, когда последний раз приходили знакомые и пр.
26. Понимает, что происходит, и может адекватно оценить обстановку

На каждый из перечисленных вопросов выберите один из ответов:

1. Значительно лучше (1 балл)
2. Незначительно лучше (2 балла)
3. Так же, как всегда (3 балла)
4. Незначительно хуже (4 балла)
5. Заметно хуже (5 баллов)

Результаты анкеты оцениваются следующим образом:  $\leq 78$  баллов – отсутствие КН до инсульта, от 79 до 103 баллов – КН, выходящие за рамки возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции,  $\geq 104$  балла – доинсультная деменция.

Прогностическое значение в отношении формирования постинсультных КН имеют тяжесть неврологической симптоматики и объем повреждения головного мозга. Еще более важную роль играет локализация сосудистого очага: риск развития КН повышает поражение левого полушария, лобных долей, зрительного бугра, колена внутренней капсулы. Фактором риска постинсультной деменции является сахарный диабет (СД). В то же время данные о роли таких патологических состояний, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, мерцательная аритмия предсердий и пролапс митрального клапана, противоречивы. Существуют указания на то, что деменция после инсульта достоверно чаще развивается у менее образованных лиц. Нейровизуализационными предикторами постинсультной деменции являются наличие церебральной атрофии и изменений белого вещества. Весьма вероятно, что нейровизуализационным предиктором постинсультной деменции является также локальная атрофия гиппокампа, что, однако, нуждается в дальнейшем изучении [9, 10, 12, 16, 18, 22, 23, 28].

Риск деменции более велик при повторном инсульте. По другим данным, еще одним нейровизуализационным предиктором постинсультной деменции является лейкоареоз. Эти находки еще раз подтверждают, что сам по себе инсульт далеко не всегда является главной причиной деменции, но нередко декомпенсирует или обнажает уже существующее поражение головного мозга, сосудистое или дегенеративное [16, 22, 28–30].

Основные факторы риска и предикторы постинсультной деменции представлены в табл. 1.

#### **Клинико-патогенетические варианты постинсультных когнитивных нарушений**

Термин «постинсультные КН» отражает лишь временную связь между острым нарушением мозгового кровообращения и установлением диагноза «когнитивные нарушения». Между тем, как уже отмечалось, временная связь далеко не всегда свидетельствует о причинно-следственной связи. Эпидемиологические наблюдения показывают, что постинсультные КН – гетерогенное состояние. С этим согласуются клинические данные о разнородности нейропсихологических особенностей и естественной динамики КН после инсульта.

Можно выделить три основных клинико-патогенетических варианта постинсультных КН:

- КН, развившиеся в результате единичного инсульта с поражением «стратегических» для когнитивных функций отделов головного мозга;

- КН как результат декомпенсации ранее существовавшего сосудистого поражения головного мозга;
- КН вследствие смешанного (сосудисто-дегенеративного) поражения головного мозга.

*КН как результат поражения «стратегических» для когнитивных функций отделов головного мозга.* Основной особенностью данного варианта постинсультных КН является монофазный характер заболевания: острое начало и регрессирующее или стационарное течение. Это – наиболее редкий вариант постинсультных КН. По данным российских исследователей [18, 32], инсульт является непосредственной и единственной причиной КН не более чем в 5% случаев. Нейропсихологические особенности при данном варианте определяются локализацией стратегического очага. Для поражения *зрительного бугра* характерны значительные нарушения памяти, нередко достигающие выраженности корсаковского синдрома, снижение активности и инициативы, эпизоды спутанности сознания, галлюцинаторные явления. Поражение *головки хвостатого ядра* приводит к нарушению важных для высшей нервной деятельности связей лобных долей и полосатых тел, что влечет за собой расстройство «управляющих» функций лобной коры. Нарушения «управляющих» функций в сочетании с диспраксией и нарушением реципрокной координации характерно для поражения мозолистого тела в результате инфаркта или кровоизлияния в бассейне передней соединительной артерии. Следствием сосудистого поражения «третичных» ассоциативных зон левого полушария является развитие аутопагнозии, двусторонней пальцевой агнозии, аграфии и алексии, акалькулии, нередко в сочетании с диспрактическими расстройствами [1, 2, 25, 34–38].

