

Роль нейродегенеративной патологии в формировании постинсультных когнитивных расстройств

Е.А.Коваленко[✉], А.Н.Боголепова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[✉]ekaterinakov90@mail.ru

В представленной статье рассматриваются основные особенности патогенеза, клиники, диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных когнитивных расстройств сосудистой и смешанной (сосудисто-дегенеративной) этиологии. Когнитивные нарушения часто выявляются после инсульта и вносят существенный вклад в инвалидизацию пациентов. Однако инсульт не всегда является основной причиной постинсультной когнитивной дисфункции. У многих больных нередко выявляется сопутствующий нейродегенеративный процесс, чаще всего представленный болезнью Альцгеймера. Данная патология может быть потенцирующим фактором в развитии острой церебральной недостаточности. В свою очередь, инсульт способен приводить к манифестации клинически бессимптомной болезни Альцгеймера. Наличие двух параллельно протекающих процессов, сосудистого и нейродегенеративного, обуславливает выраженность когнитивного дефицита и его характер течения. Так, у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями смешанного генеза происходит более быстрое прогрессирование познавательных расстройств, что в дальнейшем определяет неблагоприятный исход заболевания. Поэтому с целью улучшения прогноза заболевания необходимо проводить дифференциальную диагностику изолированных сосудистых когнитивных расстройств и познавательных нарушений смешанной этиологии.

Ключевые слова: инсульт, постинсультные когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, смешанная деменция, Акатинол Мемантин.

Для цитирования: Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Роль нейродегенеративной патологии в формировании постинсультных когнитивных расстройств. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.1): 70–77.

Review

The role of neurodegenerative pathology in the formation of post-stroke cognitive impairment

Е.А.Коваленко[✉], А.Н.Боголепова

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
[✉]ekaterinakov90@mail.ru

Abstract

In the following article discusses the main features of pathogenesis, clinic, diagnostics and differential diagnostics of post-stroke cognitive decline of vascular and mixed (vascular and degenerative) genesis. Cognitive impairment often seen after stroke and make a significant contribution to disability of patients. However, stroke is not always the main cause of post-stroke cognitive dysfunction. Many patients often have concomitant neurodegenerative process, mostly represented by Alzheimer's disease. This pathology can potentiate the development of acute cerebral insufficiency. In turn, the stroke can lead to the manifestation of clinically asymptomatic Alzheimer's disease. The presence of two parallel running processes (vascular and neurodegenerative) determines the severity of cognitive impairment and its character. Thus, the more rapid progression of cognitive dysfunction observed inpatients with post-stroke cognitive decline of mixed nature. This situation leads to the poor outcome of the disease. Therefore, it is necessary to conduct differential diagnosis of isolated vascular cognitive disorders and cognitive decline of mixed etiology, which can help us to improve prognosis of disease.

Key words: stroke, post-stroke cognitive impairment, Alzheimer's disease, mixed dementia, Akatinol Memantine.

For citation: Kovalenko E.A., Bogolepova A.N. The role of neurodegenerative pathology in the formation of post-stroke cognitive impairment. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.1): 70–77.

В настоящее время инсульт представляет собой социально-экономическое бремя для государства и общества в целом. Как в России, так и во всем мире острое нарушение мозгового кровообращения занимает лидирующие позиции по частоте встречаемости, уровню смертности и инвалидизации больных [1].

Каждый год из 16 млн пациентов, перенесших острое нарушение церебрального кровотока, 5,7 млн больных погибают от последствий и осложнений, развивающихся после инсульта [2]. От выраженности постинсультных остаточных явлений зависят степень инвалидизации пациента, качество жизни больного и членов его семьи. Инвалидизация несет в себе ряд негативных аспектов, таких как высокие экономические затраты и стойкая утрата трудоспособности у взрослого населения. Так, в России стоимость ста-

ционарного лечения, реабилитации и проведения вторичной профилактики инсульта для одного пациента составляет 127 тыс. рублей в год [3].

Не менее важной проблемой является потеря профессиональных навыков. Только 10–20% пациентов возвращаются к трудовой деятельности, из них лишь 8% занимают прежние рабочие места. Оставшееся большинство больных становятся инвалидами, которые либо могут обеспечить себе самостоятельное существование, либо, наоборот, на всю жизнь становятся зависимыми от поддержки близких родственников и персонала по уходу [4].

К наиболее частым последствиям перенесенного инсульта, которые ассоциируются с потерей самостоятельности и выраженной инвалидизацией пациента, многие исследователи относят расстройства в когнитивной сфере. Рас-

пространенность этих нарушений достаточно велика. Это хорошо демонстрирует кросс-секционное исследование, проведенное в Китае, в котором постинсультный когнитивный дефицит был выявлен у 80,97% больных. При этом деменция наблюдалась в 32,05% случаев, а у остальных 48,91% пациентов отмечались легкие и умеренные когнитивные расстройства [5].

Сходные данные были получены в работе Н.В.Шахпаровой и соавт. – 87,4% больных страдали от постинсультных когнитивных расстройств разной степени выраженности [6].

