

Захаров В.В., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая

Установление точной причины когнитивных нарушений (КН) имеет большое значение для правильного ведения пациента и прогноза заболевания. В статье представлено описание пациента с умеренными когнитивными нарушениями (КН), в отношении которых может обсуждаться как сосудистая, так и нейродегенеративная патология. На конкретном примере рассматриваются общепринятые на сегодняшний день подходы к дифференциальной диагностике наиболее частых нозологических форм когнитивной недостаточности, включая анализ клинической неврологической и нейропсихологической симптоматики и результатов инструментальных и нейрорадиологических методов исследования. Изложены современные представления о смешанных (сосудисто-дегенеративных) КН. Обсуждаются особенности ведения пациентов в зависимости от этиологии КН и место нейрометаболической терапии в лечении таких нарушений.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; сосудистые когнитивные нарушения; нейрометаболическая терапия.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Захаров ВВ, Вахнина НВ. Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):55–61.

Vascular and neurodegenerative cognitive impairments: a clinical case report

Zakharov V.V., Vakhnina N.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

To establish the exact cause of cognitive impairment (CI) is of great importance for appropriate patient management and disease prognosis. The paper describes a patient with moderate CI, with respect of whom both vascular and neurodegenerative pathology may be discussed. A specific example is used to consider the currently accepted approaches to the differential diagnosis of the most common nosological entities of cognitive impairment, including an analysis of its clinical neurological and neuropsychological symptoms and the results of instrumental and neuroradiological examinations. The present-day ideas on mixed (vascular and degenerative) CIs are set forth. The specific features of patient management in relation to the etiology of CI, as well as the place of neurometabolic therapy in the treatment of these impairments are discussed.

Key words: Alzheimer's disease; vascular cognitive impairments; neurometabolic therapy.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Zakharov VV, Vakhnina NV. Vascular and neurodegenerative cognitive impairments: A clinical case report. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(2):55–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-55-61>

Болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистые заболевания головного мозга представляют собой две самые распространенные причины когнитивных нарушений (КН). Опыт работы специализированного амбулаторного приема в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова свидетельствует о том, что БА обусловлено приблизительно 40% деменций, а цереброваскулярными заболеваниями – 15%. Приблизительно еще в 15% случаев имеется сочетание сосудистого и нейродегенеративного патологического процесса [1]. Таким образом, указанные заболевания вызывают в общей сложности более двух третей выраженных нейрокогнитивных нарушений (см. рисунок). Крайне сложно оценить представленность БА в спектре КН, так как дан-

ный диагноз в отсутствие деменции должен базироваться на сложных нейрорадиологических и нейрохимических методах исследования [2]. Однако указанные методы в большинстве случаев недоступны в повседневной клинической практике. Исходя из представлений, что умеренные и выраженные КН – две последовательные стадии единого патологического процесса, соотношение БА и цереброваскулярных расстройств должно быть сходным.

Исследовательские критерии диагноза БА [2]

- Нарушения памяти:

- постепенно прогрессирующие (в течение не менее 6 мес) нарушения памяти, по свидетельству пациента или его родственников;

— объективное подтверждение нарушений эпизодической памяти с помощью нейропсихологического тестирования. При этом нарушения памяти не корригируются семантическим опосредованием, подсказками или предоставлением множественного выбора.

— нарушения эпизодической памяти, которые носят изолированный характер или сочетаются с другими КН.

- Наличие одного из следующих признаков:

— атрофия медиальных отделов височной доли по данным нейровизуализации;

— специфические для БА изменения в спинномозговой жидкости (уменьшение содержания амилоидных олигомеров, увеличение уровня тау-протеина);

— гипометаболизм височно-теменных отделов или церебральный амилоидоз по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Дифференциальная диагностика КН и БА имеет значение для ведения пациентов и прогноза заболевания. Сосудистая этиология существующих расстройств требует повышенного внимания врача к факторам риска сосудистого поражения головного мозга, таким как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет, атеросклероз церебральных сосудов и др. Адекватный медикаментозный и немедикаментозный контроль указанных факторов позволяет рассчитывать на стабилизацию и, возможно, некоторую положительную динамику КН. При БА с синдромом выраженных КН следует назначать ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [3]. Данные препараты, впрочем, используются также и при сосудистой деменции, однако величина их терапевтического эффекта в этом случае меньше, чем при БА [4]. В настоящее время активно ведется разработка патогенетической терапии БА, которая могла бы в той или иной степени препятствовать главному патогенетическому событию этого заболевания — отложению амилоидного белка. Очевидно, что внедрение подобной терапии в практику невозможно без адекватной дифференциальной диагностики основных причин КН.

