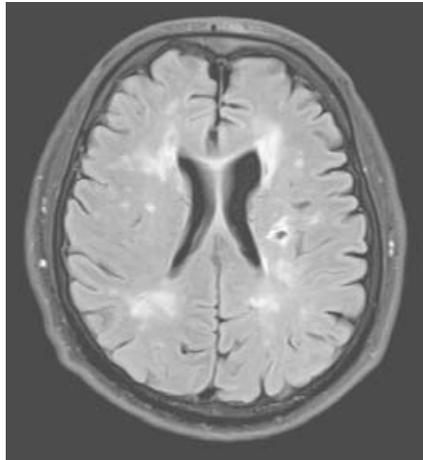


В.А. Парфенов



**Дисциркуляторная
энцефалопатия
и сосудистые
когнитивные
расстройства**

УДК 616.831-005

ББК 56.12

П18

Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. – 128 с.: 12 илл.

В книге изложены данные литературы и результаты исследований автора и его учеников, посвященные диагностике и дифференциальной диагностике, лечению и профилактике хронической цереброваскулярной патологии. В настоящее время диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) или хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) остается одним из самых распространенных в отечественной практике. В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используется диагноз ДЭП или ХИГМ, но выделяют сосудистые когнитивные расстройства, которые расцениваются как основное проявление хронической цереброваскулярной патологии. Приводятся собственные данные автора, демонстрирующие, как под маской ДЭП/ХИГМ протекают другие неврологические (болезнь Альцгеймера, первичные головные боли, периферическая вестибулопатия) или психические заболевания. Ошибочный диагноз имеют более половины пациентов, наблюдающихся с диагнозом ДЭП/ХИГМ. Демонстрируются случаи, когда выявление первичной головной боли, истинной причины вестибулярного головокружения и адекватное их лечение позволяют помочь пациентам, которые длительно и безуспешно лечатся от ДЭП или ХИГМ. Обсуждаются вопросы профилактики развития и прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств, важная роль коррекции факторов риска инсульта, лечения артериальной гипертензии и других заболеваний. Эффективное лечение сосудистых когнитивных расстройств имеет большее значение, поскольку способно замедлить прогрессирование заболевания, привести к снижению частоты развития инсульта и деменции.

Издание предназначено для неврологов, психиатров, кардиологов, терапевтов и врачей общей практики.

Автор: *Парфенов Владимир Анатольевич*, доктор медицинских наук, профессор, директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

ISBN 978-5-904356-32-3



© ООО «ИМА-ПРЕСС», 2017

С о д е р ж а н и е

Вступление	8
1. Факторы риска и патогенез	11
2. Клинические проявления	21
2.1. Дисциркуляторная энцефалопатия	21
2.2. Сосудистые когнитивные расстройства	23
2.3. Когнитивные расстройства и другие нарушения как проявления хронического цереброваскулярного заболевания	26
3. Диагностика	29
3.1. Дисциркуляторная энцефалопатия	29
3.2. Сосудистые когнитивные расстройства	30
4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии	37
4.1. Что скрывается за диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии в неврологической практике	37
4.2. Первичные головные боли	38
4.3. Головокружения	44
4.4. Первичные тревожные и депрессивные расстройства	54
4.5. Болезнь Альцгеймера	58
5. Лечение и профилактика	62
5.1. Нелекарственные методы лечения и профилактики	63
5.2. Нормализация артериального давления	67
5.3. Антитромботическая терапия	73
5.4. Лечение гиперхолестеринемии, применение статинов	79
5.5. Хирургические методы	80
5.6. Клинический опыт ведения больных после инсульта	84
5.7. Улучшающие когнитивные функции лекарственные средства	87
Заключение	104
Литература	108

Список сокращений

NMDA – *N-метил-D-аспартат*

АГ – *артериальная гипертензия*

АД – *артериальное давление*

АПФ – *ангиотензинпревращающий фермент*

БА – *болезнь Альцгеймера*

ГБН – *головная боль напряжения*

ДАД – *диастолическое артериальное давление*

ДЭП – *дисциркуляторная энцефалопатия*

ИБС – *ишемическая болезнь сердца*

ИМ – *инфаркт миокарда*

ИМТ – *индекс массы тела*

КР – *когнитивные расстройства*

КТ – *компьютерная томография*

ЛПНП – *липопротеиды низкой плотности*

МКБ-10 – *Международная классификация болезней 10-го пересмотра*

МНО – *международное нормализованное отношение*

МРТ – *магнитно-резонансная томография*

ПЭТ – *позитронно-эмиссионная томография*

САД – *систолическое артериальное давление*

СД – *сахарный диабет*

ТИА – *транзиторная ишемическая атака*

ФР – *фактор риска*

ХИГМ – *хроническая ишемия головного мозга*

ХС – *холестерин*

цАМФ – *циклический аденозинмонофосфат*

ЦВЗ – *цереброваскулярное заболевание*

ЦСЖ – *цереброспинальная жидкость*

ЧСС – *частота сердечных сокращений*

В с т у п л е н и е

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП) был предложен сотрудниками Научно-исследовательского института неврологии Академии медицинских наук СССР (в настоящее время – Научный центр неврологии) Г.А. Максудовым и В.М. Коганом в 1958 г. и позднее, в 1985 г., включен в отечественную классификацию поражений головного и спинного мозга [Шмидт Е.В. и др., 1985]. ДЭП определялась как «медленно прогрессирующая недостаточность кровообращения, приводящая к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и обуславливающая нарастающее расстройство функций головного мозга» [Шмидт Е.В. и др., 1976; Шмидт Е.В., 1985].

В работах Н.В. Верещагина, З.А. Суслиной и их сотрудников было показано, что в основе атеросклеротической и гипертонической энцефалопатии лежит прогрессирующая церебральная соответственно микро- или макроангиопатия [Верещагин Н.В. и др., 1997; Кадыков А.С. и др., 2006; Суслина З.А. и др., 2016]. Главные патоморфологические черты хронической микроангиопатии – диффузное поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз) и формирование лакун (*état lacunaire*) в области базальных ядер, белого вещества головного мозга; признаки микроангиопатии можно также обнаружить и в коре головного мозга; необратимое поражение паренхимы головного мозга приводит к таким процессам, как валлеровская, трансинаптическая и другие типы дегенерации, следствием которых являются когнитивные расстройства (КР). Субкортикальное аксональное поражение и уменьшение количества функционирующих аксонов, вероятно, являются основными элементами в патогенезе КР при хронических цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) и их прогрессировании; патологический субстрат лейкоареоза окончательно не установлен, но может быть следствием апоптоза олигодендроцитов.

В работах Е.И. Гусева и его сотрудников получило развитие представление о хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) как основе хронических ЦВЗ [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Гусев Е.И. и др., 2010, 2013, 2015]. ХИГМ, в отличие от ДЭП, выделяется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в разделе «Другие цереброваскулярные болезни». Используемые в нашей стране термины: «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая недостаточность мозгового кровообращения», «хроническая ишемия головного мозга», «хроническая ишемическая болезнь мозга» – представляют собой синонимы клинического синдрома, вызванного хронической цереброваскулярной патологией. КР рассматриваются как наиболее важные проявления ХИГМ; отмечается высокая частота депрессивных расстройств при ХИГМ.

В работах Н.Н. Яхно и его сотрудников среди проявлений ДЭП ведущее значение отводится КР, отмечается частое сочетание сосудистого и нейродегенеративного заболеваний [Яхно Н.Н. и др., 1995, 2001a, 2001b, 2005, 2011; Яхно Н.Н., 2006; Дамулин И.В. и др., 2005]. По мере прогрессирования сосудистого заболевания наблюдается ухудшение когнитивных функций, что приводит к появлению легких (субъективных), затем умеренных и выраженных КР, вызывающих нарушение бытовой, общественной и профессиональной адаптации. Во время магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявляются лакуны и разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз), выраженность которых коррелирует с КР. ДЭП рассматривается как синдром различной этиологии, ко-

торый проявляется прогрессирующими неврологическими, нейропсихологическими и психическими расстройствами и развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» представляется более предпочтительным, чем термин «хроническая ишемия головного мозга», который предполагает наличие одного механизма поражения головного мозга. Отмечается сходство этиологии, патогенеза и проявлений ДЭП и сосудистых КР [Яхно Н.Н. и др., 2011].

«Хроническая ишемия головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия» шифруется согласно МКБ-10 как «другие цереброваскулярные заболевания» и представляет собой один из наиболее распространенных в отечественной неврологической практике диагнозов. По данным аутопсии диагноз «другие цереброваскулярные заболевания» в нашей стране часто устанавливается как причина смерти; в других же странах, например в США, формулировка «другие цереброваскулярные заболевания» используется в качестве обозначения причины смерти значительно реже, чем в России [Самородская И.В. и др., 2017].

В современной зарубежной неврологической практике не используется диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия головного мозга», но выделяются сосудистые КР, которые расцениваются как основное проявление хронического ЦВЗ [Cerebrovascular disease, 2004; Gorelick P.V. et al., 2011]. По выраженности выделяют умеренные сосудистые КР и сосудистую деменцию, иногда дополнительно — легкие (субъективные) сосудистые КР. Американская ассоциация кардиологов/специалистов по инсульту предложила для практического применения критерии сосудистых КР, согласно которым те рассматриваются как КР, связанные с сосудистой патологией головного мозга, что «подтверждается наличием когнитивных расстройств при нейропсихологическом тестировании и перенесенным инсультом или признаками сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации, что позволяет предположить причинно-следственную связь между когнитивными расстройствами и цереброваскулярным заболеванием» [Gorelick P.V. et al., 2011].

Недавно был предложен термин «сосудистый компонент в развитии когнитивных расстройств и деменции, включая болезнь Альцгеймера» (Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease), который расценивается как перспективное направление в практическом разрешении проблемы смешанных КР [Snyder H.M. et al., 2015]. Смешанные (сосудистые и болезнь Альцгеймера — БА) формы составляют более половины всех КР, их число растет с приближением возраста, для которого характерно усиление как сосудистых, так и нейродегенеративных изменений. Сосудистые факторы в развитии КР потенциально обратимы, поэтому представляют большой практический интерес в плане лечения и профилактики КР [Snyder H.M. et al., 2015].

КР — одна из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста: в настоящее время 25–35 млн людей страдают деменцией, и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции [World Health Organization. Dementia, 2012]. Число больных деменцией может увеличиться в два раза к 2030 г. и в три раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КР расценивается как приоритетная проблема здравоохранения [World Health Organization. Dementia, 2012].

Согласно тщательным патологоанатомическим исследованиям, при деменции чисто сосудистый генез обнаруживается в 8–10% случаев, БА — в 60–70% случаев [Jellinger K.A., 2007]. Однако у многих пациентов с БА отмечаются признаки ЦВЗ, поэтому смешанные

формы выраженных КР составляют свыше 60% случаев [Schneider J.A. et al., 2007]. Более того, эпидемиологические и клинические исследования последних 20 лет показывают, что сосудистые КР и БА могут взаимно усиливать проявления друг друга и имеют одни и те же факторы риска (ФР) развития и прогрессирования: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, заболевания сердца [Benedictus M.R. et al., 2015].

Сосудистые КР по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют ДЭП/ХИГМ. По выраженности КР ДЭП I стадии соответствует легким сосудистым КР, II стадии – умеренным сосудистым КР, III стадии – выраженным сосудистым КР, или сосудистой деменции.

В настоящее время в наиболее известном электронном источнике медицинской информации PubMed имеется почти 5 тыс. статей, посвященных сосудистым КР (vascular cognitive impairment), в которых рассматриваются вопросы распространенности, классификации, этиологии, патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики этого заболевания. В PubMed 155 статей (данные на июнь 2017 г.) посвящены ДЭП (dyscirculatory encephalopathy), в них рассматриваются аналогичные вопросы; все эти статьи написаны авторами из нашей страны или из республик бывшего СССР. Большое число статей в PubMed посвящено ХИГМ, которая, однако, в отличие от сосудистых КР или ДЭП, рассматривается не как нозологическая форма (или гетерогенный клинический синдром), а как патофизиологическое состояние, встречающееся при различных заболеваниях, и в частности при сосудистых КР.

В нашей стране, с одной стороны, многие пациенты с диагнозом ДЭП/ХИГМ имеют другие неврологические или психические заболевания (первичные головные боли, вестибулопатии, тревожные и депрессивные расстройства), которые не диагностируются [Парфенов В.А. и др., 2011]. С другой стороны, часто не выявляются не только начальные, но и выраженные проявления ДЭП/ХИГМ: например, многие пациенты пожилого возраста, страдающие АГ, не обращаются к врачам в связи с имеющимися расстройствами памяти и других когнитивных функций, считая их «нормальными возрастными изменениями», при этом нейропсихологическое исследование и данные нейровизуализации (компьютерная томография – КТ – или МРТ головного мозга) выявляют у этих пациентов типичные проявления сосудистых КР [Парфенов В.А., Хасанова Д.Р., 2012].

В целом, ранняя диагностика и эффективное лечение сосудистых КР, ДЭП/ХИГМ приобретает все большее значение, поскольку своевременное проведение адекватных лечебных мероприятий способно замедлить прогрессирование заболевания и его отдельных проявлений и привести к существенному снижению частоты церебральных осложнений в виде инсульта и деменции. Если какой-либо метод профилактики замедлит развитие деменции на один год, ее частота снизится на 7–10%, если замедлит на 5 лет – на 40–50% [Reiman E.M. et al., 2010].

Автор выражает благодарность О.В. Абдулиной (Косивцовой), Н.В. Бестужевой (Лебедевой), Н.В. Вахниной, С.В. Вербицкой (Гурак), В.А. Головачевой, М.В. Замерграду, Д.В. Неве-ровскому, А.А. Рыжак, Ю.А. Старчиной, В.А. Толмачевой, результаты исследований которых использованы в этой книге.

1. Факторы риска и патогенез

В настоящее время детально разработана концепция ФР сосудистых КР, которые расцениваются и как ФР ДЭП [Яхно Н.Н. и др., 2011].

Общепризнанны 93 фактора развития и прогрессирования КР; ведущую роль среди них играют увеличение возраста и наследственная предрасположенность; с практической точки зрения важно, что часть из них — изменяемые (модифицируемые) ФР; ранее выделялось семь модифицируемых ФР, недавно к ним добавлены еще три [Miche J.-P., 2016].

Таблица 1. *Основные изменяемые факторы риска когнитивных расстройств [Miche J.-P., 2016]*

«Старые» ФР	«Новые» ФР
АГ в среднем возрасте (35 лет – 64 года)	Фибрилляция предсердий
СД	Повышение содержания ХС в крови (>6,5 ммоль/л)
Курение	Хроническая почечная недостаточность
Низкий уровень образования	
Низкая физическая активность (<30 мин ежедневно в течение 5 дней)	
Ожирение в среднем возрасте (ИМТ >30 кг/м ²)	
Депрессия в среднем возрасте	

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ХС — холестерин.

Предложена баллированная шкала риска развития деменции, в которой в качестве основных ФР выделены увеличение возраста, низкий уровень образования, женский пол, высокий ИМТ, систолическая АГ, высокий уровень ХС [Kivipelto M. et al., 2006]. Согласно этой шкале риск развития деменции в пожилом возрасте составляет 1% при минимальных баллах и 16,4% при максимальных баллах. Применение этой шкалы к популяции из 9840 человек в возрасте от 40 до 55 лет показывает, что при 40-летнем наблюдении деменция значительно реже развивается при низких (9%), чем при высоких (29%) прогностических баллах [Exalto L.G. et al., 2014]. Включение других дополнительных ФР развития КР (черепно-мозговая травма, ожирение по центральному типу, депрессия, снижение жизненной емкости легких, СД) существенно не улучшает прогностическую ценность шкалы [Exalto L.G. et al., 2014].

Между многими ФР существует взаимное влияние, приводящее к более значительному увеличению вероятности развития сосудистых КР. Анализ результатов исследований, проведенных до 2013 г., показывает, что воздействие на ФР деменции различными способами (рекомендации, обучение, увеличение физической и умственной активности, изменение в питании, лекарственные средства) позволяет снизить развитие и прогрессирование КР [Andrieu S. et al., 2015].

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при КТ или МРТ головного мозга, представляет собой основной ФР развития КР. Более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, обнаруживаются КР, и у 6–32% пациентов они достигают степени деменции [Cerebrovascular disease, 2004; Gorelick P.V. et al., 2011].

1. Факторы риска и патогенез

Частота КР у больных, перенесших инсульт, существенно различается по данным разных исследований, что может быть связано как с разницей в возрасте и в сочетанных заболеваниях включенных в исследование пациентов, так и с применением различных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [Sun J.-H. et al., 2014]. В проведенном в 12 странах исследовании 30% больных имели менее 27 баллов по краткой шкале оценки психического статуса, что расценено как наличие КР [Rist P.M. et al., 2013]. Проведенные в Швеции и Великобритании исследования показали, что по данным краткой шкалы оценки психического статуса КР обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического опросника они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 мес с момента инсульта [Gutierrez Perez C. et al., 2011; Douiri A. et al., 2013]. Во Франции у пациентов, перенесших первый в жизни инсульт и без признаков деменции до его развития, КР были выявлены у 47% пациентов через 3 мес с момента инсульта [Jacquin A. et al., 2014].

Важно отметить, что КР у больного, перенесшего инсульт, могут быть вызваны не только очаговым сосудистым поражением головного мозга, но и наличием сопутствующих сосудистых и дегенеративных либо других поражений, которые могут усилиться (декомпенсироваться) после развития инсульта. Частота КР повышается с увеличением возраста, при наличии ранее перенесенных инсультов, АГ, фибрилляции предсердий, СД и снижается при высоком образовательном уровне [Sun J.-H. et al., 2014]. Ведущее значение в генезе КР имеет не объем инфаркта или кровоизлияния, а поражение стратегических для когнитивных функций областей головного мозга [Zekry D. et al., 2003].

Выделено несколько механизмов, по которым инсульт вызывает выраженные КР [Cerebrovascular disease, 2004]:

1) одиночный инфаркт «стратегических зон», непосредственно участвующих в регуляции и поддержании когнитивных процессов (префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина);

2) множественное очаговое поражение серого и белого вещества головного мозга при повторных инсультах, как клинически явных, так и «немых», выявляемых при рентгеновской КТ или МРТ;

3) сопутствующее инфаркту головного мозга поражение белого вещества (лейкоэнцефалопатия) различного генеза (сосудистого, токсического, дисметаболического);

4) декомпенсация (актуализация) существовавшей до развития инсульта нейродегенеративной патологии, преимущественно БА.

Как показывают клинико-патологоанатомические сопоставления, у больных с выраженными постинсультными нарушениями (деменцией) отмечается достоверное уменьшение размеров гиппокампа в сравнении с возрастной нормой [Gemmell E. et al., 2014]. Не ясно, связано ли это с перенесенным инсультом, хроническим ЦВЗ или сочетанной БА.

Деменция диагностируется у 10–30% пациентов через 3 мес после перенесенного инсульта, при этом 10% пациентов уже имели деменцию до инсульта, а у пациентов, перенесших повторный инсульт, деменция отмечается почти в 30% случаев [Pendlebury S.T., Rothwell P.M., 2009]. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших инсульт, показывает высокую частоту развития деменции – с 6 до 32% в период от 3 мес до 20 лет [Ivan C.S. et al., 2004].

Даже лакунарный инфаркт (рис. 1), протекающий с классическим «чисто двигательным» или «чисто чувствительным синдромом», ассоциируется с возрастанием риска развития КР [Sachdev P. et al., 2014]. Почти половина пациентов, перенесших лакунарный субкортикальный инфаркт, имели КР в период от 2 нед до 6 мес с момента заболевания

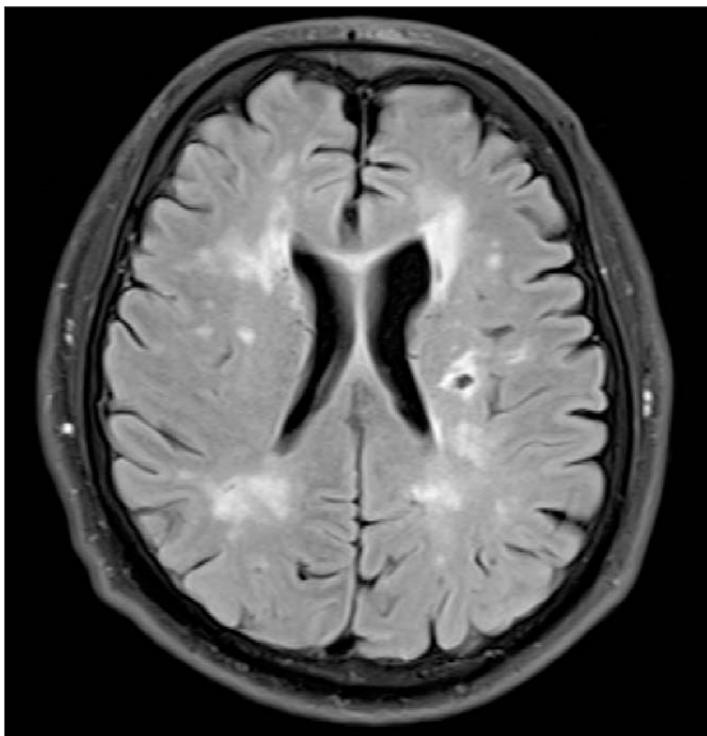


Рис. 1. Лакунарный инфаркт и лейкоарез (МРТ 3 Тесла)

[Jacova S. et al., 2012]. Развитие лакунарного инфаркта в области зрительного бугра ассоциируется со снижением когнитивных функций, оцениваемых по краткой шкале оценки психического статуса, а лакунарного инфаркта в области скорлупы/бледного шара – со снижением памяти [Benisty S. et al., 2009].

Артериальная гипертензия – основной ФР развития ЦВЗ, ишемического и геморрагического инсульта; она способствует снижению когнитивных функций и формированию деменции; повышенное диастолическое артериальное давление (ДАД) представляет собой ФР развития КР независимо от возраста и пола, при этом высшее об-

разование и проводимое антигипертензивное лечение снижают риск их развития [Gorelick P. V., 2014].

Длительно существующая АГ негативно влияет на когнитивные функции. В период 12–14 лет наблюдались 1702 пациента, при этом было установлено, что повышение как систолического АД (САД), так и ДАД ассоциируется с развитием КР [Elias M.F. et al., 1993]. Длительное наблюдение 3735 мужчин показало, что повышение САД в среднем возрасте достоверно повышает риск развития в будущем КР [Launer L.J. et al., 1995]. Повышение САД на 10 мм рт. ст. достоверно увеличивало риск развития КР вне зависимости от возникновения инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС).

Наблюдение в течение 20 лет 999 пациентов, страдающих АГ, показало, что уровень ДАД в 50 лет играет важную роль в отношении развития КР в 70 лет; высокий уровень среднесуточного АД, отсутствие ночного снижения АД при его суточном мониторинге ассоциировались с более низкими показателями когнитивных функций [Kilander L. et al., 1998]. Негативное влияние АГ на когнитивные функции было наиболее значительным у пациентов, не получавших антигипертензивной терапии.

Наблюдение в течение 4 лет 1373 пациентов в возрасте от 59 лет до 71 года с уровнем АД выше 160/95 мм рт. ст. показало наличие статистически значимой связи между повышением АД и КР, риск развития которых был значительно выше (в 4,6 раза) у пациентов, не получавших антигипертензивной терапии [Tzourio C. et al., 1999].

В Фрамингемском исследовании в течение 12–15 лет наблюдали 1695 пожилых пациентов с АГ в возрасте от 55 до 88 лет и установили отрицательную обратную связь между уровнем САД и ДАД, длительностью АГ и показателями слуховой и зрительной памяти по данным нейропсихологических тестов [Elias P.K. et al., 2004].

1. Факторы риска и патогенез

Наблюдение в течение около 30 лет почти 5000 пациентов с АГ показало, что повышение САД в среднем возрасте — независимый фактор развития КР в пожилом возрасте; развитие деменции ассоциируется с повышением САД [Freitag M. et al., 2006].

Влияние АГ не столь значимо у пациентов старческого возраста и долгожителей, в этой группе низкие значения АД могут ассоциироваться с более высоким риском развития КР [Molander L. et al., 2010]. U-образная зависимость между уровнем САД и ДАД и риском возникновения КР отмечена при наблюдении в течение 9 лет 2068 людей в возрасте 65 лет и старше: как низкие уровни АД, так и повышение САД выше 160 мм рт. ст. ассоциировались с увеличением риска КР [Glynn R.J. et al., 1999]. Наблюдение в течение 10 лет 1587 людей в возрасте 75 лет и старше показало, что из них умерло 1046 человек, при этом смертность была ниже у людей с АГ (САД 160–179 мм рт. ст.), чем у людей с нормальным АД (САД <120 мм рт. ст. и 120–139 мм рт. ст.) [Ogliari G. et al., 2015]. В этой группе у пациентов с КР наличие систолической АГ ассоциировалось с более низкой вероятностью летального исхода в течение длительного периода наблюдения [Ogliari G. et al., 2015]. У пациентов старческого возраста, имеющих деменцию или умеренные КР, низкие уровни дневного САД (≤ 128 мм рт. ст.) повышают вероятность прогрессирования КР [Mossello E. et al., 2015].

В целом, наличие АГ в среднем возрасте повышает вероятность развития КР, однако появление АГ в пожилом возрасте (65 лет и старше) оказывает менее существенное влияние на КР, что демонстрируют результаты длительного (20-летнего) наблюдения [Gottesman R.F. et al., 2014].

КР у пациентов с АГ могут быть вызваны развитием инсультов, включая клинически «немые» инфаркты и микрокровоизлияния, поражением белого вещества головного мозга (лейкоареоз), а также ускорением дегенеративных (атрофических) процессов в коре головного мозга [Верещагин Н.В. и др., 1997; Gorelick P.V. et al., 2011]. Снижение эластических свойств церебральных артерий, развитие артериальной жесткости (ригидности), которая потенцируется АГ, расценивается как важный фактор возникновения КР [Tadic M. et al., 2016].

Развитие выраженных КР (деменции) у пациентов с АГ возможно вследствие *различных патологических состояний* [Gorelick P.V., 2014].

1. Повторные инфаркты головного мозга (мультиинфарктная деменция), возникающие обычно вследствие закупорки крупной церебральной артерии и локализующиеся в коре головного мозга и/или в субкортикальной области.

2. Одиночные ограниченные инфаркты в стратегически важных для когнитивных функций областях головного мозга, например в левом полушарии в области лобной доли, угловой извилины, зрительного бугра и/или полосатого тела.

3. Множественные лакунарные инфаркты вследствие поражения небольших церебральных артерий.

4. Диффузное поражение (лейкоареоз) одной трети или более белого вещества головного мозга.

5. Гипоперфузия головного мозга, вызванная общей ишемией мозга вторично в результате остановки сердца, или ограниченная ишемия, происходящая на границе зон между двумя крупными артериальными бассейнами и вызванная гемодинамическими нарушениями (резким снижением АД).

6. Последствие кровоизлияния в головной мозг и/или его оболочки, часто на фоне амилоидной ангиопатии.

7. Комбинация перечисленных выше и других, пока недостаточно хорошо изученных, факторов.

1. Факторы риска и патогенез

В клинической практике наиболее часто встречаются мультиинфарктная деменция и деменция, обусловленная множественными лакунарными инфарктами и/или выраженным лейкоареозом; гипоперфузионная сосудистая деменция в определенной степени представляет мультиинфарктную деменцию.

АГ в настоящее время рассматривается как фактор, ускоряющий реализацию генетической предрасположенности к БА; около 8% случаев БА ассоциируются с АГ, возникшей в среднем возрасте [Gorelick P.B., 2014]. Длительное (до 21 года) наблюдение показывает, что АГ (повышение АД >160 мм рт. ст.) и высокий уровень ХС (>6,5 ммоль/л) повышают риск развития БА в старческом возрасте, особенно при их сочетании [Kivipelto M. et al., 2001]. В еще более длительном (до 40 лет) наблюдении 2268 людей, из которых у 349 развилась деменция, отмечено, что все типы деменции ассоциируются с повышением САД [Ronnemaa E. et al., 2011]. Однако влияние АГ на развитие БА не столь значительно, поэтому в некоторых проспективных наблюдениях не отмечено повышения частоты случаев развития БА у пациентов с повышением САД или ДАД [Yang Y.H. et al., 2011].

Периодическая или хроническая ишемия головного мозга, возникающая при АГ, вызывает гипоксию, к которой особенно чувствительны нейроны гиппокампа височной доли головного мозга [Cerebrovascular disease, 2004]. Имеются данные, что АГ усиливает накопление в головном мозге патологического бета-амилоида, что характерно для БА [Carnevale D. et al., 2012].

Сахарный диабет способствует развитию изменений в крупных церебральных артериях (макроангиопатия) и мелких интрацеребральных артериях (микроангиопатия), часто с развитием лакунарных инфарктов. СД 2-го типа (в меньшей степени – 1-го типа) представляет собой независимый ФР развития КР и деменции, его наличие в большей степени повышает вероятность сосудистых КР, чем БА [Bornstein N.M. et al., 2014]. В качестве причин развития КР ведущая роль отводится сосудистым факторам (усиление макро- и микроангиопатии), но могут иметь значение и резистентность к инсулину, гипергликемия, оксидативный стресс, накопление гликированных продуктов, гипогликемические эпизоды, изменение метаболизма бета-амилоида [Bornstein N.M. et al., 2014]. В развитии КР при СД выделяются и психологические факторы, среди которых наибольшее влияние оказывает депрессивное расстройство [Sullivan M.D. et al., 2013].

При СД 1-го и 2-го типов развивается атрофия головного мозга, но она не носит специфического характера и во многом может быть следствием сосудистых изменений. В основе атрофии при СД важная роль отводится гибели глиальных клеток и аксонов, разрежению белого вещества головного мозга, изменениям (с преобладанием коллагеноза) церебральных артерий и вен [Biessels G.J., Reijme Y.D., 2014].

У пациентов молодого и среднего возраста (20–60 лет), длительно страдающих СД 1-го типа, наблюдается достоверное снижение объема головного мозга (атрофия) в сравнении с возрастной нормой [Franc D.T. et al., 2011]. В случаях раннего развития СД (до формирования обычных размеров головного мозга) степень атрофии более значительна, чем у пациентов с СД 1-го типа и поздним его развитием.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) наличие СД 2-го типа повышает, по данным метаанализа, риск развития сосудистой деменции в 2,5 раза, БА – в 1,5 раза в сравнении с пожилыми людьми без диабета [Cheng G. et al., 2012]. Данные МРТ показывают, что у пациентов с СД 2-го типа наблюдаемая в норме и связанная с возрастом атрофия головного мозга нарастает в 3 раза быстрее, чем у пациентов без диабета [Espeland M.A. et al., 2013]. Атрофический процесс при СД носит диффузный характер, не преобладает в гиппокампе и сопровождается нарушением исполнительных функций, при этом отмечается взаимосвязь между уменьшением объема серого вещества головного мозга и сниже-

1. Факторы риска и патогенез

нием исполнительных функций [Morgan C. et al., 2013]. Число лакунарных инфарктов по данным МРТ у пациентов с СД 2-го типа возрастает в 1,3–2,1 раза (по сравнению с возрастной нормой), по данным систематического обзора [van Harten B. et al., 2006]. Однако выраженность лейкоареоза, число микрокровоизлияний возрастают у пациентов с СД 2-го типа (в сравнении с показателями возрастной нормы) менее значительно [Biessels G.J., Reijme Y.D., 2014].

Заболевание мелких артерий (микроангиопатия) включает в себя патологический процесс, объединяющий поражение мелких артерий, венул и капилляров вследствие сосудистых ФР и связанных с возрастом изменений. Основные составляющие болезни мелких артерий — лакуны и микрокровоизлияния, оцениваемые количественно, и лейкоареоз, который можно оценить по интенсивности в баллах или в объеме поражения [Wardlaw J.M. et al., 2015]. Поражение мелких артерий (болезнь мелких артерий вследствие СД, АГ, связанных с возрастом изменений) расценивается как наиболее частая причина сосудистых КР в пожилом возрасте [Wardlaw J.M. et al., 2013b].

Атеросклероз — независимый и важнейший ФР развития ЦВЗ: ишемического инсульта и сосудистых КР. Атеросклероз представляет собой заболевание артерий и характеризуется дисфункцией эндотелия, воспалением сосудистой стенки, отложением липидов, ХС, кальция и клеточных элементов в интима стенок сосудов, что приводит к формированию атеросклеротических бляшек, ремоделированию сосудов, острому или хроническому препятствию кровотока и, соответственно, к уменьшению поставки кислорода к органам и тканям. Атеросклеротические изменения во внечерепных и внутричерепных артериях головного мозга возникают вследствие совокупного влияния самых разных ФР и приводят к сужениям просвета артерий — стенозам, которые подразделяют на симптоматические, вызывающие ту или иную неврологическую симптоматику, и бессимптомные [Верещагин Н.В. и др., 1997]. Степень стеноза может быть низкой (<50%), средней (50–70%), высокой или клинически значимой (70–90%) и субтотальной (>90%). Если в области бифуркации сонной артерии и в начальных отрезках внутренней сонной артерии стеноз составляет более чем 80–90%, такой стеноз гемодинамически значим и обычно ассоциируется с клиническими цереброваскулярными расстройствами. Стенозы церебральных артерий могут служить причиной клинически явных и бессимптомных церебральных инфарктов.