Однако в зависимости от выборки пациентов, применяемой диагностической методики и сроков обследования больных показатели частоты встречаемости постинсультного когнитивного дефицита остаются весьма переменными (от 24 до 96% случаев), при этом 4–40% из них достигают степени деменции [7].

Вероятно, такой разброс данных также тесно связан с тем, что некоторые авторы учитывают наличие у пациентов доинсультного когнитивного снижения, а другие оценивают только постинсультный когнитивный статус без учета ретроспективных данных.

Стоит отметить, что предшествующий когнитивный дефицит играет одну из ключевых ролей в формировании познавательных расстройств у пациентов, выживших после эпизода острой цереброваскулярной недостаточности. Так, М.А.Чердак и Н.Н.Яхно с помощью такого диагностического инструмента, как «Опросник родственника о когнитивном снижении пожилого человека» (IQCODE), установили, что у 41,7% пациентов нарушения высших психических процессов наблюдались еще до развития первого инсульта, а в 14,2% случаев это были дементные расстройства [8].

Все это наводит на мысль о том, что инсульт – это не единственная причина формирования постинсультного когнитивного дефицита. Острое нарушение мозгового кровообращения иногда представляет собой лишь пусковой фактор, воздействующий на уже существующие когнитивные расстройства разной этиологии (сосудистой, дисметаболической, нейродегенеративной).

Таким образом, инсульт может привести к выявлению доинсультных когнитивных нарушений, их усугублению или же способствовать манифестации бессимптомно протекающей болезни Альцгеймера. Поэтому в последнее время большой интерес у исследователей вызывает нарушения в когнитивной сфере смешанного генеза, особенно сосудисто-дегенеративного.

Коморбидность инсульта и болезни Альцгеймера

Чаще всего постинсультные сосудистые когнитивные нарушения сочетаются с болезнью Альцгеймера. Это обусловлено тем, что сегодня болезнь Альцгеймера и инсульт – это две ведущие причины развития деменции. По данным, представленным E.Duron и O.Nanon, у лиц, страдающих деменцией, болезнь Альцгеймера выявляется в 70% случаев. Сосудистая деменция занимает 2-е место и встречается у 15% больных с тяжелыми когнитивными расстройствами [9].

При этом широкая глобальная распространенность деменции достигает пугающих цифр, и по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения число больных, страдающих данным заболеванием, с каждым годом увеличивается. Так, в 2000 г. число пациентов с деменцией достигало 24,3 млн человек, а в 2010 г. – уже 35,6 млн человек. По оценкам, к 2030 г. ожидается увеличение числа больных деменцией до 65,7 млн человек, к 2040 г. – до 81,1 млн человек, а в 2050 г. их число составит 115,4 млн человек [10].

Поэтому в современном обществе актуальность таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера и острое нарушение мозгового кровообращения, не вызывает сомнений.

Болезнь Альцгеймера представляет собой генетически детерминированное нейродегенеративное заболевание прогрессирующего характера, основными симптомами которого являются ухудшение памяти и нарушение ориентации, а также снижение других когнитивных функций (речи, праксиса, гнозиса, интеллекта) [11].

Было отмечено, что в странах с высоким экономическим развитием у 19–61% больных с выраженными постинсультными когнитивными расстройствами в последующем развивается болезнь Альцгеймера [12].

Особенный интерес в современном медицинском сообществе вызывает взаимоотношение сосудистой и нейродегенеративной патологии, а также их способность влиять друг на друга. Сочетание этих двух патологических процессов получило название «смешанной» деменции.

Признаки смешанной деменции наблюдаются у большинства пациентов, перенесших инсульт. Так, по результатам некоторых патологоанатомических исследований в группе больных с болезнью Альцгеймера у 50% выявляются сосудистые нарушения, и в то же время у 80% пациентов с диагнозом «сосудистая деменция» отмечаются изменения, типичные для болезни Альцгеймера [13].

В отличие от сочетанного сосудисто-дегенеративного поражения, случаи изолированной сосудистой деменции наблюдаются крайне редко. По данным аутопсии, они отмечены только у 8–15% больных в западных популяциях [14, 15].

Смешанная деменция – это сложное явление, в основе которого лежит взаимодействие двух патологических процессов. Причем как сосудистая, так и нейродегенеративная патология могут усугублять течение друг друга. А.Неупман и соавт. доказали, что инсульт может ускорять развитие клинически выраженной болезни Альцгеймера более чем в 2 раза [16]. В свою очередь, сопутствующая сосудистым когнитивным расстройствам нейродегенеративная патология приводит к более быстрому их прогрессированию.

Многие авторы отмечают общность факторов риска для болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Основными факторами риска развития болезни Альцгеймера принято считать: пожилой возраст, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, фибрилляцию предсердий, гипергомоцистеинемию, курение, низкую физическую активность, низкий уровень образования, абдоминальное ожирение, депрессию, отягощенный семейный анамнез и носительство гена апополипротеина E4 [17]. Все вышеперечисленные факторы риска совпадают с таковыми при сосудистой деменции.