Дифференциальная диагностика сосудистых КН и БА относительно несложна на стадии начальной деменции, но может представлять значительные трудности у пациентов с синдромом умеренных КН. При этом следует учитывать высокую распространенность коморбидных состояний, когда у одного того же пациента присутствуют клинические и нейрорадиологические признаки обоих заболеваний, что демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Пациент Н., 58 лет, физик, преподает в высшем учебном заведении. Жалуетесь на повышенную забывчивость, которая, по его словам, появилась в последние 1–2 года (точнее сказать затрудняется). Забывчивость появилась исподволь, без видимой причины и постепенно нарастает. Непосредственным поводом для обращения к врачу стал неприятный эпизод на работе, когда пациент повторно прочитал студентам лекцию, забыв, что уже читал ее накануне.

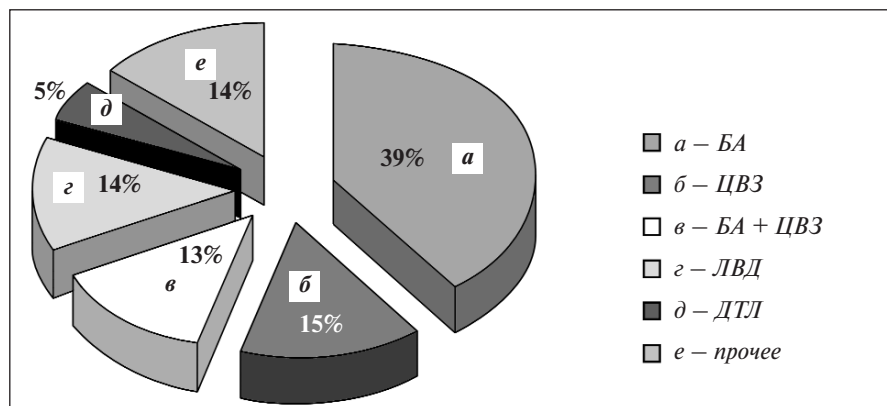


Рис. 1. Причины выраженных КН в российской популяции.

ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания; ЛВД — лобно-височная дегенерация; ДТЛ — деменция с тельцами Леви

Со слов супруги, пациент всегда был очень рассеянным и забывчивым («сумасшедший профессор» — по ее определению), но в последнее время (не может сказать, как давно) забывчивость возросла. Обычно забывчивость касается разных бытовых мелочей: пациент забывает, куда кладет свои вещи, что нужно купить в магазине или что нужно сделать по дому, иногда повторяется — может несколько раз рассказывать одно и то же. Около месяца назад они с супругой нанесли короткий визит ее сестре. Уже на следующий день пациент начисто забыл этот факт и спрашивал у супруги: «А как дела у твоей сестры? Давно мы с ней не виделись».

При этом память на события жизни у пациента сохраняется, все детали своей биографии он припоминает без каких-либо затруднений. В идеальном состоянии остается профессиональная память: пациент по праву продолжает считаться самым компетентным преподавателем на своей кафедре.

Из анамнеза: в детстве и юности был здоров. В 45 лет впервые выявлена АГ. Максимальное артериальное давление (АД) — 180/100 мм рт. ст. В настоящее время принимает лизиноприл 20 мг/сут. На этом фоне АД колеблется в пределах 130–150/70–90 мм рт. ст., изредка повышаясь до 160/90. В 50 лет была впервые выявлена гиперлипидемия. В связи с этим старается соблюдать диету, но, как говорит, не всегда получается, иногда принимает курсами препараты ненасыщенных жирных кислот (омега-3). От лечения статинами отказался, потому что «бережет свою печень».

Вредные привычки отрицает. В семейном анамнезе обращает на себя внимание АГ у отца пациента, который на 60-м году жизни скончался от кровоизлияния в головной мозг.