Наличие бессимптомного атеросклеротического стеноза сонных артерий повышает риск развития КР [Johnston S.C. et al., 2004]. Даже умеренный стеноз сонных артерий ассоциируется со снижением когнитивных функций, оцениваемых по данным нейропсихологического исследования [Mathiesen E.V. et al., 2004]. Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий, отражающая степень и тяжесть атеросклероза, повышает риск развития и прогрессирования КР у людей, которые не переносили инсульт [Wendell C.R. et al., 2009]. Наличие стеноза сонных артерий ассоциируется с КР и у пациентов, перенесших инсульт; пациенты со значительным (сужение $\geq 75\%$ диаметра) стенозом сонной артерии имеют более высокую (на 49%) вероятность развития КР, чем пациенты без стеноза [Yue W. et al., 2016].

Атеросклероз обсуждается и как фактор развития БА, наиболее частой причины КР; показано, что образование сенильных бляшек, патогномичных для БА, ассоциируется со степенью атеросклероза [Honig L.S. et al., 2005]. Наличие атеросклеротического стеноза сонных артерий ассоциируется с прогрессированием КР при БА [Silvestrini M. et al., 2011].

Заболевания сердца — ФР развития КР вследствие недостаточной перфузии головного мозга и повторных микроэмболий при фибрилляции предсердий, аортальном стенозе, постинфарктном кардиосклерозе и кардиомиопатиях с формированием гипокинетических сегментов в левом желудочке и образованием тромбов в левых отделах сердца.

1. Факторы риска и патогенез

Фибрилляция предсердий — наиболее распространенное нарушение ритма сердца и наиболее частая причина кардиогенной церебральной эмболии [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, 2016]. Около 10% случаев ишемического инсульта вызваны кардиальной эмболией вследствие постоянной или пароксизмальной формы неклапанной фибрилляции предсердий [Скворцова В.И. и др., 2009; Парфенов В.А., Хасанова Д.Р., 2012]. Фибрилляция предсердий является независимым ФР развития КР, по данным систематического обзора и метаанализа [Alonso A. et al., 2016; Myserlis P.G. et al., 2017]. Среди пациентов с фибрилляцией предсердий КР ассоциируются с наличием субкортикальных инфарктов, что указывает на важную роль в патогенезе снижения когнитивных функций «немых» и клинически явных инфарктов [Chen L.Y. et al., 2014]. При фибрилляции предсердий возрастает частота «немых» инфарктов, поражения белого вещества (лейкоареоза) и микрокровоизлияний, что объясняет развитие сосудистых КР [Gaita F. et al., 2013]. Наличие фибрилляции предсердий повышает риск не только сосудистой деменции, но и БА [Alonso A. et al., 2016].

Профилактика инсульта и КР у пациентов с заболеваниями сердца должна начинаться как можно раньше после их развития и в большинстве случаев проводиться в течение всей оставшейся жизни больного.

Курение может кратковременно улучшить когнитивные функции у здоровых лиц и пациентов с различными невротическими и психическими расстройствами, однако хроническое курение ассоциируется со снижением когнитивных функций в среднем возрасте и повышает риск КР и деменции в пожилом возрасте [Anstey K.J. et al., 2007; Besson M., Forget B., 2016].

Прекращение курения ассоциируется со снижением когнитивных функций, которое может быть одной из причин возобновления курения, поэтому обсуждаются лекарственные и нелекарственные методы коррекции состояния абстиненции в период прекращения курения [Ashare R.L. et al., 2014]. Применение заместительной никотиновой терапии (варениклин, бупроприон) может улучшить когнитивные функции в период прекращения курения и вследствие этого способствовать стойкому отказу от курения [Newhouse P. et al., 2012].

Хроническая почечная недостаточность расценивается как один из «новых» корригируемых ФР развития КР и деменции [Seliger S.L. et al., 2004]. Развитие деменции — плохой прогностический признак у пациентов, находящихся на диализе; деменция возникает у 30–50% пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, но диагностируется только у небольшой (5–10%) части пациентов [O'Lone E. et al., 2016]. Наличие КР коррелирует со степенью почечной недостаточности, наибольшие изменения наблюдаются в ориентации, внимании и исполнительных функциях [O'Lone E. et al., 2016]. Диализная деменция, вызванная токсическим действием алюминия, в настоящее время встречается крайне редко из-за более совершенной процедуры диализа. В предупреждении КР ведущее значение имеет лечение основного заболевания, уменьшение степени почечной недостаточности.

Ожирение повышает риск развития КР, деменции, БА, по данным метаанализа [Beydoun M.A. et al., 2008]. Ожирение в среднем возрасте ассоциируется с различными типами КР, при этом нормализация массы тела снижает риск их развития, что позволяет расценивать ожирение как корригируемый ФР развития КР и деменции [Beydoun M.A. et al., 2008; Debette S. et al., 2011].

Нейровизуализационные исследования (КТ, МРТ) позволяют обнаружить «немые» признаки ЦВЗ. В настоящее время у большого числа пациентов по разным показаниям (часто по инициативе пациента) проводятся нейровизуализационные исследования, при которых могут выявляться субклинические, или «немые», поражения головного мозга, ука-

1. Факторы риска и патогенез

зывающие на высокую вероятность КР. Обнаружение таких изменений указывает на необходимость предупреждения инсульта и дальнейшего прогрессирования сосудистых КР.

Поражение (разрежение) белого вещества головного мозга (лейкоареоз) часто обнаруживается при МРТ или КТ у пациентов с инсультом, КР, а также у людей пожилого и старческого возраста без клинических признаков ЦВЗ [Wardlaw J.M. et al., 2015]. В основе лейкоареоза лежит утрата миелина, аксональное поражение и развитие глиоза; наиболее частые причины лейкоареоза — СД, АГ и связанные с возрастом изменения сосудов, которые могут сочетаться у одного пациента. Лейкоареоз приводит к разобщению связей коры головного мозга и подкорковых ганглиев, кортико-стриато-паллидо-таламических связей, играющих важную роль в обеспечении когнитивных функций.

Изменения белого вещества головного мозга при КТ детально описаны и термин «лейкоареоз» предложен 30 лет назад [Hachinski V.C. et al., 1987]. В отечественной литературе эти изменения оценивались у пациентов с АГ как «гипертоническая лейкоэнцефалопатия» [Верещагин Н.В. и др., 1997].

Изменения белого вещества головного мозга выявляются в виде гипоинтенсивных областей при КТ и T1-режиме МРТ, гиперинтенсивных областей — при T2-режиме (см. рис. 1) и FLAIR-режиме МРТ (рис. 2); при локализации изменений вокруг желудочков они расцениваются как перивентрикулярный лейкоареоз, при локализации в области глубоких отделов коры полушарий — как субкортикальный лейкоареоз. Эти изменения белого вещества лучше видны и раньше определяются при T2-режиме и FLAIR-режиме МРТ, особенно при значительной мощности МРТ (1,5–3 Тесла и более).

Наличие гиперинтенсивности белого вещества головного мозга ассоциируется со снижением когнитивных функций (преимущественно с нарушением исполнительных функций, снижением скорости когнитивных процессов), а ее сочетание с лакунарными инфарктами — с еще более значительным снижением когнитивных функций [van Swieten J.C. et al., 1996]. Сопоставления клинических проявлений и результатов МРТ у людей в возрасте 65–84 лет показывают, что лейкоареоз — одна из важных причин КР в пожилом возрасте [LADIS Study Group, 2011]. Гиперинтенсивность белого вещества головного мозга отмечается у 60% пациентов с сосудистой деменцией и у 30% пациентов с БА, она сочетает-

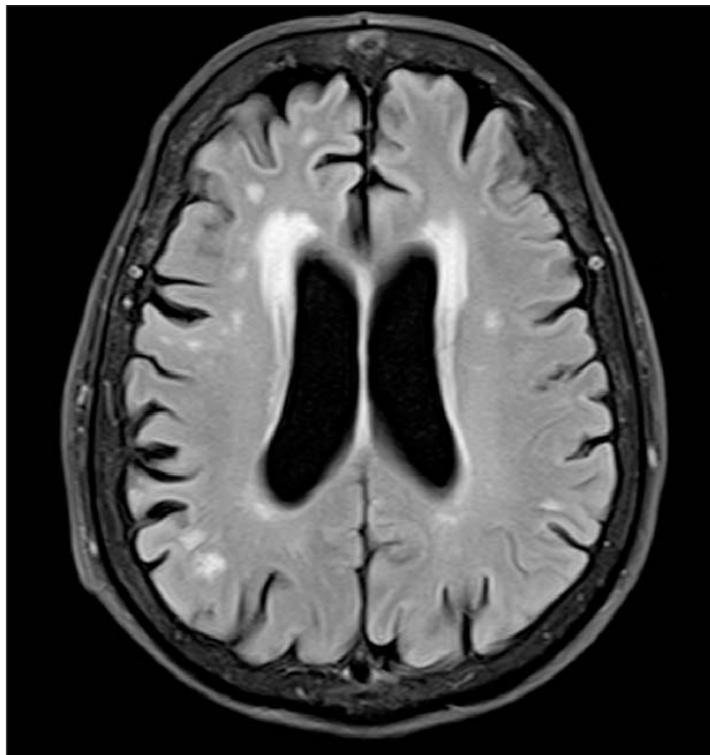


Рис. 2. Перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз (МРТ 3 Тесла)

ся с апраксией ходьбы, частыми падениями и нарушениями мочеиспускания [Gong L. et al., 2015]. Чем более выражен лейкоареоз (обычно проводится балльная оценка, например от 0 до 9 баллов), тем более вероятно наличие КР, особенно у людей молодого и среднего возраста, у которых реже встречается дегенеративный процесс (БА) [Mortamais M. et al., 2013]. Однако у части пожилых людей не выявляется КР даже в случае выраженного лейкоареоза, что объясняется наличием «когнитивного резерва», высоким уровнем образования, интеллектуальной деятельности [Mortamais M. et al., 2013]. У пациентов с АГ пожилого и старческого возраста, имеющих выраженный лейкоареоз, опасно существенное снижение АД, потому что вероятно гипоперфузия головного мозга вследствие изменений ауторегуляции мозгового кровообращения [Wardlaw J.M. et al., 2015].

Метаанализ наблюдательных исследований показал, что поражение белого вещества головного мозга повышает риск инсульта в 3 раза, деменции – в 2 раза и увеличивает вероятность летального исхода [Debette S., Markus H.S., 2010]. Наблюдение 334 пациентов с субъективными жалобами на снижение когнитивных функций в течение в среднем 3 лет показало прогрессирование (развитие умеренных КР или деменции) почти у каждого пятого пациента (16% пациентов), при этом гиперинтенсивность белого вещества (в отличие от наличия лакун, микрокровоизлияний) ассоциировалась с когнитивным снижением [Benedictus M.R. et al., 2015]. У пациентов с умеренным КР, по данным 9 исследований, не выявлено ассоциации между лейкоареозом и риском развития БА, однако в части исследований отмечено повышение риска неальцгеймеровской деменции [Mortamais M. et al., 2013].

Микрокровоизлияния – небольшие (до 5 мм) кровоизлияния в головном мозге, которые вызваны преимущественно поражением мелких церебральных артерий (болезнь мелких церебральных артерий обычно вследствие гипертонической ангиопатии и амилоидной ангиопатии) и могут быть видны в определенных режимах МРТ (градиент-эхо T2-взвешенный, рис. 3) [Martinez-Ramirez S. et al., 2014]. По данным патологоанатомических исследований, микрокровоизлияния представляют собой продукты распада продуктов крови (гемосидерин), макрофаги в тесном переплетении с измененными мелкими церебральными артериями. Микрокровоизлияния впервые были описаны у пациентов с кровоизлиянием в головной мозг [Scharf J. et al., 1994]. МРТ с высокой степенью разрешения (7 Тесла) определяет микрокровоизлияния в 2 раза чаще, чем МРТ обычной мощности (1,5 Тесла) [Brundel M. et al., 2012].

Микрокровоизлияния определяются у 47–80% пациентов с кровоизлиянием в головной мозг, у 18–71% пациентов с ишемическим инсультом, у 17–46% пациентов с КР/деменцией и у 23,5% относительно здоровых людей старческого возраста [Martinez-Ramirez S. et al., 2014].

Возникновение микрокровоизлияний ассоциируется с увеличением возраста, наличием АГ, амилоидной ангиопатии, лакунарных инфарктов, поражения белого вещества головного мозга, перенесенных ишемических и геморрагических инсультов [Koennecke H.C., 2006]. Микрокровоизлияния обнаруживаются в возрасте от 45 до 50 лет в 5,7% случаев, в возрасте 80 лет и старше – в 35,7% случаев [Koennecke H.C., 2006]. При церебральной амилоидной ангиопатии они чаще всего локализуются в коре и субкортикальной области полушарий головного мозга и мозжечка, при АГ – в глубинных отделах белого вещества, зрительном бугре, стволе головного мозга и мозжечке; в случаях сочетанной патологии (гипертоническая и амилоидная ангиопатия) микрокровоизлияния обнаруживаются во всех этих областях [Martinez-Ramirez S. et al., 2014].

Микрокровоизлияния могут протекать бессимптомно или проявляться обратимыми неврологическими нарушениями в виде транзиторных ишемических атак (ТИА) либо эпилептических припадков [Martinez-Ramirez S. et al., 2014]. Развитие обычной ТИА требует

1. Факторы риска и патогенез

длительного назначения антитромботической терапии; в тех случаях, когда за ТИА скрывается микрокровоизлияние, при котором повышен риск большого внутримозгового кровоизлияния, не ясно, следует ли назначать антитромботическую терапию. Наличие микрокровоизлияний повышает риск большого внутримозгового кровоизлияния, повторных микрокровоизлияний, нарушений походки, КР и смертельного исхода [Martinez-Ramirez S. et al., 2014].

Наличие микрокровоизлияний, особенно в лобной доле, полосатом теле, зрительном бугре, ассоциируется с развитием и прогрессированием КР, включая расстройства исполнительных функций, речи, памяти и зрительно-пространственной ориентации [Seo S.W. et al., 2007].

По данным исследования AGES, включившего 3906 пациентов, наличие микрокровоизлияний, особенно множественных, ассоциируется с замедленностью когнитивных процессов, нарушением исполнительных функций и существенно повышает риск возникновения сосудистой деменции [Qiu C. et al., 2010]. По данным исследования Rotterdam Scan, включившего 3979 пациентов без деменции, наличие множественных микрокровоизлияний, особенно лобарных, ассоциируется со снижением когнитивных функций во всех сферах, за исключением памяти [Poels M.M. et al., 2010].

Микрокровоизлияния обнаруживаются в 16–32% случаев БА, их возникновение связывается с часто наблюдаемой в таких случаях амилоидной ангиопатией [Cordonnier C., van der Flier W.M., 2011]. Наличие множественных микрокровоизлияний у пациентов с БА ассоциируется с прогрессированием КР, более выраженной степенью поражения белого вещества и атрофии головного мозга [Goos J.D. et al., 2009]. Наличие множественных микрокровоизлияний у пациентов с БА, вероятно, снижает обоснование иммунной терапии (вакцинация, направленная против отложения и на выведение бета-амилоида), которая активно изучается в настоящее время.

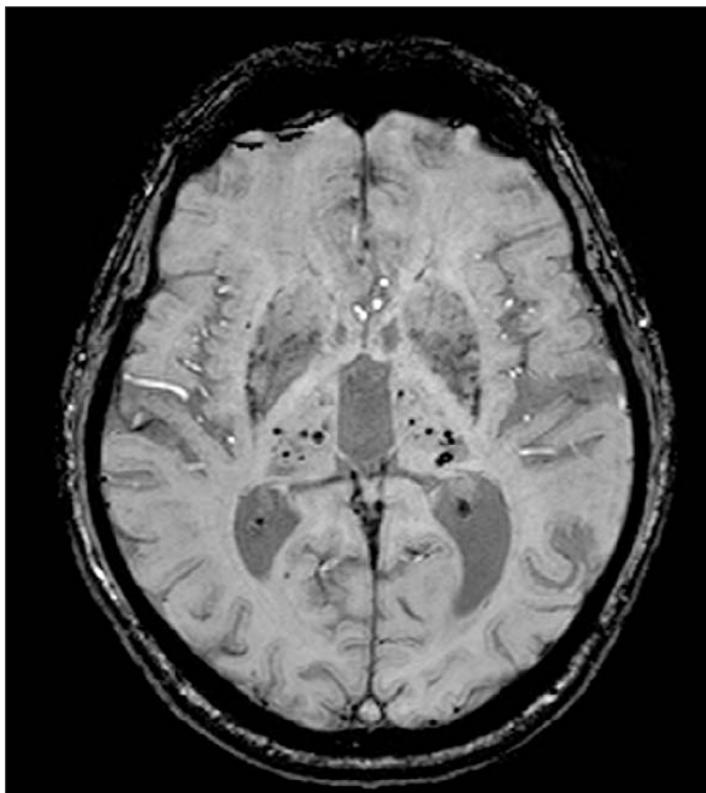


Рис. 3. Множественные микрокровоизлияния (МРТ 3 Тесла)

2. Клинические проявления

2.1. Дисциркуляторная энцефалопатия

Выделение стадий ДЭП было предложено сравнительно давно, и наиболее детальное описание оно получило в работах Е.В. Шмидта и соавт. (1976, 1985), которые считали основной I стадии триаду симптомов: расстройства памяти, головную боль и головокружение — и называли ее «умеренно выраженная энцефалопатия». Они отмечали и неврозоподобные нарушения — чувство неудовлетворенности ночным сном, раздражительность, эмоциональную неустойчивость, слезливость. Подчеркивалось, что описанные симптомы появляются лишь при повышении функциональной активности мозга, для них характерны нестойкость и значительные колебания в состоянии больных в зависимости от ряда условий (переутомление, стресс и др.). Расстройства памяти носят легкий характер, существенно не влияя на профессиональную и социальную адаптацию больного, преобладают субъективные симптомы в виде жалоб на повышенную утомляемость, снижение концентрации и истощаемость внимания, что мешает усвоению нового материала. В качестве возможных симптомов отмечались нарушение сна, подавленное и пониженное настроение, при неврологическом обследовании — асимметрия рефлексов, легкое нарушение координаторных проб.

Вторую (II) стадию ДЭП оценивали как «выраженную», при которой нарастает степень эмоциональных нарушений и КР, нарушается способность к абстрагированию, снижаются ассоциативные процессы, критичное отношение к своему состоянию. Отмечалась возможность усиления головной боли, шума в ушах, головокружения, появления дизартрии, рефлексов орального автоматизма, нарушений координации и зрения, существенно снижения работоспособности.

Третью (III) стадию ДЭП оценивали как «резко выраженную», при которой тяжело страдают память и интеллект (развитие деменции), часто возникают психические расстройства, парезы, мозжечковые нарушения. Головная боль и шум в ушах могут нарастать, но часть больных не предъявляют таких жалоб. На этой стадии часто наблюдаются выраженный псевдобульбарный синдром, паркинсонизм, нарушения функции тазовых органов. В целом, клиническая картина III стадии ДЭП представлена сосудистой деменцией, которая проявляется нарушением профессиональной социальной, бытовой адаптации с инвалидностью больного.

В зависимости от преобладания основного этиологического фактора предлагалось выделять гипертоническую и атеросклеротическую энцефалопатию, при этом обращалось внимание на тот факт, что даже выраженная сосудистая патология головного мозга может протекать без клинических проявлений [Шмидт Е.В. и др., 1976; Шмидт Е.В., 1985].

В работах Н.Н. Яхно и соавт. (1995, 2000а, 2005, 2011) ведущее значение в проявлениях ДЭП отводится выраженности КР: I стадия — легкие КР, II стадия — умеренные КР, III стадия — выраженные КР (сосудистая деменция). Подчеркивается важность нейропсихологического обследования, при котором у пациентов с ДЭП обнаруживается сосудистый или неамнестический тип КР. Отмечается, что выраженность нейровизуализационных изменений, отражающих наличие цереброваскулярной патологии, таких как субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз, лакунарные инфаркты, часто коррелирует со снижением показателей нейропсихологического тестирования.

О.С. Левин (2012) предлагает следующие критерии стадий ДЭП (табл. 2).

По мнению О.С. Левина (2012), на I стадии ДЭП имеются легкие КР, возможны депрессивная симптоматика, изменения походки и неустойчивость. II стадия, помимо уме-

2. Клинические проявления

Таблица 2. Стадии дисциркуляторной энцефалопатии [Левин О.С., 2012]

Основные признаки	I стадия	II стадия	III стадия
Жалобы	++/+	++/+	-/+
КР	Легкие	Умеренные	Выраженные
Двигательные нарушения	Легкие и умеренные	От легких до выраженных	Умеренные или выраженные
Трудоспособность	Частично нетрудоспособен	Нетрудоспособен	Нетрудоспособен
Бытовая независимость	Независим	Может быть частично зависим	Зависим

ренных КР, обычно проявляется умеренной депрессией, выраженной лобной дисбазией или неустойчивостью, псевдобульбарными нарушениями в виде дизартрии и эмоциональной расторможенности. III стадия, помимо выраженных КР, проявляется псевдобульбарными нарушениями с дисфагией, значительными нарушениями ходьбы и равновесия, которые значительно ограничивают подвижность пациента, приводят к падениям.

Предлагается выделение стадий ХИГМ, как и при ДЭП [Выговская С.Н. и др., 2015]. Начальная (I) стадия ХИГМ: наличие жалоб на головные боли, головокружение, общую слабость, эмоциональную лабильность, нарушение сна, забывчивость и невнимательность. Жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности пациенты высказывают сами или отмечают при активном расспросе врача. Изменения когнитивных функций носят преимущественно нейродинамический характер и не выходят за пределы нормы по результатам скрининговых шкал. У пациента возникают сложности только при повышенной эмоциональной или физической нагрузке. II стадия ХИГМ характеризуется постепенным прогрессированием симптомов с развитием апатии, депрессии и присоединением основных неврологических синдромов (легкой пирамидной недостаточности, рефлексов орального автоматизма, координаторных расстройств). III стадия ХИГМ сопровождается наличием пирамидного, псевдобульбарного, дискоординаторного синдромов и проявляется в форме сосудистой деменции и паркинсонизма. Из-за неврологического и/или когнитивного дефекта пациент не способен осуществлять простые рутинные функции; ему требуется постоянная помощь.

В настоящее время высказывается спорное, по мнению автора этой книги, положение о том, что «хроническая недостаточность мозгового кровообращения стала омолаживаться и выявляется уже среди лиц 30–40-летнего возраста» [Бархатов Д.Ю. и др., 2011]. При этом в качестве проявлений ЦВЗ отмечаются «головные боли, шум в ушах, головокружения, нарушения сна, метеотропность, утомляемость, ухудшение настроения, переходящее в депрессию, затруднения в выполнении тонких локомоций». Высказывается точка зрения, что «хроническая ишемия головного мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия, занимает ведущее место в структуре цереброваскулярных заболеваний по показателям заболеваемости и смертности; ее распространенность составляет 70–100 человек на 1000 населения» [Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., 2008]. На ранних стадиях ДЭП у большинства выявляются вестибулярно-мозжечковые (90,3%) и вегетативные нарушения (74,2%) [Бархатов Д.Ю. и др., 2011].

Предполагаются различные темпы прогрессирования ДЭП/ХИГМ: быстрый – переход от I к III стадии в срок до 2 лет, средний – смена стадий за 2 года – 5 лет, медлен-

2. Клинические проявления

ный — смена стадий в течение более чем 5 лет [Выговская С.Н. и др., 2015]. Авторы не приводят данных о том, на основании какого числа наблюдений пациентов выделены эти темпы прогрессирования.

2.2. Сосудистые когнитивные расстройства

Субъективные (легкие) когнитивные расстройства характеризуются жалобами пациентов на снижение памяти и других когнитивных функций без объективного подтверждения (нормальные результаты нейропсихологического тестирования); они отмечаются у 25–50% лиц старческого возраста [Gorelick P.B. et al., 2011; Gorelick P.B., 2014]. В отечественной литературе выделяются легкие КР, которые характеризуются жалобами пациентов (повышенная забывчивость, трудности сосредоточения, быстрая утомляемость при умственной работе) и часто беспокоят непостоянно, обычно в состоянии утомления или эмоционального стресса [Яхно Н.Н., 2006].

Субъективные КР могут быть самыми ранними (перед умеренными КР) предвестниками развития деменции, БА и сосудистой деменции, их наличие повышает риск развития умеренных КР и деменции [Luck T. et al., 2015]. При нейропсихологическом обследовании даже высокочувствительные методики не выявляют отклонений от среднестатистических нормативов. Однако пациент предъявляет жалобы когнитивного характера, так как ощущает снижение своих интеллектуальных способностей по сравнению с исходным уровнем. Возможно, что при субъективных КР нейропсихологические тесты не позволяют выявить расстройства вследствие исходно высокого когнитивного потенциала пациента. Легкие КР не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность больного, даже на наиболее сложные ее виды. Следует отметить, что субъективные жалобы пациента и/или его близких на плохую память и другие КР часто имеют не меньшее прогностическое значение, чем результаты нейропсихологических тестов [Gifford K.A. et al., 2014]. При МРТ головного мозга у пациентов с субъективными КР отмечаются увеличение боковых желудочков головного мозга и уменьшение размеров гиппокампа [Rogne S. et al., 2016].

При субъективных КР целесообразно провести оценку эмоционального статуса, исключить наличие депрессии и/или повышенной тревожности, которые часто проявляются жалобами на плохую память [Rogne S. et al., 2016]. При наличии депрессии и/или тревожных расстройств их эффективное лечение может привести к улучшению как эмоционального статуса, так и когнитивных функций.

Субъективные КР могут оставаться стабильными или прогрессируют в умеренные КР, а далее в деменцию. Метаанализ исследований, в которых пожилые люди с субъективными КР наблюдались в течение не менее 4 лет, показал, что у 26,6% из них развились умеренные КР, а у 14,1% — деменция [Mitchell A.J. et al., 2014].

Умеренные когнитивные расстройства характеризуются нарушением когнитивных функций, которые, по данным нейропсихологического обследования, достоверно 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 [Gorelick P.B. et al., 2011; Gorelick P.B., 2014]. Пациенту приходится прилагать больше усилий для решения тех задач, с которыми раньше он легко справлялся, что вызывает дискомфорт.

Диагностические критерии умеренных КР были предложены почти 20 лет назад [Petersen R.S. et al., 1999] и включали:

- 1) снижение памяти, по словам пациента и/или окружающих его лиц;
- 2) объективные свидетельства нарушений памяти, по данным нейропсихологических методов исследования;

2. Клинические проявления

- 3) относительная сохранность других когнитивных функций;
- 4) отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;
- 5) отсутствие деменции.

Для сосудистых КР характерен «неамнестический» тип, который характеризуется относительной сохранностью памяти и преобладанием в клинической картине нарушений функций программирования и контроля или исполнительных функций (англ. executive functions) [Яхно Н.Н. и др., 1998, 2001б, 2005, 2011]. Наблюдаются проблемы с организацией, планированием и контролем произвольной деятельности, трудности при одновременном выполнении нескольких действий и т. д. Нарушение исполнительных функций включает расстройство переключаемости внимания, целенаправленного поведения, способности к инициации и торможению действий, контроля действий, формирования понятий. Для сосудистых КР характерны: 1) брадифрения (замедленность темпа когнитивных процессов), трудности концентрации внимания, отвлекаемость, повышенная утомляемость при умственной работе; 2) трудности переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертность,perseverации; 3) недостаточность когнитивного контроля, импульсивность при принятии решения, снижение критики, бестактность, асоциальное поведение; 4) нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения, при этом пациент испытывает затруднения, когда нужно извлечь из памяти необходимую информацию, несмотря на ее сохранность; облегчить процесс воспроизведения могут подсказки или предоставление множественного выбора; 5) зрительно-пространственные расстройства (обычно при значительной выраженности КР): конструктивная диспраксия, пространственная дизгнозия.

В настоящее время выделяют четыре клинических варианта синдрома умеренных КР: полифункциональный (нарушение нескольких когнитивных функций) тип с нарушением памяти; полифункциональный тип без нарушения памяти; монофункциональный тип с нарушением какой-либо другой когнитивной функции (не памяти); монофункциональный тип с нарушением памяти. Последний тип предположительно наиболее связан с продромальным периодом БА.

Частота умеренных КР существенно повышается с увеличением возраста. По данным эпидемиологического исследования в Китае (2601 человек), умеренные КР выявлены в возрасте 60 лет и старше в среднем в 21,3% случаев, в возрастной группе 65–69 лет – в 28,3% (и у мужчин чаще, чем у женщин); наиболее часто умеренные КР обнаружены в возрасте 80 лет и старше [Xu S. et al., 2014].

В течение года у 3–26% пациентов с умеренными КР наблюдается их прогрессирование с развитием деменции [Gorelick P.V. et al., 2011; Gorelick P.V., 2014]. Наиболее высок риск развития деменции в ближайшем будущем у пациентов пожилого возраста, с низкими исходными результатами нейропсихологических тестов, при носительстве патологического гена аполипопротеина Е4 и при наличии параклинических признаков БА: атрофии медиальных отделов височных долей по данным МРТ, гипометаболизме в височно-теменных отделах по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), наличии специфических нейрохимических изменений в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Риск развития деменции наиболее высок у пациентов с амнестическим типом умеренных КР, в то же время у 4% пациентов с умеренными КР нейропсихологические показатели нормализуются в течение одного года [Gorelick P.V. et al., 2011; Gorelick P.V., 2014]. В одном из последних проспективных наблюдений пациентов с умеренными КР показано, что при использовании балльной шкалы риска (функциональная активность пациента, показатели нескольких нейропсихологических тестов, степень атрофии медиальных отделов височных долей, объем гиппокампa) можно с высокой степенью прогно-

2. Клинические проявления

зировать развитие деменции в течение ближайших 3 лет [Barnes D.E. et al., 2014]. Риск развития деменции в течение 3 лет составил 6% при низких общих баллах (0–3 балла), был значительно выше – 53% – при средних баллах (4–6 баллов) и 91% – при высоких суммарных баллах (7–9 баллов).

Наличие КР повышает риск смертельного исхода. Длительное наблюдение лиц старше 70 лет показывает, что в течение 4 лет умирают 12,4% людей без КР, 42,2% пациентов с умеренными КР и 62,3% пациентов с деменцией [Paddick S.-M. et al., 2015]. В другом аналогичном исследовании наличие умеренных КР повышало риск смертельного исхода (в сравнении с основной популяцией) в 1,48 раза, наличие деменции (БА) – в 2,84 раза [Wilson R.S. et al., 2009].

Выраженные сосудистые когнитивные расстройства (деменция) включают полифункциональные КР, когда отмечается выраженное снижение по меньшей мере двух когнитивных способностей. КР сосудистой этиологии лишают пациента независимости в повседневных делах, препятствуют профессиональной деятельности, вызывают существенные затруднения в социально-бытовой сфере.

Выделяют несколько вариантов сосудистой деменции [O'Brien J. et al., 2004]:

- стратегическая инфарктная деменция, связанная с инфарктом головного мозга стратегической для когнитивных функций локализации (угловая извилина, хвостатое тело и бледный шар, основание переднего мозга и гиппокамп, зрительный бугор доминантного полушария); обычно стратегическая инфарктная деменция развивается остро, носит стационарный характер или с течением времени уменьшается по выраженности;

- мультиинфарктная деменция, которая развивается в результате повторных инфарктов, поражающих значительный объем головного мозга;

- субкортикальная (подкорковая) сосудистая деменция (болезнь Бинсвангера), которая развивается вследствие поражения мелких церебральных артерий и характеризуется наличием множественных лакунарных инфарктов и диффузных изменений белого вещества (лейкоареоза); наиболее частые причины подкорковой сосудистой деменции – АГ и СД;

- геморрагическая деменция в результате кровоизлияния в мозг;

- гипоперфузионная деменция (в частности, вследствие глобальной ишемии при остановке сердечной деятельности или значительной и длительной артериальной гипотензии);

- смешанные варианты.

Мультиинфарктная и субкортикальная деменция встречается наиболее часто. Реже наблюдается сосудистая деменция, обусловленная единичным инфарктом в стратегической для когнитивных функций зоне.

Нарушения памяти при сосудистой деменции представлены не так ярко, как при БА. Ведущими нарушениями могут быть замедленность мышления, трудности переключения внимания, снижение критики, понижение фона настроения и эмоциональная лабильность. Сосудистая деменция, как правило, сочетается с очаговой неврологической симптоматикой: нарушениями равновесия и ходьбы лобного характера (лобная дисбазия-дистазия), псевдобульбарным синдромом, амиостатическими расстройствами. Для нарушений равновесия лобного генеза характерны замедление ходьбы, укорочение и неравномерность шага, затруднение в начале движений, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры. Псевдобульбарный синдром проявляется рефлексом орального автоматизма, оживлением нижнечелюстного рефлекса, эпизодами насильственного плача или смеха, замедленностью психических процессов. Амиостатические расстройства представлены при сосудистой деменции выраженной акинезией (олигобрадикинезия, гипомимия, сложность инициации движений) и негрубой мышечной ри-

2. Клинические проявления

гидностью, чаще в нижних конечностях с положительным феноменом «противодействия», когда врач, пытаясь произвести пассивное движение, ощущает непроизвольное нарастание сопротивления мышц.

У пациентов с сосудистой деменцией депрессия служит наиболее частым нейропсихиатрическим синдромом, при этом она чаще встречается при субкортикальной форме, несколько реже при мультиинфарктной деменции и деменции вследствие поражения стратегической для когнитивных функций области мозга [Gupta M. et al., 2014]. Второй по частоте обычно бывает апатия, которая также чаще встречается при субкортикальной форме сосудистой деменции. Галлюцинации, агрессивное поведение, эйфория встречаются реже и преобладают при мультиинфарктном типе деменции [Gupta M. et al., 2014].

2.3. Когнитивные расстройства и другие нарушения как проявления хронического цереброваскулярного заболевания

Сравнение КР и других нарушений в качестве типичных проявлений ДЭП/ХИГМ и сосудистых КР представлено в табл. 3.