*КН как результат декомпенсации ранее существовавшего сосудистого поражения головного мозга.* Это наиболее распространенный клинико-патогенетический вариант постинсультных КН, который характеризуется разнообразными когнитивными расстройствами. Чаще всего его главной клинической особенностью является нарушение «управляющих» функций (табл. 2). Так, по данным Н.В. Вахниной и соавт. [32, 33], нарушения «управляющих» функций присутствовали у всех пациентов с постинсультными КН, при этом в 2/3 случаев они доминировали в клинической картине. S.M. Rasquin и соавт. [39] также сообщают, что наиболее часто встречающимся видом КН после инсульта являются нарушения «управляющих» функций в виде трудностей смены парадигмы деятельности (инертность) и снижение скорости психических процессов. Весьма часто отмечаются также нарушения памяти, связанные с недостаточностью воспроизведения. В исследовании T. Pohjasvaara и соавт. [23] нарушение «управляющих» функций наблюдалось у 40% больных, перенесших инсульт.

Нарушение «управляющих» функций – центральное когнитивное расстройство не только при постинсультных, но и при сосудистых КН. Патологической основой нарушений «управляющих» функций является недостаточность лобной коры, которая отвечает за управление произвольной деятельностью, включая программирование и контроль. Предполагается, что в основе данного нейропсихологического дефекта лежит разобщение лобной коры и других церебральных структур вследствие диффузного поражения белого вещества головного мозга (лейкоареоз). Таким образом, нейропсихологическая симптоматика при данном

Таблица 1. Основные факторы риска и предикторы деменции после инсульта

Несвязанные с инсультом	Связанные с инсультом
Пожилой возраст КН до инсульта Низкий уровень образования СД Церебральная атрофия и/или выраженный лейкоареоз по данным МРТ	Повторный характер инсульта Большой объем очага и/или выраженные двигательные/сенсорные нарушения Локализация: таламус, внутренняя капсула, лобные доли, левое полушарие

**Примечание.** МРТ – магнитно-резонансная томография.

варианте постинсультных КН объясняется не только очаговым повреждением в результате самого инсульта, но и главным образом параллельно формирующимся хроническим цереброваскулярным заболеванием [3, 4, 25, 40–42].

*КН вследствие смешанного (сосудисто-дегенеративного) поражения головного мозга.* Предполагается, что на данный клиничко-патогенетический вариант приходится 10–30% случаев постинсультных КН. Однако клинически наличие отсутствующего нейродегенеративного процесса крайне трудно распознать у пациентов с доказанным цереброваскулярным заболеванием, особенно если КН появляются сразу после инсульта. Тем не менее существуют определенные клиничко-инструментальные подходы к диагностике смешанного варианта постинсультных КН. Важнейшее значение имеет прогрессирующий характер КН. По данным разных исследований, в большинстве случаев «чистых» постинсультных КН в первые несколько месяцев отмечается уменьшение их выраженности. Однако не менее чем у 10% пациентов с КН со временем наступает ухудшение [8, 11].

Заподозрить наличие сочетанного нейродегенеративного процесса можно на основании некоторых нейропсихологических особенностей КН. Известно, что для БА, причем уже на начальных стадиях, характерны особые мнестические расстройства. Они выражаются в значительной разнице между непосредственным и отложенным от запоминания воспроизведением, неэффективности подсказок при воспроизведении, нарушении не только активного припоминания, но и узнавания информации (при выборе из нескольких альтернатив), большим числом посторонних вpletений. Многие нейропсихологические методики специально нацелены на выявление и анализ указанных особенностей мнестических расстройств [34, 43, 44]. По данным Н.В. Вахниной и соавт. [32, 33], применение указанных методик позволяет предположить наличие сопутствующего нейродегенеративного про-

Таблица 2. Симптомы и локализация инсульта при расстройстве «управляющих» когнитивных функций

Функция	Локализация	Патологические симптомы
Формирование мотивации	Цингулярная извилина	Безразличие, апатия, абулия
Контроль деятельности	Орбитофронтальная кора	Отвлекаемость, снижение критики
Выбор новой цели	Дорсолатеральная префронтальная кора	Брадифрения, инертность, персеверация

цесса приблизительно у 30% пациентов с постинсультными КН. Примечательно, что у большинства из них при нейровизуализации выявлялись признаки церебрального атрофического процесса преимущественно задней локализации, что также является косвенным признаком нейродегенеративных изменений. По нашим данным [45], постинсультные мнестические расстройства крайне редко имеют регрессирующее течение в отличие от других видов КН. Этот факт также может косвенно указывать на то, что мнестические расстройства реже, чем другие КН, связаны с самим инсультом.