К особенно значимым факторам риска развития обоих заболеваний относится пожилой возраст больного. Хорошо известно, что после 65 лет риск развития деменции увеличивается вдвое и продолжает расти по экспоненте.

В последние годы была отмечена особая роль гипергомоцистеинемии как фактора риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. На фоне повышения гомоцистеина происходит активация механизмов воспаления, которые сопровождаются нейротоксичностью, амилоидогенезом и расстройствами в микроциркуляторном русле [18].

При болезни Альцгеймера одним из ведущих генетических факторов риска является наличие гена ApoE ε4-allele (аллель ε4 гена апополипротеина E), который выявляется у 40–60% пациентов [19]. Но следует отметить, что у постинсультных больных данный ген также обнаруживается. А у его носителей отмечается ухудшение когнитивных функций как в остром периоде инсульта, так и в восстановительном [20].

Патогенетические механизмы смешанной деменции

Существенную роль в формировании постинсультного когнитивного дефицита смешанной этиологии играют об-

щность механизмов повреждения головного мозга и взаимное влияние сосудистого и первично-дегенеративного процессов на патогенетическом уровне.

Выделяют несколько основных механизмов взаимодействия этих двух процессов.

По теории G.Blessed и соавт., происходит суммация эффектов сосудистого и нейродегенеративного компонента. То есть каждый отдельно взятый процесс выражен недостаточно и не может самостоятельно вызывать тяжелое когнитивное расстройство, однако при их сочетании возникает аддитивное взаимодействие, которое приводит к возникновению деменции [21].

Второй, наиболее популярный механизм развития смешанной сосудисто-дегенеративной патологии заключается в том, что оба компонента способны либо усугублять, либо потенцировать друг друга.

Патогенетические механизмы, обуславливающие развитие болезни Альцгеймера, связаны с отложением в межклеточном пространстве токсического β -амилоида, накопление которого определяется генетическими факторами: мутациями гена, кодирующего предшественник амилоидного белка (amyloid precursor protein – APP, хромосома 21), генов пресенилина-1 (хромосома 14) и пресенилина-2 (хромосома 1), а также гомо- или гетерозиготным носительством гена ApoE ϵ 4-allele. Этот белок откладывается в веществе головного мозга, в последующем образует сенильные бляшки и способствует формированию нейрофибрилярных клубков, основным компонентом которых является гиперфосфорилированный тау-протеин [22]. Однако накопление β -амилоида происходит не только в паренхиме головного мозга, но и в церебральных сосудах, провоцируя тем самым развитие амилоидной ангиопатии, наличие которой может приводить к острой церебральной недостаточности [23].

С другой стороны, накопление амилоидного белка может быть обусловлено острой церебральной ишемией, которая вызывает выраженную гипоперфузию, снижение энергетического потенциала клетки и оксидативный стресс. В результате этого происходит дисбаланс между генетически опосредованным синтезом белков (амилоидного белка и тау-протеина) и их элиминацией из клетки. Эти изменения запускают патологический каскад, состоящий из амилоидогенеза и тау-патии, что в дальнейшем приводит к еще более усугублению сосудистых расстройств [24].

Таким образом, появляется неразрывный порочный круг патогенетического взаимодействия болезни Альцгеймера и инсульта, которые инициируют манифестацию или ухудшают течение друг друга.

Клинические особенности постинсультного когнитивного дефицита сосудистого и смешанного генеза

Нарушения высших психических функций после инсульта относят к когнитивным расстройствам сосудистого генеза. Поэтому для них характерно наличие определенных клинических признаков, которые могут помочь медицинскому специалисту определить причину снижения когнитивных функций и выработать оптимальную тактику ведения больного.

Особенно важным в данном случае оказывается временной показатель, так как дефицит в когнитивной сфере возникает чаще всего в первые 3 мес после инсульта. Стоит отметить, что появление когнитивных расстройств возможно и через более продолжительный период, например, через 1 год. Однако чем позднее выявляются эти расстройства, тем менее значимой оказывается их связь с острым нарушением мозгового кровообращения [25].

В когнитивном статусе пациента определяются признаки поражения глубоких отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев. У больного наблюдается так

называемый феномен «разобщения» – нарушение связей между лобной долей и подкорковыми структурами [26].

Клиническая картина у пациентов с синдромом сосудистых подкорковых когнитивных расстройств выглядит следующим образом: больной хуже концентрирует свое внимание, скорость протекания психических процессов, и беглость его речи снижаются, ему трудно переключиться с одного действия на другое, он быстро истощается при разговоре. Характерным признаком является нарушение регуляторных функций, таких как планирование, организация и контроль познавательной деятельности, а также способность обобщения полученных результатов. Это приводит к несостоятельности пациента в профессиональной сфере, ухудшению его социальных навыков. Расстройства «управляющих» функций нередко сопровождаются другими неврологическими проявлениями: апраксией ходьбы, псевдобульбарным синдромом, тазовыми нарушениями и хватательными рефлексом [27].

