Кулеш А.А., Шестаков В.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России,
Пермь, Россия
614990, Пермский край, Пермь, ул. Петropавловская, 26

Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика

Рассмотрены понятие «недементные сосудистые когнитивные нарушения» (КН), их эпидемиология, маркеры риска и патологическая основа. Подробно описаны нейропсихологическая характеристика КН, актуальные диагностические критерии, клинические и нейровизуализационные методы диагностики. Показано, что, помимо инсульта, важную роль в развитии умеренных сосудистых КН играет церебральная болезнь мелких сосудов, которая охарактеризована в статье с современных позиций. Обсуждены течение, прогноз сосудистых познавательных нарушений и определяющие их факторы. Представлены подходы к лечению заболевания, в том числе терапия ницерголином, а также профилактические мероприятия с акцентом на физическую активность.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; инсульт; болезнь мелких сосудов; ницерголин.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недементные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):68–75.

Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention

Kulesh A.A., Shestakov V.V.

*Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya St., Perm, Perm Territory 614990*

The paper considers the concept of vascular cognitive impairment (CI), no dementia, their epidemiology, risk markers and pathological basis. It describes in detail the neuropsychological characteristics of CI, relevant diagnostic criteria, and clinical and neuroimaging diagnostic techniques. In addition to stroke, cerebral small vessel disease, which is characterized in the article in a modern light, is shown to play an important role in the development of moderate vascular CI. The course, prognosis of vascular cognitive impairment, and their determinants are discussed. Approaches to the treatment of the disease, including nicergoline therapy, and preventive measures with emphasis on physical activity are presented.

Keywords: vascular cognitive impairment; stroke; small vessel disease; nicergoline.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):68–75.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-68-75>

По определению Н.Н. Яхно, под когнитивными нарушениями (КН) понимают субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средним возрастным и образовательным уровнем вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функций различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности [1]. За последние полвека понимание роли цереброваскулярной патологии в развитии КН значительно эволюционировало. Если изначально причиной сосудистой деменции считалась церебральная гипоперфузия, возникающая вследствие атеросклероза, то в дальнейшем было показано, что отдельные инфаркты мозга также могут влиять на когнитивный статус. В 1960 г. С. Fisher [2] установил, что «цереброваскулярная деменция является следствием больших и малых инсультов», что послужило основой для изучения инсульта как причины познавательного снижения.

По мере развития концепции мультиинфарктной деменции, описания роли стратегических очагов и патологии

белого вещества головного мозга акцент сместился на идентификацию лиц с умеренными КН (УКН), у которых терапевтические мероприятия максимально эффективны [3]. У пациентов 65–84 лет недементные КН встречаются чаще, чем сосудистая деменция, и эта категория больных рассматривается в качестве целевой для профилактики [4].

Терминология. В настоящее время под УКН понимают синдром, характеризующийся моно- или полифункциональными расстройствами когнитивных функций, которые значимо выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не вызывают нарушений адаптации в повседневной жизни, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [5]. Цереброваскулярная болезнь является одной из причин мультифункциональных УКН, поэтому для этого состояния предложен термин «умеренные сосудистые когнитивные нарушения» (УСКН) [6], а УКН следует относить к додементной стадии болезни Альцгеймера [7]. Хотя в реальной клинической практике диагноз «умеренные когнитивные нарушения» используется более широко — как для не определенных, так

Таблица 1. Основные маркеры риска развития УСКН

Основные маркеры риска
Демографические: пожилой и старческий возраст
Факторы, связанные с образом жизни: низкий уровень образования низкий уровень интеллектуальной активности диета гиподинамия избыточная масса тела курение недостаток поддержки и социальных связей
Депрессия
Физиологические факторы: повышение АД гипергликемия, инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД дислипидемия
Сопутствующие сосудистые заболевания: инсульт ИБС хроническая болезнь почек фибрилляция предсердий болезнь периферических артерий ХСН
Примечание. АД — артериальное давление; СД — сахарный диабет; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

и для установленных заболеваний головного мозга с клинической картиной КН, не достигающих выраженности деменции [5].

Сосудистые КН (СКН) охватывают все познавательные расстройства, связанные с цереброваскулярной болезнью, — от УКН до деменции [8]. Этот синдром характеризуется наличием инсульта или безинсультного, в том числе субклинического, сосудистого поражения мозга в сочетании с КН и вовлечением по крайней мере одного когнитивного домена [9]. Первоначальное понимание УКН как состояния, ключевым элементом которого является мнестическая дисфункция, изменилось. В настоящее время, помимо амнестического варианта, выделяют также «амнестический плюс», «неамнестический монодоменный» и «неамнестический мультидоменный» подтипы или, в соответствии с отечественной классификацией, — полифункциональный (с нарушением памяти и без него) и монофункциональный (амнестический и неамнестический) варианты. УСКН соответствуют II стадии дисциркуляторной энцефалопатии — концепции, принятой в отечественной неврологии [5, 10].