### Диагностика и дифференциальная диагностика постинсультных когнитивных нарушений

В диагностике постинсультных КН, как и КН в целом, ведущее место занимают нейропсихологические методы, среди которых наиболее популярна краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС — Mini-Mental State Examination), о чем свидетельствует большинство работ, посвященных данной проблеме. Однако указанная методика может быть недостаточно чувствительна при преобладании в когнитивном статусе нарушений «управляющих» функций. Так, по данным В. Argell и О. Dehlin [46], чувствительность КШОПС в первые недели после инсульта составляет только 56%. На недостаточную чувствительность этой методики указывают также I. Koning и соавт. [47]. Поэтому в настоящее время в качестве альтернативы активно используется монреальская шкала когнитивной оценки (так называемый мокастет). Указанная методика сопоставима по сложности и временным затратам с КШОПС, но в нее включены тесты, чувствительные к лобной дисфункции. Это позволяет использовать мокастет для диагностики как нейродегенеративных, так и сосудистых КН [48].

Актуальной задачей является дифференциальная диагностика постинсультных КН и постинсультной депрессии. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о значительной распространенности депрессии после инсульта. По наблюдениям большинства исследователей, постинсультная депрессия развивается не менее чем в 40% случаев. Хорошо известно, что эмоциональные нарушения, особенно выраженные, могут сопровождаться изменениями когнитивных функций, в структуре которых доминирует недостаточность «управляющих» функций. Эти изменения получили название «когнитивный синдром депрессии». В некоторых случаях когнитивный синдром депрессии может имитировать деменцию («псевдодеменция»). Поэтому эмоциональное состояние пациента должно обязательно учитываться при оценке его когнитивных способностей [49–51].

Не вызывает сомнений, что эмоциональное состояние может оказывать влияние на когнитивные функции. Однако возможно и обратное

влияние. Так, G. Andersen и соавт. [52] показали, что регресс эмоциональных нарушений не всегда сопровождается уменьшением выраженности КН. Вместе с тем улучшение когнитивных способностей в той же выборке пациентов приводило к уменьшению выраженности депрессии.

**Прогностическое значение постинсультных когнитивных нарушений**

Наличие КН у пациента, перенесшего инсульт, негативно влияет на продолжительность жизни. Показано, что смертность в течение 1 года после инсульта у пациентов с постинсультной деменцией достоверно выше, чем у пациентов без деменции. При этом негативное влияние постинсультной деменции является самостоятельным и не зависит от таких факторов, как возраст или сопутствующая соматическая патология. Среди пациентов с постинсультной деменцией также выше риск повторного инсульта, что, вероятно, связано с трудностями проведения вторичной профилактики у этой категории больных. По некоторым данным, восстановление двигательных функций у пациентов с более выраженными КН протекает медленнее и обычно бывает менее значительным [9, 20, 21].

**Лечение постинсультных когнитивных нарушений**

В литературе, посвященной постинсультным КН, не содержится каких-либо специфических рекомендаций по ведению таких пациентов. Поэтому оно строится на общих подходах к ведению пациентов с инсультом и КН в целом. Речь идет о вторичной профилактике инсульта, сосудистой, нейрометаболической и заместительной нейротрансмиттерной терапии.

Важнейшим направлением ведения пациентов с постинсультными КН является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска. Крупные международные исследования свидетельствуют о том, что эффективная антигипертензивная терапия достоверно уменьшает не только риск повторных инсультов, но и темп прогрессирования постинсультных КН, способствует профилактике деменции. Следует оговориться, что положительный когнитивный эффект отмечен лишь у тех антигипертензивных препаратов, которые не увеличивают суточной вариабельности АД. Назначение антиагрегантов, контроль гиперлипидемии, снижение индекса массы тела и разумные физические нагрузки также, вероятно, имеют профилактическое значение в отношении нарастания постинсультных КН, но в этом направлении требуются дополнительные исследования [1, 2, 53].