Таблица 3. *Клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистых когнитивных расстройств*

Клинические проявления	ДЭП	Сосудистые КР
Легкие сосудистые КР	I стадия	Субъективные сосудистые КР
Умеренные сосудистые КР	II стадия	Умеренные сосудистые КР
Выраженные сосудистые КР	III стадия	Сосудистая деменция
Головные боли (цефалгический синдром)	Характерные проявления I–II стадий, возможно ослабление на III стадии	Не характерны
Головокружение (вестибуло-атактический синдром)	Характерные проявления I–III стадий	Не характерны
Признаки центрального пареза конечностей (пирамидный синдром)	Возможны на I–III стадиях	Возможны при наличии перенесенного клинически явного или «немомого» инсульта
Псевдобульбарный синдром	Характерен для II–III стадий	Характерен для сосудистой деменции
Амиостатический синдром	Характерен для II–III стадий	Характерен для сосудистой деменции
Апраксия ходьбы (лобная атаксия)	Характерна для II–III стадий	Характерна для сосудистой деменции
Депрессивные и другие эмоциональные расстройства	Возможны на I–III стадиях	Возможны на стадии умеренных сосудистых КР, чаще встречаются на стадии сосудистой деменции
Нарушения функции тазовых органов	Возможны на II–III стадиях	Возможны на стадии сосудистой деменции

2. Клинические проявления

Таблица 4. Показатели когнитивных функций у пациентов с длительной артериальной гипертензией и их сверстников без артериальной гипертензии, $M \pm \delta$

Показатели когнитивных функций	Пациенты с АГ	Группа контроля
Краткая шкала оценки психического статуса	29,0±1,0	29,9±0,4*
Слухоречевая память, запоминание 10 слов	2,3±1,1	1,3±0,6*
Бостонский тест называния: правильные ответы	47,8±5,6	51,6±2,7*
неправильные ответы	1,22±1,9	0,3±0,6*
Семантические подсказки	6,9±5,4	3±2,7*
Правильные ответы с семантической подсказкой	2,3±2,3	1,8±1,7*
Фонематические подсказки	4,9±3,7	1,9±1,9*
Правильные ответы с фонематической подсказкой	3,7±2,5	1,7±1,8*
Тест ориентации линий	23,7±4,2	26,1±2*
Проба Шульце	41,0±11,2	34,5±6*
Тест рисования 4 фигур	3,3±1,5	3,4±0,5
Тест рисования часов	9,2±0,6	9,8±0,4*
Тест вербальных ассоциаций: литеральные ассоциации	13,8±4,6	16,6±3,8*
категориальные ассоциации	21±6	23,7±6*
Повторение цифр: прямой порядок	6,8±1,3	7,5±1*
обратный порядок	4,7±1,3	5,6±1,1*
Висконсинский тест: неправильные ответы	24,5±7,7	14,2±3,3*
количество категорий	7,8±1,7	10,5±0,8*
количество незавершенных категорий	1,3±1,1	0,33±0,6*
усвоение	12,9±10	5,8±3,4*
хаотичные ответы	0,25±0,8	0±0
персеверации	6,7±5,7	1,3±1,4*
концептуализация, %	92,2±4,9	97,2±2,7*

Примечание. * – наличие достоверных различий ($p < 0,05$).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, КР расцениваются как основное проявление и ДЭП, и сосудистых КР. Псевдобульбарный синдром, амиостатический синдром, апраксия ходьбы, нарушения функции тазовых органов расцениваются как возможные проявления ДЭП II–III стадии и сосудистой деменции. Основные различия заключаются в наличии цефалгического и вестибуло-атактического синдромов, которые расцениваются как проявления ДЭП на разных стадиях и не рассматриваются как признаки сосудистых КР. Депрессивные и эмоциональные расстройства расцениваются как возможные проявления ДЭП на разных стадиях и выраженных сосудистых КР.

В качестве примера КР как основного проявления хронического ЦВЗ показательно исследование Ю.А. Старчиной (2006). Обследованы 60 пациентов (14 мужчин, 46 женщин) с

2. Клинические проявления

длительной АГ без инсульта в анамнезе, в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст – $58,4 \pm 7,8$ года). Группу контроля составили 30 человек (9 мужчин, 21 женщина; средний возраст – $57,8 \pm 7,8$ года), у которых в анамнезе и при объективном осмотре не было никаких указаний на АГ и другие сердечно-сосудистые заболевания. У пациентов с АГ установлены более низкие показатели когнитивных функций, чем у их здоровых сверстников без АГ (табл. 4).

Полученные данные указывают, что длительная (>5 лет) АГ служит ФР развития КР у пациентов среднего и пожилого возраста. КР появляются уже на ранних стадиях сосудистого заболевания головного мозга и затрагивают все сферы когнитивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели когнитивных функций (речевая активность, способность к концентрации внимания, скорость психомоторных процессов).

При индивидуальном анализе у 26% пациентов были диагностированы умеренные КР (ДЭП II стадии), у 46% пациентов – легкие КР (ДЭП I стадии). Субкортикальный и/или перивентрикулярный лейкоареоз обнаружен в 76% наблюдений, единичные лакунарные инфаркты – в 20% наблюдений.

Значительная часть пациентов предъявляли жалобы на головную боль, головокружение, повышенную тревожность, снижение работоспособности, однако эти жалобы не коррелировали с наличием КР и признаками сосудистого поражения головного мозга (по данным МРТ). В отличие от КР, эмоциональные расстройства, жалобы на головную боль, головокружение, снижение работоспособности не были связаны с тяжестью и длительностью АГ и очаговым поражением головного мозга по данным МРТ, поэтому представляли собой сочетанные расстройства.

3. Диагностика

3.1. Дисциркуляторная энцефалопатия

В качестве основных критериев ДЭП еще до широкого внедрения методов нейровизуализации были предложены жалобы пациентов, клинические проявления поражения головного мозга, признаки сосудистой патологии головного мозга [Шмидт Е.В. и др., 1976].

Современные критерии ДЭП основываются на клинических, анамнестических и нейровизуализационных признаках хронического ЦВЗ: 1) наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга; 2) наличие признаков острой или хронической дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных); 3) наличие причинно-следственной связи между 1-м и 2-м пунктами – связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики; 4) клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности [Яхно Н.Н. и др., 2001б, 2005].

Таблица 5. *Диагностические критерии дисциркуляторной энцефалопатии [Левин О.С., 2012]*

Критерии	Характеристика
1. Признаки поражения головного мозга	Объективно выявляемые неврологические и нейропсихологические симптомы, имеющие тенденцию к прогрессированию
2. Признаки ЦВЗ	а) ФР (АГ, гиперлипидемия, СД и др.) и/или б) анамнестически или инструментально подтвержденные признаки поражения мозговых сосудов и/или вещества мозга
3. Причинно-следственная связь между клиническими проявлениями и ЦВЗ	а) выявляемые при КТ/МРТ изменения вещества мозга сосудистого генеза соответствуют ведущим клиническим проявлениям и/или б) когнитивный дефект лобного типа (лобная дисбазия), дизартрия плюс особенности течения, указывающие на сосудистый генез симптомов (ступенеобразное прогрессирование)
4. Исключение других заболеваний	Отсутствуют клинические и инструментальные данные, более характерные для других заболеваний, которые могут объяснить клиническую картину

Таблица 6. *Нейровизуализационные изменения при дисциркуляторной энцефалопатии [Левин О.С., 2006]*

Стадии	Нейровизуализационные изменения
I	1) лейкоареоз – тип перивентрикулярный и/или пунктирный субкортикальный, ширина <10 мм; 2) лакуны – число 2–5; 3) территориальные инфаркты – число 0–1, площадь ≤1/8 полушарий, диаметр до 10 мм; 4) атрофия головного мозга – +/-
II	1) лейкоареоз – тип пятнистый, частично сливающийся субкортикальный, ширина >10 мм; 2) лакуны – число 3–5; 3) территориальные инфаркты – число 2–3, площадь ≤1/4 полушарий, диаметр до 25 мм; 4) атрофия головного мозга – +/++
III	1) лейкоареоз – тип сливающийся субкортикальный, ширина >20 мм; 2) лакуны – число >5; 3) территориальные инфаркты – число >3, площадь ≤1/4 полушарий, диаметр >25 мм; 4) атрофия головного мозга – ++/+++

О.С. Левин (2006, 2012) предлагает следующие диагностические критерии ДЭП (табл. 5) и характерных нейровизуализационных изменений на ее разных стадиях (табл. 6).

3.2. Сосудистые когнитивные расстройства

Современные критерии сосудистой деменции получили свое развитие в конце 60-х годов прошлого столетия; в патогенезе сосудистой деменции ведущее значение отводилось мультиинфарктному поражению головного мозга, что отличало сосудистую деменцию от БА, вызванной нейродегенеративным процессом [Blessed G. et al., 1968]. В дальнейшем в качестве причины сосудистой деменции выделено наличие множественных больших или мелких (лакунарных) инфарктов [Hachinski V.C. et al., 1974]. Позднее помимо инфарктов в качестве причины сосудистой деменции стали выделять инфаркт в стратегических для когнитивных функций зонах мозга, поражения (неинсультные) белого вещества головного мозга, кровоизлияния в мозг, состояния гипоперфузии головного мозга [Chui H.C. et al., 1992].

В 1993 г. V. Hachinski и соавт. предложили термин «vascular cognitive impairment» (сосудистые когнитивные расстройства) для обозначения КР, развивающихся в рамках ЦВЗ. Критерии сосудистых КР: 1) один или несколько ФР возникновения ЦВЗ (АГ, СД, гиперхолестеролемиа); 2) признаки субкортикального ишемического поражения головного мозга при проведении нейровизуализации; 3) неамнестический паттерн КР, предполагающий нарушения в сфере исполнительных функций, таких как планирование и организация произвольной деятельности, внимания с относительной сохранностью памяти.

Диагноз сосудистых КР основывается на исключении других проявляющихся КР заболеваний, среди которых наиболее часто встречается БА. Необходимо отметить, что у пациентов с сосудистыми КР почти в 2/3 случаев отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в 1/3 случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [Gong L. et al., 2015]. Поэтому очень часто встречаются смешанные формы КР, при этом выделение чистых форм бывает весьма затруднено даже при патоморфологическом исследовании.

В МКБ-10 сосудистая деменция определяется как следствие церебрального инфаркта или как цереброваскулярные расстройства, обусловленные АГ [WHO, 1993]. Для диагностики сосудистой деменции необходимо наличие: 1) деменции; 2) гетерогенного (непропорционального) когнитивного дефекта (одни когнитивные сферы могут быть нарушены значительно, другие могут быть сохранены); 3) очаговой неврологической симптоматики (по меньшей мере одно из следующих проявлений: центральный гемипарез, одностороннее повышение глубоких рефлексов, патологические стопные рефлексы, псевдобульбарный паралич); 4) анамнестических, клинических или параклинических признаков выраженного ЦВЗ, которое способно вызвать деменцию (инсульт в анамнезе, признаки церебрального инфаркта по КТ или МРТ головы).

Диагноз сосудистой деменции согласно критериям NINDS/AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences – Национального института неврологических заболеваний и инсульта/Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук) [Roman G.C. et al., 1993] основывается на наличии: 1) деменции; 2) клинических, анамнестических или нейровизуализационных признаков ЦВЗ (перенесенных инсультов или субклинических эпизодов локальной церебральной ишемии); 3) временной и причинно-следственной связи между сосудистым поражением головного мозга и КР. Характерны развитие деменции в первые 3 мес после инсульта, внезапное начало КР или ступенчатое прогрессирование когнитивного дефекта.

3. Диагностика

Нейровизуализационные критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN включают в себя [Roman G.C. et al., 1993]:

1. Инсульт в зоне кровоснабжения:

– передней мозговой артерии с двух сторон,
– задней мозговой артерии, включая парамедианные таламические инфаркты, поражение нижнемедиальной области височной доли, а также инсульт в ассоциативных областях – теменно-височная, височно-затылочная территория (включая угловую извилину) и зонах смежного кровоснабжения каротидных артерий – верхнелобные, теменные области.

2. Поражение мелких сосудов:

– лакуны в области базальных ганглиев и белого вещества лобной доли;
– выраженный перивентрикулярный лейкоареоз;
– двустороннее поражение в области зрительного бугра;

3. Дополнительно к вышеперечисленным, радиологические изменения, ассоциирующиеся с деменцией, включают:

– инфаркты в доминантном полушарии;
– двусторонние полушарные инфаркты;
– лейкоэнцефалопатию, захватывающую по крайней мере 1/4 общего объема белого вещества головного мозга.

В 2014 г. предложены новые критерии умеренного КР и выраженного КР (деменции). Диагноз основывается на снижении когнитивных функций; в табл. 7 представлены те из них, которые рекомендуется исследовать.

Предлагаемые критерии умеренного КР и выраженного КР представлены в табл. 8.

В качестве патологической основы развития сосудистых КР выделяют ряд заболеваний и состояний (табл. 9).

Наличие нескольких ситуаций позволяет предполагать преимущественно сосудистый генез КР (табл. 10).

Таблица 7. *Когнитивные функции, рекомендуемые для оценки с целью диагностики когнитивного расстройства (по [Sachdev P. et al., 2014], с изменениями)*

№ п/п	Группа функций	Функции
1	Скорость внимания и усвоения	Постоянное внимание, распределенное внимание, избирательное внимание, скорость усвоения информации
2	Лобные исполнительные функции	Планирование, принятие решений, «рабочая» память, реагирование на исправление ошибок, современные ситуации, гибкость мышления, суждения
3	Обучение и память	Немедленное запоминание, отсроченное запоминание, узнавание
4	Речевые функции	Называние, экспрессивная функция речи, грамматика и синтаксис, чтение
5	Зрительно-пространственные способности, восприятие	Пространственно-конструктивные способности, зрительное восприятие и ориентация
6	Праксис, гнозис, схема тела	Праксис, гнозис, ориентация сторон (левая, правая), счет, схема тела, узнавание лиц
7	Социальные когнитивные функции	Распознавание эмоций и общественных знаков, адекватное поведение в обществе, мышление, сочувствие и сопереживание

3. Диагностика

Таблица 8. *Критерии умеренного когнитивного расстройства и выраженного когнитивного расстройства (деменции) (по [Sachdev P. et al., 2014], с изменениями)*

Умеренное КР

А. Приобретенное снижение (в сравнении с предшествующим уровнем) одной или нескольких когнитивных функций (см. табл. 7):

- а) данные об умеренном снижении когнитивных функций получены от пациента, родственника или близкого человека, врача. Характерны сложности в решении задач, выработке стратегий;
- б) данные об умеренном снижении одной или нескольких когнитивных функций (см. табл. 7) получены на основании результатов адекватного нейропсихологического тестирования или клинического обследования. Характерно снижение показателей, полученных при нейропсихологическом тестировании или клиническом обследовании, на одно-два стандартных отклонения от нормы

Б. КР не нарушают нормальную повседневную активность, но требуют больших усилий, использования дополнительных стратегий и приспособлений для ее сохранения

Деменция или выраженное КР

А. Приобретенное выраженное снижение (в сравнении с предшествующим уровнем) одной или нескольких когнитивных функций (см. табл. 7):

- а) данные о выраженном снижении когнитивных функций получены от пациента, родственника или близкого человека, врача;
- б) данные о выраженном снижении одной или нескольких когнитивных функций (см. табл. 7) получены на основании результатов адекватного нейропсихологического тестирования или клинического обследования. Характерно снижение показателей, полученных при нейропсихологическом тестировании или клиническом обследовании, на два и более стандартных отклонений от нормы (с учетом возраста, образования, социокультурных особенностей, пола)

Б. Вследствие КР утрачивается независимость пациента от окружающих — нормальная повседневная активность, например ведение финансовых дел, прием лекарственных средств и т. п.

Таблица 9. *Патологическая основа сосудистого когнитивного расстройства (по [Sachdev P. et al., 2014], с изменениями)*

Сосудистое поражение головного мозга

1. Поражение крупных сосудов или атеротромботическое заболевание:

- а) множественные инфаркты;
- б) инфаркт в стратегической для когнитивных функций области головного мозга

2. Поражение мелких сосудов:

- а) множественные лакунарные инфаркты в белом веществе и/или подкорковых ядрах;
- б) ишемические изменения белого вещества головного мозга;
- в) расширение периваскулярных пространств;
- г) корковые микроинфаркты и микрокровоизлияния

3. Кровоизлияние:

- а) внутримозговое кровоизлияние;
- б) корковые и подкорковые микрокровоизлияния;
- в) субарахноидальное кровоизлияние

4. Гипоперфузия:

- а) гиппокампальный склероз;
- б) ламинарный корковый склероз

Типы сосудистого поражения:

- 1) атеросклероз;
- 2) сердечные, атеросклеротические и системные эмболии;
- 3) артериосклероз;
- 4) липогиалиноз;
- 5) амилоидная ангиопатия;
- 6) инфекционные и неинфекционные васкулиты;
- 7) венозные коллагенозы;
- 8) дуальная или паренхиматозная артериовенозная фистула;
- 9) наследственные ангиопатии — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL), церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальной аутосомно-рецессивной лейкоэнцефалопатией (CARASIL);
- 10) гигантоклеточный артериит;
- 11) мешотчатые аневризмы;
- 12) фибромускулярная дисплазия, болезнь Мойя-Мойя;
- 13) системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации;
- 14) церебральный венозный тромбоз

3. Диагностика

Таблица 10. Основания для сосудистого происхождения когнитивного расстройства (по [Sachdev P. et al., 2014], с изменениями)

А. Наличие одной из следующих клинических особенностей:

1. Развитие КР во временной связи с одним или несколькими ЦВЗ (возникновение КР сразу или постепенно в течение 3 мес после ЦВЗ; субкортикальное поражение может медленно прогрессировать). ЦВЗ подтверждается наличием:
 - а) инсульта, сопровождающегося когнитивным снижением;
 - б) характерных для инсульта проявлений: гемипарез, центральный парез мышц лица, симптом Бабинского, чувствительные (включая зрительные) расстройства, псевдобульбарный синдром
2. Преобладание среди КР замедления скорости усвоения информации, внимания, нарушений лобных исполнительных функций (при отсутствии инсульта или ТИА). Наличие одного из следующих расстройств:
 - а) раннее появление нарушений походки (мелкими шагами, с наличием апраксии и атаксии, паркинсоническими проявлениями); возможны неустойчивость и частые неспровоцированные падения;
 - б) нарушение мочеиспускания, которое не вызвано урологическим заболеванием;
 - в) эмоциональные и личностные изменения в виде апатии, депрессии или слабодушия

Б. Наличие по данным МРТ или КТ одного из следующих признаков выраженного ЦВЗ:

1. Одно большого инфаркта достаточно для развития умеренного сосудистого КР, двух больших инфарктов достаточно для развития выраженного сосудистого КР (деменции)
2. Одно обширного инфаркта или инфаркта в стратегических для когнитивных функций областях (преимущественно в области зрительного бугра, подкорковых ядер) достаточно для развития выраженного сосудистого КР (деменции)
3. Множественные (два и более) лакунарные инфаркты вне ствола головного мозга, один-два лакунарных инфаркта, особенно в стратегических для когнитивных функций областях головного мозга в сочетании с поражением белого вещества
4. Обширное поражение белого вещества головного мозга
5. Кровоизлияние в стратегических для когнитивных функций областях головного мозга или два кровоизлияния в мозг

Исключающие сосудистое КР критерии

1. История заболевания:
 - а) раннее появление нарушений памяти или прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций в виде нарушений речи (транскортикальная сенсорная афазия), двигательных функций (апраксии), восприятия (агнозии) при отсутствии по данным МРТ, КТ признаков сосудистого поражения и истории развития инсульта;
 - б) раннее и выраженное проявление паркинсонизма (вероятна деменция с тельцами Леви);
 - в) по данным анамнеза вероятно другое неврологическое заболевание, позволяющее объяснить КР, например рассеянный склероз, энцефалит, токсическое или метаболическое поражение
2. Нейроизображение – отсутствие или минимальное сосудистое поражение головного мозга по данным КТ или МРТ
3. Наличие других заболеваний или состояний, способных вызвать нарушения когнитивных функций:
 - а) приводящие к КР заболевания, например опухоль головного мозга, рассеянный склероз, энцефалит;
 - б) большая депрессия;
 - в) токсические и дисметаболические расстройства
4. Наличие биологических маркеров БА (типичные изменения уровней бета-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ, повышение содержания бета-амилоида в головном мозге), которое исключает вероятную сосудистую деменцию, при этом возможно сочетание БА и ЦВЗ

Предлагается выделять возможное и вероятное сосудистое КР и его подтипы (табл. 11).

В более простом варианте диагноз сосудистых КР основывается на: 1) жалобах пациента и/или близких ему людей на нарушения когнитивных функций; 2) наличии КР по данным нейропсихологического тестирования или клинического обследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 4) наличии клинических, анамнестических, выявляемых при КТ и МРТ признаков ЦВЗ; 5) отсутствии данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая БА [Gorelick P.V. et al., 2011].

Поражение белого вещества головного мозга вызывает КР, если оно достигает 25% и более его объема [van Straaten E.C. et al., 2003]. Методы нейроизображения играют ведущую роль в определении сосудистого генеза КР; МРТ обнаруживает инфаркты, микроинфаркты, лакуны, микрокровоизлияния, поражения белого вещества головного мозга;

3. Диагностика

Таблица 11. *Варианты сосудистого когнитивного расстройства (по [Sachdev P. et al., 2014], с изменениями)*

Вероятное сосудистое КР:

- а) клинические критерии подтверждены КТ или МРТ головного мозга;
- б) клинические и генетические (CADASIL, CARASIL или другие) признаки ЦВЗ

Возможное сосудистое КР

Клинические проявления соответствуют, но не проведены КТ или МРТ (в тех случаях, когда при МРТ или КТ не выявляются существенные проявления ЦВЗ, диагноз сосудистого КР не устанавливается)

Подтипы сосудистого КР

1. Геморрагическое или ишемическое
2. Кортикальное-субкортикальное или субкортикальное ишемическое

Сосудистое КР в сочетании с другими заболеваниями

1. Сочетание с БА:
 - а) соответствие критериям сосудистого КР;
 - б) соответствие критериям возможной БА
2. Сочетание с другой патологией, например с деменцией с тельцами Леви
3. Сочетание с депрессией (возможны психотические симптомы, возбуждение, апатия)

Таблица 12. *Недементные сосудистые когнитивные расстройства*

Сосудистые КР	Легкие	Умеренные
Жалобы пациента и/или близких ему людей	На нарушения памяти и другие КР	
Нейропсихологические методы исследования	Наличие легких КР	Наличие умеренных КР
Анамнез, клиническое обследование, КТ или МРТ головного мозга	Наличие ФР, признаков и проявлений ЦВЗ; отсутствие данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая БА	
Оценка повседневной активности	Отсутствие каких-либо нарушений	Проблемы при выполнении сложных умственных видов деятельности, отсутствие деменции

ПЭТ способна выявить повышение содержания бета-амилоида, что характерно для БА [Heiss W.-D. et al., 2016].

В упрощенном виде критерии недементного сосудистого расстройства могут быть представлены следующим образом (табл. 12).

Диагноз сосудистого КР (ДЭП) часто устанавливается на основе нейропсихологического обследования и МРТ головного мозга даже при отсутствии жалоб на снижение памяти и других когнитивных функций, что демонстрирует следующее наблюдение.

Пациентка Л., 55 лет, диагноз: ДЭП II стадии (синдром умеренных КР). Эпизодические головные боли напряжения (ГБН). АГ. Атеросклероз аорты, брахиоцефальных артерий.

Пациентка предъявляла жалобы на периодическую головную боль, нарушение сна, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку при физической нагрузке, колющие боли в области сердца. Жалоб на снижение памяти и других когнитивных функций не предъявляла.

С 45 лет стала отмечать повышение АД. Максимальные значения АД — 230–260/110–120 мм рт. ст., обычные значения — 160–190/100–120 мм рт.ст. До начала на-

3. Диагностика

блюдения принимала антигипертензивные средства непостоянно, ориентируясь на свое самочувствие. Головная боль беспокоит в течение последних 10 лет, обычно до одного или двух раз в неделю, различной продолжительности. Она не связана с повышением АД, может отсутствовать при очень высоком АД и, напротив, возникать при обычных его значениях. Головная боль чаще возникает после эмоционального и физического напряжения, она средней интенсивности, без тошноты и рвоты, не усиливается при физической нагрузке, ощущается во всей голове, носит преимущественно сдавливающий характер, в целом по клиническим характеристикам соответствует эпизодической ГБН.

Состояние относительно удовлетворительное. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС — 80 ударов в минуту. АД — 160/100 мм рт. ст. В неврологическом статусе отмечается синдром Горнера справа (незначительный птоз, миаз), который прослеживается по фотографиям с юности пациентки, других изменений при неврологическом обследовании не выявлено.

Результаты нейропсихологического исследования: краткая шкала оценки психического статуса — 26 баллов (ошибки в пунктах ориентации во времени, памяти, счете, повторении предложения); тест рисования часов — 9 баллов (ошибка по типу импульсивности); снижение по сравнению с группой контроля (более 1,5 стандартного отклонения) по показателям слухоречевой памяти, речевой активности, концентрации внимания, концептуализации и персевераций в Висконсинском тесте сортировки карточек.

Оценка эмоционального состояния: по шкале Бека — 21 балл (депрессия умеренной степени выраженности), по шкале ситуационной тревоги Спилбергера — 45 баллов (тревожность умеренной степени выраженности), по шкале конституциональной тревоги — 55 баллов (тревожность умеренной степени выраженности).

В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня ХС до 8,18 ммоль/л.

На МРТ головного мозга: в перивентрикулярной области и конвекситальных отделах отмечаются множественные мелкие (3–5 мм) очаги с повышенной интенсивностью сигнала на T2-взвешенных и протонных изображениях, единичный очаг пониженной плотности на T1-изображении в глубоких отделах подкоркового белого вещества справа (лакуна). В других отделах головного мозга очаговых изменений не выявлено. Субарахноидальные пространства не расширены.

Эхокардиография: недостаточность митрального клапана I-й степени, трикуспидального клапана — I-й степени, клапана легочной артерии — I-й степени; аномальная хорда (прикрепляется к базальному сегменту перегородки); нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка.

Электрокардиография (при поступлении): ритм синусовый с частотой 70 ударов в минуту; увеличение левого желудочка.

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных, позвоночных и подключичных артерий: отмечается легкий стеноз (сужение до 20% диаметра) в устье правой подключичной артерии за счет гетерогенной атеросклеротической бляшки и легкий стеноз (до 20–25% диаметра) в бифуркации правой общей сонной артерии за счет гомогенной атеросклеротической бляшки, которая переходит на проксимальную треть внутренней сонной артерии.

На фоне регулярной антигипертензивной терапии (квадроприл 6 мг 1 таблетка в день, арифон-ретард 1,5 мг 1 таблетка утром натошак, конкор 5 мг по 1/4 таблетки утром) АД стабилизировалось на уровне 120–130/80–90 мм рт. ст. На фоне терапии пациентка отмечает хорошее самочувствие, улучшение настроения. Пациентке даны рекомендации, касающиеся образа жизни и диеты, объяснена необходимость постоянного приема антигипертензивных препаратов под контролем АД.

3. Диагностика

В представленном наблюдении пациентка среднего возраста свыше 10 лет страдала АГ с высокими значениями АД, до начала наблюдения она принимала антигипертензивные препараты только эпизодически, при плохом самочувствии, которое, как она считала, отражает повышение АД. Пациентка не предъявляла жалоб на снижение памяти, однако при нейропсихологическом обследовании были выявлены изменения когнитивных функций по сравнению с показателями возрастной нормы в нейродинамической сфере. При МРТ головного мозга были обнаружены изменения, характерные для длительной и неконтролируемой АГ (лейкоареоз, одна лакуна). У данной пациентки проявлением сосудистой патологии головного мозга были умеренные КР нейродинамически-дизрегуляторного типа. Головная боль, напротив, носила типичный характер эпизодической ГБН; синдром Горнера наблюдался у больной с молодого возраста и не был связан с АГ.

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

4.1. Что скрывается за диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии в неврологической практике

В настоящее время большое число пациентов наблюдается неврологами с диагнозом ДЭП или ХИГМ. К сожалению, под этим диагнозом часто скрываются другие заболевания, многие из которых требуют лечения, существенно отличающегося от проводимой пациентам терапии. В этом плане показательным исследованием является исследование Д.В. Неверовского, проведенное на базе поликлиники №44 Санкт-Петербурга.

В исследование было включено 50 пациентов (10 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет, средний возраст – $68,5 \pm 9,0$ года, которые наблюдались в поликлинике с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия I–II стадии» в период с августа 2011 г. по май 2013 г. и ранее получали стандартную терапию в связи с этим заболеванием [Неверовский Д.В., 2016]. Пациенты наблюдались в среднем на протяжении 1,5 года, проводились необходимые обследования и консультации специалистов, в частности, психиатра и психотерапевта при подозрении на депрессивное и/или тревожное расстройство. Если выявлялось другое заболевание, то лечение проводилось совместно с соответствующим специалистом. Все пациенты, имеющие КР, были обследованы с помощью нейропсихологических методик повторно (в течение 3–6 мес).

В результате обследования выделены 5 групп пациентов (рис. 4): 1) 9 пациентов (7 женщин и два мужчины) в возрасте от 53 до 72 лет (средний возраст – $63,5 \pm 12,0$ года) с диагнозом ДЭП; 2) 5 пациентов (три женщины и два мужчины) в возрасте от 64 до 75 лет (средний возраст – $70,0 \pm 5,14$ года), которым был установлен диагноз БА; 3) 12 пациентов (один мужчина и 11 женщин) в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст – $53,8 \pm 5,2$ года) с первичными головными болями; 4) 4 пациента (один мужчина и три женщины) в возрасте от 45 до 54 лет (средний возраст – $48 \pm 4,08$ года), у которых были выявлены периферические вестибулярные расстройства; 5) 17 пациентов (два мужчины и 15 женщин) с эмоциональными расстройствами в возрасте от 47 лет до 71 года (средний возраст – $59,41 \pm 8,28$ года). В одном из случаев причиной грубых КР оказалась энцефалопатия вследствие СПИДа. У одной из пациенток выявлена кальцификация базальных ганглиев. У одного пациента установлена болезнь Паркинсона с положительным эффектом на агонисты дофамина (прамипексол).

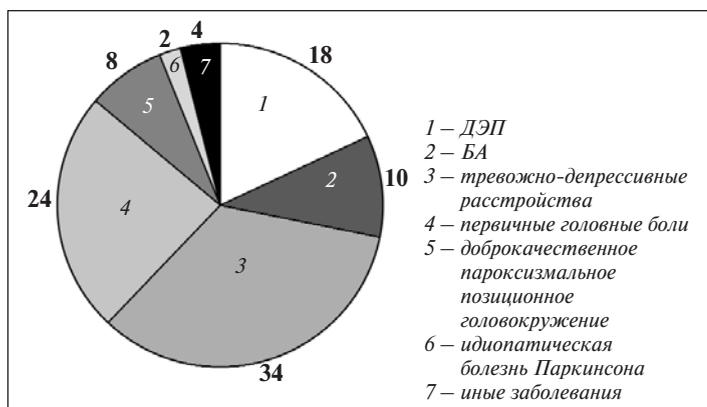


Рис. 4. Заключительные диагнозы, установленные у 50 пациентов, наблюдающихся в поликлинике с диагнозом ДЭП, %

У одной из пациенток выявлена кальцификация базальных ганглиев. У одного пациента установлена болезнь Паркинсона с положительным эффектом на агонисты дофамина (прамипексол).

В целом, из 50 пациентов, наблюдавшихся в поликлинике с диагнозом ДЭП I–II стадии, только у 9 (18%) установлены КР немнестического характера и наличие признаков существенного сосудистого пора-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

жения головного мозга по данным КТ или МРТ головы. У остальных пациентов КР отсутствовали или могли быть обусловлены другим заболеванием, при этом по данным КТ или МРТ головы не определялось признаков существенного сосудистого поражения. У этих пациентов в результате комплексного обследования выявлены другие заболевания, которые ранее ошибочно расценивались как ДЭП.

Пациенты с БА, наблюдающиеся в поликлинике с диагнозом ДЭП, в сравнении с пациентами с ДЭП, имели более выраженные амнестические КР, отсутствие признаков выраженного сосудистого поражения и проявления атрофии височных долей по КТ или МРТ. Пациенты с первичными головными болями, в сравнении с пациентами с ДЭП, были более молодого возраста, не имели КР и признаков существенного сосудистого поражения по данным КТ или МРТ. Пациенты с тревожными и/или депрессивными расстройствами в сравнении с пациентами с ДЭП были более молодого возраста, имели более выраженные тревожные и/или депрессивные расстройства при минимальной выраженности или отсутствии КР, признаков существенного сосудистого поражения по данным КТ или МРТ.

4.2. Первичные головные боли

Головная боль в отечественной литературе расценивается как возможное проявление ДЭП/ХИГМ уже на ранних стадиях заболевания. Это предположение возникло давно и остается без изменения во многих отечественных книгах и статьях. Однако в настоящее время не получено каких-либо убедительных доказательств, подтверждающих это.

В последней Международной классификации головных болей в разделе «Вторичные головные боли» выделен специальный подраздел, посвященный возможным причинам головной боли при ЦВЗ (табл. 13).

Как видно из данных, представленных в табл. 13, хронические ЦВЗ не рассматриваются как возможная причина головной боли. Наличие головных болей не характерно для ДЭП, сосудистого КР.