Особым вариантом сосудистых КН являются постинсультные КН (ПИКН). Все диагностические критерии ПИКН основываются на трех основных принципах: наличие КН по данным нейропсихологического тестирования, перенесенный инсульт или признаки цереброваскулярной болезни, выявляемые при нейровизуализации, и взаимосвязь указанных феноменов. Трехмесячный временной промежуток между развитием инсульта и появлением ПИКН, установленный некоторыми авторами, другие исследователи считают необязательным, так как симптомы могут развиться и позднее [9].

Эпидемиология. Распространенность синдрома УКН у лиц старше 60 лет составляет от 3 до 24% [5]. Несмотря на

малое число эпидемиологических исследований, имеющиеся данные позволяют считать, что проблема УКН является чрезвычайно значимой для нашей страны. Так, в отечественном исследовании «Прометей» распространенность недементных КН у пожилых лиц, пришедших на амбулаторный прием к неврологу, составила 44% [11]. По данным лаборатории нарушения памяти, функционирующей на базе Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова, среди пациентов с УКН подавляющее большинство (68%) страдают цереброваскулярной болезнью [12]. Как показано в крупных исследованиях, частота развития ПИКН варьирует в раннем восстановительном периоде заболевания от 27 до 73% [13–15]. По нашим данным, при использовании батареи тестов ПИКН выявляются в остром периоде ишемического инсульта у 87% пациентов [16].

Маркеры риска. В отношении УСКН более корректным считается термин «маркер риска», а не «фактор риска», который подразумевает на-

личие прямого воздействия на развитие заболевания. Основные маркеры риска развития СКН представлены в табл. 1 [17].

Между многими маркерами риска УСКН существует взаимное влияние, приводящее к более повышенной вероятности развития познавательных нарушений [5].

Патологическая основа. УСКН характеризуются мультифакторным патогенезом, основные механизмы, приводящие к их развитию, перечислены в табл. 2 [18].

С помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ) были идентифицированы тракты в пределах полушарий головного мозга, в том числе интактного, поражение которых имеет стратегическое значение для развития познавательных нарушений у пациентов в остром периоде ишемического инсульта: ассоциативные (нижний фронтоокипитальный и цингулярный пучки), комиссуральные (мозолистое тело) и проекционные (передняя нога внутренней капсулы) волокна [19].

Патогенетическая концепция развития СКН в целом (M. Dichgans и D. Leys [20]) заключается в том, что возраст, сосудистые факторы риска, генетическая предрасположенность и влияние окружающей среды приводят к развитию сосудистой патологии и системных изменений (таких как сердечная недостаточность), что вызывает сосудистое повреждение головного мозга (инфаркты, патология белого вещества, кровоизлияния). Данное повреждение напрямую, а также путем индуцирования вторичной нейродегенерации связано с дисфункцией нейрональных сетей. При этом в качестве протекторного фактора выступает когнитивный резерв, а дополнительное повреждение обусловлено сопутствующей альцгеймеровской патологией. Среди патологических механизмов развития ПИКН особое значение придается также нейровоспалению, негативное воздействие кото-

Таблица 2. Патологическая основа СКН

Паренхиматозное поражение сосудистой этиологии

1. Болезнь крупных сосудов или атероземболия:
 - а) множественные инфаркты;
 - б) единичные стратегические инфаркты (медиальная височная доля и гиппокамп, орбитофронтальная и цингулярная кора, доминантная угловая извилина, двустороннее поражение затылочной доли, таламус (передний и дорсомедиальный), стриатум, головка хвостатого ядра, передняя ножка и колено внутренней капсулы, зоны смежного кровоснабжения и белое вещество, соединяющее данные зоны с другими отделами головного мозга)
2. Болезнь мелких сосудов:
 - а) множественные лакунарные инфаркты белого вещества и базальных ядер;
 - б) ишемические изменения белого вещества;
 - в) расширение периваскулярных пространств;
 - г) корковые инфаркты и микрокровоизлияния
3. Кровоизлияния:
 - а) внутричерепные;
 - б) множественные корковые и подкорковые микрокровоизлияния;
 - в) субарахноидальное
4. Гипоперфузия:
 - а) склероз гиппокампа;
 - б) ламинарный корковый склероз