Выбор основной стратегии терапии постинсультных КН зависит от выраженности нарушений. На этапе постинсультной деменции используют ингибиторы ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, ипидакрин) и/или мемантин. На фоне применения данных препаратов отмечается регресс как когнитивных, так и других нервно-психических расстройств. Остается открытым вопрос о сроках начала такой терапии. Формальным показанием к ее назначению является деменция, диагноз которой может быть поставлен лишь спустя 6 мес после инсульта. Однако, учитывая, что постинсультные КН в большинстве случаев вызваны не только и не столько самим инсультом, нередко отмечаются и в доинсультном периоде, может обсуждаться более раннее начало лечения. С нашей точки зрения, ацетилхолинэргическая и глутаматергическая терапия может быть начата независимо от сроков, при наличии выраженных КН,

Таблица 3. *Лекарственные средства, используемые при легких и умеренных (недементных) КН*

Препараты
<p>Вазоактивные препараты:                      ингибиторы фосфодиэстеразы (пентоксифиллин, гинкго билоба)                      блокаторы кальциевых каналов (диннаризин, нимодипин)                      альфа-адреноблокаторы (ницерголин, пирибедил)</p>
<p>Нейрометаболические препараты:                      производные ГАМК (пирасетам, фенибут, ноопепт, фенотропил и др.)                      пептидергические препараты (актовегин, церебролизин, кортексин)                      предшественники нейротрансмиттеров и мембраностабилизирующие препараты (холина альфосцерат, цитиколин)</p>

не связанных с нарушением сознания или эмоциональными расстройствами [32, 33, 45].

В лечении легких и умеренных КН в нашей стране используют препараты с вазоактивными и нейрометаболическими эффектами (табл. 3). Принципиальным является наличие у препарата нейропротективных свойств, так как речь идет в том числе о профилактике нарастания когнитивных расстройств и развития деменции. В этом отношении большой интерес вызывает пептидергический препарат актовегин, оказывающий значительное антигипоксическое, антиоксидантное и антиапоптозное действие.

Актовегин вырабатывается из натурального сырья (крови телят) и содержит комплекс биологически активных соединений, который невозможно получить синтетическим путем (аминокислоты, олигопептиды, олигосахариды и др.). Экспериментальные исследования свидетельствуют, что актовегин обладает выраженными нейропротективными свойствами. В культуре клеток показано, что препарат способствует переводу процессов анаэробного окисления в энергически значительно более выгодное аэробное окисление. При этом актовегин не увеличивает потребности клеток в кислороде, напротив, он сам содержит молекулы кислорода и выступает в качестве донатора кислорода клетке. Хорошо известен инсулиноподобный эффект актовегина: препарат способствует увеличению трансмембранного транспорта глюкозы внутрь клетки. При этом не происходит стимуляции рецепторов к инсулину, т. е. препарат не влияет на инсулинозависимый перенос глюкозы. Способствуя увеличению утилизации глюкозы и кислорода без увеличения потребности в них, актовегин создает нейрометаболическую защиту нейронов от ишемии и гипоксии. Показано, что на фоне использования актовегина уменьшается образование фракций свободнорадикального кислорода, что свидетельствует о наличии у актовегина антиоксидантных свойств. Вероятно, перечисленные выше механизмы действия обуславливают доказанное в эксперименте свойство актовегина не только повышать выживаемость нейронов в условиях ишемии и гипоксии, но и уменьшать выраженность апоптоза, индуцированного фрагментами церебрального амилоидного белка. Последнее служит предпосылкой для применения актовегина на начальных стадиях БА, так как основой патогенеза данного заболевания является церебральный амилоидоз. Описанные эффекты актовегина в эксперименте зависели от используемых доз [54–57].

В клинической практике актовегин успешно применяют более 20 лет при сосудистой и нейродегенеративной деменции, КН, не достигающих выраженности деменции, дисциркуляторной энцефалопатии, черепно-мозговой травме, посттравматической энцефалопатии, полиневропатиях различного генеза и др. [54, 56, 58–61]. В частности, мы использовали актовегин при КН, не достигающих стадии деменции, у пациентов с СД. Было показано, что препарат способствует замедлению прогрессирования КН у пациентов как с выраженными сопутствующими сосудистыми заболеваниями, так и с относительно «чистой» диабетической энцефалопатией [62].

Весьма интересен опыт применения актовегина при острых нарушениях мозгового кровообращения. В ряде работ отечественных исследователей показано, что применение актовегина в раннем периоде ишемического инсульта способствует уменьшению степени инвалидизации [55, 63]. Есть также данные об эффективности актовегина при постинсультных КН. Так, Е.А. Деревянных и соавт. [64] исследовали динамику когнитивных функций у 43 пациентов, перенесших ишемический инсульт и получающих различную нейрометаболическую терапию. На фоне использования

актовегина у них отмечалось достоверно более выраженное улучшение когнитивных функций в раннем восстановительном периоде инсульта. Учитывая нейропротективный профиль действия актовегина, наибольший интерес представляет его вероятный профилактический эффект в отношении возникновения и прогрессирования постинсультных КН. Для уточнения значения такого эффекта требуются дальнейшие исследования на больших выборках пациентов с плацебоконтролируемым дизайном.