При осмотре: пациент повышенного питания: масса тела — 90 кг при росте 175 см, окружность талии — 117 см. Физикальный осмотр по органам и системам не выявил отклонений от нормы.

Неврологический статус: пациент в ясном сознании, контактен, критичен, правильно ориентирован в месте и времени. Черепная иннервация интактна, за исключением оживления рефлексов орального автоматизма: хоботковый рефлекс, двусторонний симптом Маринеску—Радовичи. Парезов нет. Сухожильные рефлексы средней живости, D=S, зоны вызывания обычные, патологические пирамидные знаки отсутствуют. Мышечный тонус в норме. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняются удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив независимо от закрывания глаз. Походка — без особенностей. Тазовые органы контролирует.

1. Предъявление материала.

Пациенту предъявляется список из 12 слов, написанных в столбик крупными печатными буквами: «диван — блюдо — тигр — пиджак — абрикос — вертолет — рябина — река — палец — гроза — теннис — флейта». Врач дает следующую инструкцию: «*Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их; позже я попрошу Вас назвать их*». После первого прочтения, не забирая списка слов, пациента просят: «*Найдите теперь в этом списке название мебели, посуды, животного, одежды, фрукта, транспортного средства, дерева, водоема, части тела, погодного явления, спорта, музыкального инструмента*». Пациент должен назвать слово, относящееся к данной семантической категории. Если он затрудняется, ему следует подсказать.

2. Непосредственное воспроизведение.

Затем врач забирает у пациента список слов и просит: «*Припомните, пожалуйста, слова, которые Вы только что читали*». Если пациент затрудняется припомнить какое-либо слово (и только в этом случае), дается подсказка: «*А какие были мебель, посуда, животное, одежда, фрукт, транспортное средство, дерево, водоем, часть тела, погодное явление, спорт, музыкальный инструмент?*», т. е. называются соответствующие семантические категории.

3. Интерферирующее задание.

После непосредственного воспроизведения выполняется интерферирующее задание. Его цель — отвлечь внимание пациента на достаточное время (от 2 до 5 мин). В это время может проводиться тест рисования часов, другие нейропсихологические тесты, кроме тестов на память.

4. Отсроченное воспроизведение.

После выполнения интерферирующего задания пациента просят: «*Теперь давайте вновь вспомним те 12 слов, которые мы с Вами учили*». Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), вновь дается подсказка: «*А какие были мебель, посуда, животное, одежда, фрукт, транспортное средство, дерево, водоем, часть тела, погодное явление, спорт, музыкальный инструмент?*», т. е. называются соответствующие семантические категории.

Исследование высших мозговых функций: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) — 27 баллов (забыл 2 слова из 3, не смог правильно назвать этаж, на котором находится кабинет врача).

Исследование памяти: при заучивании 12 слов (см. таблицу): самостоятельно вспомнил только 7 слов, но с помощью подсказок припомнил остальные 5. После отвлечения внимания на 2 мин: самостоятельно вспомнил 6 слов, с помощью подсказок — еще 3. Три слова не вспомнил, при этом зафиксировано одно постороннее «ввлечение» (в ответ на подсказку «был еще фрукт» сказал «яблоко» вместо «абрикос»).

Восприятие, праксис и речь — без патологии. В пробах на абстрагирование — единичная ошибка по типу импульсивности (в ответ на вопрос: «что общего между пальто и курткой?» сказал: «пальто длинное, а куртка короткая»).

Обращает на себя внимание умеренное снижение темпа познавательной деятельности. Тест «цифры и буквы» (нужно как можно быстрее провести карандашом линию от буквы к цифре, меняя буквы в алфавитном порядке, а цифры — в возрастающем): часть А — 62 с (норма — до 60 с), Б — 178 с (норма — до 90 с).

Подавленное настроение у себя отрицает. Поведение в условиях неврологического осмотра и когнитивного тестирования правильное. Сон и аппетит — в норме.

Лабораторные и инструментальные методы исследования: рутинные исследования крови и мочи без изменений. Исследование липидного профиля: липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 4,5 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 1,8 ммоль/л, общий холестерин — 6,5 ммоль/л. Электрокардиограмма: ритм синусовый, горизонтальная электрическая ось сердца, признаки гипертрофии миокарда.