В тех случаях, когда пациент с диагнозом ДЭП страдает головными болями, возможны два варианта. В первом имеется сочетание ДЭП и первичной (мигрень, ГБН, лекарственно индуцированные, или абзусные, головные боли и др.) или вторичной головной боли. В таких случаях чаще всего первичные или вторичные головные боли служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются КР и признаки сосудистой патологии головного мозга по данным КТ или МРТ. При втором варианте у пациента имеются только первичные или вторичные головные боли, а диагноз ДЭП поставлен ошибочно.

К сожалению, в настоящее время большое число пациентов зрелого или пожилого возраста, страдающих первичными головными болями, ошибочно имеют диагноз хронического ЦВЗ и при этом не получают эффективного лечения. Значительная часть врачей в нашей стране считают, что ДЭП/ХИГМ проявляется головными болями. По данным опроса, 70% врачей Санкт-Петербурга и Самары считают, что ведущие причины хронической головной боли – органическая патология головного мозга («хроническая ишемия головного мозга», «атеросклероз церебральных сосудов»), «патология вегетативной нервной системы» и/или «остеохондроз шейного отдела позвоночника» [Филатова Е.Г., Истомина О.И., 2011].

Большинству пациентов, имеющих диагноз ДЭП и жалобы на головную боль, проводятся такие методы обследования, как МРТ или КТ головы, МРТ шейного отдела позвоночника, электроэнцефалография, ультразвуковое исследование сосудов шеи или рентгенография шейного отдела позвоночника. У большинства пациентов зрелого и тем более пожилого возраста при этих обследованиях обнаруживаются изменения, которые

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

Таблица 13. *Головная боль вследствие цереброваскулярных или шейных сосудистых причин [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), 2013, глава 6]*

6.1. Головная боль вследствие ишемического инсульта или ТИА	6.1.1. Головная боль вследствие ишемического инсульта 6.1.2. Головная боль вследствие ТИА
6.2. Головная боль вследствие нетравматического внутричерепного кровоизлияния	6.2.1. Головная боль вследствие нетравматического внутричерепного кровоизлияния 6.2.2. Головная боль вследствие нетравматического субарахноидального кровоизлияния 6.2.3. Головная боль вследствие нетравматического острого субдурального кровоизлияния
6.3. Головная боль вследствие неразорвавшейся сосудистой мальформации	6.3.1. Головная боль вследствие неразорвавшейся мешотчатой аневризмы 6.3.2. Головная боль вследствие неразорвавшейся артериовенозной мальформации 6.3.3. Головная боль вследствие неразорвавшейся дуральной артериовенозной фистулы 6.3.4. Головная боль вследствие кавернозной ангиомы 6.3.5. Головная боль вследствие энцефалотригеминального или лептоменингеального ангиоматоза
6.4. Головная боль вследствие артериита	6.4.1. Головная боль вследствие гигантоклеточного артериита 6.4.2. Головная боль вследствие первичного ангиита центральной нервной системы 6.4.3. Головная боль вследствие вторичного ангиита центральной нервной системы
6.5. Головная боль вследствие поражения сонной или позвоночной артерии	6.5.1. Головная, лицевая или шейная боль вследствие расслоения сонной или позвоночной артерии 6.5.2. Постэнтерэктомическая головная боль 6.5.3. Головная боль вследствие ангиопластики сонной или позвоночной артерии
6.6. Головная боль вследствие венозного церебрального тромбоза	
6.7. Головная боль вследствие другого острого внутричерепного артериального поражения	6.7.1. Головная боль вследствие внутричерепного эндovasкулярного вмешательства 6.7.2. Ангиографическая головная боль 6.7.3. Головная боль вследствие обратимого церебрального вазоконстрикторного синдрома 6.7.4. Головная боль вследствие расслоения внутричерепной артерии
6.8. Головная боль вследствие наследственной васкулопатии	6.8.1. Церебральная аутосомно-доминантная васкулопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) 6.8.2. Митохондриальная миопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS) 6.8.3. Головная боль вследствие другой наследственной васкулопатии
6.9. Головная боль вследствие апоплексии гипофиза	

расцениваются как подтверждение ДЭП. Ошибочная интерпретация результатов дополнительных обследований и природы происхождения головной боли приводит к назначению неспецифического и неэффективного лечения [Яхно Н.Н. и др., 2000a].

Значительная часть пациентов, которым ставится диагноз ДЭП, страдают хронической ежедневной головной болью – гетерогенной группой головных болей, характеризующихся наличием у пациента головной боли как минимум 15 дней в месяц на протяжении 3 мес и более. К первичным формам хронической ежедневной головной боли относят хро-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

ническую мигрень, хроническую ГБН, новую ежедневную (изначально) персистирующую головную боль, гемикранию континуа, хроническую кластерную головную боль, хроническую пароксизмальную гемикранию, кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекированием конъюнктивы и слезотечением, гипническую головную боль [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), 2013].

В качестве вторичных форм головной боли, которые могут привести к развитию хронической ежедневной головной боли, выделяют: головную боль, связанную с сосудистыми заболеваниями – артериовенозной мальформацией, гигантоклеточным артериитом, расслоением сонных артерий, васкулитом; головную боль вследствие новообразования, идиоматической внутричерепной гипертензии, инфекции или субдуральной гематомы; посттравматическую головную боль; цервикогенную головную боль; головную боль, связанную с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава; головную боль, связанную с обструктивным апноэ во сне [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), 2013]. В клинической практике преобладают первичные формы головной боли (90–95% случаев), из них самые распространенные формы – хроническая мигрень, хроническая ГБН.

Избыточный прием обезболивающих препаратов – один из ведущих факторов хронизации первичных форм головной боли – устанавливается при употреблении пациентом десяти и более доз в месяц (для триптанов, эрготамина и комбинированных анальгетиков) или пятнадцати и более доз в месяц (для простых анальгетиков), а в случае приема обезболивающих препаратов различных классов – десяти и более доз суммарно [Осипова В.В., Табеева Г.Р., 2014]. Если пациент принимает избыточное количество обезболивающих препаратов и головная боль удовлетворяет критериям лекарственно индуцированной головной боли, то обычно имеется два типа головной боли: хроническая первичная головная боль и лекарственно индуцированная головная боль.

Подтверждением ошибочной диагностики дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с хронической ежедневной головной болью служит исследование В.А. Головачевой (2016), в которое вошли 90 пациентов (76 женщин и 14 мужчин) в возрасте 23–78 лет (средний возраст – $46,71 \pm 11,99$ года). Хронической мигренью страдали 30 (33,3%) пациентов, хронической ГБН – 37 (41,1%) пациентов, хронической ГБН и эпизодической мигренью – 23 (25,6%). ДЭП/ХИГМ была установлена 50 (55,5%) пациентов, а среди лиц старше 45 лет – в 91% случаев, остальные диагнозы отражены на рис. 5. Все перечисленные диагнозы были поставлены необоснованно, при отсутствии клинических и инструментальных критериев заболеваний.

Жалобы на несистемное головокружение предъявляли 39 (43,3%) пациентов, на ощущение шума в голове – 17 (18,9%), на неустойчивость и шаткость

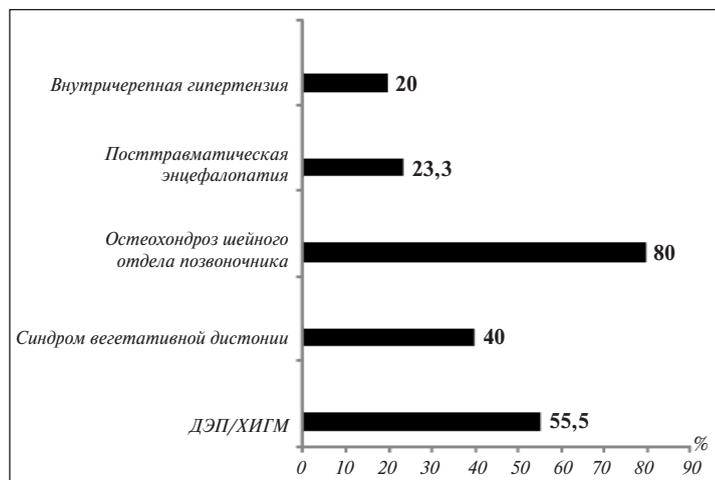


Рис. 5. Распространенные ошибочные диагнозы, которые были поставлены пациентам с хронической ежедневной головной болью, %

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

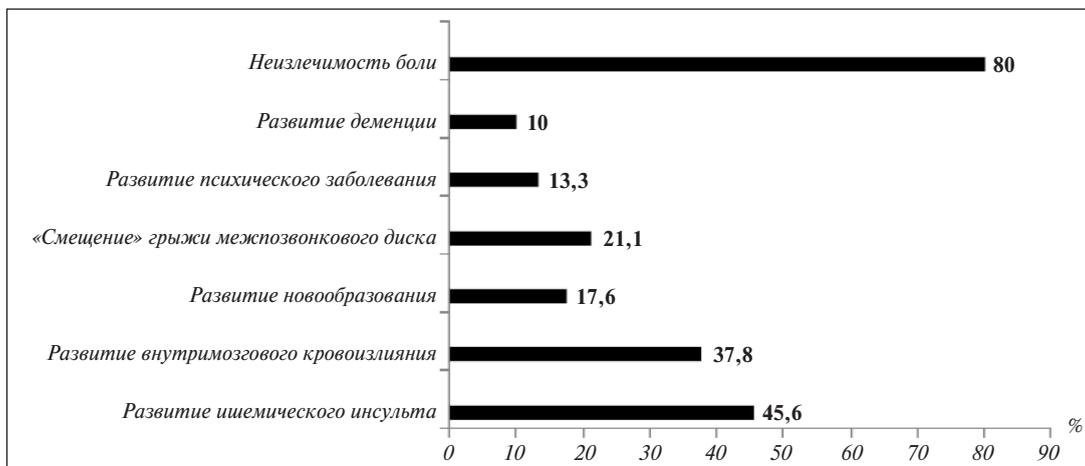


Рис. 6. Представления пациентов о возможном неблагоприятном прогнозе и негативном исходе головной боли, %

при ходьбе — 10 (11,1%), на сниженную трудоспособность и повышенную утомляемость — все пациенты. Указанные жалобы также расценивались как проявления ДЭП. При тщательном обследовании пациентов и анализе полученных данных было выяснено, что перечисленные жалобы — симптомы тревожных и/или депрессивных расстройств. Среди пациентов с хронической ежедневной головной болью большинство (86,7%) когда-либо получали терапию нейрометаболическими, вазоактивными и витаминными препаратами. Проведение дополнительных исследований и ошибочная интерпретация их результатов, диагностика сосудистого заболевания приводили к формированию у пациента ошибочной картины болезни и страху неизлечимости боли (рис. 6).

Указанные события способствовали катастрофизации боли, неадаптивному образу жизни, применению дезадаптирующих навыков по преодолению боли (избыточный прием анальгетиков, снижение физической и социальной активности, повторные госпитализации и т. д.), а также развитию или усугублению эмоциональных расстройств и других коморбидных нарушений.

Всем 90 пациентам с хронической ежедневной головной болью была проведена комбинированная терапия, состоящая из оптимизации фармакотерапии, образовательной программы, обучения релаксации, когнитивно-поведенческой терапии и лечебной гимнастики. Данное лечение привело к быстрому достижению клинического эффекта у большинства пациентов. Так, уже через 3 мес от начала лечения положительный клинический эффект был достигнут у 62,2% пациентов, через 6 мес — у 70%, через 12 мес — у 72,2% (рис. 7).

Результаты наблюдения за пациентами в течение 12 мес продемонстрировали сохранение положительного клинического эффекта. В качестве примера показательно следующее наблюдение.

Пациентка М., 53 лет, предъявляла жалобы на ежедневные головные боли, боли в спине, нарушение сна. С 35 лет отмечает появление давящих головных болей, умеренной интенсивности, преимущественно правосторонней, теменно-височной локализации, с частотой один-два приступа в месяц. Головные боли эффективно купировала комбинированными анальгетиками, без содержания кодеина. С 40 лет у пациентки отмечались обильные, болезненные менструации, был поставлен диагноз «эндометриоз». На фоне эндометриоза головные боли

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

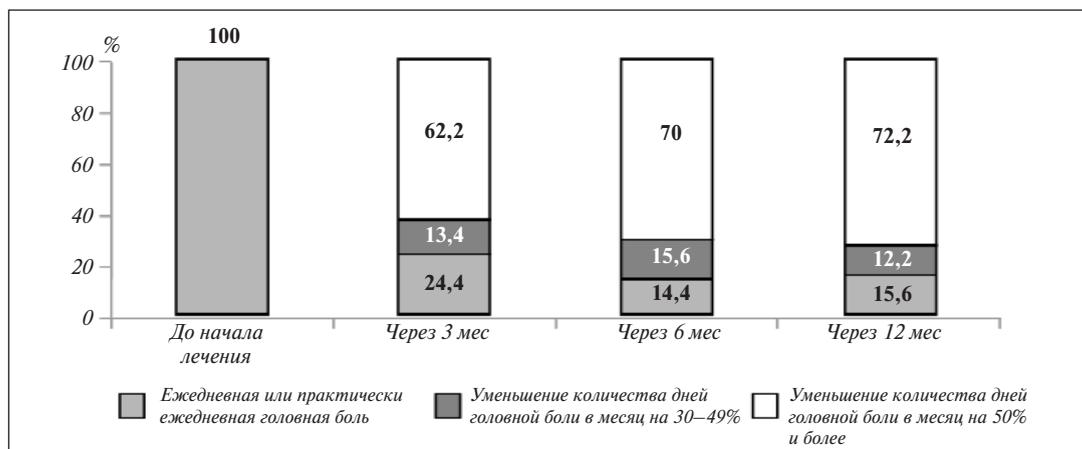


Рис. 7. Динамика течения хронической ежедневной головной боли на фоне проводимого лечения: уменьшение количества дней головной боли через 3, 6 и 12 мес от начала лечения

участились до 8–10 приступов в месяц и усилились по интенсивности, число принимаемых обезболивающих препаратов увеличилось до 10–15 таблеток комбинированных анальгетиков в месяц. С 49 лет, после ряда перенесенных операций (гистерэктомии по поводу эндометриоза, двукратных литотрипсий по поводу мочекаменной болезни), головные боли стали ежедневными, присоединились практически ежедневные ноющие боли в грудной и поясничной области спины, интенсивностью от легких до умеренных. Ранее принимаемые комбинированные анальгетики стали неэффективны в облегчении приступов головной боли. По поводу головных болей и болей в спине пациентка стала принимать кеторол (до 20 доз в месяц), который в половине случаев уменьшал выраженность болей. В 51 год, в связи с болезнью мамы, вышла на пенсию (работала государственным служащим в течение 30 лет). Присоединились нарушения сна: трудности засыпания, частые ночные пробуждения. Значимо снизилась повседневная активность пациентки. В течение нескольких лет лечилась в своем городе в поликлинике по месту жительства, больнице и частной клинике с диагнозами «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемия головного мозга», «остеохондроз позвоночника». Проводились без эффекта курсы терапии нейрометаболическими и вазоактивными препаратами. Курсы массажа приносили кратковременное (до 2 нед) облегчение болей в спине.

При обследовании в соматическом статусе не выявлено патологии. Отмечаются напряжение и болезненность перикраниальных мышц, длинных мышц спины на грудном и поясничном уровнях. При исследовании когнитивных функций не выявлено отклонений от нормы. Отмечены умеренные уровни личностной тревоги (38 баллов) и ситуационной тревоги (43 балла) по шкале Спилбергера–Ханина, умеренная (18 баллов) выраженность депрессивных симптомов по шкале депрессии Бека, средний (12 баллов) уровень зависимости от обезболивающих препаратов по Лидскому опроснику зависимости, значимое (62 балла) снижение качества жизни по индексу влияния головной боли. Определялись высокий (38 баллов) уровень общей катастрофизации боли по шкале катастрофизации боли, а также высокие уровни отдельных показателей катастрофизации боли – «постоянное размышление» (5,9 балла), «преувеличение» (6,2 балла), «безнадежность» (8,1 балла). По результатам шкалы стратегий преодоления боли, в большей степени пациентка использовала неадаптивные стратегии преодоления боли – «защита» (1,9 балла), «отдых» (2,2 балла), «обращение за помощью» (1,5 балла), чем адаптивные стратегии преодоления боли – «релаксация» (0,4 балла), «выполнение упражне-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

ний» (0,6 балла), «сохранение активности» (0,9 балла), «самоубеждение» (1,2 балла) и нейтральную стратегию преодоления боли — «обращение за поддержкой» (1,1 балла).

В клиническом и биохимическом анализе крови не найдено изменений. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы не выявлено стенозов и окклюзий сонных и позвоночных артерий. При МРТ головного мозга не обнаружено признаков очагового поражения головного мозга, что исключает возможность ДЭП. Поставлен диагноз: «Хроническая ежедневная головная боль. Хроническая головная боль напряжения с вовлечением перикраниальных мышц. Лекарственно индуцированная головная боль. Торакалгия и люмбагия (скелетно-мышечные боли). Инсомния».

Проведены две индивидуальные образовательные беседы, пять индивидуальных занятий по релаксации, восемь индивидуальных сессий когнитивно-поведенческой терапии. Рекомендовано продолжать занятия по релаксации самостоятельно, ежедневно вечером по 30 мин. Проведено пять обучающих занятий по лечебной гимнастике в группе, показан комплекс упражнений, рекомендовано продолжать занятия самостоятельно, ежедневно утром по 30 мин. Проведена терапия периода отмены: прекращение приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Назначен антидепрессант — амитриптилин 12,5 мг на ночь в течение 3 дней, 25 мг на ночь в течение 3 дней, после чего препарат был отменен из-за развития побочных эффектов (выраженная сухость во рту, задержка мочеиспускания). Назначен антидепрессант дулоксетин 30 мг утром. Даны рекомендации по гигиене сна. Для купирования приступов ГБН рекомендован ибупрофен (не более 2 таблеток в неделю). Рекомендовано ведение дневника головной боли. Дулоксетин принимала в течение 6 мес, в дозе 30 мг в день (при повышении дозы препарата до 60 мг ухудшалась его переносимость: возникало ощущение «тяжести» и «неясности» в голове).

Клиническая эффективность была отмечена уже через 3 мес от начала лечения: частота головной боли уменьшилась до 10 «болевых» дней в месяц, из них пять приступов ГБН были легкой интенсивности, пять — умеренной; обезболивающие препараты не принимала; четыре приступа ГБН были купированы в течение 30–40 мин техникой релаксации. Через 6 мес от начала лечения частота головной боли уменьшилась до 6 «болевых» дней в месяц, из них четыре приступа ГБН легкой интенсивности, два — умеренной; обезболивающие препараты не принимала. К 12-му месяцу наблюдения отмечался один приступ ГБН легкой интенсивности в течение месяца. Через 3, 6 и 12 мес от начала лечения отмечены улучшение эмоционального состояния и качества жизни, снижение зависимости от обезболивающих препаратов и уровня катастрофизации боли, использование эффективных навыков преодоления боли. Нормализовался сон, пациентка стала вести активный образ жизни.

Пациентам с мигренью ошибочный диагноз ДЭП ставят даже в случае классических проявлений заболевания, что отражает плохую информированность врачей о мигрени [Осипова В.В., Табеева Г.Р., 2014]. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Пациентка К., 51 год, предъявляет жалобы на приступы интенсивной головной боли, которые локализуются в височно-лобной области, чаще справа. Приступу боли обычно предшествует кратковременное (10–15 мин) появление «белых хлопьев» перед глазами. Боли усиливаются при физической нагрузке (ходьбе и, особенно, подъеме по лестнице), иногда сопровождаются тошнотой и парестезиями в левых конечностях. Последний приступ головных болей возник на работе, была повторная рвота. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в приемное отделение дежурной многопрофильной клиники Санкт-Петербурга, где была осмотрена неврологом и направлена на амбулаторное лечение по месту жительства с диагнозом «Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии с цефалгией. Декомпенсация (?)».

Из анамнеза известно, что головные боли беспокоят пациентку с 17-летнего возраста с частотой один раз в 2 мес, ранее принимала различные препараты — цитрамон, анальгин,

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

парацетамол — с непродолжительным положительным эффектом. Приступ головной боли обычно продолжается от 1 до 3 дней. Три года назад диагностирована АГ, антигипертензивные препараты принимает нерегулярно, связи головных болей и значений АД не отмечает. Общее состояние удовлетворительное. Соматической патологии не выявлено. При нейропсихологическом и неврологическом обследовании отклонений не выявлено.

При дуплексном сканировании магистральных артерий головы не выявлено стенозов и окклюзий сонных и позвоночных артерий. По результатам МРТ не отмечено очагового поражения головного мозга, за исключением легких проявлений лейкоареоза (единичные очаги повышенной плотности в режиме T2), часто наблюдаемых у пациентов с мигренью. Нейропсихологическое исследование: краткая шкала оценки психического статуса — 30 баллов, батарея лобной дисфункции — 18 баллов, при проведении теста на рисование часов — норма.

На основании обследования пациентке поставлен диагноз мигрени с аурой, АГ I-й степени. Ей даны разъяснения в отношении мигрени, нелекарственной терапии заболевания, а также необходимости регулярного контроля АД (вне зависимости от наличия или отсутствия головной боли) и приема антигипертензивных средств. Для купирования приступов мигрени был назначен реллакс (элетриптан) в дозе 40 мг/сут, при приеме которого отмечено существенное снижение интенсивности головных болей, которые ранее приводили пациентку к длительной нетрудоспособности. В течение года наблюдения у пациентки возникли три приступа мигрени, которые были купированы приемом реллакса и не привели к утрате трудоспособности. Пациентка стала регулярно принимать антигипертензивные средства и контролировать АД, которое стабилизировалось на уровне 120–130/80 мм рт. ст.

Таким образом, в настоящее время нет никаких оснований расценивать головную боль как проявление хронического ЦВЗ. Головная боль у пациента с ЦВЗ обычно вызвана первичной (мигрень, ГБН, лекарственно индуцированные, или абзусные, головные боли и др.) или вторичной головной болью. К сожалению, в нашей стране значительная часть пациентов, страдающих первичной головной болью, ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП/ХИГМ, не получая при этом адекватного лечения. Выявление первичной головной боли и ее лечение позволяют помочь многим пациентам, которые длительно и безуспешно лечатся от ДЭП или ХИГМ.

4.3. Головокружения

Головокружение в отечественной литературе расценивается как возможное проявление ДЭП и обычно определяется как вестибуло-атактический синдром или вертебрально-базилярная недостаточность.

Долгое время в качестве причины нарушений кровообращения в вертебрально-базилярной системе предполагались гемодинамические причины. Однако исследования последних 25 лет, в которых использовались современные методы исследования головного мозга и его сосудов (МРТ, МР-ангиография, спиральная рентгеновская КТ, церебральная ангиография), показали, что в патогенезе нарушений кровообращения в вертебрально-базилярной системе роль гемодинамических нарушений (вертебрально-базилярной недостаточности) крайне мала [Caplan L.R., 2000; Caplan L.R. et al., 2004]. Если вестибулярное головокружение повторяется на протяжении 3 нед и более, не сопровождаясь при этом другими неврологическими нарушениями, то оно практически никогда не вызвано ишемическим поражением в вертебрально-базилярной системе [Caplan L.R., 2000; Caplan L.R. et al., 2004]. Поэтому имеющийся в МКБ-10 термин «вертебрально-базилярная недостаточность» в настоящее время не расценивается как один из вариантов часто встречающейся сосудистой патологии головного мозга.

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

В настоящее время многим больным, страдающим повторяющимся периферическим вестибулярным головокружением, ошибочно ставится диагноз хронической вертебрально-базилярной недостаточности на основании наличия у них признаков хронического сосудистого поражения головного мозга (лейкоареоз, «немые» лакунарные инфаркты) при МРТ головного мозга [Парфенов В.А. и др., 2011]. Однако у таких больных обычно имеется сочетание хронической сосудистой патологии головного мозга и периферической вестибулопатии, что требует лечения обоих заболеваний; при этом менее опасное поражение периферического вестибулярного аппарата может быть более тягостным для больного и значительно снижает качество его жизни.

Многие больные хроническим ЦВЗ предъявляют жалобы на головокружение, однако в большинстве случаев оно носит несистемный характер (ощущение неустойчивости при стоянии и ходьбе) и вызвано наличием у больного неврологических расстройств, таких как парезы конечностей, нарушения чувствительности или координации; на стадии выраженных КР (ДЭП III стадии, сосудистой деменции) может наблюдаться апраксия ходьбы (лобная атаксия) [Парфенов В.А. и др., 2011].

Наличие вестибулярного головокружения не характерно для хронического ЦВЗ [Brandt T., Dieterich M., 2004]. В тех случаях, когда у пациента с диагнозом ДЭП/ХИГМ имеется вестибулярное головокружение, возможны два варианта. В первом имеется сочетание ДЭП и вестибулярного заболевания (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярная мигрень, болезнь Меньера или другая периферическая вестибулопатия). В таких случаях чаще всего вестибулярные заболевания служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются КР и признаки сосудистой патологии головного мозга по данным КТ или МРТ. При втором варианте у пациента имеется только вестибулярное заболевание, а диагноз ДЭП поставлен ошибочно. К сожалению, в настоящее время большое число пациентов зрелого или пожилого возраста, страдающих вестибулярным головокружением, ошибочно имеют диагноз хронического ХВЦ и при этом не получают эффективного лечения [Парфенов В.А. и др., 2011].

У пациентов с жалобой на головокружение установление диагноза зависит от правильно построенного сбора анамнеза, соматического, неврологического и отоневрологического обследования. Большинство этих пациентов длительно наблюдаются в поликлиниках с диагнозом ДЭП с вестибуло-атактическим синдромом, вертебрально-базилярной недостаточности, однако специализированное (на головокружении) обследование выявляет другую причину головокружения, что отмечено в исследовании В.А. Толмачевой (2007).

Были обследованы 60 пациентов (10 мужчин, 50 женщин, средний возраст пациентов – $52 \pm 6,8$ года) с АГ, которые были направлены к неврологу в связи с наличием жалоб на головокружение [Толмачева В.А., 2007; Толмачева В.А. и др., 2007]. Предварительными диагнозами у большинства ($n=53$) пациентов были хроническая цереброваскулярная недостаточность, ДЭП или вертебрально-базилярная недостаточность. В исследование включались пациенты в возрасте от 30 до 65 лет, у которых длительность АГ была ≥ 5 лет, в анамнезе отсутствовали указания на эндогенное психическое заболевание, головокружение не было связано с приемом лекарственных средств. На первом этапе обследования, включающем неврологическое и кардиологическое обследование, дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий, МРТ головного мозга, выяснить причину головокружения удалось только у 13 из 60 пациентов: у 6 (10%) пациентов установлено доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, у 3 (5%) – вестибулярный нейронит, у 1 (1,6%) – болезнь Меньера, у 1 (1,6%) – невринома слухового нерва, у 1 (1,6%) – вестибулярная мигрень, у 1 (1,6%) – синдром слабости синусового узла. У остальных 47 (78%) пациентов, страдающих несистемным головокружением, не удалось установить

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

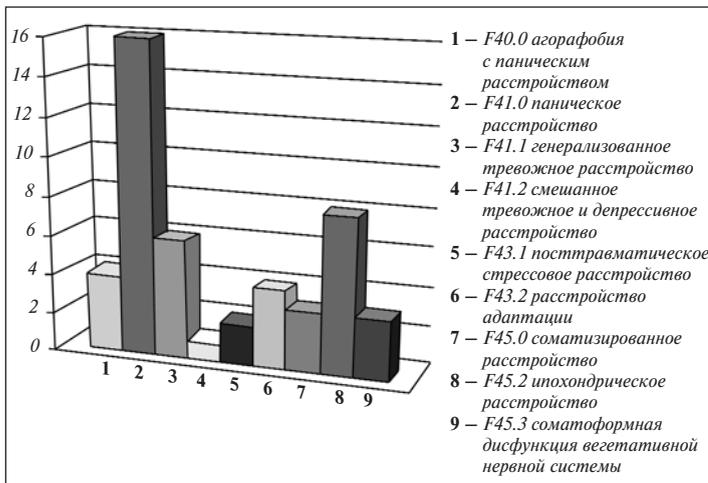


Рис. 8. Диагнозы, поставленные психиатром пациентам с хроническим головокружением

ва из них психиатром были установлены такие диагнозы, как генерализованное тревожное, ипохондрическое и паническое расстройство. К группе соматоформных расстройств психиатром была отнесена часть ($n=14$) пациентов с тревожными и истерическими чертами личности, у многих из которых заболевание часто начиналось в климактерическом периоде. У части пациентов ($n=6$) невротические расстройства были спровоцированы стрессом и расценены как тревожно-депрессивная реакция адаптации.

Полученные данные согласуются с результатами эпидемиологических исследований, посвященных выявлению наиболее распространенных причин головокружения и показавших, что невротические расстройства – наиболее частая причина длительно существующего головокружения, неустойчивости [Brandt T., Dieterich M., 2004].

Сходные результаты были получены и в более позднем исследовании, проведенном Н.В. Лебедевой (2017). Были обследованы 100 пациентов (25 мужчин и 75 женщин в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст – $55,49 \pm 8,29$ года), обратившихся с жалобой на головокружение на консультацию в лечебно-диагностическое отделение №2 Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова [Лебедева Н.В., 2017; Лебедева Н.В. и др., 2017]. Заключительные диагнозы представлены в табл. 14.

Полученные результаты согласуются с данными специализированных центров, при обращении в которые в качестве причины головокружения наиболее часто устанавливается доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение [Brandt T., Dieterich M., 2004].

Из 100 пациентов 86 ранее обращались на консультацию к неврологу в другие учреждения, у большинства (90,7%) не был установлен правильный диагноз. Чаще всего пациентам ошибочно устанавливался диагноз ДЭП (34,8%), вертебрально-базилярной недостаточности (17,4%), шейного остеохондроза (16,3%), вегетососудистой дистонии (10,5%). Пациентам назначались дорогостоящие методы нейрофизиологического обследования (электроэнцефалография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, реоэнцефалография), выявлявшие неспецифические изменения (дисфункция срединных неспецифических структур, непрямолинейность хода сосудов, начальные признаки атеросклероза, нарушение венозного оттока и т. д.). Проводимое лечение не приводило к улучше-

неврологическую или соматическую причину головокружения. Все 47 пациентов были консультированы психиатром, и у всех выявлено наличие тревожных и/или депрессивных расстройств, позволяющих объяснить жалобу пациентов на головокружение. Заболевания относились к рубрике невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (рис. 8). Основную часть (23 из 47) составляли пациенты с тревожными расстройствами. У большинст-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

Таблица 14. *Заболевания, установленные у 100 пациентов с жалобами на головокружение и/или неустойчивость*

Заболевания	Частота, %
Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение	33
Тревожно-депрессивные расстройства	27
Болезнь Меньера	6
Вестибулярный нейронит	6
Мигрень-ассоциированное головокружение	4
Хроническое ЦВЗ (ДЭП)	4
Центральное системное головокружение (аномалия Арнольда–Киари, рассеянный склероз, инсульт)	4
Нейродегенеративные заболевания (мультисистемная атрофия, болезнь Паркинсона)	6
Внутренняя гидроцефалия	3
Заболевания спинного мозга (опухоль спинного мозга, фуникулярный миелоз)	4
Периферическая вегетативная недостаточность с АГ (ортостатической, лекарственной)	3

нию, вынуждая пациентов обращаться на консультацию повторно в связи с сохраняющейся жалобой на головокружение. Пациенты с ошибочным диагнозом ДЭП получали без существенного эффекта различные лекарственные средства для терапии головокружения (табл. 15). Заболевания (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, вестибулярный нейронит, мигрень-ассоциированное головокружение, болезнь Меньера), для которых существует простое и экономичное лечение, долго не диагностировались, что у части пациентов приводило к формированию тревожно-депрессивных расстройств и хроническому течению заболевания. У небольшой части пациентов (4%) с головокружением, вызванным ЦВЗ, наблюдалась выраженная постуральная неустойчивость (несистемное невестибулярное

Таблица 15. *Лекарственные средства, назначенные пациентам с жалобой на головокружение в других медицинских учреждениях*

Лекарственные средства	Доля пациентов, принимавших лекарственные средства, %
Метаболические, вазоактивные, ноотропные	73
Миорелаксанты	7
Антидепрессанты	1
Анксиолитики	10
Нейролептики	3
Седативные	6
Хондропротекторы	8
Обезболивающие	6
Венотоники	2
Противорвотные	4

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии



Рис. 9. Менингиома правой височной области (МРТ)

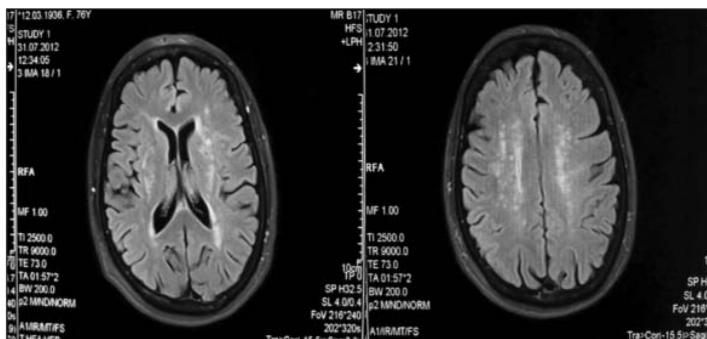


Рис. 10. Признаки лейкоареоза (повышение плотности сигнала в T2-взвешенном изображении, МРТ)

головокружение) и другие рассеянные неврологические симптомы, которые в значительно меньшей степени беспокоили пациентов.