Также клиническая картина постинсультных когнитивных расстройств может быть связана с поражением одной или нескольких стратегически значимых для познавательных процессов зон, в результате чего могут страдать такие высшие корковые функции, как речь, память, праксис, гнозис, а также чтение и письмо [26].

Еще одной клинической особенностью является то, что у большинства пациентов с сосудистыми постинсультными когнитивными нарушениями наблюдается постепенное восстановление утраченных функций или же когнитивный статус остается без изменений.

Таким образом, постинсультные когнитивные расстройства «чистого» сосудистого генеза обладают рядом специфических черт, которые следует учитывать при постановке диагноза. Однако они не всегда преобладают в клинической картине. Так, по данным обследования, проведенного в Норвегии, было установлено, что только 32,4% больных после инсульта имели изолированные сосудистые когнитивные расстройства, в 13,3% случаев в основе когнитивного снижения лежали нейродегенеративные изменения вещества головного мозга, а у 54,3% наблюдались оба патологических процесса [28].

При сочетанной сосудисто-дегенеративной патологии отмечается видоизменение нейропсихологического профиля. Помимо вышеперечисленных нарушений в когнитивной сфере, которые могут возникать у пациента после инсульта, будут наблюдаться выраженные расстройства запоминания гиппокампального типа [7].

Характерным для болезни Альцгеймера является нарушение краткосрочной памяти. Так, пациент может не помнить содержание разговора или не может воспроизвести сюжет недавно прочитанной книги. На ранних стадиях болезни Альцгеймера больной может вспомнить отдаленные события из своей жизни, но позднее у пациента нарушается хронологическая последовательность этих событий. Больной становится дезориентированным, появляются поведенческие расстройства, снижается критика к своему состоянию, утрачиваются профессиональные и бытовые навыки.

Интересно, что первичные нарушения памяти у постинсультных больных не всегда обусловлены нейродегенеративной патологией. Так, у некоторых пациентов инсульт может поражать гиппокампальную область, в результате чего в клинической картине мы можем наблюдать первичные расстройства запоминания. И все же чаще в основе этиологии этих нарушений лежит болезнь Альцгеймера [29].

Также у больных с нейродегенерацией формируются корковые дисфазические нарушения, которые возникают несколько позже расстройств памяти и проявляются недостаточностью номинативной функции речи (трудности в назывании предметов).

Стоит отметить, что, в отличие от изолированных сосудистых когнитивных расстройств, при сопутствующем нейродегенеративном процессе отмечаются более быстрые прогрессирование и усугубление когнитивного дефицита, которые формируют неблагоприятный прогноз заболевания.

Все это обуславливает необходимость дифференциальной диагностики «чисто» сосудистых и смешанных постинсультных когнитивных расстройств.

Диагностика и дифференциальная диагностика постинсультных когнитивных нарушений

С целью постановки правильного диагноза у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями следует тщательно собрать жалобы, анамнез заболевания и сведения об отягощенной наследственности.

Необходимо побеседовать не только с самим пациентом, но и с его родственниками или опекунами, потому что не все больные могут адекватно оценить свое состояние. Уделить особое внимание стоит тому, отмечали ли пациенты нарушения познавательных функций до инсульта или же эти жалобы появились уже после развития эпизода острой церебральной недостаточности.

Важным моментом в диагностике является определение расстройств памяти, которые обычно не наблюдаются у пациентов с изолированными сосудистыми когнитивными нарушениями, но могут иметь решающее значение для постановки диагноза болезни Альцгеймера.

Для ретроспективной оценки познавательных функций был разработан опросник IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in Elderly), который позволяет определить наличие прединсультных когнитивных расстройств, вероятно, связанных с нейродегенеративной природой, так как в нем содержатся вопросы, больше ориентированные на проблемы, обусловленные утратой бытовой независимости, наличием расстройств поведения и ухудшением памяти у пациента за последние 10 лет. Поэтому сбор этой информации у опекунов играет существенную роль в установлении причины постинсультного когнитивного снижения [30].

Особой информативностью обладает нейропсихологическое тестирование, которое должно проводиться всем пациентам после инсульта (исключением могут быть лишь больные с расстройством сознания). Данное исследование позволяет определить выраженность постинсультного когнитивного дефицита и верифицировать возможную этиологию его возникновения.

Как уже упоминалось ранее, когнитивные нарушения сосудистого и альцгеймеровского типа отличаются по преобладающим симптомам и характеру прогрессирования когнитивного дефицита.

Поэтому для дифференциальной диагностики целесообразно применение большого количества скрининговых методик. К наиболее популярным из них относится краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), которая хорошо подходит для диагностики первично-дегенеративной патологии, но обладает меньшей чувствительностью относительно постинсультных когнитивных расстройств сосудистого генеза [31]. Поэтому в настоящее время в качестве альтернативы MMSE используется Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment – MoCA). Ее существенным преимуществом перед MMSE является то, что MoCA включает тесты по выявлению дисрегуляторных нарушений. Так как одна из отличительных особенностей сосудистого поражения головного мозга – расстройство «управляющих» функций, эта шкала представляет собой наиболее удобный инструмент для оценки тяжелой и умеренной постинсультной когнитивной дисфункции как сосудистой, так и нейродегенеративной природы [32].