УЗ-дуплексное сканирование магистральных артерий головы: утолщение комплекса «интима-медиа». С-образная извитость сонных артерий с двух сторон. Нестенозирующий атеросклероз (30% просвета) левой сонной артерии в месте бифуркации на внутреннюю и наружную сонные артерии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: умеренный перивентрикулярный лейкоареоз, умеренное рас-

ширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств.

Заключение: прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (I.67.3). Атеросклероз церебральных артерий. Синдром умеренных нейрокогнитивных нарушений.

Даны рекомендации: перейти на прием фиксированной комбинации 20 мг лизиноприла + 5 мг амлодипина, добавить розувастатин в дозе 10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут. Для коррекции КН: актовегин¹ в дозе 2 г (500 мл раствора по 4 мг/мл) внутривенно капельно, 15 инфузий, далее в таблетках по 1200 мг/сут (по 2 таблетки 3 раза в день) в течение 3 мес. Рекомендованы также низкокалорийная диета и физические нагрузки.

Повторная консультация (через 3 мес): пациент сообщает о значительном улучшении памяти. Больше не возникало трудностей на работе, связанных с забывчивостью. Супруга пациента подтверждает, что у него действительно улучшилась память. В настоящее время сохраняется лишь небольшая бытовая забывчивость: пациент иногда подолгу ищет свои вещи (ключи, очки, часы, кошелек и др.).

АД колеблется в диапазоне 120–140/70–80 мм рт. ст. Масса тела снизилась до 88 кг, окружность талии уменьшилась до 115 см. Уровень ЛПНП — 3,3 ммоль/л, ЛПВП — 1,5 ммоль/л, общего холестерина — 5,8 ммоль/л.

В неврологическом статусе сохраняются рефлексы орального автоматизма.

При повторном когнитивном тестировании: КШОПС — 29 баллов (не вспомнил 1 слово из 3). Пробы на абстрагирование выполняет без ошибок. Заучивание 12 слов: самостоятельно вспомнил 8 слов, с подсказкой — еще 4. После отвлечения внимания на 2 мин самостоятельно вспомнил 7 слов, с подсказкой — еще 4. Одно слово вспомнить не смог. Посторонних влечений не было. Тест «цифры и буквы»: часть А — 52 с (норма), часть Б — 97 с (незначительное отклонение от нормы)

Заключение: диагноз тот же. Рекомендовано перейти на фиксированную комбинацию 20 мг лизиноприла + 10 мг амло-

¹Актовегин®, ООО «Такета Фармасьютикалс».

дипина. Увеличить дозу розувастатина до 20 мг/сут. Продолжить прием актовегина 1200 мг/сут еще 3 мес.

Комментарий. Представлен пациент с синдромом умеренных КН, в отношении этиологии которого можно обсуждать как сосудистые, так и нейродегенеративные механизмы. Анамнез отягощен сосудистыми заболеваниями: не менее 13 лет пациент страдает АГ, которая эффективно не контролируется. Несмотря на проводимую терапию лизиноприлом в средней терапевтической дозе, целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) не достигнуто. Помимо АГ, не менее 8 лет страдает также гиперлипидемией, по поводу которой не получает лечения. Отказ от лечения гиперлипидемии вызван типичными для российской действительности преувеличенными представлениями о гепатотоксичности препаратов из группы статинов. На самом деле, повышение уровня печеночных трансаминаз на фоне гиполипидемической терапии наблюдается крайне редко и, как правило, при использовании очень высоких доз препаратов.

К факторам риска ишемического поражения головного мозга, которые имеются у пациента, относятся также абдоминальное ожирение (окружность талии >110 см) и гемодинамически незначимый (<70%) стеноз церебральных артерий.

Наличие базисного сосудистого заболевания является необходимым, но не достаточным условием для диагностики хронической цереброваскулярной патологии. Очевидно, что пациенты с АГ и церебральным атеросклерозом не защищены от сопутствующих нейродегенеративных заболеваний, которые могут вызывать имеющуюся симптоматику. Напротив, по эпидемиологическим данным, риск развития БА в пожилом возрасте достоверно выше при наличии в среднем возрасте сосудистых заболеваний [5, 6]. Вероятно, это объясняется тем, что сосудистое поражение головного мозга, в том числе незначительное, которое в другой ситуации могло бы оставаться незамеченным, на начальных стадиях БА существенно укорачивает бессимптомный период заболевания и приводит к более ранней клинической манифестации КН [7]. Поэтому только на основании сосудистых заболеваний в анамнезе ставить диагноз сосудистых КН неправомерно. Необходимо проанализировать особенности КН, неврологический статус в целом и данные нейровизуализации. Только при взвешенном анализе всей совокупности клинических и параклинических данных возможен обоснованный диагноз.