Типы сосудистого поражения

1. Атеросклероз
2. Кардиальная, атеросклеротическая или системная эмболия
3. Артериолосклероз
4. Липогиалиноз
5. Амилоидная ангиопатия
6. Васкулит (инфекционный и неинфекционный)
7. Венозный коллагеноз
8. Артериовенозная фистула (дуральная или паренхиматозная)
9. Наследственные ангиопатии (CADASIL и др.)
10. Фиброзно-мышечная дисплазия, болезнь мойамойа
11. Церебральный венозный тромбоз

рого на познавательные функции, вероятно, опосредовано поражением ассоциативных трактов головного мозга [21].

Нейропсихологическая характеристика. В структуре СКН можно выделить так называемые очаговые нейропсихологические симптомы, связанные с локальным поражением мозга в результате инсульта, и КН вследствие диффузного повреждения мозга (энцефалопатия) [5]. УСКН не имеют специфического нейропсихологического профиля и могут выражаться в снижении внимания и регуляторных функций, нарушения речи, зрительно-пространственных функций и памяти различной выраженности. Причем указанные симптомы образуют комбинации, зависящие от характеристик структурного поражения мозга [22, 23]. Основными нейропсихологическими феноменами при УСКН являются регуляторные нарушения и замедление психомоторных процессов [24], тогда как память может не страдать [9]. При этом показано, что у пациентов с умеренными ПИКН может наблюдаться широкий спектр познавательных расстройств, в том числе снижение памяти [25].

По результатам нейропсихологического тестирования устанавливается один из вариантов УСКН: амнестический, амнестический с вовлечением других доменов, неамнестический монодоменный и неамнестический мультидоменный [20]. В ходе проведенного нами анализа нейропсихологического профиля у 288 пациентов в остром периоде инсульта мультифункциональные ПИКН выявлены в 87% случаев. У большинства больных наблюдалось нарушение внимания, регуляторных функций, речи и памяти. Более чем у трети пациентов отмечались мультифункциональные неам-

нестические познавательные нарушения. Монофункциональные неамнестические ПИКН встречались в 2–5,5% случаев. Изолированный мнестический дефицит наблюдался у 2% пациентов. Нейродинамические и регуляторные КН составили наибольшую долю в структуре ПИКН (36%), тогда как дисмнестические нарушения наблюдались у 12% больных. Смешанные ПИКН диагностированы у 32% больных. Нейропсихологическая структура ПИКН в значительной степени зависела от возраста пациентов [16].

Несмотря на частую встречаемость дизрегуляторных нарушений при цереброваскулярной патологии, они не считаются ее специфическим проявлением в отличие от мнестического дефицита, облигатного для болезни Альцгеймера. Когнитивный вариант дизрегуляторного синдрома, являющийся ключевой нейропсихологической манифестацией УСКН, включает нарушение инициации и подавления ответа, фокусировки внимания, трудности при определении правила и решения проблем, планировании, генерации информации и координации задач, расстройство процессов разделения и поддержания внимания, дефицит рабочей памяти, а также слабость стратегического мнестического процесса, извлечения и селекции воспоминаний [26]. Возникновение дизрегуляторного синдрома обусловлено вовлечением нейронального круга, связанного с дорсолатеральной фронтальной корой [27]. Помимо указанных нарушений, у пациентов могут наблюдаться такие феномены, как брадифрения, отвлекаемость, повышенная утомляемость, импульсивность при принятии решений, а также нарушение памяти по типу недостаточности воспроизведе-

Таблица 3. *Диагностические критерии УКН (A VASCOG Statement)*

- А. Приобретенное снижение относительно документированного или подразумеваемого предыдущего уровня более чем в одном когнитивном домене (внимание и скорость обработки информации, лобно-исполнительные функции, обучение и память, речь, зрительно-пространственные способности и восприятие, праксис-гнозис и схема тела, социальная когниция), о чем свидетельствует следующее:
- а) обеспокоенность пациента, информированного лица или врача умеренным когнитивным снижением. Указания на трудности при выполнении задач и использование компенсаторных стратегий;
 - б) признаки умеренного когнитивного дефицита при объективной оценке на основе валидированных норм когнитивных функций более чем в одном когнитивном домене (нейропсихологическое тестирование или эквивалентная клиническая оценка). Обычно результаты тестирования находятся между двумя первыми стандартными отклонениями от принятой нормы
- Б. Когнитивный дефицит недостаточен для того, чтобы нарушить независимость пациента (инструментальная повседневная активность сохранена), но для поддержания независимости могут потребоваться большие усилия, компенсаторные стратегии или приспособление