Выявление истинных причин головокружения и их адекватное лечение позволили достигнуть быстрого улучшения у большинства пациентов с периферической вестибулопатией, особенно при наличии доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. Адекватное лечение амбулаторных пациентов с головокружением привело к существенному и стойкому (в течение года) улучшению у большинства пациентов с периферическим системным головокружением (94%), мигрень-ассоциированным головокружением (75%), тревожно-депрессивными расстройствами (87%).

В качестве примера приводим следующее наблюдение [Бестужева Н.В. и др., 2014].

Пациентка О., 77 лет, поступила в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на головокружение и неустойчивость при ходьбе, эпизодические подъемы АД.

Пациентку беспокоили периодические интенсивные головокружения, возникающие при поворотах в постели на левый бок, во время которых «предметы вращались по кругу». Также пациентка отмечала неустойчивость при ходьбе, из-за этого она была вынуждена передвигаться с помощью трости. Из-за имеющихся расстройств пациентка переехала жить к сыну, избегала любой привычной для нее физической нагрузки, мало выходила на улицу из дома, опасаясь усиления частоты приступов головокружения и нарастания неустойчивости.

Из анамнеза заболевания было известно, что пациентка длительно страдает АГ, при этом лечение проводит нерегулярно, обычные значения АД – 150–160/90–100 мм рт. ст. В июне 2012 г. остро развилось головокружение, которое усиливалось при любом движении и сопровождалось тошнотой, неоднократной рвотой, выраженной неустойчивостью. В этот период АД повышалось до 220/110 мм рт. ст. Сильное головокружение продолжалось около суток. В дальнейшем при попытке ходить пациентка стала испытывать выраженную неустойчивость. На 3-й день заболевания она была направлена бригадой скорой медицинской помощи в стационар с предварительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». В больнице была проведена МРТ головного мозга, в том числе и в диффузионно-взвешенном режиме, по результатам которой «свежий» инсульт был исключен, но были выявлены множественные изменения плотности белого вещества в T2-режиме (лейкоареоз) и один очаг пониженной плотности в T1-режиме (лакуна), а также менингиома правой височной области размером 12×11×11мм (рис. 9, 10). В кардиологическом отделении больницы пациентке были назначены антигипертензивная терапия, которая привела к бы-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

строй нормализации АД, а также прием статина и аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентка консультирована нейрохирургом, оперативное лечение менингиомы не рекомендовано.

Через 1,5 нед после эпизода системного головокружения у пациентки появилась новая жалоба на системное головокружение (в виде ощущения вращения окружающих предметов), которое возникало исключительно при поворотах в постели на левый бок. По поводу указанных жалоб и сохраняющейся неустойчивости при ходьбе пациентка неоднократно была консультирована неврологом в стационаре. Состояние расценивалось как «вертебрально-базиллярная недостаточность на фоне артериальной гипертензии». За период пребывания в кардиологическом отделении АД стабилизировалось на уровне 130–140/80 мм рт. ст., однако головокружение существенно не изменилось на фоне приема нейропротективной и метаболической терапии. При выписке пациентке рекомендован постоянный прием антигипертензивных препаратов, статинов и аспирина (рекомендация кардиологов), а также нейропротективных и метаболических средств (рекомендация невролога).

На протяжении последующих 8 мес жалобы на головокружение сохранялись, пациентка находилась преимущественно дома, так как боялась выходить на улицу из-за возможности упасть вследствие сильного головокружения. Она избегала ложиться или переворачиваться на левый бок, опасаясь возникающего при этом системного головокружения. Через 8 мес после появления жалоб на ежедневное возникновение системного головокружения при поворотах в постели на левый бок пациентка сначала консультирована, а затем госпитализирована в Клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова.

При поступлении в неврологическом статусе наблюдалась неустойчивость в позе Ромберга и при ходьбе, другой неврологической симптоматики не было выявлено.

Отоневрологическое исследование включало в себя исследование спонтанного и позиционного нистагма, пробы Хальмаги, пробы Унтербергера, плавных следящих движений глаз, а также позиционные пробы Дикса–Холлпайка и МакКлюра–Пагнини.

По результатам этого обследования выявлена положительная проба Хальмаги при повороте головы влево. В пробе Дикса–Холлпайка с поворотом головы влево обнаружен кратковременный торсионный геотропный (направленный в сторону нижерасположенного уха) нистагм с возникновением типичного для пациентки системного головокружения, сопровождающегося ощущением тошноты. Пробы Унтербергера, МакКлюра–Пагнини были отрицательные. Плавные следящие и саккадические движения глаз не нарушены.

На основании анамнеза и положительной пробы Дикса–Холлпайка было установлено доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (каналолитиаз левого заднего полукружного канала). Предшествующий доброкачественному пароксизмальному позиционному головокружению эпизод сильного вестибулярного головокружения (начало заболевания) с последующей неустойчивостью был расценен как вестибулярный нейронит.

При повторной МРТ головного мозга (1,5 Тесла) в белом веществе головного мозга, в конвекситалях и паравентрикулярных областях визуализировались множественные очаги повышенной плотности МР-сигнала диаметром 3–6 мм; в правой височной области определялось объемное образование с четкими контурами, изоинтенсивного МР-сигнала на T2- и изоинтенсивного МР-сигнала на T1-взвешенных изображениях, размером 11×10×12 мм, прилежащее широким основанием к оболочкам мозга и сдавливающее прилежащие извилины. Вокруг этого образования визуализировался незначительный перифокальный отек. При сравнении с МРТ от 31.07.2012 г. не установлено существенных изменений. Данные МРТ расценены как немозговое образование правой височной области головного мозга (менингиома); множественные очаги измененного МР-сигнала сосудистого генеза.

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

При дуплексном сканировании сонных и позвоночных артерий не обнаружено стенозов. В общем анализе крови и мочи, биохимическом анализе крови не выявлено существенных изменений.

При нейропсихологическом исследовании по данным краткой шкалы психического статуса и батареи тестов на выявление лобной дисфункции не обнаружено изменений. Тест рисования часов и другие нейропсихологические тесты пациентка также выполнила без нарушений. Выявлялись легкая замедленность при выполнении нейропсихологических тестов, тенденция к нарушению избирательности воспроизведения в пробах на память, а также легкая импульсивность с самостоятельной коррекцией в рисунке, что в целом расценено как вариант возрастной нормы. Поэтому у пациентки пожилого возраста, имеющей умеренно выраженные сосудистые изменения при МРТ головного мозга, не отмечалось убедительных клинических данных, свидетельствующих о сосудистых КР, но она имела признаки ХИГМ, которые протекали бессимптомно и ранее ошибочно расценивались как причина головокружения.

На основании проведенного обследования представлялось убедительным, что у пациентки развился вестибулярный нейронит, осложнившийся каналолизом левого заднего полукружного канала. Кроме этого имелись бессимптомная менигиома правой височной области и умеренно выраженные сосудистые изменения по данным МРТ.

Был проведен лечебный позиционный маневр Эпли. После проведенного маневра отмечался регресс жалоб на позиционное системное головокружение при поворотах в постели. Для коррекции вестибулярной атаксии, являвшейся последствием перенесенного вестибулярного нейронита, проводилась вестибулярная гимнастика. Пациентка выписана из клиники в хорошем состоянии, без жалоб на головокружение.

В течение последующих 6 мес приступы головокружения не повторялись, пациентка смогла передвигаться самостоятельно, не используя трость, она стала жить отдельно от сына (как и до заболевания), вернулась к привычной для нее физической работе, в том числе и на садовом участке, не боясь повторных внезапных эпизодов головокружения. На фоне регулярной антигипертензивной терапии АД стабилизировалось на уровне 130/80 мм рт. ст.

Таким образом, в представленном наблюдении установление диагноза доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения и его лечение привели к регрессу головокружения, восстановлению работоспособности и нормальной физической активности. Данный случай демонстрирует типичную клиническую ситуацию, когда доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение не диагностируется и ошибочно расценивается как следствие сосудистого заболевания головного мозга. У представленной пациентки вестибулярный нейронит был ошибочно расценен как гипертонический церебральный криз, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение — как проявления вертебрально-базилярной недостаточности. К сожалению, до обследования в Клинике нервных болезней врачами не проводилось отоневрологическое обследование. Жалобы пациентки на системное головокружение, возникающее при перемене положения тела, позволяли заподозрить доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение уже при простом опросе и анализе анамнестических данных.

К сожалению, в нашей стране крайне редко диагностируется вестибулярный нейронит, служащий одной из наиболее частых причин острого вестибулярного головокружения. Большинство пациентов с этим заболеванием наблюдаются у врачей, имея диагноз «острое нарушение мозгового кровообращения», а после исключения инсульта по данным МРТ — с диагнозом хронического ЦВЗ. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

Пациент М., 44 лет, обратился на консультацию в сопровождении супруги с жалобами на интенсивное ощущение вращения предметов перед глазами, неустойчивость с тенденцией к падению влево, опасения упасть из-за неустойчивости, выраженную тошноту, рвоту; также беспокоили эпизодические подъемы АД до 160/86 мм рт. ст. в течение последних 3 дней. В соматическом статусе без патологии. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Вредные привычки отрицает. Приступ системного непозиционного головокружения развился 3 дня назад (до обращения), после пробуждения, любое движение усиливало ощущение вращения предметов перед глазами. Супруга пациента вызвала скорую медицинскую помощь — выявлено повышение АД до 160/86 мм рт. ст. Рекомендованы прием капотена 10 мг под язык при повышении АД и консультация терапевта по месту жительства. Через час АД нормализовалось, но сохранялось ощущение выраженного системного головокружения, больной не мог встать с кровати из-за ощущения головокружения в течение суток. При ходьбе на следующий день — тенденция к падению влево при ходьбе, пациент передвигался только с опорой на супругу. Обратился на прием к терапевту на 2-е сутки заболевания с жалобами на головокружение, рекомендована консультация невролога для исключения острого нарушения мозгового кровообращения. Невролог порекомендовал проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и КТ головного мозга, которые не выявили существенного отклонения от нормы. Рекомендован прием бетагистина дигидрохлорида, мексидола, витаминов группы В. Дано направление на консультацию в Клинику нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. На момент осмотра в Клинике нервных болезней предъявлял жалобы на ощущение вращения предметов перед глазами при минимальных поворотах головы, боязнь падения из-за сильного ощущения неустойчивости, сдвиг предметов перед глазами при попытке их зафиксировать (переходя улицу по пешеходному переходу, глядя на экран мобильного телефона).

В отоневрологическом статусе на момент осмотра выявлены спонтанный нистагм, направленный влево, положительная проба Хальмаги слева, положительная проба Фукуда слева. Позиционные пробы (Дикса—Холлпайка, МакКлюра—Пагнини), пробы со встряхиванием головы, Ринне, Вебера отрицательные. Лицо симметричное. Мимические пробы выполняет удовлетворительно. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Пальценосовую, пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга отклоняется влево, при проведении пробы Ромберга падает влево. Походка осторожная, с опорой на супругу. Чувствительных расстройств не выявлено. При нейропсихологическом тестировании по шкале тревоги и депрессии: тревога — 12 баллов, депрессия — 5 баллов. Шкала Гамильтона: депрессия — 7 баллов, тревога — 22 балла.

Таким образом, на основании данных отоневрологического статуса пациенту поставлен диагноз вестибулярного нейронита. С учетом длительности заболевания (3 сут) рекомендован прием преднизолона в дозировке 80 мг/сут в течение 5 дней, также следовало продолжить прием бетагистина дигидрохлорида 48 мг/сут. Пациенту назначена гимнастика для ускорения вестибулярной компенсации. Через 1 мес выявлена явная положительная динамика — ходит самостоятельно, повторных эпизодов головокружения не отмечалось. По данным нейропсихологического тестирования нарушений не выявлено. Пациент ежедневно выполнял рекомендованные упражнения, явное улучшение отмечено в конце 2-й недели (со слов пациента). Через 3 мес жалоб нет, в отоневрологическом статусе без патологии. В телефонном разговоре через 6 и 12 мес пациент отметил хорошее самочувствие, отсутствие головокружения.

К сожалению, в нашей стране крайне редко диагностируется вестибулярная мигрень (мигрень-ассоциированное головокружение), представляющая собой один из вариантов приступа мигрени, который может возникать как в сочетании с приступом головной боли, так и без него. Большинство пациентов с мигрень-ассоциированным голово-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

кружением наблюдаются врачами, имея диагноз хронического ЦВЗ. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Пациентка М., 43 лет, обратилась на консультацию в Клинику нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова из поликлиники по месту жительства с направительным диагнозом «вертебрально-базиллярная недостаточность». Жалобы на приступы вращения окружающих предметов, возникающие внезапно для пациентки в разное время суток независимо от положения тела, выраженное ощущение неустойчивости, опасение упасть в момент таких приступов. Приступы сопровождались выраженной тошнотой, редко рвотой, часть приступов сочетались с односторонней пульсирующей головной болью, усиливающейся при обычной физической нагрузке, с фото- и фонофобией, без повышения АД. Частота приступов около 4 раз в месяц в течение последних 3 мес. В анамнезе мигрень без ауры с возраста 16 лет, которая хорошо купировалась приемом триптанов. В поликлинике по месту жительства пациентке проведены МРТ головного мозга, аудиограмма, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с функциональными пробами, электроэнцефалография, реоэнцефалография и рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами — результаты без существенного отклонения от нормы. При осмотре в Клинике нервных болезней жалобы сохраняются. Частота приступов, со слов пациентки, прежняя — около 4 раз в месяц. Продолжительность приступов — от 2 до 7 ч. В отоневрологическом статусе на момент осмотра менингеальных симптомов нет. Спонтанный нистагм отсутствует, проба Хальмаги отрицательная. Проба Фукуда, позиционные пробы (Дикса—Холлтайка, МакКлюра—Пагини), проба Ринне, Вебера отрицательные. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Пальценосовую, пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга отклоняется влево, при проведении пробы Ромберга падает влево. Походка осторожная, с опорой на супруга. Чувствительных расстройств не выявлено. Шкала тревоги и депрессии: тревога — 14 баллов, депрессия — 6 баллов. Шкала Гамильтона: тревога — 15 баллов, депрессия — 12 баллов. С учетом клинической картины, проведенных ранее методов исследования и взаимосвязи головокружения с мигренью пациентке поставлен диагноз мигрень-ассоциированного головокружения в соответствии с принятыми в настоящее время критериями диагностики. С учетом частоты приступов, снижающих работоспособность пациентки, рекомендован прием топирамата по 25 мг/сут с постепенным повышением до 100 мг/сут, ведение дневника головной боли. Через 3 мес отмечено, что частота головной боли уменьшилась до двух раз в месяц, повторный приступ системного головокружения при головной боли был зарегистрирован один раз, продолжительность системного головокружения — 3 ч. Рекомендовано продолжить прием топирамата в дозировке 200 мг/сут. Через 6 мес отмечено, что приступы мигрени возникают один раз в месяц, не сопровождаются головокружением, поэтому рекомендована постепенная отмена топирамата. Через 1 год установлено, что приступы мигрени возникают один раз в месяц, не сопровождаются головокружением.

Под маской дисциркуляторной энцефалопатии, проявляющейся неустойчивостью, часто протекают нейродегенеративные заболевания, в частности синдром нормотензивной гидроцефалии, для которого существует эффективное лечение. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная Ш., 69 лет, обратилась в лечебно-диагностическое отделение Клиники нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с жалобами на головокружение. До обращения пациентка 5 раз в течение года консультировалась в других учреждениях поликлинического звена. Пациентке ставились следующие диагнозы: ДЭП

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

смешанного (гипертонического, атеросклеротического) генеза, шейный остеохондроз, соматоформная дисфункция нервной системы, вегетососудистая дистония. При детальном расспросе выяснилось, что пациентку беспокоят неустойчивость при ходьбе, изменение ширины шага (на более широкой базе), учащенное мочеиспускание, снижение памяти в виде трудностей запоминания новой информации. Со слов супруга, пациентка стала меньше интересоваться жизнью детей, перестала следить за домом, часто просыпается по ночам и посещает туалет. Жалобы на неустойчивость появились около 2 лет назад без видимых причин. К врачам впервые по поводу «головокружения» обратилась по настоянию родственников из-за усилившейся неустойчивости, учащенного мочеиспускания, нарушений памяти и снижения инициативности, эмоциональности. Пациентка страдает АГ с редкими подъемами АД до 170/100 мм рт. ст., принимает



Рис. 11. Магнитно-резонансная томограмма пациентки Ш., 69 лет: нормотензивная гидроцефалия, протекающая длительное время под маской ДЭП

нолипрел 1 таблетку ежедневно с утра. По данным дуплексного сканирования установлен нестенозирующий атеросклероз сонных и позвоночных артерий, по данным липидного спектра крови выявлена гиперлипидемия (повышение уровня общего ХС до 6,9 ммоль/л и липопротеидов низкой плотности — ЛПНП — до 4,2 ммоль/л), принимает симвастатин 20 мг вечером.

Пациентка повышенного питания. АД — 140/85 мм рт. ст. Пульс ритмичный, 68 ударов в минуту. Больная ориентирована в месте, времени, собственной личности. В кабинет входит, опираясь на мужа. Движения глазных яблок в полном объеме, плавные следящие движения глаз не нарушены, саккады не выявляются. Чувствительность на лице не изменена. Мимические пробы выполняет удовлетворительно. Сухожильные рефлексы на руках средней живости, симметричные. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы пациентка выполняет удовлетворительно. Проба Ромберга положительная. Походка на широкой базе, неуверенная (апраксия ходьбы). Проба Хальмаги, позиционные пробы (Дикса—Холлтайка, МакКлюра—Паганини) отрицательные. Краткая шкала оценки психического статуса — 23 балла. Императивные позывы на мочеиспускание, никтурия. Шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, Спилберга—Ханина — без существенного отклонения от нормы.

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

При МРТ головного мозга выявлены значительное расширение боковых желудочков (рис. 11), перивентрикулярный лейкоареоз. С учетом найденных изменений пациентке был поставлен предварительный диагноз нормотензивной гидроцефалии, и она направлена на обследование и лечение. После люмбальной пункции и выведения 20 мл ЦСЖ отмечено существенное улучшение походки и когнитивных функций (на 4 балла по краткой шкале оценки психического статуса).

Через 2 нед пациентке проведена операция вентрикулоперитонеального шунтирования. Через 1 мес выявлена положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, родственники заметили, что у пациентки снова появился интерес к домашним делам. Улучшились ходьба, устойчивость в позе Ромберга и при проведении пробы Ромберга, регрессировали императивные позывы на мочеиспускание. По данным краткой шкалы оценки психического статуса — 25 баллов, что свидетельствует об улучшении когнитивных функций после проведенной операции. Через 3 мес отмечалась положительная динамика в виде увеличения количества баллов по краткой шкале оценки психического статуса до 27 баллов, пациентка ходит самостоятельно, не было падений за истекший период наблюдения. Через 6 и 12 мес после первичного обращения пациентка также ходит самостоятельно без опоры, без эпизодов падения, родственники отметили возвращение к полной самостоятельности. МРТ головного мозга показала уменьшение размеров желудочковой системы.

Таким образом, вестибулярное (системное) головокружение не может быть проявлением хронического ЦВЗ, невестибулярное (несистемное) головокружение возможно при самых разных заболеваниях, помимо хронической сосудистой патологии головного мозга. Вестибулярное головокружение у пациента с ЦВЗ чаще всего является доброкачественным пароксизмальным головокружением, вызвано вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера или вестибулярной мигренью. К сожалению, в нашей стране значительная часть пациентов, страдающих этими заболеваниями, ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП (вертебрально-базилярной недостаточности) или ХИГМ, не получая при этом адекватного лечения. Выявление заболеваний, вызывающих головокружение, и их лечение позволяют помочь многим пациентам, которые длительно и безуспешно лечатся от ДЭП или ХИГМ.

4.4. Первичные тревожные и депрессивные расстройства

Депрессивные расстройства встречаются в 2–3 раза чаще у пациентов с различными хроническими заболеваниями, включая перенесенный инсульт, чем в популяции [Moussavi S. et al., 2007]. У пациентов, перенесших инсульт, депрессия отмечается в 15–25% случаев [Hadidi N. et al., 2009]. Пациенты с сердечно-сосудистым заболеванием и сочетанной депрессией имеют более плохой прогноз, высокую летальность и вероятность снижения функциональной активности, чем пациенты без депрессии; при этом эффективное лечение депрессии повышает приверженность пациентов лечению и снижает риск повторных сосудистых заболеваний [Whooley M.A. et al., 2008].

Депрессия часто развивается у пациентов, перенесших инсульт, но редко диагностируется; большая депрессия определяется у 10–32% пациентов, малая депрессия — у 40% [Gaete J.M., Vogousslavsky J., 2008]. Развитие депрессии у пациентов, перенесших инсульт, повышает риск смерти в ближайшие годы и вероятность самоубийств, ухудшает когнитивные функции и качество жизни, снижает функциональную активность, затрудняет процессы реабилитации и восстановления, усугубляет инвалидность.

При хроническом ЦВЗ возможно развитие «сосудистой депрессии», при которой обычно отмечаются выраженные изменения белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия) по данным МРТ, определяется более значительное ухудшение когнитивных функций, наблюдается менее значительный эффект при лечении антидепрессантами (при выраженной лейкоэнцефалопатии) [Sneed J.R., Culang-Reinlieb M.E., 2011]. В каче-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

стве диагностических критериев сосудистой депрессии обсуждаются ее развитие в возрасте старше 65 лет, наличие признаков ЦВЗ, субкортикальной лейкоэнцефалопатии, менее значительный эффект применения антидепрессантов в случае выраженной лейкоэнцефалопатии [Krishnan V., Nestler E.J., 2010]. Для сосудистой депрессии характерны КР в виде нарушения исполнительных функций, запоминания слов, зрительно-пространственных расстройств, сложности усвоения информации, восприятия и поддержания внимания [Arauz A. et al., 2014]. Депрессия рассматривается как ФР развития БА [Ownby R.L. et al., 2006], что повышает значимость своевременной диагностики и эффективного лечения депрессии у пожилых пациентов, особенно при наличии КР.

Депрессия характеризуется патологически сниженным настроением (гипотимией) с негативной оценкой самого себя, своего положения в окружающей действительности и своего будущего [Смулевич А.Б., 2000]. К симптомам депрессии относятся ангедония (утрата способности получать удовольствие), ощущение эмоциональной подавленности, колебания настроения в течение дня, тревога, расстройства сна, нарушение аппетита, когнитивная и двигательная заторможенность. В тяжелых случаях отмечаются суицидальные мысли и действия. В соответствии с выраженностью клинических симптомов выделяют три степени депрессии: легкую (субдепрессию), умеренную и тяжелую. Диагностика легкой или субклинической депрессии может быть затруднена. Это связано с тем, что пациенты часто не говорят о своем эмоциональном состоянии, но активно предъявляют жалобы на головокружение, шум в голове, сниженную работоспособность, повышенную утомляемость, нарушение сна, боли различной локализации, снижение памяти и внимания. В данных случаях необходимо оценить настроение, функциональную активность, образ жизни, провести тестирование по шкалам депрессии и тревоги. Наиболее информативны в практической деятельности шкала депрессии Гамильтона, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала депрессии Бека [Смулевич А.Б., 2000]. Выраженная депрессия, как и другие психические расстройства, чаще наблюдается на стадии резко выраженной энцефалопатии, что отмечали еще классики отечественной неврологии [Шмидт Е.В. и др., 1976].

Психогенные депрессии могут протекать под маской ДЭП/ХИГМ. Пациенты с депрессией нередко жалуются на снижение памяти и других когнитивных функций, что может приводить к ошибочной диагностике умеренных КР, при этом пациенты с истинными КР часто игнорируют имеющиеся расстройства и не предъявляют когнитивных жалоб [Edmonds E.C. et al., 2014]. В настоящее время многих пациентов с психогенными (несосудистыми) тревожными и депрессивными расстройствами неврологи наблюдают с диагнозом ДЭП, и эти больные не получают эффективного лечения.

В исследовании Д.В. Неверовского почти каждый третий (32%) пациент, наблюдавшийся в поликлинике с диагнозом ДЭП, предъявлял массу полиморфных жалоб, например на головокружение несистемного типа, тяжесть в голове, неустойчивость, предобморочные состояния, общую слабость, плохую переносимость физических и эмоциональных нагрузок, нарушения сна [Неверовский Д.В. и др., 2013; Неверовский Д.В., 2016]. В этой группе пациентов отсутствовали существенные КР и изменения при проведении нейровизуализации, характерные для ЦВЗ, а при оценке эмоционального статуса обнаружены тревожные и/или депрессивные синдромы. Эти пациенты консультированы психиатром, который выявил тревожные и/или депрессивные расстройства невротического уровня. Пациентам было назначено соответствующее лечение с использованием антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, проводилась поведенческая и суппортивная психотерапия. На фоне лечения большинство пациентов отметили значительное улучшение состояния, регресс жалоб, которые носили соматоформный характер и расценивались как проявление хронического ЦВЗ.

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

В исследовании В.А. Головачевой все пациенты с хронической ежедневной головной болью были консультированы психиатром [Головачева В.А., 2016; Головачева В.А. и др., 2017]. Психические заболевания выявлены у половины (52,2%) пациентов (ранее — только у 9%). Среди установленных диагнозов преобладали психические расстройства невротического уровня: депрессии и тревоги. У 20% пациентов диагностированы расстройства личности. Полученные данные свидетельствуют о широкой распространенности психических расстройств, преимущественно невротического уровня, среди российских пациентов с хронической ежедневной головной болью, которые часто ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП и не получают эффективного лечения.

В наблюдаемой Н.В. Бестужевой (Лебедевой) группе пациентов, страдающих головокружением, почти у каждого третьего пациента (27%) диагностированы тревожно-депрессивные расстройства без признаков периферического или центрального вестибулярного заболевания [Лебедева Н.В., 2017; Лебедева Н.В. и др., 2017]. Значительная часть этих пациентов ранее наблюдались и без эффекта лечились по поводу ДЭП или ХИГМ. Положительная гипервентиляционная проба наблюдалась у всех этих пациентов, почти у половины из них отмечены функциональные нарушения при проведении пробы Ромберга. Все участники этой группы, которые были консультированы психиатром, расценены как пациенты с психогенным головокружением невротического уровня. Ранее пациенты жаловались врачам на головокружение, лечение проводилось препаратами для терапии системного головокружения (беттагистин), сосудистыми препаратами (пирацетам и др.), в то время как никаких объективных данных, свидетельствующих о наличии цереброваскулярного или периферического вестибулярного заболевания не было. Назначаемые препараты не улучшали состояние пациентов, а лишь способствовали хронизации процесса, усугубляли эмоциональные расстройства, поддерживая мысль о наличии серьезного заболевания головного мозга. Проведенное обследование, оценка эмоционального состояния пациентов, консультация психиатра позволяли поставить диагноз тревожно-депрессивного расстройства. Результаты комплексного лечения (антидепрессанты, психотерапия и упражнения для тренировки постуральной устойчивости) показали значимую динамику по полному восстановлению равновесия у пациентов с таким заболеванием через 3 мес.

Результаты исследования В.А. Толмачевой показали, что у пациентов с АГ, страдающих психогенным головокружением и наблюдающихся с диагнозом ДЭП, эффективна комплексная терапия, включающая рациональную психотерапию, вестибулярную гимнастику и прием антидепрессанта [Толмачева В.А., 2007; Толмачева В.А. и др., 2007]. Проведение рациональной психотерапии с разъяснением пациенту безопасности его состояния способствовало уменьшению жалоб на головокружение. Определенный психотерапевтический эффект давала проба с трехминутной гипервентиляцией, если она вызывала головокружение, поскольку позволяла объяснить пациенту механизм возникновения головокружения. Для улучшения координации пациенты проводили вестибулярную гимнастику. В течение 1 мес 23 пациента с АГ, страдающих психогенным головокружением, получали пароксетин по 20 мг/сут. Положительный эффект в виде улучшения самочувствия, исчезновения или уменьшения головокружения отметили большинство (19 из 23) пациентов, при этом в конце головокружение полностью прошло более чем у трети (8 из 23) пациентов. Во время заключительного осмотра отмечены уменьшение выраженности как ситуационной, так и личностной тревоги, снижение уровня депрессии, улучшение качества жизни пациентов (табл. 16).

В качестве примера того, как под маской ДЭП протекают первичные тревожные и депрессивные расстройства, приводим следующее наблюдение.

Пациент Р., 69 лет, наблюдался у невролога с жалобами на головные боли, головокружение несистемного характера, нарушения сна. Пациент активно жаловался на потерю ап-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

Таблица 16. Эмоциональное состояние и качество жизни пациентов с психогенным головокружением на фоне лечения пароксетином, $M \pm \delta$

Эмоциональное состояние и качество жизни пациентов	До лечения	Через 1 мес после начала лечения	p
Визуальная аналоговая шкала качества жизни, баллы	55,44±14,9	72,44±14,7	<0,001
Шкала депрессии Бека, баллы	17,68±7,9	13,42±5,8	<0,001
Шкала Спилбергера, баллы:			
личностная тревожность	51,52±6,5	40,1±6,4	<0,01
ситуационная тревожность	52,81±7,8	43±8,8	<0,001

петита (снижение массы тела на 2–3 кг за месяц), страх потерять сознание в общественном месте и страх внезапной смерти, который иногда носил приступообразный характер и усиливался в определенных ситуациях, таких как езда в общественном транспорте (особенно в метро), длительное пребывание дома в одиночестве. Пациент избегал пользования лифтом. При тщательном опросе выявлены жалобы на плохое настроение, сниженную самооценку, раздражительность, страх перед будущим, обвинение себя в неспособности справиться с происходящим, утрата интереса к жизни, боли в спине, снижение концентрации внимания, из-за которого «ничего не может довести до конца». Вышеописанные симптомы были выражены в первой половине дня, особенно в утренние часы, и несколько уменьшались к вечеру. Длительное время страдает АГ, имеет аномалию развития левой почки. Пациент периодически обращался амбулаторно к различным специалистам (терапевтам, кардиологам, оториноларингологам, неврологам), лечился с диагнозом: ДЭП II стадии с астено-невротическими нарушениями и вестибулопатией; хроническая вертебрально-базилярная недостаточность на фоне шейного остеохондроза. Лечение включало назначение препаратов бетаксина, циннаризина, афобазола, курсами получал инъекции диклофенака при головных болях, на фоне проводимого лечения продолжительного улучшения не отмечал. Был очень обеспокоен состоянием своего здоровья, изучал доступную медицинскую литературу. При объективном обследовании соматической патологии не обнаружено, АД 145/100 мм рт. ст. Проведение нейropsychологического обследования не выявило нарушений: краткая шкала оценки психического статуса — 30 баллов, батарея тестов на выявление лобной дисфункции — 18 баллов, тест рисования часов — 10 баллов. В неврологическом статусе не отмечено изменений. Пробы на позиционный нистагм и проба Хальмаги–Керттойза отрицательны. Дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий позволило обнаружить признаки легкого атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий без локальных изменений гемодинамики. При МРТ головного мозга — признаки умеренной наружной заместительной гидроцефалии. Учитывая особенности клинической картины, отсутствие соматических и неврологических нарушений позволили предположить наличие у данного пациента депрессивного расстройства. Пациент был направлен на консультацию к психиатру, который установил диагноз: депрессивный эпизод средней тяжести с соматическими симптомами. Проведена суппортивная психотерапия, направленная на объяснение механизмов имеющих расстройств (психообразование), совладание с неврозоподобной симптоматикой и улучшение межличностного взаимодействия. Рекомендован прием сертралина в начальной дозе 25 мг/сут с последующим повышением до 100 мг/сут в течение 1-й недели и до 150 мг/сут в конце 1-го месяца. На фоне проводимого лечения пациент отметил значительное улучшение самочувствия в виде подъема настроения, повышения повседневной активности, уменьшения интенсивности и снижения частоты головных болей. Наблюдение пациента в течение 3 мес показало стойкий эффект от проводимого лечения.

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

Таким образом, тревожные и депрессивные расстройства могут быть проявлением как хронического ЦВЗ, так и психогенных эмоциональных расстройств. К сожалению, в нашей стране значительная часть пациентов, страдающих психогенными тревожными и депрессивными расстройствами, ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ, не получая при этом адекватного лечения. Эффективная лекарственная и нелекарственная терапия тревожных и депрессивных расстройств помогает большинству пациентов как с наличием, так и без хронического ЦВЗ.

4.5. Болезнь Альцгеймера

БА — самое частое из дегенеративных заболеваний головного мозга, приводящих к развитию КР [Chertkow H. et al., 2013]. Заболевание возникает преимущественно в пожилом и старческом возрасте. В возрасте старше 60 лет БА встречается почти у 5% лиц, в возрасте старше 85 лет — у 30–40%; женщины болеют чаще мужчин. БА в настоящее время рассматривается как генетически детерминированное заболевание со значительным влиянием факторов внешней среды на темпы реализации врожденной генетической программы. Семейные случаи этого заболевания встречаются относительно редко (<10% случаев) и характеризуются неблагоприятным течением: раннее начало (пятое-шестое десятилетие жизни), быстрое прогрессирование, аутосомно-доминантный тип наследования с высокой пенетрантностью патологического гена. Большинство случаев БА с началом в пожилом возрасте носят спорадический характер, они ассоциированы с носительством 4-й аллели гена аполипопротеина Е.