По данным этой диагностической методики можно выявить доминирующие симптомы нарушения высших корковых функций.

Чаще всего у пациентов с постинсультным когнитивным дефицитом сосудистой этиологии страдают исполнительные функции и внимание.

Также невыполнение или неправильное выполнение теста на зрительно-конструктивные навыки может быть обусловлено когнитивными расстройствами сосудистого генеза. Однако это характерно и для нейродегенеративного процесса. Существуют диагностические признаки, позволяющие отделить эти две патологии друг от друга. Так, при деменциях лобного типа и с преимущественным поражением подкорковых структур страдает только способность самостоятельного рисования часов, а вот способность изобразить стрелки на уже нарисованном циферблате сохраняется. У пациентов с болезнью Альцгеймера нарушаются и самостоятельное рисование, и расстановка стрелок на уже готовом циферблате [33].

Особую важность для пациентов, у которых преобладают нейродегенеративные изменения головного мозга, имеет нарушение эпизодической памяти, которое относится к гиппокампальному типу и носит тенденцию к быстрому прогрессированию. В нейропсихологическом тестировании оно проявляется тем, что наблюдается значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением. Так, больной, хорошо запоминаящий слова (лицо, бархат, церковь, фиалка, красный), после проведения отвлекающих тестов не способен вспомнить ни одного слова из пяти. При этом семантические и категориальные подсказки оказываются абсолютно неэффективными, и даже могут появляться посторонние вpletения слов при воспроизведении [7].

Как дополнительные диагностические методики могут быть использованы батарея тестов для оценки лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery – FAB) и тест на семантическую речевую активность.

Такой тест, как FAB, используется для выявления у пациента когнитивной дисфункции с преимущественным поражением лобной коры или подкорковых церебральных структур [34].

Тест на семантическую речевую активность используют с целью дифференциальной диагностики между сосудистыми когнитивными расстройствами и болезнью Альцгеймера, для которой характерны снижение количества семантически опосредованных ассоциаций и относительная сохранность фонетической речевой активности (по данным MoCA и FAB). В то же время при подкорково-лобной дисфункции отмечается обратное соотношение [33].

Обязательными в дифференциальной диагностике являются методы нейровизуализации, особенно магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет выявлять структурные изменения в головном мозге. Характерная нейровизуализационная картина при сосудистых постинсультных когнитивных расстройствах представлена наличием: лейкоареоза, церебральной атрофии, множественными корковыми или подкорковыми ишемическими очагами либо единичными постишемическими очагами в стратегических для высших психических функций зонах [26]. При болезни Альцгеймера также может выявляться церебральная атрофия, но больше височных отделов, гиппокампа, миндалин и задней части поясной извилины [35].

При помощи метода функциональной нейровизуализации позитронной эмиссионной томографии с использованием радиолигандов можно выявить зоны отложения амилоида в головном мозге [36].

К эффективным диагностическим инструментам постановки диагноза болезни Альцгеймера на доклинической стадии можно отнести маркеры нейродегенеративного

процесса, к которым принадлежат нейрохимические показатели цереброспинальной жидкости (выявление концентрации β -амилоида-42, общего и фосфорилированного тау-протеина в ликворе) [36].

Также для выявления болезни Альцгеймера необходимо выполнение генетического анализа [37].

К сожалению, проведение диагностического поиска по поводу болезни Альцгеймера у постинсультных больных остается крайне низким. В реальной клинической практике пациентам, выжившим после инсульта, проводятся нейропсихологическое тестирование (как правило, по MMSE) и нейровизуализационное исследование, но преимущественно компьютерная томография, а не МРТ. Остальные маркеры нейродегенеративного процесса чаще всего остаются неизученными.

Это обуславливает драматизм сложившейся на сегодняшний день ситуации. Число больных с деменцией в мире неуклонно продолжает расти, и эта медико-социальная проблема до сих пор остается нерешенной.

Медико-социальная значимость

Особая значимость когнитивных функций заключается в том, что они моделируют и координируют функциональное восстановление пациента после инсульта. Постинсультное расстройство познавательных процессов: нарушение понимания обращенной речи при сенсорной афазии, ухудшение памяти, снижение скорости мыслительных процессов, утрата способности планирования и контроля произвольной деятельности – не позволяет больному и врачу адекватно взаимодействовать друг с другом. Такие пациенты часто могут нарушать врачебные предписания или вовсе не выполнять их, что в дальнейшем значительно ухудшает исход заболевания. У многих пациентов с когнитивной дисфункцией после инсульта снижена критика к своему состоянию, что вызывает нарушение мотивации у больного к продолжению лечения заболевания.

К сожалению, несмотря на то что сохранение высших психических функций играет не последнюю роль для восстановления пациента после инсульта, их нарушение часто остается незамеченным. Вследствие этого постинсультный когнитивный дефицит легкой и умеренной степени выраженности может прогрессировать до деменции, которая приводит к снижению реабилитационного потенциала больного, ухудшению приверженности терапии, социальной дезадаптации и, как следствие, к глубокой инвалидации пациента.