Главным аргументом в пользу возможной нейродегенеративной природы КН является преобладание в когнитивном статусе у пациента нарушений памяти. Повышенная забывчивость — основная жалоба самого пациента. Она заметна со стороны (подтверждается супругой) и даже приводит к трудностям на работе, что говорит о значительной выраженности мнестических расстройств. Как обычно бывает при нейродегенеративных заболеваниях, забывчивость возникает исподволь, без видимой причины, вне связи с какими-либо сосудистыми событиями. Ни пациент, ни его родственники не могут точно определить давность нарушений памяти.

Расстройства затрагивают кратковременную оперативную память (пациент не помнит, что куда положил, не помнит список текущих дел) и память на недавние события (забыл, что уже читал лекцию, забыл, что был в гостях у сестры жены). Если расстройства оперативной памяти можно объяснить сосудистым заболеванием головного мозга, то

амнезия жизненных событий (расстройство эпизодической памяти) для цереброваскулярной патологии крайне нехарактерна и заставляет думать о дебюте БА. Типичным для начальных стадий БА является относительная сохранность памяти на отдаленные события при большей уязвимости воспоминаний о недавнем прошлом (закон Рибо), что также наблюдается в представленном случае. Также типична для начальных стадий БА относительная сохранность профессиональных и общих знаний (семантическая память) [8, 9].

Нарушения памяти при БА имеют свою специфику, которая позволяет ряду авторов говорить об особом, «гиппокампальном типе» мнестических расстройств [2, 8, 9]. Для выявления указанных особенностей используется следующий прием. Пациенту дают для заучивания слова, которые он должен рассортировать по семантическим категориям. В дальнейшем название категории используется в качестве подсказки при воспроизведении слов. Неэффективность подсказок с высокой степенью вероятности указывает на «гиппокампальный тип» нарушения памяти, присущий БА и небольшому числу других, более редких заболеваний. Описанная методология лежит в основе теста «12 слов», который использовался у нашего пациента (см. таблицу). Результаты первого тестирования (до лечения) говорят о неэффективности семантических подсказок: пациент после интерферирующей паузы, несмотря на подсказки, не смог вспомнить 3 из 12 слов. Поэтому в данном случае можно говорить о «гиппокампальном типе» мнестических расстройств.

Нейропсихологические признаки нарушений памяти по «гиппокампальному типу»:

- значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением;
- неэффективность помощи при заучивании и подсказок при воспроизведении;
- недостаточность узнавания заученной информации в тестах с множественным выбором;
- посторонние «вплетения» при воспроизведении.

Заболевания, при которых наблюдаются нарушения памяти по «гиппокампальному типу»:

- БА;
- двусторонний или левосторонний инфаркт гиппокампа, медиальных ядер таламуса;
- окклюзия или разрыв аневризмы передней соединительной артерии;
- энцефалопатия Вернике—Корсакова;
- герпетический энцефалит;
- паранеопластический «лимбический энцефалит»;
- опухоли дна третьего желудочка;
- транзиторная глобальная амнезия.

Результаты наших прошлых работ свидетельствуют о том, что «гиппокампальный тип» нарушений памяти выявляется не менее чем у 40% пациентов с диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» и умеренными КН [10]. Это говорит о существующей в нашей стране тенденции к гипердиагностике хронической цереброваскулярной патологии и, напротив, к недооценке вклада нейродегенеративных заболеваний.