Таблица 4. *Диагностические критерии УСКН [9]***Вероятные УСКН**

1. Наличие КН и нейровизуализационных признаков цереброваскулярной болезни:
 - а) наличие четкой временной связи с сосудистым событием (например, инсульт) **или**
 - б) наличие четкой связи тяжести и структуры когнитивных нарушений с признаками диффузной подкорковой цереброваскулярной патологии (например, CADASIL)
2. Отсутствие в анамнезе постепенно прогрессирующего когнитивного дефицита до или после инсульта, который указывает на наличие несосудистого нейродегенеративного заболевания

Возможные УСКН

Наличие КН и нейровизуализационных признаков цереброваскулярной болезни, **но**:

- 1) отсутствие четкой связи (время, тяжесть, когнитивный профиль) между сосудистым заболеванием (например, скрытые инфаркты, подкорковая БМС) и началом когнитивного дефицита;
- 2) недостаточная информация для диагностики УСКН (например, клинические симптомы указывают на наличие сосудистого заболевания, но КТ или МРТ недоступны);
- 3) сложность оценки когнитивного статуса из-за тяжести афазии. Тем не менее пациенты с документированным наличием нормальных когнитивных функций (например, ежегодное исследование когнитивного статуса) до клинического события, вызвавшего афазию, могут быть классифицированы как имеющие вероятные УСКН;
- 4) наличие признаков других нейродегенеративных заболеваний в дополнение к цереброваскулярной болезни, которые могут влиять на когнитивный статус, таких как:
 - а) присутствие в анамнезе других нейродегенеративных заболеваний (например, болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, деменция с тельцами Леви);
 - б) наличие биомаркеров болезни Альцгеймера (например, данные ПЭТ, анализ спинномозговой жидкости, амилоид) или данных генетического исследования (например, мутация PS1) **или**
 - в) наличие активного онкологического процесса, психического или метаболического заболевания, влияющего на когнитивные функции

Непостоянные УСКН

Лица с установленным диагнозом вероятных или возможных УСКН, у которых когнитивные функции восстановились

Примечание. БМС — болезнь мелких сосудов; КТ — компьютерная томография; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

ния. Следует отметить, что у 2/3 пациентов с СКН выявляется также сосудистая депрессия. Сочетание познавательных и эмоциональных расстройств характерно именно для стадии легких и умеренных нарушений, что может быть обусловлено дисфункцией лобных долей [5, 28].

С точки зрения дифференциальной диагностики наиболее важно отличать СКН от болезни Альцгеймера, ранним и основным проявлением которой является первичное нарушение памяти [29]. Как продемонстрировано в отечественных исследованиях, корректный диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия», подразумевающий наличие УСКН, в амбулаторной практике имеет место лишь в 18–19% случаев. У 72% пациентов при комплексном обследовании устанавливаются другие заболевания (первичная головная боль, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и др.), при которых КН не обнаруживаются [30, 31].

Диагностические критерии. Актуальные критерии диагностики УКН (Mild Cognitive Disorder) [18] представлены в табл. 3.

Наиболее широко применяемыми в клинических исследованиях, посвященных сосудистой деменции, являются критерии NINDS-AIREN (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) 1993 г., которые продемонстрировали высокую специфичность, но низкую чувствительность в клинико-патологических исследованиях [6]. В 2011 г. American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) в рамках новых диагностических критериев СКН впервые предложили критерии недементных СКН (табл. 4) [9].

Таким образом, ключевыми в диагностике недементных СКН являются: наличие жалоб пациента и (или) близкого родственника, УКН по данным нейропсихологическо-

го тестирования, снижение когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем, отсутствие выраженных нарушений повседневной активности и деменции, наличие клинических, анамнестических, нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания и отсутствие данных, указывающих на другие заболевания, включая болезнь Альцгеймера [5]. Критерии исключения для диагностики СКН подробно представлены в A VASCOG Statement, 2014 [18]. Согласно этим критериям, также рекомендуется подразделять СКН на ишемический (корково-подкорковый или подкорковый) и геморрагический подтипы. Особым вариантом является СКН с множественными причинами развития, которое устанавливается при наличии СКН в комбинации с сопутствующей болезнью Альцгеймера, дополнительными патологическими изменениями (например, болезнь с тельцами Леви) или депрессией [18].