Это оказывается особенно актуальным у пациентов с сопутствующей болезнью Альцгеймера, так как прогноз при сочетанной патологии становится менее благоприятным. Такие когнитивные нарушения прогрессируют быстрыми темпами, а базисное лечение инсульта не позволяет профилировать дальнейшее ухудшение состояния.

Поэтому у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, обязательным является определение нейропсихологического профиля когнитивных расстройств для постановки точного диагноза, выбора оптимальной терапевтической стратегии и прогнозирования последующего снижения познавательных функций.

Подходы к терапии

Применяемая терапия должна быть эффективна и в отношении сосудистых, и в отношении нейродегенеративных нарушений. Одним из таких препаратов, имеющих большую доказательную базу, является мемантин (Акатинол).

Мемантин (Акатинол) является потенциалзависимым, неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов за счет торможения процессов глутаматной эксайтотоксичности и торможения внутриклеточного тока кальция. У мемантина отмечено достаточно выраженное нейропротектив-

ное действие, которое распространяется на различные по патогенезу повреждения центральной нервной системы. Многочисленными исследованиями доказано, что глутаматергическая эксайтотоксичность играет важную роль как при острых поражениях нервной системы – инсульте, черепно-мозговой травме и др., так и при нейродегенеративных заболеваниях [38].

В научной литературе имеется большая доказательная база эффективности и целесообразности применения Акатинола при сосудистых когнитивных нарушениях. Основоположающими явились 2 исследования эффективности Акатинола у больных легкой и умеренной сосудистой деменцией. На фоне терапии Акатинолом были получены статистически значимое улучшение при оценке динамики когнитивных нарушений, активности повседневной жизни, снижение поведенческих расстройств и ажитации [39, 40].

Проведенное нами исследование терапии Акатинолом легкой и умеренной постинсультной деменции продемонстрировало статистически достоверное улучшение когнитивных функций уже через 2 мес лечения, при этом наиболее выраженная динамика была отмечена со стороны лобной дисфункции [41]. Кохрановский метаанализ подтвердил эффективность Акатинола в отношении когнитивных и поведенческих расстройств при сосудистой деменции с наивысшим уровнем доказательности [42]. Благодаря нейропротективному действию позитивный эффект сохранялся на протяжении как минимум 4 нед после завершения терапии.

Отдельно был проведен целый ряд исследований по оценке динамики постинсультных когнитивных нарушений, не достигающих степени деменции. Рандомизированное исследование 25 пациентов, перенесших инсульт, показало, что применение мемантина привело к улучшению когнитивных нарушений, повседневной активности и эмоционального состояния пациентов. Действие мемантина отмечалось ко 2-му месяцу лечения и сохранялось в течение 3 мес после завершения терапии [43]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование показало положительное влияние мемантина на постинсультную афазию, которое сохранялось на протяжении длительного периода наблюдения [44]. У пациентов, перенесших ишемический инсульт, отмечены достоверное улучшение процессов запоминания, сохранения и воспроизведения аудиальной информации, повышение степени концентрации и устойчивости внимания, регресс тревожных и депрессивных расстройств на фоне приема Акатинола по сравнению с пирацетамом [45].

В то же время существуют серьезные доказательства эффективности Акатинола в терапии нейродегенеративной патологии. Результаты недавно проведенного метаанализа 9 исследований, включавших 2433 пациентов с болезнью Альцгеймера, подтвердили, что Акатинол в монотерапии достоверно улучшает когнитивные и поведенческие функции, повседневную активность пациентов [46]. Более того, прием Акатинола был ассоциирован с меньшим риском развития ажитации по сравнению с плацебо (относительный риск 0,68, 95% доверительный интервал 0,49–0,94; $p=0,02$). Данные другого метаанализа 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований также продемонстрировали, что терапия Акатинолом эффективна в отношении когнитивного статуса и не приводит к увеличению числа серьезных нежелательных явлений у пациентов с болезнью Альцгеймера [47].

Акатинол показал значимый болезньюмодифицирующий эффект при нейродегенеративной патологии, снижая темп ее прогрессирования. Анализ многоцентровых плацебо-контролируемых исследований (2340 пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера) показал достоверно меньшее число ухудшений не только со стороны когнитивных функций на фоне терапии Акатинолом по сравне-

нию с плацебо (24,4% vs 35,0%, отношение шансов 0,60; $p < 0,001$), но и при общей оценке, включающей когнитивный статус, повседневную активность и глобальное состояние больного (9,4% vs 16,1%, отношение шансов 0,54; $p < 0,001$) [48].

Таким образом, медико-социальная значимость постинсультного когнитивного дефицита неоспорима, как и та роль, которую играет нейродегенеративная патология в формировании когнитивной дисфункции после инсульта.