При БА, в отличие от сосудистых КР, проявляющихся на ранних стадиях преимущественно замедленностью психических процессов, на первый план обычно выходят нарушения памяти, которые часто служат единственным когнитивным симптомом при сохранности критики, интеллекта и других высших психических функций [Chertkow H. et al., 2013]. Расстройства памяти в дебюте заболевания имеют специфическую нейропсихологическую характеристику. Изолированно страдает эпизодическая (автобиографическая) память, преимущественно на текущие события, при сохранности семантической памяти (общие знания и представления) и процедурной памяти (навыки, способность к обучению). Наблюдается значительная разница между непосредственным (после заучивания) и отсроченным (через некоторое время после заучивания) воспроизведением. Помощь при заучивании и подсказки при воспроизведении не улучшают результатов нейропсихологических тестов; пациент испытывает затруднения не только при активном самостоятельном воспроизведении, но и в заданиях с множественным выбором (пример: «Какое слово я просил Вас запомнить, “яблоко” или “груша”?»); нарушена избирательность памяти, при попытке вспомнить наблюдаются вpletения постороннего материала. В более редких случаях БА дебютирует неамнестическим синдромом, который проявляется зрительно-пространственными нарушениями, расстройством исполнительных функций или речевыми нарушениями с трудностью называния предметов [McKhann G.M. et al., 2011].

В настоящее время для точной диагностики БА, наряду с клиническим и нейропсихологическим исследованиями, используются инструментальные и лабораторные методы, позволяющие поставить диагноз еще на этапе недементных (умеренных) КР. В ЦСЖ снижается концентрация бета-амилоида из-за его отложения в головном мозге, но повышается содержание тау-протеина, что отражает нейродегенеративный процесс. Другим информативным методом исследования является ПЭТ головного мозга с введением в кровь больного специального вещества, которое соединяется с бета-амилоидом и делает его видимым. Поэтому предложена диагностика возможной или вероятной БА с наличием положительных биологических маркеров болезни [McKhann G.M. et al., 2011]. Следу-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

Таблица 17. *Критерии установления диагноза «вероятная болезнь Альцгеймера» согласно рекомендациям Американского института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Общества болезни Альцгеймера и ассоциированных расстройств [McKhann G. et al., 1984]*

А. Обязательные признаки

1. Наличие деменции.
2. Наличие нарушений не менее чем в двух когнитивных сферах или наличие прогрессирующих нарушений в одной когнитивной сфере.
3. Прогрессирующий характер нарушений памяти и других когнитивных функций.
4. Отсутствие нарушений сознания.
5. Начало заболевания в возрастном диапазоне от 40 до 90 лет.
6. Нет доказательств связи нарушений памяти и других когнитивных функций с системными дисметаболическими нарушениями или другими (кроме БА) заболеваниями головного мозга.

Б. Дополнительные диагностические признаки

1. Наличие прогрессирующей афазии, апраксии или агнозии.
2. Трудности в повседневной жизни или изменение поведения.
3. Наследственный анамнез БА.
4. Отсутствие изменений при рутинном исследовании ЦСЖ.
5. Отсутствие изменений или неспецифические изменения (например, увеличение медленноволновой активности) при электроэнцефалографии.
6. Признаки нарастающей церебральной атрофии при повторных КТ или МРТ головного мозга.

В. Признаки, не противоречащие диагнозу БА

(после исключения других заболеваний центральной нервной системы)

1. Периоды стабилизации симптоматики.
2. Симптомы депрессии, нарушения сна, недержание мочи, бред, галлюцинации, иллюзии, вербальное, эмоциональное или двигательное возбуждение, потеря массы тела.
3. Неврологические нарушения (на поздних стадиях болезни) — повышение мышечного тонуса, миоклонии, нарушение походки.
4. Эпилептические припадки (на поздних стадиях болезни).
5. Нормальная КТ- или МРТ-картина.
6. Необычные начало, клиническая картина или история развития деменции.
7. Наличие системных дисметаболических расстройств или других заболеваний головного мозга, которые, однако, не объясняют основной симптоматики.

Г. Признаки, исключающие диагноз БА

1. Внезапное начало деменции.
2. Очаговая неврологическая симптоматика (например, гемипарез, нарушение полей зрения, атаксия).
3. Эпилептические припадки или нарушения ходьбы на ранних стадиях заболевания.

ет отметить, что 20–40% здоровых (по когнитивным функциям) пожилых людей имеют характерные для БА изменения биологических маркеров, что позволяет предположить развитие у них через 10–15 лет БА [Mintun M.A. et al., 2006].

В 2007 г. предложены новые (исследовательские) диагностические критерии, позволяющие ставить диагноз БА до наступления деменции [Dubois V. et al., 2007]. Центральное место в додементной диагностике БА имеет выявление специфических нейропсихологических особенностей мнестических расстройств (так называемый «гиппокампальный тип нарушений памяти») в сочетании с характерными изменениями в ЦСЖ или при нейровизуализации, структурной или функциональной.

Диагноз БА основывается на установлении деменции и выявлении характерных клинических проявлений, свойственных этому заболеванию (табл. 17, 18).

На основании предложенных критериев диагноз может быть поставлен врачами и научными сотрудниками (в исследовательских целях), при этом во многих случаях не требуется нейровизуализации и наличия биологических маркеров БА [Chertkow H. et al., 2013].

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

Таблица 18. *Новые критерии деменции (вследствие болезни Альцгеймера) на основании когнитивных и поведенческих расстройств (по [McKhann G.M. et al., 2011], с изменениями)*

1. Утрата вследствие КР способности работать и/или осуществлять другую обычную активность.
2. Наличие снижения когнитивного статуса в сравнении с предшествующим уровнем.
3. Отсутствие делирия или других психических заболеваний.
4. КР устанавливаются на основании комплексного обследования, включающего изучение истории болезни пациента, информации от родственников и близких людей и оценку когнитивных функций.
5. КР и поведенческие расстройства включают по крайней мере два из следующих нарушений:
 - а) утрата способности понять и запомнить новую информацию; в качестве симптомов характерны повторные вопросы и беседы, потеря личных вещей (мест их хранения), забывание событий и дат, семейных традиций;
 - б) утрата способности понять и выполнить относительно сложные действия, высказать свои мысли; характерны плохое понимание безопасности, утрата способности вести финансовые дела и принимать решения, выполнять и планировать комплексные или последовательные дела;
 - в) наличие зрительно-пространственных нарушений; характерна утрата способности узнавать лица людей и называть обычные предметы, находить объекты на знакомой местности, пользоваться простыми приборами, одеваться;
 - г) нарушение разговора, чтения и письма; характерны длительный подбор слов при разговоре, ошибки при чтении и письме;
 - д) личностные и поведенческие нарушения; характерны снижение мотивации и инициативности, апатия, потеря интереса к прежним увлечениям, навязчивые мысли и действия, неадекватное поведение в обществе.

Во многих случаях сложно различить сосудистые КР и БА, тем более что часто наблюдается сочетание этих заболеваний у одного и того же больного. В таких случаях диагноз БА может быть поставлен на основании выявления биологических маркеров заболевания (повышения концентрации бета-амилоида в головном мозге по данным ПЭТ, снижения содержания бета-амилоида в ЦСЖ и др.), а также генетических исследований.

У многих пациентов КР вызваны сочетанием сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга, преимущественно БА, которая сама по себе повышает риск развития инсульта за счет церебральной амилоидной ангиопатии, характерной для этого заболевания [Chertkow H. et al., 2013]. Точный прижизненный нозологический диагноз у пациентов с синдромом деменции нередко вызывает значительные трудности. Так, по данным клинико-морфологических сопоставлений, лакунарные инфаркты и лейкоареоз при аутопсии выявляются у 16–48% больных с прижизненным диагнозом БА, а у 77% больных с прижизненным диагнозом сосудистой деменции выявляются морфологические признаки БА (сенильные бляшки и нейрофибрилярные сплетения) [Barker W.W. et al., 2002].

Многие пациенты с БА длительно наблюдаются в поликлинике с диагнозом ДЭП/ХИГМ и не получают адекватного лечения. В наблюдаемой Д.В. Неверовским группе из 50 пациентов с диагнозом ДЭП у 5 (10%) пациентов при нейропсихологическом обследовании наблюдались выраженные КР амнестического типа, основным проявлением которых были нарушения памяти и изменения при КТ или МРТ, характерные для нейродегенеративного заболевания (БА) [Неверовский Д.В. и др., 2013; Неверовский Д.В., 2016]. Большинство этих пациентов длительно (несколько лет) наблюдались в поликлинике с диагнозом ДЭП, при этом не проводилась оценка их когнитивных функций. Пациенты получали в основном курсовое лечение препаратами с целью улучшения кровоснабжения и функционального состояния головного мозга, при этом не использовались противодементные средства. В этой группе пациентов назначение противодементных препаратов не позволи-

4. Дифференциальная диагностика дисциркуляторной энцефалопатии

ло существенно улучшить когнитивные функции, и это во многом связано с тем, что все пациенты имели выраженную степень КР, соответствующую умеренной или значительной степени деменции, при которой противодементная терапия не столь эффективна.

В нашей стране БА плохо диагностируется, пациенты часто наблюдаются с ошибочным диагнозом хронического сосудистого поражения головного мозга даже в случаях классических проявлений заболевания [Парфенов В.А. и др., 2014]. Несомненно, что все пациенты с диагнозом ДЭП требуют исследования когнитивных функций. В тех случаях, когда обнаруживается амнестический характер КР, становится вероятной нейродегенеративная природа заболевания или смешанный характер патологии (сосудистое заболевание головного мозга и нейродегенеративный процесс), поэтому требуется обследование в специализированном центре. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Пациентка П., 75 лет, была приведена на прием в поликлинику Санкт-Петербурга мужем и дочерью, что было связано с прогрессирующим снижением памяти в течение трех последних лет. Три года назад муж начал замечать постепенно нарастающие ухудшение памяти и нарушения речи (пациентка стала забывать названия предметов обихода, с трудом подбирала нужные слова), в течение последних двух лет не ходила в магазин, так как с трудом проводила финансовые расчеты. Несколько недель назад не смогла узнать родную сестру и племянницу, что послужило поводом для обращения к врачу. Состояние пациентки в поликлинике по месту жительства было расценено как «дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Церебральный атеросклероз». При этом нейропсихологическое обследование не проводилось. Несколько раз фиксировались повышенные значения АД (150–160/90–100 мм рт. ст.), но по этому поводу за медицинской помощью пациентка не обращалась, антигипертензивные препараты не принимала. В возрасте 52 лет перенесла экстирпацию матки с придатками.

При соматическом обследовании не выявлено существенной патологии. В неврологическом статусе отмечены умеренно выраженные рефлексы орального автоматизма, поражения черепных нервов; парезов и других неврологических нарушений не выявлено.

Краткая шкала оценки психического статуса – 4 балла, батарея лобной дисфункции – 2 балла, тест рисования часов – 2 балла, при проведении теста символично-цифрового кодирования за 1,5 мин смогла правильно указать лишь две цифры. Запоминание слов крайне затруднено. При беседе с пациенткой обращают на себя внимание снижение беглости речи, выраженные элементы агнозии; при назывании показываемых предметов (молоточек) сообщает: «Точно не знаю... но, вероятно, это предназначено для хозяйства, я думаю». Не может правильно назвать время года, свой возраст и дату своего рождения.

По данным КТ головного мозга выявлена двусторонняя атрофия височных долей и гиппокампов с акцентом слева. По результатам дуплексного сканирования не выявлено стенозов и закупорок сонных, позвоночных или подключичных артерий. Пациентка была обследована кардиологом, который назначил антигипертензивные средства. Назначены противодементные средства галантамин (реминил) 12 мг/сут и мемантин 20 мг/сут. Повторное обследование через 3 и 5 мес не выявило существенных изменений по нейропсихологическим тестам.

Таким образом, в нашей стране отмечается низкий уровень диагностики БА, большинство пациентов с БА наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ. КР в большинстве случаев вызваны БА или ее сочетанием с ЦВЗ и значительно реже имеют чистый сосудистый генез (сосудистые КР). Дифференциальная диагностика между сосудистыми КР и БА остается в нашей стране крайне сложной, потому что очень мало неврологов специализируются на диагностике БА.

5. Лечение и профилактика

Диагностика ДЭП/ХИГМ или сосудистых КР в определенной степени влияет и на подходы к ведению пациентов с соответствующим диагнозом, что отражено в табл. 19.

Как видно из данных, представленных в табл. 19, основное различие – назначение при ДЭП лекарственных средств, улучшающих кровоснабжение и метаболические процессы в головном мозге. В настоящее время имеется большое число исследований, которые проведены в нашей стране преимущественно без плацебо-контроля и показали эффективность различных лекарственных (нейропротективных) средств, улучшающих кровоснабжение и/или метаболические процессы в головном мозге. При умеренных сосудистых КР проведено большое число многоцентровых плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, но при этом не доказана убедительно эффективность какого-либо лекарственного средства [Gorelick P.V. et al., 2011]. На стадии сосудистой деменции показана эффективность ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина [Gorelick P.V. et al., 2011]. Эти данные указывают на необходимость проведения многоцентровых плацебоконтролируемых исследований в нашей стране с целью доказательства эффективности различных лекарственных средств, улучшающих кровоснабжение и/или метаболические процессы в головном мозге.

Вне зависимости от выделения ДЭП или сосудистых КР ведение пациентов направлено на профилактику инсульта и прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии. Ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ, СД и других заболеваний. Для первичной профилактики инсульта большое значение имеют государственные мероприятия, направленные на ограничение курения, злоупотребления алкоголем, пропаганду здорового образа жизни, диспансеризацию населения. В настоящее время получены неоспоримые доказательства того, что коррекция основных ФР, например отказ от курения, нормализация АД, приводят к существенному снижению риска развития инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивают продолжительность и качество жизни. Профилактика инсульта – наиболее действенный и экономически выгодный путь борьбы с инсультом и прогрессированием хронической цереброваскулярной патологии. Массовая стратегия заключается в достижении позитивных изменений у каждого человека в общей популяции по-

Таблица 19. Подходы к ведению пациента в зависимости от диагностики дисциркуляторной энцефалопатии / хронической ишемии головного мозга или сосудистых когнитивных расстройств

Подходы к ведению	ДЭП/ХИГМ	Сосудистые КР
Нелекарственные методы лечения и профилактики	Рекомендуются на всех стадиях	
Лекарственный контроль сосудистых ФР (лечение АГ, СД, заболеваний сердца и др.)	Рекомендуется, наиболее эффективен на ранних стадиях	
Лекарственные средства, улучшающие кровоснабжение и метаболические процессы в головном мозге	Рекомендуются на всех стадиях	Не рекомендуются (отсутствуют научные доказательства их эффективности)
Противодементные средства	Рекомендуются при наличии выраженных КР (деменции)	

средством изменения образа жизни, отказа от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем), рационального питания, повышения физической активности, уменьшения массы тела, снижения АД. Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление людей, имеющих высокий риск развития инсульта (АГ, фибрилляция предсердий, значительный стеноз внутренней сонной артерии и др.), с последующим проведением у них профилактических мероприятий.

5.1. Нелекарственные методы лечения и профилактики

Отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет сопровождается постепенным существенным снижением риска инсульта, и после 5 лет воздержания от курения риск развития инсульта у бывшего умеренного курильщика (<20 сигарет в день) мало отличается от риска развития инсульта у никогда не курившего человека [Wannamethee S.G. et al., 1995]. У злостных курильщиков (>40 сигарет в день) даже через 5 лет отказа от курения риск инсульта остается почти в два раза более высоким, чем у никогда не куривших [Wannamethee S.G. et al., 1995]. Переход на курение трубки или сигар не имеет никаких преимуществ по сравнению с теми, кто курит сигареты. После отказа от курения снижение риска развития ИБС наблюдается уже через 2 года, снижение риска развития инсульта – через 2–4 года; наибольшее снижение риска развития ишемического поражения сердца и мозга отмечается через 10–14 лет после отказа от курения [Iso H. et al., 2005]. Отказ от курения эффективен даже у пожилых людей (старше 65 лет), имеющих длительный стаж курения [Lam T.H. et al., 2007].

Отказ от курения – одно из наиболее эффективных направлений вторичной профилактики ишемического инсульта. Статистические расчеты показывают, что для того, чтобы предотвратить один повторный ишемический инсульт, достаточно, чтобы 4 больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, отказались от дальнейшего курения [European Stroke Organisation, 2008]. Результаты собственного наблюдения пациентов, перенесших ишемический инсульт, показывают, что в результате длительного диспансерного наблюдения и регулярных разъяснений вреда курения примерно 1/3 пациентов отказываются от курения или существенно (в 2 раза и более) уменьшают число выкуриваемых сигарет [Вербицкая С.В., Парфенов В.А., 2011]. Вероятно, отказ от курения, предупреждая инсульт, снижает риск развития и прогрессирования КР. Кроме того, прекращение курения способно замедлить развитие и прогрессирование БА, потому что курение способствует отложению бета-амилоида в головном мозге и уменьшению кровоснабжения последнего [Toda N., Okamura T., 2016]. Важно избегать и пассивного курения, которое повышает риск КР, особенно при длительном воздействии в молодом возрасте [Ling J., Heffernan T., 2016].

В целом, для профилактики инсульта и КР курильщикам рекомендуется отказаться от курения или уменьшить число выкуриваемых сигарет, а тем, кто не курит, рекомендуется избегать пассивного курения. В отказе от курения могут помочь психотерапевтические и психологические методы (когнитивно-поведенческая и групповая психотерапия). При прекращении курения помогает никотин-замещающая терапия (варениклин, бупроприон), уменьшающая выраженность абстиненции [Newhouse P. et al., 2012; Ashare R.L. et al., 2014].

Прекращение злоупотребления алкоголем постепенно снижает риск развития первого и повторного инсульта у бывших алкоголиков. Злоупотребление алкоголем приводит к развитию КР, преимущественно в виде зрительно-пространственных, мнестических и нейродинамических нарушений, при этом прекращение злоупотребления алкоголем в большинстве случаев приводит к частичному восстановлению утраченных когнитивных функций [Sachdeva A. et al., 2016].

5. Лечение и профилактика

Для профилактики КР рекомендуется отказ от злоупотребления алкоголем (более 5 стандартных доз в сутки, при этом одна стандартная доза — это небольшая бутылка пива, бокал вина объемом около 120 мл или 45 мл крепкого алкоголя). Умеренное употребление алкоголя (не более бутылки пива, стакана вина или 30–60 мл крепких напитков в сутки) несколько снижает риск развития первого ишемического инсульта, однако регулярное употребление алкоголя связано с риском развития зависимости, потребности в больших дозах алкоголя, возникновения социальных проблем, поэтому употребление умеренных доз алкоголя не может быть рекомендацией для профилактики КР.

Регулярная физическая активность составляет основу здорового образа жизни человека и направлена на тренировку сердечно-сосудистой системы и/или силы мышц, улучшение функциональных способностей пациента; она снижает риск развития как инсульта, так и КР [Barnes J.N., 2015]. Регулярные физические нагрузки расцениваются как наиболее обоснованные среди всех имеющихся методов предупреждения развития и прогрессирования КР, поскольку они положительно влияют и на другие модифицируемые факторы риска: АГ, СД, избыточную массу тела, депрессию [Barnes J.N., 2015].

Регулярные физические нагрузки снижают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт; значительный положительный эффект дают ежедневные прогулки быстрым шагом в течение не менее 30 мин [Hackam D.G., 2007]. Метаанализ исследований, в которых изучалось влияние физической активности на развитие инсульта, показал, что средняя и значительная физическая активность (в сравнении с низкой физической активностью) снижают риск развития инсульта (соответственно на 20 и 27%) и связанной с ним смертности [Lee C.D. et al., 2003]. Следует отметить, что регулярная физическая активность в большей степени предупреждает развитие ИБС, чем инсульта [Sacco R.L. et al., 2006].

Регулярная физическая активность может препятствовать развитию и прогрессированию КР путем уменьшения массы тела, снижения уровня АД, повышения толерантности тканей к глюкозе, увеличения кровоснабжения головного мозга и ряда других возможных изменений. Регулярные физические нагрузки в молодом возрасте снижают риск развития ранней деменции; уровень физических аэробных нагрузок у юношей в 18 лет (низкий, средний и высокий) независимо влияет на риск развития КР в 60 лет, понижая их вероятность при высоком уровне нагрузок [Nyberg J. et al., 2014].

В нескольких исследованиях, посвященных длительному наблюдению пожилых людей, было обнаружено, что регулярная физическая активность сочетается с замедлением прогрессирования КР, снижением частоты развития деменции у людей, имеющих нормальные когнитивные функции или КР разной степени выраженности [Colcombe S., Kramer A.F., 2003]. У здоровых пожилых людей физическая активность снижает риск многих заболеваний, улучшает их функциональное состояние и замедляет развитие КР [Vogel T. et al., 2009]. Наблюдение 1740 людей в возрасте 65 лет и старше в течение 6 лет показало, что регулярная физическая активность сочетается с уменьшением частоты развития деменции [Larson E.B. et al., 2006]. Упражнения на растяжение или аэробные упражнения у женщин, имеющих умеренное КР, положительно влияли на когнитивные функции, при этом более эффективны были аэробные упражнения [Baker L.D. et al., 2010].

Метаанализ 7 исследований, включивший 943 пациента с КР в возрасте 65 лет и старше, показал, что регулярные физические упражнения в течение ≥ 3 мес дома или в группах улучшают функциональное состояние пациентов, показатели ежедневной активности, сохранения равновесия и уменьшают количество падений [Lewis M. et al., 2017].

Метаанализ 15 исследований, включивший 33 838 человек (группы наблюдения в США, Канаде, Европе, Китае, Сингапуре, в среднем около 5 лет) без КР (на момент вклю-

5. Лечение и профилактика

чения в исследование) в возрасте 65 лет и старше, показал, что умеренная/выраженная физическая активность достоверно ассоциируется со снижением риска развития и прогрессирования КР [Sofi F. et al., 2011].

Регулярные физические нагрузки и умственная деятельность в настоящее время расцениваются как наиболее обоснованные методы для профилактики всех типов деменции, включая БА [Solomon A. et al., 2014].

Если вследствие двигательных нарушений или других причин пациент не может передвигаться, рекомендуется регулярный комплекс физических упражнений в домашних условиях под наблюдением специалиста (врача физиотерапевта, специалиста по лечебной гимнастике). Данные собственного наблюдения пациентов, перенесших ишемический инсульт, показывают, что в результате длительного диспансерного наблюдения и регулярных разъяснений необходимости увеличить физические нагрузки примерно 1/4 пациентов увеличивают физическую активность, преимущественно за счет пеших прогулок [Вербицкая С.В., Парфенов В.А., 2011].

В настоящее время еще не разработаны рекомендации по интенсивности и частоте физических нагрузок, целесообразен индивидуальный подход с учетом имеющегося опыта нагрузок, возраста и сочетанных заболеваний. Быстрое и значительное увеличение физических нагрузок у людей пожилого возраста повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, преимущественно инфаркта миокарда (ИМ). В среднем пожилым людям с наличием КР и без них показаны регулярные физические нагрузки: прогулки не менее 30 мин три раза в неделю или аэробные упражнения либо занятия спортом. Американская ассоциация кардиологов и специалистов по инсульту рекомендует физическую активность как средство предупреждения КР: регулярные физические нагрузки благодаря различным механизмам способны предупредить или замедлить развитие КР в пожилом возрасте [Gorelick P.V., 2014].

Правильное питание играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Предполагается, что использование в большом количестве фруктов и овощей, растительного масла, морских продуктов и ограничение потребления продуктов, богатых ХС, снижает риск развития инсульта [Haskell D.G., 2007]. Потребление фруктов и овощей в значительном количестве может снизить риск развития инсульта благодаря антиоксидантным эффектам и увеличению содержания калия в сыворотке крови [Gillman M. et al., 1995]. Более частое и значительное использование морских продуктов, овощей в странах Западной Европы, в сравнении с Восточной Европой, расценивается как одна из возможных причин более высокой частоты инсульта в Восточной Европе [The European Registers of Stroke (EROS) Investigators, 2009].

Содержащиеся в свежих фруктах и овощах антиоксиданты могут ослабить процессы оксидативного стресса, имеющего большое значение в развитии нейродегенеративных процессов. Использование свежих фруктов и овощей вследствие взаимодействия входящих в них компонентов может быть более эффективным, чем использование только витаминов [Del Parigi A., 2006].

Проведено несколько исследований, посвященных влиянию питания с высоким содержанием антиоксидантов (фруктов, овощей), полиненасыщенных жирных кислот (морепродукты) на развитие КР. В этих исследованиях отмечено, что такое питание сочетается с замедлением развития КР и снижением частоты развития БА. Например, наблюдение 3700 пожилых людей в течение 6 лет показало, что использование овощей в большом количестве сочетается с уменьшением риска развития КР [Morris M.C. et al., 2006]. Однако у пациентов с БА питание, богатое антиоксидантами, не дает существенного положительного результата [Del Parigi A., 2006]. Возможно, антиоксиданты, ослабляющие

5. Лечение и профилактика

процессы оксидативного стресса, дают положительный эффект преимущественно у здоровых людей (без КР) и не оказывают существенного влияния в случае гибели большого количества нейронов при БА.

Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты), ассоциируется со снижением частоты развития БА [Scarmeas N. et al., 2006]. Сравнение использования диеты с низким содержанием ХС и средиземноморской диеты у 522 лиц (средний возраст — 74,6 года) с высоким риском сосудистых заболеваний показало, что средиземноморская диета ассоциируется с достоверным снижением прогрессирования КР [Martinez-Lapiscina E.H. et al., 2013]. В определенной степени средиземноморская диета снижает частоту развития инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся ФР КР, а также уменьшает метаболические нарушения в головном мозге.

Наблюдение в течение 2,1 года 5386 лиц в возрасте старше 55 лет, которые на момент начала исследования не имели деменции, показало, что использование рыбы, особенно содержащей в большом количестве полиненасыщенные жирные кислоты, снижает риск развития деменции [Larrieu S. et al., 2004].

Отмечено, что умеренное употребление вина (250–500 мл в день) сочетается с уменьшением риска развития деменции в сравнении с более значительным употреблением алкоголя или полным отказом от него [Kalmijn S et al., 1997].

В одном из последних систематических обзоров, посвященном влиянию питания на развитие и прогрессирование КР, отмечается, что в настоящее время нет убедительных данных о влиянии какой-либо диеты на развитие КР, однако наиболее целесообразно использование средиземноморской диеты и содержащих антиоксиданты продуктов [Canevelli M. et al., 2016].

Снижение избыточной массы тела рекомендуется для профилактики деменции, потому что ожирение, особенно абдоминальное, считается ФР развития инсульта, однако нет ни одного большого исследования, в котором было показано, что снижение избыточной массы тела уменьшает риск развития инсульта [Baumgartner R. et al., 2016]. Однако это вероятно, учитывая, что уменьшение массы тела приводит к снижению АД, нормализации уровня глюкозы и ХС в крови. По данным системного обзора и метаанализа, уменьшение избыточной массы тела ассоциируется с улучшением когнитивных функций [Veronese N. et al., 2017]. По данным 13 наблюдательных и 7 рандомизированных контролируемых исследований, снижение избыточной массы тела сопровождается улучшением показателей памяти и внимания, а также улучшением исполнительных и речевых функций (по данным некоторых исследований).

Для профилактики инсульта и КР рекомендуется поддержание нормальной массы тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²) и объема окружности живота (≤ 88 см у женщин и ≤ 102 см у мужчин), чего можно достигнуть путем снижения калорийности питания и увеличения физической активности [Baumgartner R. et al., 2016].

Образование, умственная работа создают церебральный резерв, позволяющий замедлить клинические проявления органического поражения головного мозга, вызванного БА. Эпидемиологические исследования показывают, что длительное образование, активная умственная и социальная деятельность в течение жизни сочетаются с замедлением развития КР и снижением риска развития деменции [Cerebrovascular disease, 2004]. Конкретные рекомендации по увеличению умственной активности должны учитывать индивидуальные особенности, приобретенные интересы и уровень образования пациента.

Функциональные методы нейровизуализации демонстрируют, что люди, имеющие высокий уровень образования, умственной и социальной активности, имеют менее значительные КР при наличии признаков нейродегенеративного поражения головного мозга, чем люди с низким уровнем образования и умственной деятельности [Wilson R.S. et al., 2007].

Наиболее эффективен комплексный подход, который включает все возможные нелекарственные методы предупреждения развития и прогрессирования КР. Недавно опубликованы результаты исследования FINGER, в котором у 1260 пожилых людей (60–77 лет) сравнивалась эффективность комплексной интенсивной нелекарственной профилактики (диета, увеличение физической активности, мониторинг сосудистых ФР, когнитивный тренинг) с простой рекомендацией поддерживать здоровый образ жизни [Ngandu T. et al., 2015]. Через 2 года отмечено достоверное преимущество интенсивной нелекарственной профилактики в отношении улучшения когнитивных функций, оцениваемых по результатам нейропсихологического тестирования.

По данным недавно проведенного метаанализа, у пациентов с умеренными КР или легкой степенью деменции для замедления прогрессирования КР среди нелекарственных методов ведущее значение имеют регулярная физическая активность и когнитивный тренинг [Rodakowski J. et al., 2015].

Психосоциальные и поведенческие направления составляют основу лечения и профилактики КР. В случаях выраженных КР (деменции) стратегия лечения исходит из реальной ситуации самого пациента, его семьи и близких ему людей. В идеальном варианте члены семьи, ухаживающие лица и лечащие врачи (семейные врачи, неврологи, психиатры), психологи образуют единую команду, обеспечивающую различные нелекарственные методы лечения [Teri L. et al., 2003]. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например в приготовлении еды, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Целесообразно поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций, таких как встречи с соседями или знакомыми, которые могут закончиться ссорой, скандалом. При появлении агрессивности, опасного для окружающих поведения требуются консультация психиатра и изменение лечения.

Необходимо деликатно информировать пациента, членов его семьи о природе заболевания (сосудистая деменция, возможная БА), его течении, симптомах и прогнозе. Целесообразно выяснить мнение пациента в отношении дальнейшего ухода при прогрессировании симптомов болезни, обсудить с ним и его родственниками решение финансовых, юридических и других вопросов. Желательно выяснить отношение пациента к возможным медицинским методам лечения в случае неотложных ситуаций, вызванных ухудшением состояния: проведению искусственной вентиляции легких, парентеральному кормлению, лечению возникающих сопутствующих инфекционных заболеваний.

5.2. Нормализация артериального давления

Снижение повышенного АД сопровождается уменьшением риска развития инсульта при различной степени АГ во всех возрастных группах, поэтому нормализация АД, требующая в большинстве случаев постоянного приема антигипертензивных средств, представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта. В среднем снижение ДАД на 5–6 мм рт. ст. ассоциируется с 35–44% снижением частоты развития инсульта [Neal V. et al., 2000]. Чем значительно снижается АД на фоне антигипертензивной терапии, тем более существенно уменьшается риск развития инсульта [Verdecchia P. et al., 2009].

5. Лечение и профилактика

Появление даже легких КР у пациентов с АГ требует более активных мероприятий по контролю АД и, видимо, более агрессивной антигипертензивной терапии, хотя при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций, особенно у пожилых пациентов [Peng J. et al., 2014].

Эффективность антигипертензивной терапии как средства профилактики развития и прогрессирования КР показана в нескольких исследованиях. Снижение частоты развития КР и деменции было достигнуто преимущественно за счет уменьшения частоты развития инсультов.

В исследовании Syst-Eur у 2000 пожилых пациентов с изолированной систолической АГ изучали эффективность блокатора кальциевых каналов нитрендипина в течение 2 лет с оценкой когнитивных функций. В конце исследования у 32 больных установлена деменция, при этом она почти в 2 раза реже возникала в группе пациентов, леченных нитрендипином [Staessen J. et al., 1997].

В исследовании PROGRESS исследовалась эффективность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла (в комбинации с индапамидом) для предупреждения повторного инсульта и КР у пациентов, перенесших инсульт или ТИА [PROGRESS Collaborative Group, 2001]. За период 4-летнего наблюдения, помимо снижения риска развития повторного инсульта на 28%, было зафиксировано достоверное уменьшение риска развития деменции и умеренных КР на 34 и 45% по сравнению с группой плацебо.

В исследовании HOPE при лечении 9297 пациентов в течение 4,9 года было отмечено, что лечение рамиприлом уменьшает на 41% снижение когнитивных функций, связанное с уменьшением частоты развития инсульта, на фоне относительно незначительного (на 3,8/2,8 мм рт. ст.) снижения АД [Bosch J. et al., 2002].

В исследовании MOSES при сравнении эффективности блокатора кальциевых каналов нитрендипина и блокатора рецепторов ангиотензина II эпросартана у больных с АГ, перенесших инсульт или ТИА, изучались также КР [Schrader J. et al., 2003]. За весь период лечения как в группе терапии эпросартаном, так и в группе, получавшей нитрендипин, не отмечено существенного ухудшения когнитивных функций, что может быть расценено как положительный результат, учитывая, что больные постарели на 4 года за период наблюдения и часть из них перенесли инсульт.

В исследовании SCOPE у 4937 пожилых пациентов с АГ (САД – 160–179 мм рт. ст., ДАД – 90–99 мм рт. ст.) исследовалась эффективность блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана [Skoog I. et al., 2005]. В группе плацебо и в группе лечения кандесартаном для нормализации АД использовались и другие антигипертензивные средства. В течение почти 4 лет лечения АД в обеих группах пациентов снизилось в среднем на 20/10 мм рт. ст., более значительное снижение АД установлено в группе лечения кандесартаном. В целом, не установлено достоверного снижения развития КР на фоне лечения кандесартаном. Однако в группе пациентов с исходно низкими когнитивными функциями при лечении кандесартаном установлено менее значительное их снижение, чем в группе плацебо, что указывает на эффективность антигипертензивной терапии, основанной на кандесартане, в отношении замедления прогрессирования КР у пожилых пациентов с АГ.

Результаты длительного наблюдения (9–12 лет) пожилых пациентов, страдающих АГ, показывают, что снижение САД предупреждает КР, при этом положительный эффект от нормализации АД отмечается даже в группе пациентов, которые за весь период наблюдения не перенесли инсульта [Kilander L., 1998]. В метаанализе, включившем 1 346 176 пациентов с АГ, отмечена несомненная эффективность антигипертензивной терапии в от-

5. Лечение и профилактика

ношении развития и прогрессирования КР; применение антигипертензивных средств снижало риск развития не только сосудистой деменции, но и БА [Peila R., 2006].