Нейропсихологические методы диагностики. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) считается более чувствительным скрининговым инструментом для диагностики СКН по сравнению с краткой шкалой оценки психического статуса (КШОПС) [32] и включает оценку регуляторных функций [33]. Структура нейропсихологического тестирования пациентов с СКН закреплена в консенсусе «The National Institute of Neurological disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonized battery» (2006), батарея включает 60-, 30- и 5-минутный варианты обследования [34]. У пациентов с дисрегуляторными нарушениями в качестве скрининговой методики широко используется батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), высоко информативны методики, требующие учета времени («символы и цифры», тест связи цифр и букв, тест Струпа), а также толкование пословиц, словарные тесты, сортировочные тесты, составление рассказа по сюжетной картинке и исследование арифметических действий [12, 35].

Нейровизуализация. Верификация сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации является обязательным условием диагностики СКН. В то время как четко показано, что цереброваскулярная патология ассоциирована с деменцией, изменения, лежащие в основе УСКН, являются в определенном смысле «неуловимыми». Это связано с гетерогенностью инфарктов, возможностью их развития без инсульта и наличием у лиц без признаков КН, с сопутствующей альцгеймеровской и иной патологией, а также возможностью поражения головного мозга на микроструктурном уровне, не доступном анализу при помощи стандартных методов нейровизуализации [36]. Основ-

МРТ-признаки церебральной БМС. Пациент 57 лет, инженер, длительное время страдает гипертонической болезнью. Когнитивное снижение в течение 2 лет, был вынужден уволиться с работы ввиду появившихся трудностей. Результат MoCA при осмотре — 26 баллов (снижение латеральной вербальной беглости и трудности непосредственного воспроизведения 5 слов). При МРТ в режиме DWI выявлены острые лакунарные инфаркты обоих полушарий (а); в режиме FLAIR — обширные зоны лейкоареоза (Fazekas 3) с вовлечением наружной капсулы, но интактными передними отделами височных долей (б–г); в режиме T2 — расширение периваскулярных пространств (д); в режиме SWAN — микрокровоизлияния в области базальных ганглиев (е). Для исключения CADASIL пациент направлен на генетическое тестирование

ные макроструктурные изменения головного мозга, ассоциированные с развитием СКН, представлены в табл. 2.

Помимо очагового поражения головного мозга, ключевыми нейровизуализационными маркерами УСКН можно считать МРТ-проявления церебральной БМС — наиболее часто встречающегося патологического неврологического процесса, который играет роль в развитии инсульта, деменции и старения [37]. Именно БМС рассматривается в настоящее время в качестве ведущей причины СКН [20]. Основными проявлениями БМС по данным МРТ являются острые лакунарные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, расширение периваскулярных пространств, микроинфаркты и церебральные микрокровоизлияния [38] (см. рисунок).

Показано, что большее число признаков БМС, выявляемых при МРТ, сопряжено с более низким когнитивным статусом у здоровых пожилых лиц [39], при этом снижение когнитивного статуса происходит параллельно с нарастанием проявлений патологии белого вещества [40]. Оптимальным для оценки изменения белого вещества режимом МРТ является FLAIR, который позволяет четко визуализировать перивентрикулярные зоны. Одной из наиболее популярных визуальных шкал для определения распространенности лейкоареоза является валидизиро-

ванная гистопатологическая шкала Fazekas. Для визуализации лакун и периваскулярных пространств больше подходят режимы T1 и T2 с обязательной оценкой коронарной проекции, а для верификации острых инфарктов — режим диффузионно-взвешенного изображения. Для определения количества и локализации церебральных микрокровоизлияний необходимо применение парамагнитных режимов МРТ (T2* или SWI) [41].

Наиболее точный метод оценки микроструктуры серого и белого вещества головного мозга — диффузионно-тензорная МРТ, основным показателем которой является фракционная анизотропия (ФА). ФА отражает интегральность (целостность) параллельно-устроенных трактов. Считается, что этот метод позволяет косвенно оценить микроструктурные изменения белого вещества, выходящие за рамки гиперинтенсивных областей [42]. Показано, что у больных с УСКН имеется снижение ФА различных зон мозга по сравнению с контролем, что соотносится с когнитивным статусом [43].

Течение и прогноз. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что когнитивные функции при УСКН могут вернуться к норме. «Обратимый» компонент УСКН может быть связан с коррекцией депрессии или проявлений сердечной недостаточности. Другой возможностью улучшения когнитивных функций являются восстановление и реабилитация после инсульта [9, 20]. Вместе с тем факторами, наиболее четко ассоциированными с прогрессированием ПИКН, являются пожилой возраст, КН до инсульта, полипрагматизация, низкое диастолическое АД и эпизоды гипотензии при поступлении [44].