Литература/References

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Церебральный инсульт: проблемы и решения. Вестник РГМУ. 2006; 4: 28–32. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Martynov M.Iu., Kamchatnov P.R. Tserbral'nyi insult: problemy i resheniia. Vestnik RGMU. 2006; 4: 28–32. [in Russian]
- Дамулин И.В., Екушева Е.В. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 3: 69–74. / Damulin I.V., Ekusheva E.V. Protsestry neuroplastichnosti posle insult'a. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2014; 3: 69–74. [in Russian]
- Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 5: 4–10. / Stakhovskaia L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiologiia insult'a v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populiatsonnogo registra (2009–2010). Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 5: 4–10. [in Russian]
- Прокаева Т.А., Жигаев Г.Ф., Прокаев Е.М. и др. Медико-экономическая оценка оказания стационарной помощи при мозговом инсульте (обзор литературы). Бюл. Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН. 2015; 2: 122–5. / Prokaeva T.A., Zhigayev G.F., Prokaev E.M. i dr. Mediko-ekonomicheskaya otsenka okazaniia stacionarnoi pomoshchi pri mozgovom insult'e (obzor literatury). Biul. Vostochno-Sibirskogo nauch. tsentra SO RAMN. 2015; 2: 122–5. [in Russian]
- Qu Y, Zhuo L, Li N et al. Prevalence of Post-Stroke Cognitive Impairment in China: A Community-Based, Cross-Sectional Study. PLoS ONE 2015; 10 (4): e0122864.
- Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., Кашина Е.М. Постинсультные когнитивные нарушения и их терапия церкасоном. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3: 56–60. / Shakhparonova N.V., Kadykov A.S., Kashina E.M. Postinsult'nyie kognitivnyie narusheniia i ikh terapiia tseraksonom. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2011; 3: 56–60. [in Russian]
- Захаров В.В. Когнитивные нарушения после инсульта: медико-социальная значимость и подходы к терапии. Нервные болезни. 2015; 2: 2–8. / Zakharov V.V. Kognitivnyie narusheniia posle insult'a: mediko-sotsial'naia znachimost' i podkhody k terapii. Nervnye bolezni. 2015; 2: 2–8. [in Russian]
- Чердак М.А., Яхно Н.Н. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств. Неврол. журн. 2012; 5 (17): 10–1. / Cherdak M.A., Iakhno N.N. Neurodegenerativnyie i sosudistye faktory razvitiia postinsult'nykh kognitivnykh rasstroiv. Nevrol. zhurn. 2012; 5 (17): 10–1. [in Russian]
- Duron E, Hanon O. Hypertension, cognitive decline and dementia. Archives of cardiovascular diseases 2008; 3 (101): 181–9.
- World Health Organization et al. Dementia: a public health priority. World Health Organization, 2012.
- Васенина Е.Е., Трусова Н.А., Ганкина О.А. и др. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера. Соврем. терапия в психиатрии и неврологии. 2013; 2: 10–5. / Vasenina E.E., Trusova N.A., Gan'kina O.A. i dr. Kombinirovannaiia terapiia bolezni Al'tsgeimera. Sovrem. terapiia v psikhiatrii i nevrologii. 2013; 2: 10–5. [in Russian]
- Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Memin A et al. Poststroke dementia in the elderly. Drugs aging 2005; 6 (22): 483–93.
- Zekry D, Haww JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 1431–8.
- Brayne C, Richardson K, Matthews FE et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. J Alzheimer's Dis 2009; 18: 645–58.
- Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM et al. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. Ann Neurol 2008; 64: 168–76.
- Heyman A, Fillenbaum GG, Welsh-Bohmer KA. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Neurology 1998; 51: 159–62.
- Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. и др. Эпидемиология болезни Альцгеймера в мире. Неврол. журн. 2012; 5 (17): 32–7. / Iauzina N.A., Komleva Iu.K., Salmina A.B. i dr. Epidemiologiia bolezni Al'tsgeimera v mire. Nevrol. zhurn. 2012; 5 (17): 32–7. [in Russian]
- Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2002. / Damulin I.V. Bolez'n' Al'tsgeimera i sosudistaia dementsiia. Pod red. N.N.Iakhno. M., 2002. [in Russian]
- Васенина Е.Е. Ингибиторы холинэстеразы в лечении смешанной деменции. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 7 (113): 98–103. / Vasenina E.E. Ingibitory kholinesterazy v lechenii smeshannoi dementsii. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 7 (113): 98–103. [in Russian]
- Wagle J, Farner L, Flekkøy K, Wyller TB et al. Cognitive impairment and the role of the ApoE ε4-allele after stroke – a 13 months' follow-up study. Int J Geriatric Psychiatry 2010; 25: 833–42.
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Br J Psychiatry 1968; 114: 797–811.
- Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikrum MA et al. Genomewide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. JAMA 2010; 303:1832–40.
- Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврол. журн. (Прил.). 2006; 1: 4–12. / Mkhitarian E.A., Preobrazhenskaiia I.S. Bolez'n' Al'tsgeimera i tsebrovaskuliarnye rasstroivstva. Nevrol. zhurn. (Pril.). 2006; 1: 4–12. [in Russian]
- Song IU, Kim JS, Kim YI. Clinical significance of silent cerebral infarctions in patients with Alzheimer's disease. Cogn Behav Neurol 2007; 20 (2): 99–106.
- Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. Трудный пациент. 2007; 5 (8): 29–36. / Levin O.S., Usol'tseva N.I., Iunishchenko N.A. Postinsult'nyie kognitivnyie narusheniia: mekhanizmy razvitiia i podkhody k lecheniiu. Trudnyi patsient. 2007; 5 (8): 29–36. [in Russian]
- Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (4): 11–8. / Emelin A.Iu. Kognitivnyie narusheniia pri tsebrovaskuliarnoi bolezni. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2014; (4): 11–8. [in Russian]
- Чердак М.А., Успенская О.В. Сосудистая деменция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 1: 30–6. / Cherdak M.A., Uspenskaia O.V. Sosudistaia dementsiia. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2010; 1: 30–6. [in Russian]
- Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller TB et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. Dement Geriatric Cogn Disord 2011; 6 (32): 401–7.
- Преображенская И.С. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013; (4): 71–7. / Preobrazhenskaiia I.S. Dementsiia – epidemiologiia, klinicheskaiia kartina, diagnostika, podkhody k terapii. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2013; (4): 71–7. [in Russian]
- Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQ-CODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. Psychological medicine 1989; 4 (19): 1015–22.
- 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.
- Dong Y, Sharma VK, Chan BP et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. J Neurol Sci 2010; 299: 15–8.
- Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Levin O.S. Algoritmy diagnostiki i lecheniia dementsii. M.: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology 2000; 55 (11): 1621–6.
- Науменко А.А., Вахнина Н.В. Болезнь Альцгеймера под маской инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8 (2): 100–6. / Naumenko A.A., Vakhnina N.V. Bolez'n' Al'tsgeimera pod maskoi insult'a. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2016; 8 (2): 100–6. [in Russian]
- Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений. Соврем. терапия в психиатрии и неврологии. 2014; 1: 40–6. / Levin O.S. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu postinsult'nykh kognitivnykh narushenii. Sovrem. terapiia v psikhiatrii i nevrologii. 2014; 1: 40–6. [in Russian]
- Парфенов В.А. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3 (3): 8–13. / Parfenov V.A. Profilaktika bolezni Al'tsgeimera. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2011; 3 (3): 8–13. [in Russian]
- Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Брылев Л.В. и др. Превентивная нейропротекция при нейродегенеративных заболеваниях: использование антагонистов глутаматных рецепторов (обзор литературы и собственный опыт). Неврол. журн. 2006;