В одном из метаанализов, включившем 19 рандомизированных (18 515 пациентов) и 11 обычных исследований (831 674 пациента), отмечено, что снижение АД на фоне антигипертензивной терапии позволяет снизить частоту всех случаев деменции на 9%; при этом отмечено небольшое преимущество блокаторов рецепторов ангиотензина II над бета-блокаторами, диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензинового фермента в отношении профилактики КР, а степень снижения АД существенно не различалось при использовании разных классов антигипертензивных препаратов [Levi Marpillat N. et al., 2013].

В недавно опубликованном исследовании SPRINT показано, что значительное снижение АД (до 120 мм рт. ст.) вместо обычно рекомендуемого (до 140 мм рт. ст.) у пациентов с АГ без СД позволяет более существенно улучшить когнитивные функции [Ramsey T.M. et al., 2016]. В исследовании ACCORDION MIND значительное снижение АД у пациентов с СД не сопровождалось существенным улучшением когнитивных функций [Murray A.M. et al., 2017]. В другом исследовании, включившем 3020 пациентов (средний возраст – 63 года) с недавно перенесенным лакунарным инсультом (из них половина имели умеренные КР), стратегия, направленная на существенное снижение АД (САД – до 130 мм рт. ст. и ниже), в сравнении со стратегией, целью которой является обычное снижение АД (САД – до 130–149 мм рт. ст.), не имела преимуществ [Pearce L. et al., 2014].

Метаанализ, посвященный эффективности антигипертензивной терапии у больных, перенесших инсульт, показал, что снижение АД ассоциируется с замедлением развития КР и тенденцией к снижению случаев деменции [Ankolekar S. et al., 2010].

У пациентов, перенесших ишемический инсульт, стратегия значительного снижения САД (<125 мм рт. ст.) не имеет преимуществ в отношении когнитивных функций над его умеренным (<140 мм рт. ст.) снижением [Bath P.M. et al., 2017].

У пожилых пациентов антигипертензивная терапия, вероятно, не столь эффективна в отношении риска снижения КР. Метаанализ, включивший 15 936 пожилых пациентов (средний возраст – 75,4 года) с АГ (среднее АД – 171/86 мм рт. ст.), но без ЦВЗ, показал, что снижение АД не сопровождается уменьшением частоты развития деменции и прогрессирования КР [McGuinness V. et al., 2009]. Можно предположить, что среди людей старческого возраста реже достигаются нормальные значения АД, поэтому в данной группе антигипертензивная терапия не столь эффективна в отношении предупреждения развития и прогрессирования КР [Spinelli C. et al., 2014].

Положительный эффект у пациентов с АГ, принимающих антигипертензивные средства, более значителен в случаях нормализации АД, которая отмечается только у части пациентов с АГ [Spinelli C. et al., 2014].

Нормализация АД может быть достигнута у большинства больных АГ, но в значительной части случаев это требует комбинации двух и более лекарственных средств. Для снижения АД могут быть использованы различные группы антигипертензивных средств, а также их комбинации. Диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция, снижая повышенное АД, уменьшают риск развития инсульта, ИМ и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Выбор конкретного лекарственного средства или их комбинации определяется индивидуально с учетом их переносимости и сочетанных заболеваний. Основную роль в профилактике развития инсульта, ИМ и смертности от них играет стойкая нормализация АД. Ингибиторы АПФ несколько более эффективны, чем антагонисты кальция, в отношении снижения риска развития инсульта, и, напротив, антагонисты кальция несколько более

5. Лечение и профилактика

эффективны, чем блокаторы АПФ, в отношении снижения риска возникновения ИМ [Verdecchia P. et al., 2009].

Эффективность блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в отношении когнитивных функций может быть связана с тем, что препараты этой группы способны улучшить функцию гематоэнцефалического барьера и увеличить кровоснабжение головного мозга [Tadic M. et al., 2016]. Имеются данные, что блокаторы АПФ уменьшают накопление в головном мозге патологического бета-амилоида, играющего важную роль в развитии БА [Kehoe P.G., Wilcock G.K., 2007]. Показано, что блокаторы АПФ, проникающие через гематоэнцефалический барьер (периндоприл, каптоприл), способствуют замедлению прогрессирования КР у пациентов с легкой и умеренной деменцией, вызванной БА, в сравнении с блокаторами АПФ, которые не проникают через гематоэнцефалический барьер, и блокаторами кальциевых каналов [Ohruj T. et al., 2004]. Анализ лечения 819 491 пациента с АГ (98% мужчин) в возрасте 65 лет и старше показал, что при использовании блокаторов рецепторов к ангиотензину возникновение и прогрессирование БА наблюдается реже, чем при применении блокаторов АПФ и других лекарственных средств [Li N.C. et al., 2010]. Лечение 160 пациентов в возрасте от 61 года до 75 лет комбинацией телмисартана и гидрохлортиазида или комбинацией лизиноприла и гидрохлортиазида показало, что улучшение когнитивных функций наблюдается только при использовании комбинации телмисартана и гидрохлортиазида [Fogari R. et al., 2006].

Важно отметить, что значительная часть больных АГ не знают о наличии у них заболевания, из знающих о заболевании лечатся около половины, эффективного результата (снижение АД ниже 140/90 мм рт. ст.) достигают менее половины тех, кто лечится. Поэтому измерение АД при обращении за медицинской консультацией, улучшение информированности населения о необходимости его измерения и постоянного лечения в случае АГ для достижения нормальных значений АД, диспансерное наблюдение и лечение пациентов с АГ представляют собой одно из наиболее реальных направлений снижения частоты развития инсульта. Среди пациентов, принимающих антигипертензивные средства, только часть достигают нормализации АД, при этом у тех пациентов, которые добиваются цели, отмечаются лучшие показатели по данным нейропсихологических тестов, чем у пациентов, которые не достигают нормальных показателей АД [Spinelli C. et al., 2014].

Примерно у 20% больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, имеется существенный стеноз (сужение >70% диаметра) или окклюзия сонных артерий, наличие которых снижает эффективность снижения АД при антигипертензивной терапии. Метаанализ нескольких исследований показал, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, риск развития повторного инсульта повышается при снижении САД ниже 130 мм рт. ст в случае одностороннего стеноза сонной артерии >70% диаметра и при снижении САД ниже 150 мм рт. ст. в случае двустороннего стеноза сонной артерии >70% диаметра [Rothwell P.M. et al., 2003]. Оптимальный уровень АД, которого следует достигать в этой группе больных, остается неясным.

Результаты нашего исследования [Парфенов В.А. и др., 2007] показали, что у больных, перенесших инсульт и имеющих КР, постепенное снижение АД, включающее прием блокатора рецепторов к ангиотензину II эпросартана (теветена), эффективно и безопасно для вторичной профилактики КР. Тридцать больных в возрасте от 53 до 80 лет (средний возраст – 66,5 года), перенесшие инсульт (28 – ишемический инсульт, двое – кровоизлияние в мозг) и имеющие умеренное КР (n=26) или легкую степень деменции (n=4), получали в течение 6 мес комбинированную антигипертензивную терапию, одной из ведущих составляющих которой был прием теветена по 600 мг/сут. На фоне лечения установлено достоверное (p<0,05) снижение АД (САД – с 167,6±23,2 до 132,8±19 мм рт. ст., ДАД – с

5. Лечение и профилактика

101,7±15,1 до 82,1±10,1 мм рт. ст.); у большинства (26 из 30) больных достигнута нормализация АД. За весь период наблюдения только у одного больного развился повторный ишемический инсульт с полным регрессом возникших неврологических расстройств, у остальных больных не возникало сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты нейропсихологического исследования (краткая шкала оценки психического статуса, тест рисования часов, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, шкала деменции Маттиса, проба Шульте, тест повторения цифр, тест вербальных ассоциаций, тест запоминания 12 слов по модифицированной методике Гробера и Бушке) выявили улучшение когнитивных функций как в целом по группе ($p < 0,05$), так и у большинства (24 из 30) больных.

В качестве примера положительного влияния антигипертензивной терапии на когнитивные функции приводим следующее наблюдение.

Пациент Ж., 68 лет, предъявлял жалобы на повышение АД, снижение памяти в течение 10 лет, сложности при запоминании новой информации (номера телефонов, статьи в газетах), снижение концентрации внимания, сложности при расчетах в магазинах. Повышение АД отмечает в течение 18 лет. Максимальные значения АД – 210/110 мм рт. ст., обычное АД – 150–160/90 мм рт. ст. До начала наблюдения непостоянно принимал энап, атенолол или арифон, при этом без регулярного контроля АД. В 62 года перенес ТИА, в 65 лет – ишемический инсульт в левом полушарии головного мозга, который проявлялся слабостью в правых конечностях и нарушением речи по типу моторной афазии. В течение месяца все неврологические нарушения регрессировали в значительной степени, пациент смог самостоятельно ходить и полностью себя обслуживать.

При обследовании состояние относительно удовлетворительное. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 88 ударов в минуту. Выслушивается систолический шум на основании сердца, не обнаружено шумов при аускультации сосудов шеи. В начале наблюдения АД колеблется от 170/100 до 210/120 мм рт. ст. В неврологическом статусе отмечаются центральный парез мышц лица и языка справа, симптомы орального автоматизма, парезов нет, оживление сухожильных рефлексов справа, симптом Тремнера и симптом Бабинского справа. Краткая шкала оценки психического статуса – 22 балла, тест рисования часов – 5 баллов, значительное снижение слухоречевой и зрительной памяти, снижение концентрации внимания и скорости психомоторных процессов (проба Шульте – 3 мин 40 с), обеднение речевой активности (литеральные ассоциации – 4, категориальные – 6 при норме 20–25 в минуту), выраженные нарушения по результатам Висконсинского теста сортировки карточек (66 неправильных ответов, 6 хаотичных ответов, всего две категории, 19 perseverаций, низкий балл концептуализации – 58%). Пациент проживает с супругой, которая отмечает, что в быту ему требуется значительная помощь с ее стороны, потому что он часто путает время по часам, может ошибиться при пользовании телефоном, записи какого-либо сообщения, хотя не испытывает существенных проблем при самообслуживании (еда, умывание, одевание, туалет), самостоятельно гуляет с собакой.

На МРТ головного мозга (рис. 12) отмечаются расширение III и боковых желудочков, в перивентрикулярной области и конвексимальных отделах обеих полушарий множественные, с тенденцией к слиянию, очаги (5–15 мм) с повышенной интенсивностью сигнала на T2- и протонных изображениях (умеренный перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз).

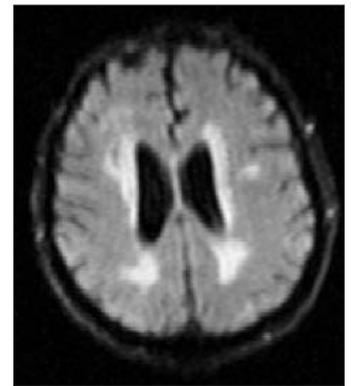


Рис. 12. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента Ж., 68 лет

5. Лечение и профилактика

Эхокардиография: уплотнение аорты, гипертрофия левого желудочка.

Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС — 85 ударов в минуту; признаки изменения миокарда, увеличение размеров левого желудочка.

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий: выраженный (до 90% диаметра) стеноз левой подключичной артерии (формирование постоянной формы позвоночно-подключичного обкрадывания), стеноз до 30–35% в бифуркации левой общей сонной артерии за счет атеросклеротической бляшки средней ультразвуковой плотности, переходящей на устье внутренней сонной артерии; стеноз левой общей сонной артерии в средней трети до 30–35%, стеноз в устье правой подключичной артерии 20–25% за счет гетерогенной атеросклеротической бляшки.

В течение 6 мес пациент принимал следующее лечение: инхибейс (цизалаприл) 2,5 мг два раза в день, кордипин-XL 40 мг вечером, тромбо АСС 100 мг один раз в день, вазилип 10 мг один раз в день. Отмечались хорошая переносимость назначенной терапии, отсутствие побочных эффектов действия лекарственных препаратов. АД стабилизировалось на уровне 130–140/80 мм рт. ст. Уровень ХС в сыворотке крови через 6 мес снизился до 5,56 ммоль/л (на фоне приема вазилипа).

Результаты нейропсихологического исследования через 6 мес лечения: краткая шкала оценки психического статуса — 22 балла (без отрицательной динамики), тест рисования часов — без отрицательной динамики, улучшение показателей слухоречевой памяти и речевой активности (литеральные ассоциации — 7, категориальные — 10), улучшение концентрации внимания и скорости психомоторных процессов (проба Шульте — 2 мин 30 с), уменьшились нарушения по результатам Висконсинского теста сортировки карточек (36 неправильных ответов, один хаотичный ответ, 5 категорий, 10 персевераций, балл концептуализации — 89%).

При повторном проведении МРТ головного мозга не было зафиксировано появления новых ишемических очагов и ухудшения перфузии головного мозга (по данным перфузионной МРТ).

В представленном наблюдении пациент с АГ, перенесший инсульт с обратимым неврологическим дефицитом, имел выраженные КР, соответствующие легкой деменции. В течение 6 мес пациент получал рационально подобранную антигипертензивную, антитромбоцитарную и гиполипидемическую терапию с целью нормализации АД, профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. За весь период наблюдения отмечена хорошая переносимость постепенного снижения АД до нормальных значений. При повторном нейропсихологическом исследовании установлено небольшое улучшение когнитивных функций (улучшение нейродинамических показателей когнитивной деятельности).

Нормализация АД на основе регулярной антигипертензивной терапии предупреждает развитие и прогрессирование КР. Наблюдаемое у части пациентов улучшение когнитивных функций на фоне нормализации АД остается не совсем ясным. Возможно, это связано с отсутствием прогрессирования поражения головного мозга, появления новых очагов (по данным повторного МРТ) и улучшением мозгового кровотока. Нельзя исключить и возможность нейропротективного действия некоторых антигипертензивных средств, реализующегося через улучшение состояния сосудистой стенки. Несомненно, что улучшение показателей при повторном нейропсихологическом обследовании может быть в определенной степени связано с процессом обучения пациентов.

В целом, нормализация АД на фоне антигипертензивной терапии расценивается как наиболее обоснованная лекарственная стратегия для профилактики всех типов деменции, включая БА [Solomon A. et al., 2014]. Эффективность антигипертензивной терапии в отношении предупреждения развития и прогрессирования КР наиболее значительна у пациентов среднего возраста. Необходима осторожность при лечении АГ у людей старческого воз-

раста, в этой группе эффективность антигипертензивной терапии в том, что касается предупреждения КР, не столь значительна. Во многих случаях требуется комбинация нескольких антигипертензивных средств, желателен их однократный прием, повышающий приверженность пациентов длительному (в большинстве случаев – пожизненному) лечению. Для нормализации АД могут быть использованы различные классы антигипертензивных средств с учетом имеющихся показаний к их применению у конкретного пациента, при этом в отношении предупреждения развития и прогрессирования КР показано преимущественное использование блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (блокаторов АПФ, ингибиторов рецепторов к ангиотензину) и блокаторов кальциевых каналов.

5.3. Антитромботическая терапия

В тех случаях, когда пациент с ДЭП (сосудистыми КР) перенес некардиоэмболический ишемический инсульт (атеротромботический, лакунарный и инсульт с неясной причиной), рекомендуются антитромбоцитарные средства, в случае перенесенного кардиоэмболического инсульта – непрямые антикоагулянты. Если пациенту, перенесшему кардиоэмболический инсульт, противопоказаны непрямые антикоагулянты, возможно применение антитромбоцитарных средств. После некардиоэмболического инсульта непрямые антикоагулянты не имеют преимуществ над антитромбоцитарными средствами в отношении профилактики повторного ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, но увеличивает частоту кровоизлияний [Mohr J.P. et al., 2001; Chimowitz M.L.M. et al., 2004].

Антитромбоцитарная терапия является одним из ведущих направлений во вторичной профилактике некардиоэмболического ишемического инсульта. Общеизвестна тромботическая теория осложнений атеросклероза, согласно которой в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний большое значение имеет повышенная агрегационная способность тромбоцитов, которые, фиксируясь на атеросклеротической бляшке или измененном эндотелии сосудов, высвобождают многие вещества (тромбоцитарный фактор роста и др.), способствуя развитию тромбоза. Антитромбоцитарные средства, снижая агрегационные способности тромбоцитов, предупреждают тем самым развитие ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Для вторичной профилактики ишемического инсульта среди средств, используемых в нашей стране, доказана эффективность следующих антитромбоцитарных препаратов: ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, дипиридамола и тиклопидина. Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, показал, что длительный (в течение 3 лет) прием антитромбоцитарных средств достоверно снижает риск развития повторного инсульта, ИМ и острой сосудистой смерти [Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002].

Вопрос об эффективности антитромбоцитарных средств в отношении развития и прогрессирования КР остается не совсем ясным, потому что в настоящее время по этическим соображениям нельзя проводить исследования, в которых пациенты, имеющие высокий риск некардиоэмболического инсульта, не принимают антитромбоцитарные средства. Имеется высокая вероятность эффективности антитромботических средств у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, в отношении уменьшения риска развития КР из-за снижения частоты развития инсульта.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин, кардиомагнил, тромбо АСС) – наиболее известное и широко применяемое антитромбоцитарное средство. Основной механизм антитромбоцитарного действия аспирина заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндоперики-

5. Лечение и профилактика

сей (PGH2 и PGD2), являющихся предшественниками мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов — тромбоксана A2. Помимо снижения синтеза тромбоксана, прием аспирина приводит к уменьшению образования простаглицина.

Аспирин для вторичной профилактики ишемического инсульта в настоящее время рекомендуется в дозе от 75 до 325 мг/сут [Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Sacco R.L., 2006; European Stroke Organisation, 2008]. Метаанализ нескольких рандомизированных исследований показал, что регулярный прием аспирина снижает риск развития инсульта, ИМ или сосудистой смерти в среднем на 13%, риск развития нефатального инсульта — на 28% и фатального инсульта — на 16% [Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002]. При использовании малых (75–160 мг), средних (160–325 мг) и высоких (500–1500 мг) доз аспирина не отмечено существенных различий в частоте развития инсульта, но применение малых доз реже осложнялось желудочно-кишечными расстройствами и кровотечениями. Поэтому доза 75–150 мг аспирина в сутки расценивается как оптимальная для вторичной профилактики ишемического инсульта [Diener H.C., Weimar C., 2009]. В среднем лечение аспирином 1000 больных в течение 2,5 года позволяет предотвратить 36 повторных ишемических событий [Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002].

Тиклопидин (тиклад, тикло) представляет собой производное тиенопиридина. Тиклопидин избирательно и необратимо связываются с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов и подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфатом и другими индукторами их склеивания, оказывая тем самым сильное антиагрегационное действие. Тиклопидин применяется по 250 мг 2 раза.

В исследовании CATS сравнение тиклопидина в дозировке по 250 мг два раза в сутки и плацебо у 1053 больных, перенесших ишемический инсульт, показало снижение на 23% основных сосудистых событий (инсульт, ИМ и смерть от них) в группе больных, принимавших тиклопидин [Gent M. et al., 1989]. Сравнение эффективности тиклопидина (по 250 мг два раза в сутки) и аспирина (650 мг в сутки) у 3069 больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА (исследование TASS), показало преимущество тиклопидина в виде 21% снижения риска развития повторного инсульта [Haas W.K. et al., 1989]. В более позднем исследовании (AAASPS) у 1800 больных афроамериканцев, которые недавно перенесли некардиоэмболический ишемический инсульт, сравнение тиклопидина по 250 мг два раза в сутки и 650 мг аспирина в течение 2 лет не показало различий по частоте основных сосудистых событий (инсульт, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) между тиклопидином и аспирином [Gorelick P.V. et al., 2003]. Наиболее частый побочный эффект от приема тиклопидина составляют диарея ($\approx 12\%$), другие желудочно-кишечные расстройства; нейтропения отмечается примерно у 2% больных. Поэтому при приеме тиклопидина требуется регулярный контроль общего анализа крови (каждые 2 нед в течение первых 3 мес лечения) и отмена препарата при развитии осложнений.

Клопидогрел (плавикс) представляет собой производное тиенопиридина, химически сходное с тиклопидином, но имеющее меньше побочных эффектов, поэтому в настоящее время для вторичной профилактики ишемического инсульта в европейских рекомендациях предлагается только клопидогрел [European Stroke Organisation, 2008]. При использовании клопидогрела несколько реже, в сравнении с аспирином, возникают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (1,99% против 2,66%) и кровотечения (15% против 17,6%) [CAPRIE Steering Committee, 1996].

В исследовании CAPRIE показано, что у пациентов, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, прием 75 мг клопидогрела более значительно, чем прием 325 мг аспирина, снижает частоту инсульта, ИМ или острой сосудистой смерти [CAPRIE Steering Committee, 1996]. Наблюдение почти 20 тыс. больных, перенесших ишемический

5. Лечение и профилактика

инсульт, ИМ или имеющих заболевание периферических артерий, показало, что в группе больных, получавших 75 мг клопидогрела в сутки, инсульт, ИМ или острая сосудистая смерть возникают достоверно реже (5,32% в год), чем в группе больных, получавших 325 мг аспирина (5,83%). Анализ показывает, что при лечении 1000 пациентов в течение 3 лет прием аспирина предупреждает 19 новых событий, а клопидогрел — 24 новых события (снижение на 26%). Если использовать клопидогрел вместо аспирина у 1000 больных в течение 2 лет, то удастся дополнительно предотвратить 10 новых ишемических событий. Преимущество клопидогрела над аспирином наиболее значимо у больных с СД, клиническими проявлениями атеросклероза в разных сосудистых бассейнах [Ringleb P.A. et al., 2004].

Комбинация клопидогрела с аспирином у больных, имеющих высокий риск развития ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, изучалась в двух больших исследованиях — MATCH [Diener H. et al., 2004] и CHARISMA [Bhatt D. et al., 2007]. Результаты этих исследований показали, что комбинация клопидогрела и аспирина в сравнении с приемом только аспирина [Bhatt D. et al., 2007] или только клопидогрела [Diener H. et al., 2004] не имеет существенных преимуществ в отношении снижения риска основных сосудистых событий и сопровождается существенным увеличением риска геморрагических осложнений. В исследовании, включившем 3020 пациентов (средний возраст — 63 года) с недавно перенесенным лакунарным инсультом (из них почти половина пациентов имели умеренные КР), двойная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел + аспирин) в сравнении с терапией аспирином (в среднем 3 года наблюдения) не привела к улучшению когнитивных функций пациентов и снижению частоты повторного инсульта, но сопровождалась увеличением числа летальных исходов [Pearce L. et al., 2014].

Дипиридамол — это антитромбоцитарное средство, которое в настоящее время используется в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (200 мг дипиридамола замедленного высвобождения и 25 мг ацетилсалициловой кислоты два раза в сутки) для вторичной профилактики ишемического инсульта.

В исследовании ESPS-2 6602 больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА, методом рандомизации получали: 1) 25 мг ацетилсалициловой кислоты в сочетании с 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения два раза в сутки; 2) 50 мг ацетилсалициловой кислоты; 3) 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения два раза в сутки или 4) плацебо [Diener H.C. et al., 1996]. Результаты проведенного исследования показали, что в сравнении с плацебо риск инсульта уменьшился на 18% при приеме ацетилсалициловой кислоты, на 16% — при использовании дипиридамола и наиболее существенно — на 37% — при приеме комбинации ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола. Преимущество комбинации дипиридамола замедленного высвобождения и аспирина над приемом одной ацетилсалициловой кислоты было также показано в исследовании ESPRIT [The ESPRIT Study Group, 2006]. Больные, перенесшие ТИА или инсульт с минимальной степенью инвалидизации, принимали ацетилсалициловую кислоту (n=1376) или комбинацию дипиридамола замедленного высвобождения и ацетилсалициловой кислоты (n=1363) в течение от 3–5 лет. Основные сердечно-сосудистые события (инсульт, ИМ, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) развились у 216 (16%) больных, леченных ацетилсалициловой кислотой, и значительно реже — у 173 (13%) больных, леченных комбинацией дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты. В исследовании PROFESS сравнивалась эффективность комбинации 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения + 25 мг ацетилсалициловой кислоты по два раза в сутки и 75 мг клопидогрела в отношении профилактики повторного инсульта (первичная конечная цель), всех сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них (вторичная конечная цель) у 20 232 больных, перенесших ТИА или ишемический инсульт [Sacco R.L. et al., 2006]. В течение в среднем

5. Лечение и профилактика

2,5 года повторный ишемический инсульт развился у 916 (9,0%) больных, принимавших комбинацию дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты, и у 889 больных, принимавших клопидогрел (8,8%), что свидетельствовало об отсутствии достоверных различий. Инсульт, ИМ или смерть от сердечно-сосудистых заболеваний развились в 13,1% случаев в каждой группе больных.

В целом, для профилактики повторного ишемического инсульта можно использовать ацетилсалициловую кислоту (аспирин), клопидогрел (плавикс) или комбинацию дипиридамола замедленного высвобождения с аспирином (агренокс) [European Stroke Organisation, 2008]. Выбор конкретного варианта определяется индивидуально с учетом стоимости, сочетанных заболеваний, переносимости лекарства. Аспирин – самый дешевый препарат. Назначение клопидогрела (плавикса) или комбинации дипиридамола замедленного высвобождения с аспирином (агренокса) вместо аспирина целесообразно во всех случаях вторичной профилактики ишемического инсульта при возможности длительного лечения этими лекарственными средствами. Применение клопидогрела (плавикса) или агренокса обоснованно, когда у больного повторные ишемические события (ТИА, ишемический инсульт) развиваются на фоне приема аспирина, что указывает на необходимость усиления антитромбоцитарной терапии. Использование клопидогрела (плавикса) рекомендуется в тех случаях, когда аспирин не переносится, клинические осложнения атеросклероза возникают в нескольких сосудистых бассейнах и/или имеется СД [Bhatt D. et al., 2006]. Комбинация клопидогрела с аспирином рекомендуется пациенту, который перенес не только ТИА или ишемический инсульт, но и стентирование коронарных артерий, мелкоочаговый ИМ (без образования зубца Q) или имеет нестабильную стенокардию. В этих случаях показана комбинация клопидогрела (плавикса) и аспирина по 100 мг/сут в течение не менее 9 мес [Bhatt D. et al., 2006; European Stroke Organisation, 2008]. В остальных случаях комбинация клопидогрела и аспирина не рекомендуется, поскольку значительно увеличивает число кровоизлияний, включая внутричерепные кровоизлияния, что не компенсируется снижением частоты ишемических событий.

Применение антикоагулянта антагониста витамина К варфарина рекомендуется для профилактики ишемического инсульта пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий, внутрижелудочковым тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, связанной с риском кардиальной эмболии. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3,5. У пациентов, перенесших ТИА или ишемический инсульт на фоне фибрилляции предсердий, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) больших кровотечений. Многочисленные исследования по профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий показали преимущество варфарина над плацебо и ацетилсалициловой кислотой [Meschia J.F. et al., 2014]. Результаты метаанализа, включившего более 28 тыс. больных, продемонстрировали, что варфарин снижает относительный риск инсульта на 64% (в сравнении с плацебо), в то время как ацетилсалициловая кислота – только на 22%; при этом применение варфарина (в сравнении с ацетилсалициловой кислотой) сопровождается лишь умеренным увеличением числа геморрагических осложнений [Hart R.G. et al., 2007].

В течение последних нескольких лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сравнении с варфарином изучалась эффективность новых (прямых)

5. Лечение и профилактика

пероральных антикоагулянтов: дабигатрана [Connolly S. et al., 2009], ривароксабана [Patel M.R. et al., 2011], апиксабана [Granger C.B. et al., 2011], эдоксабана [Giugliano R.P. et al., 2013]. Результаты этих исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного инсульта и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений. Среди новых пероральных антикоагулянтов дабигатран был эффективнее варфарина в отношении снижения риска инсульта [Connolly S. et al., 2009], апиксабан показал преимущество над варфарином (исследование ARISTOTLE) по трем основным критериям эффективности: снижение повторного инсульта и системной эмболии, уменьшение числа больших кровотечений и снижение общей смертности [Granger C.B. et al., 2011]. Кроме того, апиксабан показал преимущество над ацетилсалициловой кислотой (исследование AVERROES) у пациентов с фибрилляцией предсердий, которым не было показано лечение варфарином [Connolly S.J. et al., 2011].

В настоящее время антикоагулянты широко используются в клинической практике; сравнительный анализ лечения пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты в США в период с октября 2010 г. по июнь 2015 г., показал, что, в сравнении с варфарином, апиксабан более значительно снижает риск инсульта и больших кровотечений, дабигатран – риск больших кровотечений, ривароксабан достоверно не отличается от варфарина по риску инсульта и больших кровотечений [Yao X. et al., 2016]. Все три новых пероральных препарата имели преимущество над варфарином в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений. В цели этих исследований не входило сравнительное изучение когнитивных функций, поэтому остается не ясным, имеют ли новые антикоагулянты преимущество над варфарином в отношении когнитивных функций. Однако имеются данные о том, что использование новых пероральных антикоагулянтов ассоциируется с более низкой вероятностью развития деменции, чем лечение варфарином [Jacobs V. et al., 2016].

К сожалению, в нашей стране только небольшая часть пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА на фоне фибрилляции предсердий, лечатся согласно международным рекомендациям, постоянно получают адекватное лечение. Значительная часть пациентов курсами (или регулярно) используют преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не применяются в полной мере эффективные средства предупреждения повторного инсульта. Варфарин неврологами назначается сравнительно редко, что связано преимущественно с относительной сложностью частого контроля МНО, многочисленными возможными нежелательными взаимодействиями варфарина с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

В течение 5 лет мы наблюдали 350 пациентов, перенесших инсульт, с целью профилактики инсульта и КР [Вербицкая С.В., Парфенов В.А., 2011]. Во время проведения исследования новые пероральные антикоагулянты еще не были разрешены к применению в нашей стране для вторичной профилактики ишемического инсульта, поэтому в качестве антикоагулянтов можно было использовать только варфарин. Из 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и имеющих показания к лечению варфарином, только 21 (27%) пациент принимал варфарин и смог достигнуть рекомендуемых значений МНО (от 2 до 3). Остальные 56 больных отказались от приема варфарина (в большинстве случаев вследствие сложности регулярного контроля МНО), поэтому принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–325 мг/сут. Сравнение основных событий (инсульт, ИМ, системная эмболия и сосудистая смерть) показало достоверное их снижение ($p < 0,001$) в группе

5. Лечение и профилактика

больных, принимавших варфарин, в сравнении с больными, использовавшими ацетилсалициловую кислоту.

Антикоагулянты в неврологической практике назначаются сразу после ТИА и в первые 14 дней с момента ишемического инсульта, однако в случае неконтролируемой АГ или больших размеров инфаркта (с его геморрагической трансформацией) назначение может быть более поздним. Некоторые авторы предлагают новые пероральные антикоагулянты назначать сразу после ТИА, на 3-й день после малого инсульта, на 6-й день среднего по объему инфаркта мозга и через 14–21 день после развития большого инфаркта мозга [Heidbuchel H. et al., 2013].

Поддержание МНО на уровне 2,0–3,5 снижает риск развития выраженных КР; чем дольше пациент находится в соответствующем терапевтическом интервале, тем ниже риск развития деменции [Jacobs V. et al., 2015]. Однако нельзя исключить, что исходно низкий когнитивный статус снижает приверженность лечению, а вследствие этого – и поддержание МНО в соответствующем терапевтическом интервале, что и вызывает дальнейшее прогрессирование КР [Jacobs V. et al., 2015].

В ряде случаев пациенты не могут принимать антикоагулянты или отказываются от приема варфарина по ряду обстоятельств, им рекомендуется назначать антитромбоцитарные средства. В настоящее время показано, что у больных с фибрилляцией предсердий, которые не могут или не хотят принимать непрямые антикоагулянты, комбинация клопидогрела (75 мг/сут) и ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут) более эффективно, чем ацетилсалициловая кислота (75–100 мг/сут), снижает риск развития ишемического инсульта при небольшом увеличении числа геморрагических осложнений [The ACTIVE Investigators, 2009]. Наблюдение в течение в среднем 3,6 года 7554 пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий и имеющих высокий риск развития инсульта (часть пациентов перенесли ишемический инсульт), показало, что основные сосудистые события (инсульт, эмболия других сосудистых бассейнов, ИМ, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) реже развиваются в случае комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, чем при использовании одной ацетилсалициловой кислоты.

Многие неврологи в нашей стране у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА на фоне фибрилляции предсердий, предпочитают варфарину новые пероральные антикоагулянты вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением к широкому применению новых пероральных антикоагулянтов может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании варфарина.

В последних европейских рекомендациях 2016 г. по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий указывается, что при неклапанной фибрилляции предсердий новые пероральные (прямые) антикоагулянты предпочтительнее варфарина при начале терапии (2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation). При применении антикоагулянтов у пациентов с АГ необходима нормализация АД для снижения риска кровотечений, связанного с приемом антикоагулянтов.

В целом, пациентам с ДЭП (сосудистыми КР) показана антитромботическая терапия, если пациент перенес ишемический инсульт или ТИА: антитромбоцитарные средства при некардиоэмболическом генезе или пероральные антикоагулянты – при кардиоэмболическом. Если пациент не переносил ишемический инсульт или ТИА, антитромботическая терапия используется только при наличии других показаний (атеросклеротический стеноз сонной артерии, ИБС, фибрилляция предсердий, СД и др.).