По данным Y. Nakano и соавт. [45], при 5-летнем наблюдении конверсия ПИКН в постинсультную деменцию наблюдалась у 7,6% пациентов, что значительно выше частоты рецидивов инсульта (2,2%). Пациенты с конверсией отличались по возрасту, исходному результату КШОПС, индексу массы тела и выраженности гиперинтенсивности белого вещества. Как показали результаты наших исследований, когнитивная траектория в восстановительном периоде ишемического инсульта определяется профилем нейровоспаления в сочетании с микроструктурной целостностью ипсилатерального верхнего продольного пучка, а также выраженностью атеросклероза сонной артерии на стороне очага, уровнем липопротеинов высокой плотности и дилатацией желудочков в остром периоде заболевания [46].

Лечение. Несмотря на имеющиеся патофизиологические и клинические доказательства скомпрометированности холинергической системы при СКН, применение антихолинэстеразных препаратов, как и мемантина, ограничено сосудистой деменцией (АНА/АНА, 2011) [9]. При СКН также показана умеренная эффективность таких препаратов, как ницерголин, пирацетам, цитиколин, пентоксифиллин, гинкго билоба (Egb 761) [47–49].

Ницерголин¹ представляет собой полусинтетическое производное алкалоида спорыньи эрголина. Препарат зарегистрирован более чем в 50 странах и используется свыше 30 лет для лечения когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений у пожилых пациентов. Ницерголин является мощным селективным антагонистом α_1 -адренорецепторов, который улучшает мозговой кровоток, холинергиче-

скую, надренергическую и дофаминергическую нейротрансмиссию, метаболизм кислорода и глюкозы в головном мозге, характеризуется антиоксидантным и нейропротекторным действием, а также антиагрегантной активностью [50].

При смешанных КН ницерголин путем влияния на активность протеинкиназы С препятствует отложению β -амилоида и снижению уровня фактора роста нервов, что замедляет гибель холинергических нейронов [51]. Препарат также повышает внутриклеточный уровень трансформирующего фактора роста β и глиального нейротрофического фактора, защищающих нейроны от токсического действия β -амилоида, в астроцитах [52]. По заключению Кокрановского обзора, ницерголин позитивно влияет на когнитивные функции, поведение и общее клиническое впечатление у пожилых пациентов с умеренными когнитивными и поведенческими нарушениями различного происхождения, в том числе вследствие цереброваскулярной болезни [53]. Как показано в недавнем метаанализе, препарат обладает хорошим профилем безопасности [54].

Профилактика. Концепция профилактики УСКН основывается на модификации образа жизни, контроле сосудистых факторов риска, лечении сопутствующих сосудистых заболеваний и профилактике инсульта [55, 56].

Согласно положению АНА/АНА (2011), основными мероприятиями первичной профилактики у пациентов с риском развития СКН являются: отказ от курения, регулирование потребления алкоголя, контроль массы тела и АД, коррекция нарушений углеводного обмена, гиперхолестеринемии, приверженность средиземноморской диете, включающей употребление рыбы, продуктов, богатых витамином Е, омега-3 жирными кислотами, полиненасыщенными жирами, витамином В₁₂ и фолатами. Важны также физическая активность, профилактика и лечение ИБС, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий и ХСН. У пациентов с инсультом снижение АД является эффективной мерой профилактики постинсультной деменции. Снижение АД в среднем возрасте способствует профилактике деменции в поздние годы, тогда как целесообразность данного мероприятия у пациентов старше 80 лет для профилактики деменции не доказана [9]. Известно, что у больных, перенесших инсульт и имеющих КН, постепенное снижение АД существенно улучшает когнитивные функции. Однако у пациентов со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий АД следует снижать с осторожностью из-за риска ишемических осложнений и ухудшения когнитивных функций [5].

Особого внимания заслуживает физическая активность как мера профилактики УСКН. Известно, что двигательная активность индуцирует синаптогенез, нейрогенез, улучшает так называемое сосудистое здоровье и здоровье мозга, что способствует уменьшению риска развития КН. Положительное влияние физической активности на когнитивные функции у больных как с факторами риска болезни Альцгеймера, так и без них показано в нескольких рандомизированных исследованиях и не подтверждено в других, что оставляет вопрос об эффективности данной стратегии открытым [57]. Кроме того, результаты данных исследований не могут быть полностью экстраполированы на пациентов с УСКН.

¹Сермион® (ООО «Пфайзер»).