Следует особо подчеркнуть, что диагноз начальных стадий БА в нашем случае имеет сугубо предположительный характер. Как уже говорилось, для верификации диагноза на предметной стадии заболевания необходимы нейрхимические и/или нейрорадиологические методы исследования. Однако, МРТ головного мозга, выполненная в

рутинном режиме, не выявила характерной для БА локальной атрофии медиальных отделов височных долей. Это не отвергает обсуждаемый диагноз, так как церебральная атрофия – относительно поздний признак БА. Подтверждением диагноза в данном случае могло бы стать обнаружение гипометаболизма в височно-теменных отделах головного мозга по результатам МР-спектроскопии или ПЭТ с дезоксиглюкозой. Подтверждением диагноза могли бы служить и специфические изменения в спинномозговой жидкости в виде уменьшения содержания амилоидных олигомеров и повышения уровня тау-протеина [2]. Однако перечисленные исследования малодоступны в нашей стране, очень дороги и нецелесообразны с практической точки зрения, так как не влекут за собой существенных изменений тактики ведения пациента.

Аргументом против предполагаемого диагноза БА может служить отсутствие семейного анамнеза по данному заболеванию. Хотя в целом большинство случаев БА спорадические, у нашего пациента может идти речь о пресенильной форме БА с началом в возрасте до 60 лет. Пресенильная БА представляет собой наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом передачи и очень высокой пенетрантностью патологического гена. Прогрессирование КН в этом случае происходит более быстрыми темпами [11].

Учитывая сугубо предположительный характер диагноза БА, имеющиеся против него аргументы, его тяжелые эмоциональные и юридические последствия, было принято решение пока не выносить этот диагноз в формальное клиническое заключение. По нашему мнению, окончательное понимание природы болезни у пациента будет достигнуто лишь в процессе динамического наблюдения.

Кроме нарушений памяти, присутствуют также другие когнитивные симптомы: замедленность познавательного процесса и легкая импульсивность в пробах на абстрагирование. Оба этих симптома отражают дисфункцию лобных долей головного мозга. Когнитивные симптомы лобной дисфункции совершенно нехарактерны для начальных стадий БА, особенно пресенильной ее формы. Напротив, они типичны для хронической недостаточности мозгового кровообращения, причем развиваются раньше других когнитивных и неврологических симптомов [12, 13]. Поэтому можно предположить, что наряду с начальными стадиями БА имеется также хроническая цереброваскулярная патология на фоне многолетней АГ, церебрального атеросклероза и других сосудистых факторов. Как уже указывалось, сочетание двух этиологических факторов КН у одного пациента – нередкость и, по нашим данным, присутствует в значительном проценте случаев так называемой дисциркуляторной энцефалопатии, причем уже на недементных ее стадиях.

Сосудистое поражение головного мозга у пациента подтверждено с помощью МРТ, которая демонстрирует умеренный перивентрикулярный лейкоареоз [14]. Лейкоареоз – неспецифический феномен, который может отмечаться при большом круге заболеваний и даже при так называемом нормальном старении. Однако наряду с пожилым возрастом фактором риска лейкоареоза является хроническая церебральная ишемия, вызванная патологией сосудов небольшого калибра [15]. Учитывая относительно молодой возраст пациента (менее 60 лет) и длительный анамнез АГ, сосудистая природа лейкоареоза в данном

случае не вызывает серьезных сомнений. Также очевидна связь между лейкоареозом и когнитивными симптомами лобной дисфункции, которые, по данным многочисленных исследований, являются типичным клиническим выражением диффузных изменений белого вещества [16].

При этом в неврологическом статусе у пациента отсутствует очаговая симптоматика. В качестве очаговой неврологической симптоматики нельзя рассматривать оживление рефлексов орального автоматизма и симметричное повышение сухожильных рефлексов, которые имеют место в данном случае. В прошлые годы этим признакам уделялось определенное внимание при диагностике начальных стадий так называемой дисциркуляторной энцефалопатии. Однако клинический опыт показывает, что умеренный хоботковый рефлекс, ладонно-подбородочные рефлексы, симметрично повышенные сухожильные рефлексы и ряд других «микросимптомов» – весьма частый вариант нормы. Значение для диагноза хронического прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга имеет иная неврологическая симптоматика – в первую очередь нарушения походки по типу лобной дисбазии [14]. Последняя характеризуется укорочением шага (семенящая, шаркающая походка) и расширением базы ходьбы, ощущением неустойчивости и частыми падениями. В данном случае указанные нарушения походки отсутствуют. Это объясняется тем, что сосудистые КН обычно опережают развитие двигательных симптомов при хронической сосудистой мозговой недостаточности.