Таким образом, диагностика и лечение постинсультных КН – актуальная проблема клинической неврологии. Важность проблемы обусловлена, прежде всего, значительной распространенностью данной патологии. Патогенез постинсультных КН сложен и включает в себя как сосудистые механизмы, так и, по крайней мере в части случаев, нейродегенеративный процесс. Выделение клинко-патогенетических вариантов данного патологического состояния будет способствовать разработке специфических терапевтических подходов, что, несомненно, благоприятно отразится на качестве жизни пациентов, перенесших инсульт.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. Инсульт. М., 1995;12.
2. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Рук-во для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2005;231–302.
3. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: Достижения в нейрогерiatrics. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: Изд-во ММА, 1995;189–231.
4. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и др. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. Клин мед 2000;6:11–5.
5. Яхно Н.Н. Когнитивные нарушения в неврологической клинике. Неврол журн 2006;11(прил. 1):4–12.
6. Hershey L.A., Olzewski W.A. Ischemic vascular dementia. In: Handbook of Demented Illnesses. Ed. By J.C.Morris. New York etc.: Marcel Dekker, Inc, 1994;335–51.
7. Tham W., Auchus A.P., Thong M. et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. J Neurol Sci 2002;203–4:49–52.
8. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. Eur J Neurol 2001;8(6):621–7.
9. Henon H., Durieu I., Lebert F. et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients. J Neurol 2003;250(1):10–6.
10. Kooten F., Koudstaal P.J. Epidemiology of post-stroke dementia. Haemostasis 1998;28(3–4):124–33.
11. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? J Neurol 1997;244(3):135–42.
12. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M. et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischemic stroke: the Sydney stroke study. Dement Ger Cogn Dis 2006;21(5–6):275–83.
13. Sundar U., Adwani S. Post-stroke cognitive impairment after 3 months. Ann Indian Acad Neurol 2010;13(1):42–6.
14. Tamam B., Tasdemir N., Tamam Y. The prevalence of dementia 3 months after stroke and its risk factors. Turk Psikiatri Derq 2008;19(1):46–56.
15. Xu A., Lin Y., Genq J.L. et al. The prevalence and risk factors for cognitive impairment following ischemic stroke. Zhonghua Nei Za Zhi 2008;12:981–4.
16. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2009;8(11):1006–18.
17. Lin H.J., Wolf P.A., Beiser A.S. et al. Incidence of dementia after stroke: the Framingham study. Neurology 1997;48;3(Suppl. 2):A283.
18. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Неврол журн 2006;11(прил. 1):53–6.
19. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. Неврол журн 2008;13(4):45–7.
20. Левин О.С., Усольцева Н.И. Факторы риска и динамика когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Клин неврол 2007;2:3–5.
21. Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. РМЖ 2009;4:20–4.
22. Pasquier F., Henon H., Leys D. Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia. Rev Neurol 1999;155(9):749–53.
23. Pohjasvaara T., Erkinjuntti T., Ylikoski R et al. Clinical determinants of post-stroke dementia. In: Research and Practice in Alzheimer's disease. 2. Ed by B.Vellas, L.J.Fitten. Paris, New York: Serdi Publisher, Springer Publishing Company, 1999;192–5.
24. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении. Нейродегенеративные болезни и старение. Рук-во для врачей. Под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой. М., 2001;242–61.
25. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002;85.
26. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврол журн 2006;11(прил. 1):31–6.
27. Snowden D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. JAMA 1997;277(10):813–7.
28. Firbank M., Burton E.J., Barbur R. et al. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predicts cognitive decline in stroke survivors. Neurobiol Aging 2007;28(11):1664–9.
29. Henon H. Neuroimaging predictors of dementia in stroke patients. Clin Exp Hypertens 2002;24(7–8):677–86.
30. Sachdev P.S., Chen X., Joscelyne A. et al.