- 5: 47–54. / Illarioskin S.N., Klushnikov C.A., Brylev L.V. i dr. Preventivnay neiroprotekcija pri neirodegenerativnih zabolevaniy: ispolzovanie antagonistov glutamatnich receptorov. *Neurol. jurn.* 2006; 5: 47–54. [in Russian]
39. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomised, placebo controlled trial (MMM300 Trial Group). *Stroke* 2002; 33: 1834–9.
40. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A on behalf of the MM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of memantine in mild to moderate vascular dementia. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297–305.
41. Гусев Е.И., Авакян Г.Н., Боголепова А.Н., Катунина Е.А. Оценка эффективности терапии акатинолом мемантином больных с сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2007; 1: 15–21. / Gusev E.I., Avakiyan G.N., Bogolepova A.N., Katunina E.A. Otzenka effektivnosti terapii akatinolom memantinom bol'nih sosudistoi demen'tey i bolezniu Parkinsona. *Athmosphera. Nervnye bolezni.* 2007;1: 15–21. [in Russian]
42. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154
43. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Денисова И.А. и др. Эффективность мемантина для лечения больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших инсульт. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (2): 83–7. / Scvortsova V.I., Stachovskay L.V., Denisova I.A. i dr. Effectivnost' memantina dlya lecheniya bol'nih dischrculyatornoy enchfalopatiei, perenesshich ishmicheskii incul't. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (2): 83–7.
44. Berthier ML, Green C, Lara JP et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Ann Neurol* 2009; 65: 577–85.
45. Котов С.В., Исакова Е.В., Чатаева Г.С., Прохорова Н.В. Акатинол мемантин в лечении больных ишемическим инсультом. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2005; 7 (6). http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/05_06/343.shtml / Kotov S.V., Isakova E.V., Chataeva G.S., Prokhorova N.V. Akatinol memantin v lechenii bol'nih ishmicheskim insul'tom. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2005; 7 (6). http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/05_06/343.shtml [in Russian]
46. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10 (4): e0123289.
47. Jiang J, Jiang H. Efficacy and adverse effects of memantine treatment for Alzheimer's disease from randomized controlled trials. *Neurol Sci* 2015; 36 (9): 1633–41.
48. Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C. Memantine in patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Meta-Analyses Using Realistic Definitions of Response. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014; 37: 71–85.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Екатерина Андреевна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ekaterinakov90@mail.ru

Боголепова Анна Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: annabogolepova@yandex.ru