Диагноз у пациента был сформулирован как «прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия», так как при МРТ у него выявлены диффузные изменения белого вещества (лейкоэнцефалопатия), которые имеют сосудистую природу (связаны с АГ) и вызывают имеющуюся клиническую симптоматику (сосудистые КН, не достигающие выраженности деменции). Также в диагнозе отражено наличие атеросклероза церебральных артерий, подтвержденного УЗИ. Уже было указано, почему в диагностическом заключении нет упоминания о предполагаемом нейродегенеративном процессе, который также может обсуждаться. В отличие от сосудистого поражения головного мозга, которое абсолютно доказано, наличие сопутствующего нейродегенеративного процесса пока носит лишь умозрительный характер.

Пациенту были даны необходимые рекомендации по оптимизации терапии базисного сосудистого заболевания для предотвращения повторных острых нарушений мозгового кровообращения и прогрессирования сосудистых КН. Дополнительно назначен актовегин – препарат с полимодальным механизмом действия, который, вмешиваясь в конечные механизмы повреждения нейронов, оказывает нейропротективное действие как при ишемическом, так и при нейродегенеративном поражении головного мозга. В экспериментальных условиях показано, что актовегин уменьшает гибель нейронов, вызванную добавлением амилоидного белка. Как известно, отложение патологического амилоидного белка с нейротоксическими свойствами представляет собой главное патогенетическое событие при БА. Поэтому указанный эффект дает основания для применения актовегина при этом заболевании. В той же экспериментальной работе продемонстрировано, что актовегин защищает культуру нейронов от повреждающего действия активных форм кислорода, т. е. обладает и антиоксидантным эффектом. При этом активация процессов перекисного окисления липидов наблюдается как при БА, так

и при цереброваскулярной патологии. Важно отметить, что оба эффекта актовегина (уменьшение амилоидной токсичности и антиоксидантный) дозозависимы. Показано также, что актовегин увеличивает утилизацию глюкозы и кислорода нейронами, способствует большему проникновению глюкозы в клетки (инсулиноподобный эффект) [17, 18].

О клинической эффективности актовегина при сосудистой, нейродегенеративной и смешанной патологии сообщает ряд зарубежных экспертов в области КН. Так, W.M. Nettmann и соавт. [19] использовали актовегин в виде внутривенных вливаний в дозе 250 мл 20% раствора 3 раза в неделю в течение 4 нед у пациентов с сосудистой деменцией и деменцией при БА. На фоне терапии наблюдалось улучшение когнитивных функций и повышение самостоятельности пациентов в повседневной жизни. При этом различия с плацебо были статистически и клинически значимыми. S. Kapowski и соавт. [20] в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности актовегина при легкой и умеренной деменции на фоне органического поражения головного мозга (различной этиологии) зафиксировали достоверный и превосходящий плацебо регресс когнитивных и других нервно-психических расстройств.

Об эффективности актовегина при КН, не достигающих выраженности деменции, сообщают В. Saletu и соавт. [21] и W.D. Oswald и соавт. [22]. При этом В. Saletu и соавт. отмечено не только улучшение памяти, внимания и других когнитивных функций, но и положительные электрофизиологические изменения: регресс мощности медленноволновой биоэлектрической активности головного мозга и увеличение амплитуды когнитивного вызванного потенциала P300. Положительная динамика клинических и электрофизиологических показателей наблюдалась уже через 2 нед терапии [21].

Позитивное влияние актовегина на когнитивные функции отмечено не только при внутривенном, но и при

пероральном его применении. Так, W.D. Oswald и соавт. [22] сообщают о регрессе КН на фоне назначения актовегина по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в день в течение 8 нед у пациентов с КН сосудистой нейродегенеративной природы, не достигающими выраженности деменции. В. Янсен и Г.В. Брукнер [23] изучали эффекты различных доз актовегина у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Оказалось, что результаты лечения в группе, получавшей по 3 таблетки 3 раза в день, были несколько лучше, чем в группе, получавшей по 2 таблетки 3 раза в день, однако различия между группами были статистически незначимыми.

Клиническая эффективность актовегина показана О.Д. Остроумовой и соавт. [24] и С.И. Гавриловой и соавт. [25] у пациентов с умеренными КН на фоне цереброваскулярной патологии. Отмечено достоверное улучшение памяти, внимания и общего клинического статуса.