Тем не менее положительный эффект многокомпонентного воздействия (диета, физические упражнения, когнитивный тренинг и мониторинг сосудистого риска) в отношении профилактики КН у лиц 60–77 лет с сердечно-сосудистыми факторами риска и небольшим снижением когнитивных функций доказан в исследовании FINGER [58]. Позитивное влияние программ физической активности,

особенно включающих аэробные упражнения, наблюдается у пациентов с альцгеймеровской и неальцгеймеровской деменцией, что подтвердил недавний метаанализ 18 исследований [59]. Таким образом, целесообразность интеграции физической активности в программы профилактики и коррекции УСКН не вызывает сомнения, но требует укрепления доказательной базы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Demensii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. A guide for physicians]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p.]
2. Fisher C. Dementia in cerebrovascular disease. New York: Grune and Stratton; 1968. P. 232–41.
3. Захаров ВВ. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):16–21. [Zakharov VV. Evolution of cognitive deficit: mild and moderate cognitive impairments. *Nevrologiya, neiro-psikhiiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):16–21. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/2074-2711-2012-376
4. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000 Jan 25;54(2):447–51.
5. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Группа Ремедиум; 2014. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Gruppya Remedium; 2014. 187 p.]
6. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb; 43(2):250–60.
7. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar; 56(3):303–8.
8. Дамулин ИВ. Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. Нервные болезни. 2012;4(4):14–20. [Damulin IV. Cognitive impairment of vascular origin: pathogenetic, clinical and therapeutic aspects. *Nervnye bolezni*. 2012;4(4):14–20. (In Russ.)].
9. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association / american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep; 42(9):2672–713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
10. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004 Sep; 256(3):183–94.
11. Захаров ВВ. Всероссийская программа изучения эпидемиологии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27–32. [Zakharov VV. All-Russian program of study of cognitive disorders epidemiology in the elderly («Prometheus»). *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27–32. (In Russ.)].
12. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuro-psychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p.]
13. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5–6):275–83. Epub 2006 Feb 10.
14. Tu QY, Yang X, Ding BR, et al. Epidemiological investigation of vascular cognitive impairment post ischemic stroke. *Chinese Journal of Gerontology*. 2011;31:3576–9.
15. Jacquin A, Binquet C, Rouaud O, et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(4):1029–38. doi: 10.3233/JAD-131580.
16. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности терапии препаратом целлекс. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;5(5):38–42. [Kulesh AA, Shestakov VV. Post-stroke cognitive impairment and the possibility of therapy with drug cellex. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; (5):38–42. (In Russ.)].
17. Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Apr;19 (2 Dementia):425–37. doi: 10.1212/01.CON.0000429174.29601.de.
18. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206–18. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034.
19. Кулеш АА. Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов. Дисс. докт. мед. наук. Пермь; 2017. [Kulesh AA. Clinical and pathogenetic characteristics and prediction of outcome of cognitive impairment in ischemic stroke in the context of interaction of the processes of neuroinflammation, neurodegeneration, neuroprotection, macro- and microstructural cerebral factors. Diss. doct. med. sci. Perm'; 2017.]
20. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):573–591. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426.
21. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ, Некрасова ИВ, Куклина ЕМ. Нейровоспалительные, нейродегенеративные и структурные церебральные маркеры основных клинических вариантов постинсультных когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016;71(4):304–12. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV, Nekrasova IV, Kuklina EM. Neuroinflammatory, neurodegenerative and structural cerebral markers of the main clinical variants of post-stroke cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71(4):304–12. (In Russ.)].
22. Rodriguez Garcia PL, Rodriguez Garcia D. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories. *Neurologia*. 2015 May;30(4):223–39. doi: 10.1016/j.nrl.2011.12.014. Epub 2012 Jun 26.
23. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА, Яхно НН. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;22:16–21. [Vakhnina NV, Nikitina LYu, Parfenov VA, Yakhno NN. Post-stroke cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;22:16–21. (In Russ.)].
24. Looi LC, Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):670–8.
25. Sachdev PS, Chen X, Brodaty H, et al. The determinants and longitudinal course of post-stroke mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009 Nov;15(6):915–23. doi: 10.1017/S1355617709990579.
26. Godfrey O. The behavioral and cognitive neurology of stroke. 2nd ed. Cambridge University Press; 2013. 442 p.
27. Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychol Res*. 2000;63(3–4):289–98.
28. Парфенов ВА. Постинсультная депрессия: распространенность, патогенез, диагностика и лечение. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4:84–8. [Parfenov VA. Poststroke depression: prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(4):84–8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-42
29. Парфенов ВА. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Медицинский совет. 2015;5(5):28–33. [Parfenov VA. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease.