- Hippocampal size and dementia in stroke patients: the Sydney stroke study. *J Neurol Sci* 2007;260(1–2):71–7.
31. Jorm A. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatrics* 2004;16(3):1–19.
  32. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»* 2008;22:16–21.
  33. Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином. *Клин геронтол* 2005;11(8):49–52.
  34. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003;150.
  35. Калашникова Л.А., Гулевская Т.С. Нарушение высших психических функций вследствие разобщающихся инсультов в области зрительного бугра и таламофронтальных путей. *Журн невропатол и психиатр* 1998;6:8–13.
  36. Яхно Н.Н., Вейн А.М., Голубева В.В. и др. Психические нарушения при лакунарном таламическом инфаркте. *Неврол журн* 2002;7(2):34–7.
  37. Buckner C.D., Moroney J.T., Desmond D.W. et al. Posterior thalamic infarction with cortical diaschisis as a basis for dementia. *Neurology* 1998;48;3(Suppl. 2):A168.
  38. Loeb C., Gandolfo C., Croce R. et al. Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke* 1992;23:1225–9.
  39. Rasquin S.M., Verhey F.R., Lousberg R. et al. Vascular cognitive disorders: memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke. *J Neurol Sci* 2002;203–4:115–9.
  40. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврол журн* 2007;12(5):45–50.
  41. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Бибииков Л.Г. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клинико-компьютерно-томографические сопоставления. *Клин геронтол* 1995;1:32–6.
  42. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврол журн* 2001;6(3):10–9.
  43. Dubois V., Feldman H.H., Jacova C. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDR criteria. *Lancet Neurol* 2007;6(8):734–46.
  44. Grober E., Bushke H., Crystal H. et al. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38:900–3.
  45. Вахнина Н.В., Захаров В.В. Опыт применения ривастигмина (экселона) в лечении постинсультных когнитивных нарушений. *Неврол журн* 2009;14(4):42–6.
  46. Agrell B., Dehlin O. Mini mental state examination in geriatric stroke patients. Validity, differences between subgroups of patients and relationships to somatic and mental variables. *Aging* 2000;12(6):439–44.
  47. Koning I., van Kooten F., Koudstaal P.J. Value of screening instruments in the diagnosis of post-stroke dementia. *Haemotasis* 1998;28:158–66.
  48. Dong Y., Sharma V.K., Chan B.P. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurosci* 2010;299(1–2):15–8.
  49. House A., Dennis W., Warlow C. et al. The relationship between intellectual impairment and mood disorder in the first year after stroke. *Psychol Med* 1990;20(4):805–14.
  50. Robinson R.G., Bolla-Wilson K., Kaplan E. et al. Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br J Psychiatry* 1986;148:541–7.
  51. Robinson R.G. Neuropsychiatric consequences of stroke. *Ann Rev Med* 1997;48:217–29.
  52. Andersen G., Vestergaard K., Riis J.O. et al. Dementia of depression or depression of dementia in stroke? *Acta Psychiatr Scand* 1996;94(4):272–8.
  53. Skoog I., Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. In: *Dementia therapeutic research*. K.Rockwood, S.Gauthier (eds). London a New York: Taylor a Francis, 2006;189–212.
  54. Верткин А.Л., Лукашов М.И., Наумов А.В. и др. Клинико-фармакологические аспекты нейропротективной терапии при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения. *РМЖ* 2007;15(2):106–13.
  55. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамулинова М.Н. и др. Нейропротектив-ная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед. *РМЖ* 2007;15(4):1–5.
  56. Остроумова О.Д., Боброва Л.С. Возможности Актотегина в улучшении когнитивных функций у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Атмосфера. Нервн бол* 2006;3:28–32.
  57. Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А. Возможности препарата актовегин в профилактике и лечении деменции. *РМЖ* 2003;11(4):216–20.
  58. Херман В.М., Бон-Щлчевский В.Дж., Кунту Г. Инфузионная терапия актовегином у пациентов с первичной дегенеративной деменцией типа Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией (Результаты проспективного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования у пациентов, находящихся в условиях стационара). *РМЖ* 2002;10(15):658–63.
  59. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование). *РМЖ* 2002;10(12–13):543–6.
  60. Oswald W.D., Steyer W., Oswald B., Kuntz G. Die verbesserung fluider kognitiver leistung als indikator fur die klinische wirksamkeit einer nootropen substanz. Eine placebokontrollierte doppelblind studie mit Actovegin. *Z Gerontopsychol Psychiatric* 1991;Bd4:S209–20.
  61. Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2 weeks infusions with the hemoderivative Actovegin: double blind placebo controlled trials. *Neuropsychobiol* 1990–91;24:135–45.
  62. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Неврол журн* 2008;13(5):39–44.
  63. Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Методические указания. М., 2002;169–96.
  64. Деревянных Е.А., Бельская Г.Н., Кноль Е.В. и др. Опыт применения актовегина при лечении больных с когнитивными расстройствами в остром периоде инсульта. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт»* 2007;20:55–7.