У нашего пациента на фоне терапии актовегином наблюдалось существенное улучшение как памяти, так и темпа познавательной деятельности. В результате ранее беспокоившие его когнитивные трудности на работе и в быту значительно регрессировали. Проведенная терапия оказалась весьма эффективной. Дана рекомендация продолжать прием препарата еще не менее 3 мес, так как целесообразны длительные курсы нейрометаболической и нейропротективной терапии. Однако целевые показатели АД (<140/90 мм рт. ст.) и ЛПНП через 3 мес терапии так и не достигнуты. Поэтому пациенту рекомендовано дальнейшее увеличение дозы антигипертензивных и гиполипидемических средств.

Таким образом, адекватная терапия базисного сосудистого заболевания и патогенетическое лечение нейрометаболическими препаратами позволяют добиться стабилизации сосудистых КН и клинического улучшения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2):30-5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDR criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46.
3. Lovestone S, Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz; 2001. 201 p.
4. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1010-7. Epub 2004 Mar 4.
5. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M, et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study. *BMJ*. 2001 Jun 16;322(7300):1447-51.
6. Solomon A, Kivipelto M, Soininen H. Prevention of Alzheimer's disease: moving backward through the lifespan. *J Alzheimers Dis*. 2013;33 Suppl 1:S465-9. doi: 10.3233/JAD-2012-129021
7. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
8. Morris R, Becker J. Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease. Oxford: Oxford University press; 1996. 421 p.
9. Mendez M, Cummings J. Dementia: a clinical approach. Philadelphia: Elsevier Science; 2003. P. 179-234.
10. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии* им. С.С. Корсакова. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders at dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7. (In Russ.)].
11. Яхно НН, редактор. *Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция*. Москва; 2002. 86 с. [Yakhno NN, editor. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Moscow; 2002. 86 p.]
12. Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45-50. [Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive impairment: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45-50. (In Russ.)].
13. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10-9. [Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV.

Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Neurologicheskii zhurnal*. 2001;6(3):10-9. (In Russ.).

14. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001;6(2):10-6.

[Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Message 1: movement disorders. *Neurologicheskii zhurnal*. 2001;6(2):10-6. (In Russ.)].

15. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D; LADIS Study Group. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21(5-6):315-22. Epub 2006 Feb 14.

16. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Издательство «Ремедиум»; 2014. 192 С.

17. Elminger MW, Kriebel M, Zigler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat

neurons in vitro. *Neuromolecular Med*. 2011 Dec;13(4):266-74. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7. Epub 2011 Oct 9.

18. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res*. 2012 Jul;84(1):86-93. doi:

10.1016/j.mvr.2012.03.011. Epub 2012 Apr 4.

19. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Zeitschrift für Geriatrie* 1992;5:46-55.

20. Kanowski S, Kinzler E, Lehman E, et al. Confirmed clinical efficacy of actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry*. 1995 Jul;28(4):125-33.

21. 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. *Neuropsychobiology*. 1990-1991; 24(3):135-48.

22. Oswald WD, Steyer W, Oswald B, Kuntz G. Die verbesserung fluider kognitiver leistungens als indikator fur die klinische wirksamkeit einer nootropen substanz. Eine placebokontrollierte doppelblind studie mit Actovegin. *Z. Gerontopsychol Psychiatric*. 1991;Bd4:S209-220.

23. Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование). *Русский медицинский журнал*. 2002;10(12-13):543-6. [Yansen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency with dragees Actovegin Forte (a double-blind placebo-controlled study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(12-13): 543-6. (In Russ.)].

24. Остроумова ОД. Коррекция когнитивных нарушений актовегином у больных гипертонической болезнью. *Медицинский алфавит*. 2012;(4):4-8. [Ostroumova OD. Correction of cognitive impairment with Actovegin in hypertensive patients. *Meditsinskii alfavit*. 2012;(4):4-8. (In Russ.)].

25. Гаврилова СИ, Селезнева НД, Рошина ИФ и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза. *Психиатрия*. 2009;(1):37-50. [Gavrilova SI, Selezneva ND, Roshchina IF, et al. Study of the efficacy and safety of Actovegin in elderly patients with the syndrome of mild cognitive impairment with cerebral-vascular origin. *Psikhiatriya*. 2009;(1):37-50. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.