- Meditsinskii sovet.* 2015;(5):28–33. (In Russ.).
30. Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;5(2):38–42. [Neverovskii DV, Sluchevskaya SF, Parfenov VA. Differential diagnosis of dyscirculatory encephalopathy in outpatient practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2013;5(2):38–42. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2013-2411
31. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37–42. [Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;(1):37–42. (In Russ.).] doi: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
32. Toglia JK, Fitzgerald A, O'Dell MW, et al. The Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment in persons with mild subacute stroke: relationship to functional outcome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011 May;92(5):792–8. doi: 10.1016/j.apmr.2010.12.034.
33. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695–9.
34. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006 Sep;37(9):2220–41. Epub 2006 Aug 17.
35. Лурия АР. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. Москва: Издательство МГУ; 1969. 504 с. [Luriya AR. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Higher cortical functions in man and their disturbances in local brain lesions]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1969. 504 p.]
36. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of «vascular dementia»: a critical update. *J Neurol Sci.* 2008 Jul 15;270(1–2):1–12. doi: 10.1016/j.jns.2008.03.006. Epub 2008 May 2.
37. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):689–701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
38. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013 May;12(5):483–97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
39. Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging.* 2015 Oct;36(10):2806–11. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.06.024. Epub 2015 Jun 26.
40. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 Jul 26;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
41. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 Aug;12(8):822–38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
42. de Lange AG, Brathen AC, Grydeland H, et al. White matter integrity as a marker for cognitive plasticity in aging. *Neurobiol Aging.* 2016 Nov;47:74–82. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.007. Epub 2016 Jul 15.
43. Zhou Y, Qun Xu, Qin KD, et al. A primary study of diffusion tensor imaging – based histogram analysis in vascular cognitive impairment with no dementia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Feb;113(2):92–7. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.09.007. Epub 2010 Oct 13.
44. Barba R, Martinez-Espinoso S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke.* 2000 Jul;31(7):1494–501.
45. Nakano Y, Deguchi K, Yamashita T, et al. High Incidence of Dementia Conversion than Stroke Recurrence in Poststroke Patients of Late Elder Society. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jul;24(7):1621–8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.037. Epub 2015 Apr 22.
46. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Куклина ЕМ, Шестаков ВВ. Когнитивная траектория пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта: роль нейровоспаления и структурных церебральных факторов. Казанский медицинский журнал. 2017;(4):513–8. [Kulesh AA, Drobakha BE, Kuklina EM, Shestakov BB. The cognitive trajectory of patients in rehabilitation period of ischemic stroke: the role of neuroinflammation and cerebral structural factors. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 2017;(4):513–8. (In Russ.).]
47. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin L. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 2002 Nov;1(7):426–36.
48. Парфенов ВА, Соловьева ЭЮ, Антоненко ЛМ и др. Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных нарушений у больных молодого и среднего возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):17–23. [Parfenov VA, Solov'eva EYu, Antonenko LM, et al. Treatment for mixed cognitive impairments and emotional disorders in young and middle-aged patients. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):17–23. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-17-23
49. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):4–9. [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease, use of pentoxifylline. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(3):4–9. (In Russ.).] doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9
50. Saletu B, Garg A, Shoen A. Safety of Nicergoline as an Agent for Management of Cognitive Function Disorders. *Biomed Res Int.* 2014;2014:610103. doi: 10.1155/2014/610103. Epub 2014 Aug 28.
51. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig.* 2008;28(9):533–52.
52. Caraci F, Chisari M, Frasca G, et al. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity. *Brain Res.* 2005 Jun 14;1047(1):30–7.
53. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD003159.
54. Fioravanti M, Nakashima M, Xu J, et al. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open.* 2014 Jul 30;4(7):e005090. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005090.
55. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16–22. [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment with arterial hypertension. *Nervnye bolezni.* 2015;(1):16–22. (In Russ.).]
56. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика ишемического инсульта и когнитивных нарушений. Медицинский совет. 2016;(11):18–24. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of ischemic stroke and cognitive impairment. *Meditsinskii sovet.* 2016;(11):18–24. (In Russ.).]
57. Andrieu S, Coley N, Lovestone S, et al. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol.* 2015 Sep;14(9):926–44. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00153-2. Epub 2015 Jul 23.
58. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2255–63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
59. Groot C, Hooghiemstra AM, Rajmakers PG, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A metaanalysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev.* 2016 Jan;25:13–23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005. Epub 2015 Nov 28.

Поступила 20.08.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Пфайзер». 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.