5.4. Лечение гиперхолестеринемии, применение статинов

Пациентам с ДЭП (сосудистыми КР) в случае гиперхолестеринемии показана диета с ограничением потребления продуктов, содержащих ХС. В значительной части случаев для существенного снижения содержания ХС в сыворотке крови требуется очень строгая диета, изменяющая образ жизни человека и снижающая качество его жизни, поэтому оптимально сочетание умеренной диеты с использованием лекарственных средств, снижающих содержание ХС в сыворотке крови. Из таких средств доказана эффективность статинов в отношении уменьшения риска ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний [European Stroke Organisation, 2008]. Эффективность других лекарственных средств, направленных на лечение гиперлипидемии, не доказана в отношении предупреждения инсульта и КР.

Термин «статины» объединяет группу полусинтетических препаратов (производные грибов – ловастатин, правастатин, симвастатин и др.) или чисто синтетических лекарственных средств (флувастатин, аторвастатин и др.). Лечение статинами ведет к значительному, стабильному снижению уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и повышению уровня ХС липопротеидов высокой плотности. Гиполипидемический эффект статинов зависит от их дозы, увеличение которой приводит к еще более значительному снижению уровня общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Статины обычно хорошо переносятся больными даже при длительном приеме, существенные побочные эффекты отмечаются лишь в 1–2% случаев. Для безопасности лечения статинами необходим биохимический анализ крови (с оценкой печеночных ферментов) ежемесячно в период начала лечения (первые 2–3 мес), в дальнейшем при длительном лечении целесообразно его повторять один раз в 3–6 мес. Статины противопоказаны при активных патологических процессах в печени, исходно повышенных уровнях трансаминаз (более чем на 50% выше нормальных значений), их индивидуальной непереносимости, беременности и кормлении грудью.

Лечение статинами снижает риск развития инсульта у больных, перенесших инсульт или имеющих высокий риск его развития (ИБС, АГ, СД) [Heart Protection Study Collaborative Group, 2004]. Метаанализ исследований, включивших более 90 тыс. больных с высоким риском развития инсульта, показал, что применение статинов в течение 5 лет приводит к снижению риска инсульта в среднем на 17–21%, при этом чем ниже удастся снизить содержание ХС ЛПНП, тем более значительно снижается и риск развития инсульта [Amarencо P. et al., 2004]. Важно отметить, что у пациентов, имеющих высокий риск развития инсульта, при лечении статинами риск инсульта снижается не только при повышенном, но и при исходно нормальном уровне ХС в сыворотке крови.

Лечение статинами у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА без клинических проявлений ИБС, приводит к достоверному снижению основных и всех проявлений ИБС, а также потребности в хирургическом лечении ИБС [The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, 2006]. Целевой уровень ХС ЛПНП, который рекомендуется достигнуть в результате терапии статинами, составляет 1,8–2,5 ммоль/л.

Ведущее значение в предупреждении развития инсульта при лечении статинами, по-видимому, имеет замедление прогрессирования атеросклероза во внечерепных и внутричерепных артериях. Во многих исследованиях, основанных на повторных ультразвуковых исследованиях сонных и других артерий, показано, что применение различных статинов приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза [Amarencо P. et al., 2004]. Метаанализ исследований, в которых при назначении статинов проводилось ультразвуковое исследование сонной артерии, показал, что существует прямая зависимость между снижением уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови и замедлением прогрессирования атеро-

5. Лечение и профилактика

склероза сонных артерий. Чем значительнее снижается уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови, тем более существенно замедляется прогрессирование атеросклеротического процесса, снижается частота развития ИМ и ишемического инсульта. Применение статинов почти в два раза уменьшает потребность в проведении каротидной эндартерэктомии [Amarengo P. et al., 2004].

Пациентам с ДЭП (сосудистыми КР), в патогенезе которой предполагается атеросклеротическое поражение церебральных артерий, показан прием статинов. Он обоснован при сочетанной ИБС, СД, перенесенном ишемическом инсульте или ТИА, высоком уровне ХС ЛПНП в сыворотке крови. Статины используются в дозах, позволяющих снизить ХС ЛПНП до 1,8–2,5 ммоль/л.

Хотя применение статинов у пациентов с ЦВЗ снижает риск развития инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода, остается не ясным, предупреждает ли лечение статинами развитие и прогрессирование КР. В исследовании HPS на фоне применения симвастатина отмечено снижение развития сердечных заболеваний и ЦВЗ, но не наблюдалось улучшения когнитивных функций [HPS, 2002]. Не отмечено улучшения когнитивных функций и у людей пожилого и старческого возраста (70–82 года) при лечении правастатином [Shepherd J. et al., 2002]. Однако метаанализ трех исследований, в которых статины (аторвастатин, симвастатин) назначались пациентам с возможной БА, показал тенденцию к улучшению когнитивных функций на фоне лечения статинами [Ankolekar S. et al., 2010]. В исследовании ACCORDION MIND стратегия более интенсивного снижения ХС ЛПНП у пациентов с СД не сопровождалась существенным улучшением когнитивных функций [Murray A.M. et al., 2017]. Кохрановский анализ исследований, в которых изучалось влияние статинов у пациентов пожилого возраста с риском ЦВЗ, не показал, что применение статинов ассоциируется с уменьшением риска развития КР [McGuinness V. et al., 2016a].

Систематический обзор исследований, посвященных влиянию статинов на развитие БА, позволяет предположить, что применение статинов в среднем возрасте снижает риск развития деменции в пожилом возрасте [Shinohara M. et al., 2014]. У пациентов с деменцией применение статинов не улучшает когнитивные функции [McGuinness V. et al., 2014]. Снижение риска развития БА при применении статинов может быть связано с их положительным влиянием на метаболизм бета-амилоида, тау-протеина, оксидативный стресс, состояние сосудистой стенки [Shinohara M. et al., 2014].

У пациентов, перенесших ишемический инсульт, стратегия значительного снижения (<1,3 ммоль/л) ХС ЛПНП была более эффективна в отношении когнитивных функций, чем его умеренное (до 3 ммоль/л) снижение [Bath P.M. et al., 2017]. Вопрос о том, стоит прекратить или продолжить прием статинов в тех случаях, когда диагностируется деменция, остается неясным [McGuinness V. et al., 2016b]. Прием статинов показан в случае высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт) у пациента с деменцией. Небольшой группе пациентов с сосудистыми КР, в генезе которых показана роль внутрочерепных кровоизлияний (клинически явных или «немых»), не рекомендуется прием статинов.

В целом, пациентам с сосудистыми КР (ДЭП) рекомендуется прием статинов с целью снижения ХС ЛПНП до 1,8–2,5 ммоль/л, если есть показания (перенесенный ишемический инсульт или ТИА, атеросклеротический стеноз внечерепных и внутрочерепных артерий, ИБС, СД, высокий уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови) и нет противопоказаний.

5.5. Хирургические методы

Ведущее значение при ведении пациентов с ДЭП (сосудистыми КР) и бессимптомным атеросклеротическим стенозом сонных артерий отводится консервативному лече-

5. Лечение и профилактика

нию — применению антитромбоцитарных средств, антигипертензивных средств для нормализации АД и статинов [de Waard D.D. et al., 2017]. Оптимально снижение АД до 140/90 мм рт. ст. и ниже, а у пациентов с СД — до 130/80 мм рт. ст. Терапия статинами должна привести к снижению ХС ЛПНП до 1,8–2,5 ммоль/л. В качестве нелекарственных методов рекомендуются отказ от курения, увеличение физических нагрузок (прогулки на свежем воздухе не менее 30 мин в день), диета с ограничением богатых ХС продуктов. Обследование пожилых людей с целью выявления у них бессимптомного стеноза сонных артерий очень дорого и вряд ли может быть широко использовано в клинической практике [Abbott A.L., 2009].

Хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование) рекомендуется только небольшой части пациентов, имеющих высокий риск развития ишемического инсульта на стороне стеноза. Два наиболее крупных рандомизированных исследования, в которых сравнивалось хирургическое и консервативное лечение, показали небольшое преимущество каротидной эндартерэктомии у пациентов с высоким риском ишемического инсульта [Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis, 1995; Halliday A. et al., 2004]. По данным этих исследований, риск ишемического инсульта на стороне стеноза снижается после каротидной эндартерэктомии с 2 до 1% в год.

Преимущество хирургического лечения над консервативным у пациентов с бессимптомным стенозом было показано сравнительно давно в исследовании Veterans Affairs [Hobson R.W. et al., 1993]. В группе больных, леченных хирургически, инсульт или ТИА на стороне стеноза развивались на 38% реже ($p < 0,001$), чем в группе консервативного лечения. В исследовании ACAS [Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis, 1995] изучалась эффективность каротидной эндартерэктомии при бессимптомном выраженном стенозе (>60% сужения диаметра) внутренней сонной артерии у 1662 пациентов, которые методом рандомизации получили хирургическое лечение (каротидную эндартерэктомию) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой ($n=828$) или только ацетилсалициловую кислоту ($n=834$). В группе каротидной эндартерэктомии частота инсульта и/или смерти составила 1,5% в течение 30 дней с момента операции. Планировалось длительное наблюдение пациентов, но исследование было прекращено через 2,7 года, потому что были получены данные о преимуществе хирургического лечения. Частота инсульта и/или смерти в группе хирургического лечения составила 5%, в группе лекарственной терапии — 11%, что указывало на 53% снижение риска инсульта и смерти в группе хирургического лечения. Преимущество хирургического лечения было наиболее значительным у мужчин. Напротив, у женщин отмечены высокая частота осложнений в период операции и менее значительное снижение частоты инсульта и/или смерти при хирургическом лечении, чем при консервативном лечении. В настоящее время эффективность каротидной эндартерэктомии у женщин, имеющих бессимптомный стеноз сонных артерий, остается дискуссионной [Rothwell P.M., Goldstein L.B., 2004].

В исследовании ACST сравнивалась эффективность немедленного или отсроченного проведения каротидной эндартерэктомии у пациентов, имеющих значительный стеноз (>60% диаметра) сонной артерии [Halliday A. et al., 2004]. В исследование включено 3120 пациентов, которые не имели каких-либо ишемических ЦВЗ в течение последних 6 мес. Частота инсульта и/или смерти в период 30 дней с момента операции составила 3,1%. В течение 5 лет инсульт и/или смерть зарегистрированы в 11,8% случаев в группе отсроченного проведения каротидной эндартерэктомии и только в 6,4% случаев в группе немедленного проведения хирургического лечения. Частота смертельного инсульта или инсульта с выраженной инвалидностью составила в группе отсроченного лечения

5. Лечение и профилактика

6,1% и была значительно ниже — 3,5% — в группе немедленного лечения. Преимущество хирургического лечения отмечено только у пациентов в возрасте до 75 лет (как у мужчин, так и у женщин), при этом авторы делают заключение, что даже у пациентов нестарческого возраста (до 75 лет) хирургическое лечение эффективно только в случае тщательного отбора пациента (с высоким риском ишемического инсульта на стороне стеноза и низким риском других заболеваний) и низкой частотой осложнений при каротидной эндартерэктомии (<3%).

Важно отметить, что в двух больших исследованиях, на основании результатов которых пациентам с бессимптомным стенозом сонной артерии рекомендуется хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия), не была оптимизирована консервативная терапия (не известно, достигались ли нормальные значения АД, низкий уровень содержания ХС ЛПНП). Поэтому преимущество хирургического лечения над консервативным остается спорным в тех случаях, когда используются все современные методы профилактики инсульта (стойкое достижение нормального АД, прием антитромбоцитарных средств, снижение содержания ХС ЛПНП).

У пациентов с бессимптомным стенозом сонных артерий, которые имеют противопоказания к проведению каротидной эндартерэктомии, можно использовать каротидную ангиопластику и стентирование. Исследование эффективности каротидной ангиопластики и стентирования у пациентов с бессимптомным стенозом, имеющих высокий риск осложнений от операции, показывает, что ангиопластика и стентирование дают результаты, близкие по эффективности каротидной эндартерэктомии [Yadav J.S. et al., 2004]. В исследовании CaRESS для оценки эффективности каротидной эндартерэктомии и стентирования было включено 397 пациентов (из них 247 мужчин, средний возраст — 71 год), при этом 2/3 пациентов имели бессимптомный стеноз [Zarins C.K. et al., 2009]. В результате наблюдения пациентов в течение 4 лет не получено различий между каротидной эндартерэктомией и стентированием: инсульт развился соответственно в 9,6 и 8,6% случаев ($p=0,444$), основные события (смерть, нефатальный инсульт или ИМ) — в 27,0 и 21,7% случаев ($p=0,273$). Однако рестеноз и необходимость в повторной ангиографии чаще отмечались в группе пациентов, перенесших стентирование.

В наиболее крупное исследование, посвященное сравнению каротидной эндартерэктомии и стентирования при стенозе сонной артерии, было рандомизировано 2502 пациента [Brott T.G. et al., 2010]. В течение 4 лет основные события (инсульт, инфаркт, смерть) развились примерно с одинаковой частотой (7,2% в группе стентирования и 6,8% в группе эндартерэктомии). Инсульт или смертельный исход наблюдались у 6,4% в группе стентирования и у 4,7% в группе эндартерэктомии ($p=0,03$) и соответственно у 4,5 и 2,7% в группе бессимптомного стеноза ($p=0,07$). В периоперационный период в группах стентирования и эндартерэктомии соответственно развились смертельный исход в 0,7 и 0,3% случаев ($p=0,18$), инсульт — в 4,1 и 2,3% случаев ($p=0,01$), ИМ — в 1,1 и 2,3% случаев ($p=0,03$). В дальнейшем частота инсульта на стороне операции в группе стентирования составила 2,0%, в группе эндартерэктомии — 2,4% ($p=0,85$). Полученные данные подтверждают одинаковую эффективность каротидного стентирования и эндартерэктомии, в периоперационный период выше риск инсульта при каротидном стентировании, риск ИМ — при каротидной эндартерэктомии.

В одном из последних исследований (Asymptomatic Carotid Trial 1; АСТ 1) также отмечено, что нет существенных различий между стентированием сонных артерий и каротидной эндартерэктомией у бессимптомных пациентов [Rosenfield K. et al., 2016]. В исследовании АСТ 1 участвовали 1453 пациента, которые в период с 2005 по 2013 г. были рандомизированы в группы стентирования ($n=1089$) или эндартерэктомии ($n=364$). Критери-

5. Лечение и профилактика

Таблица 20. *Результаты исследования АСТ 1 (Asymptomatic Carotid Trial 1) в первые 30 дней с момента операции*

Конечные точки	Каротидное стентирование, %	Каротидная эндартерэктомия, %	p
Инсульт, ИМ, смерть	3,3	2,6	0,60
Инсульт, смерть	2,9	1,7	0,33
Обширный инсульт, смерть	0,6	0,6	1,00
Обширный инсульт	0,5	0,3	1,00
Малый инсульт	2,4	1,1	0,20
Все осложнения	2,8	4,7	0,13

Примечание. Все осложнения — повреждение черепных нервов, периферических нервов, сосудов, нецеребральное кровотечение или кровотечение из места пункции.

Таблица 21. *Результаты исследования АСТ 1 (Asymptomatic Carotid Trial 1) в течение 5 лет наблюдения*

Конечные точки	Каротидное стентирование, %	Каротидная эндартерэктомия, %	p
Отсутствие ипсилатеральных инсультов в период с 31 дня до 5 лет	97,8	97,3	0,51
Отсутствие инсультов в течение 5 лет	93,1	94,7	0,44
Отсутствие реваскуляризации по клиническим показаниям в течение 5 лет	98,4	96,7	0,05
Пятилетняя выживаемость	87,1	89,4	0,21

ями включения были возраст моложе 80 лет и отсутствие клинических симптомов в течение ≥ 180 дней. Основные показатели (конечные точки), по которым сравнивались операции, существенно не различались в течение 30 дней (табл. 20) и 5 лет (табл. 21).

В целом, пациенты с ДЭП (сосудистыми КР) и бессимптомным стенозом сонных артерий нуждаются в лекарственной терапии: антитромбоцитарные средства, статины, антигипертензивные средства. Небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ишемического инсульта на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний (ИМ и др.), рекомендуется каротидная эндартерэктомия или стентирование при низкой частоте (<3%) осложнений (инсульт, смерть) у хирурга [de Waard D.D. et al., 2017]. К высокому риску ишемического инсульта относят пациентов, которые имеют критическую степень стеноза (сужение $\geq 90\%$ диаметра), быстрое прогрессирование степени стеноза. Хирургическое лечение не рекомендуется пациентам старше 75 лет, потому что они имеют высокий риск других заболеваний и смерти от них (ИМ, онкологическое заболевание), а также при выраженных КР (деменции) [Abbott A.L., 2009]. Если пациент с ДЭП (сосудистыми КР) переносит ТИА или неинвалидизирующий ишемический инсульт, то каротидная эндартерэктомия рекомендуется при выраженном стенозе (сужении 70–99% диаметра) внутренней

5. Лечение и профилактика

Таблица 22. Эффективность каротидной эндартерэктомии у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, в зависимости от времени выполнения операции (по [Rothwell P.M. et al., 2004], с изменениями)

Степень стеноза и срок выполнения операции	Снижение относительного риска развития ишемического инсульта в течение 5 лет, %	Среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы предупредить один инсульт
Выраженный стеноз (70–99%), операция:		
в течение 2 нед	30	3
в течение 2–4 нед	18	6
в течение 1–3 мес	11	9
более чем через 3 мес	9	11
Умеренный стеноз (50–69%), операция:		
в течение 2 нед	15	7
в течение 2–4 нед	3	33
в течение 1–3 мес	4	25
более чем через 3 мес	-3 (отрицательный эффект)	—

сонной артерии на стороне вовлеченного полушария в ранние сроки (лучше в первые 2 нед), но не позднее 6 мес с момента ишемического события [Rothwell P.M., 2004] (табл. 22). Каротидная эндартерэктомия может быть использована у пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, и при умеренной степени (сужении 50–69% диаметра) стеноза внутренней сонной артерии в случае дополнительных ФР инсульта (например, мужской пол) и отсутствия выраженных сочетанных заболеваний (см. табл. 22).

Вопрос об эффективности каротидной эндартерэктомии в отношении когнитивных функций не получил своего разрешения; в одних исследованиях отмечен положительный эффект, в других не получено положительного влияния каротидной эндартерэктомии на когнитивные функции [Yue W. et al., 2016].

Наложение экстра-интракраниального анастомоза у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА и имеющих закупорку внутренней сонной артерии, не имеет преимуществ, по данным большого рандомизированного исследования [Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial: the EC/IC Bypass Study Group, 1985].

В дальнейшем была отмечена эффективность операции в тех случаях, когда закупорка внутренней сонной артерии вызывает снижение кровоснабжения мозга на стороне пораженного полушария, что можно установить, исследуя цереброваскулярную реактивность методом транскраниальной доплерографии с задержкой дыхания или метаболизм головного мозга с помощью ПЭТ [Ючино К. и др., 2009].

В целом, большинству пациентов с ДЭП (сосудистыми КР) и бессимптомным атеросклеротическим стенозом сонных артерий показано консервативное лечение (антиромбоцитарные средства, статины и антигипертензивные средства). Хирургическое лечение обсуждается в тех случаях, когда пациент переносит атеротромботический ишемический инсульт или ТИА.

5.6. Клинический опыт ведения больных после инсульта

К сожалению, в нашей стране лишь небольшая часть пациентов, перенесших инсульт и имеющих высокий риск развития и прогрессирования КР, лечатся согласно меж-

5. Лечение и профилактика

дународным рекомендациям, получают эффективную профилактическую терапию. Значительная часть пациентов курсами (или регулярно) используют преимущественно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не применяют в полной мере эффективные средства предупреждения повторного инсульта и КР.

В период с 2005 по 2011 г. в отделении восстановительного лечения при поликлинике №151 г. Москвы наблюдались 350 пациентов (49% мужчин, средний возраст – 60 лет, и 51% женщин, средний возраст – 64 года), перенесших инсульт в срок ≥ 3 мес [Вербицкая С.В., Парфенов В.А., 2011]. У всех пациентов оценивались когнитивные функции, влияние КР на функциональное состояние. При первом обследовании только у 59 (17%) больных не выявлено КР, у 218 (62%) больных установлены умеренные КР, у 38 (11%) – деменция легкой степени выраженности, у 35 (10%) – деменция умеренной степени выраженности. В качестве ведущих факторов развития КР установлены увеличение возраста, наличие повторных инсультов, АГ и СД. Повторные нейропсихологические обследования показали прогрессирование КР у значительной части пациентов. Рекомендация пациентам о необходимости изменения образа жизни способствовала тому, что 1/3 пациентов изменили образ жизни (отказ от злоупотребления алкоголем и курения, увеличение физической активности, диета), при этом в данной группе отмечена низкая частота повторных сосудистых событий.

За период в среднем пятилетнего наблюдения умер 61 из 350 больных; таким образом, смертность составила 17,4%, ежегодная смертность – 5,5%. Наиболее частой причиной смерти были повторный инсульт (обширный полушарный инфаркт или инфаркт в стволе головного мозга либо кровоизлияние с отеком головного мозга и его дислокацией), ИМ или острая сердечно-сосудистая недостаточность. Большинство ($n=281$) больных проводили эффективную профилактику повторного инсульта. И только небольшая часть (45 из 326) пациентов отказывались от регулярного приема лекарственных средств даже при наличии рекомендаций со стороны врачей. Смерть от инсульта, инфаркта или острая сосудистая смерть наступила у 15 (5%) из 281 больного, которые получали регулярное лечение, и у 21 (47%) из 45 больных, которые после перенесенного ишемического инсульта постоянно не принимали ни антигипертензивные препараты, ни антитромбоцитарные средства. От регулярного приема лекарственных средств достоверно чаще отказывались мужчины (11%; женщины – 4%), курильщики (14%; некурящие – 1%), злоупотребляющие алкоголем пациенты (15%). В группе больных, перенесших ишемический инсульт и регулярно получающих лечение, значительно реже, чем у остальных пациентов, возникали повторный инсульт (соответственно 3 и 16%), ИМ (1 и 7%), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (1 и 13,8%).

В группе больных, перенесших инсульт, в течение 5 лет отмечены постепенное ухудшение когнитивных функций, увеличение числа пациентов с выраженными КР, достигающими степени деменции (исходно – 20,5%, через год – 24,2%, через 3 года – 29,5%, через 5 лет – 34,5%). Снижение когнитивных функций было наиболее значительно у больных, перенесших повторный инсульт, но оно отмечалось и у больных без повторного инсульта.

Как видно из представленных в табл. 23 данных, за 5,5 года у 275 больных, оставшихся в живых и прошедших повторные нейропсихологические обследования, установлено ухудшение когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса, краткой шкале клинической оценки деменции, шкале деменции Маттиса, тесту рисования часов и пробе Шульте. Отмечено нарастание инвалидности по шкале Бартел. Сравнительный анализ выраженности КР по краткой шкале оценки психического статуса пока-

5. Лечение и профилактика

Таблица 23. Показатели когнитивных функций и другие клинические характеристики 275 больных, перенесших инсульт, исходно и через 5,5 года наблюдения ($M \pm \sigma$)

Когнитивные функции и другие клинические характеристики	Исходно	Через 5,5 года
Краткая шкала оценки психического статуса, баллы	25,025±5,72	23,25±3,42*
Шкала деменции Маттиса, баллы	15,0±2,9	13,89±2,7*
Шкала общего клинического впечатления о деменции, баллы	3,19±1,47	4,59±2,07*
Тест рисования часов, баллы	8,72±1,31	6,72±1,83*
Проба Шульте, с	125±0,53	133±0,67*
Степень неврологических нарушений по шкале оценки тяжести инсульта, баллы	1,3±0,2	1,4±0,2
Инвалидность по шкале Бартел, баллы	78,5±1,5	85,3±1,7*

Примечание. * $p \leq 0,05$.

Таблица 24. Наличие и степень когнитивных расстройств у больных, перенесших инсульт, в течение 5,5 года наблюдения ($n = 275$)

Наличие и степень КР	Исходно, n (%)	Через 5,5 года, n (%)
Отсутствие КР	32 (11,6)	0
Легкие (недементные) КР	175 (63,6)	180 (65,5)
Деменция легкой степени	37 (13,5)	57 (20,7)
Деменция умеренной степени	31 (11,3)	38 (13,8)

зал, что через 5 лет после перенесенного инсульта выраженность КР увеличилась в среднем на 2 балла.

За 5,5 года доля пациентов с деменцией увеличилась с 24,8 до 34,5% (табл. 24). У всех 32 пациентов, которые исходно не имели КР, через 5 лет установлено ухудшение когнитивных функций. Из них у 19 пациентов диагностированы умеренные КР и у 13 пациентов — деменция легкой степени. Из группы пациентов с умеренными КР у 14 отмечалось нарастание КР: у 8 пациентов — до деменции легкой степени и у 6 — до деменции умеренной степени. У одного пациента с исходной деменцией легкой степени усиление КР привело к деменции умеренной степени.

Результаты проведенного исследования показывают необходимость еще более эффективного лечения пациентов, перенесших инсульт, потому что у значительной их части повторяются сосудистые события. Прогрессирование КР происходит даже у тех больных, которые не переносили повторных сосудистых событий, что может быть связано как с «немными» повторными инсультами, так и с развитием и прогрессированием дегенеративного поражения головного мозга.

Существенное улучшение профилактики повторного инсульта, развития и прогрессирования КР может быть достигнуто путем совершенствования имеющихся медико-экономических стандартов, приведения их в соответствие с имеющимися международными рекомендациями. Необходимо, чтобы пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, исполь-

зовали нелекарственные методы профилактики инсульта и КР, достигали нормального уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, в случае ишемического инсульта принимали антитромботические средства и статины.

5.7. Улучшающие когнитивные функции лекарственные средства

Антидепрессанты (при депрессии)

В тех случаях, когда у пациентов с ДЭП (сосудистыми КР) выявляется депрессия, ее лечение может быть эффективно в отношении улучшения когнитивных функций [Гусев Е.И., Боголепова А.Н., 2013]. Невролог может лечить пациентов только с легкой (легкой или субклинической) депрессией, при которой клинические симптомы выражены в легкой степени и не наблюдается значимой социальной дезадаптации. При наличии большой депрессии (выраженных депрессивных симптомов), суицидальных мыслей, психотических расстройств, отсутствии эффекта от адекватного курса терапии антидепрессантами лечение должен проводить психиатр.

Основные современные подходы в лечении депрессии – образовательная программа, фармакотерапия и психотерапия. Образовательная программа обязательна в лечении депрессии. В ряде случаев при легкой депрессии возможно применение только психотерапии. При большой депрессии фармакотерапия показана всем пациентам, а ее сочетание с психотерапией повышает эффективность проводимого лечения.

Образовательная программа при депрессии представляет собой информирование пациента о причинах заболевания, его клинических проявлениях, существующих методах лечения, механизмах действия лекарственных препаратов, прогнозе заболевания и способах предупреждения рецидивов депрессии [Gelenberg A.J. et al., 2010]. Даются рекомендации по образу жизни, повседневной активности. Рассматриваются вопросы гигиены сна и питания. Образовательные беседы с пациентом и его семьей проводит врач. Дополнительно, с целью повышения эффективности образовательной программы, пациентам предоставляются специальные книги или брошюры, а также указываются адреса веб-страниц в интернете с информацией о депрессии.

Психотерапия может применяться в качестве монотерапии при легкой и умеренной депрессии и в сочетании с фармакотерапией при тяжелой депрессии [Gelenberg A.J. et al., 2010]. Психотерапия значительно предупреждает рецидивы депрессивных эпизодов. К методам психотерапии с доказанной эффективностью при депрессии относятся когнитивно-поведенческая терапия, интерперсональная психотерапия, психодинамическая психотерапия и разрешающая проблемы терапия. Психотерапия проводится в форме индивидуальных или групповых сессий. Психотерапевтические методы – терапия выбора при наличии психосоциальных и межличностных проблем, внутриличностных конфликтов и сочетанных фоновых личностных расстройств.

Фармакотерапия депрессии основана на назначении антидепрессантов с различными механизмами действия. К антидепрессантам первого ряда относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, к препаратам второго ряда – трициклические антидепрессанты. Указанные группы препаратов обладают доказанной эффективностью в лечении депрессий, однако терапия антидепрессантами имеет ряд недостатков; назначение антидепрессантов может быть ограничено из-за наличия противопоказаний.

Антидепрессанты рекомендуются пациентам с выраженными КР только в случае выраженных проявлений депрессии, дистимии или эмоциональной лабильности [Herrmann N. et al., 2013]. Для лечения депрессии у пациентов с сосудистой деменцией в качестве препаратов первого выбора рекомендуются селективные ингибиторы обратного

5. Лечение и профилактика

захвата серотонина [Henry G. et al., 2011]. Во многом это связано с тем, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина хорошо переносятся, имеют относительно мало побочных эффектов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Pizzi C. et al., 2011]. Применения трициклических антидепрессантов следует избегать у пациентов с выраженными КР (деменцией) из-за высокого риска ухудшения когнитивных функций при их использовании [Herrmann N. et al., 2013].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут как уменьшить проявления депрессии, так и улучшить когнитивные функции у пациентов с сосудистой депрессией, однако их применение связано с риском побочных эффектов в виде желудочно-кишечных кровотечений, сердечных аритмий [Carta M.G. et al., 2015]. При сосудистой депрессии можно использовать когнитивно-поведенческую и другие виды психотерапии, однако их эффективность недостаточно изучена [Koenig A.M., Butters M.A., 2014].

Антипсихотические средства

При развитии выраженных психотических расстройств у пациентов с выраженными КР (деменцией) возможно улучшение когнитивных функций при использовании различных антипсихотических средств, однако их применение ассоциируется с ухудшением когнитивных функций пациентов, повышением риска смертельного исхода, развитием экстрапирамидных осложнений, включая злокачественный нейролептический синдром [Schneider L.S. et al., 2005]. Длительное наблюдение пациентов, страдающих БА и принимающих антипсихотические средства, показывает достоверное повышение у них частоты смертельных исходов [Ballard C. et al., 2009]. При этом особенно высокий риск смертельных осложнений имеют пациенты с сочетанными сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Поэтому использование антипсихотических средств рекомендуется только у пациентов с низким риском осложнений и/или в тех случаях, когда нет эффекта от других методов терапии [Schneider L.S. et al., 2005].

При необходимости применения нейролептиков (в случае бреда, галлюцинаций, психомоторного возбуждения) следует использовать препараты без выраженных холинолитических свойств (рисперидон, оланзапин, арипипразол), при этом во всех случаях следует соотносить риск/пользу от их применения, учитывая, что их назначение повышает риск развития ЦВЗ и смертельного исхода [Herrmann N. et al., 2013]. Противопоказано назначение барбитуратов или бензодиазепинов из-за их негативного влияния на когнитивные функции. Для лечения нарушений сна можно использовать препараты мелатонина, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем, зопиклон).

Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы

При большинстве заболеваний, сопровождающихся КР, наблюдается снижение синтеза ацетилхолина в головном мозге. При БА нейродегенеративный процесс начинается в базальном ядре Мейнерта и безымянном веществе – отделах медио-базальной области лобных долей головного мозга, которые служат источником восходящих ацетилхолинергических корковых проекционных путей. Снижение ацетилхолинергической активности наблюдается также при хронической цереброваскулярной патологии, так как диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) раньше всего затрагивают перивентрикулярные отделы белого вещества больших полушарий, через которые проходят ацетилхолинергические пути. Ацетилхолинергический дефицит лежит в основе большинства когнитивных и некогнитивных симптомов КР.

Большее число рандомизированных исследований современных ингибиторов ацетилхолинэстеразы проведено у пациентов с БА на разных стадиях, при этом установлено

5. Лечение и профилактика

улучшение как когнитивных функций, так и ежедневной активности пациентов, поэтому применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при БА в настоящее время рекомендуется на всех ее стадиях [Herrmann N. et al., 2013]. На фоне использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы обычно отмечаются уменьшение выраженности КР, улучшение памяти, внимания, интеллектуальных операций и поведения, в части случаев возможны регресс психотических расстройств, уменьшение выраженности расстройств цикла «сон—бодрствование» и повышение уровня самостоятельности пациентов. Отмена ингибиторов ацетилхолинэстеразы на всех стадиях БА может вызвать ухудшение состояния пациентов, поэтому она рекомендуется только в некоторых случаях: 1) желание самого пациента (после разъяснения ему опасности ухудшения состояния); 2) низкая приверженность пациента лечению (нет возможности ее улучшить); 3) ухудшение когнитивных функций, ежедневной активности и поведения пациента на фоне приема (в сравнении с состоянием до начала лечения); 4) неустраняемые побочные эффекты от лечения; 5) несовместимость с лечением, проводимым по поводу сочетанных заболеваний, терминальное состояние пациента; 6) выраженная стадия деменции, при которой маловероятно улучшение от приема лекарственных средств [Herrmann N.C. et al., 2013].

При возможной сосудистой деменции результаты применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы были несколько хуже, в части исследований наблюдалось улучшение когнитивных функций без повышения ежедневной активности пациентов. Наилучший эффект ингибиторы ацетилхолинэстеразы оказывали у пациентов более пожилого возраста, при наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса (смешанная сосудисто-дегенеративная деменция). В исследовании, включившем 788 пациентов с вероятной сосудистой деменцией, отмечена эффективность галантамина в отношении улучшения когнитивных функций без существенного влияния на показатели ежедневной активности, при этом 13% пациентов, принимавших галантамин, прекратили лечение из-за побочных эффектов (в группе плацебо — только 6% пациентов) [Auchus A.P. et al., 2007]. В другом исследовании также не выявлено положительного влияния галантамина на показатели ежедневной активности у пациентов с вероятной сосудистой деменцией [Erkinjuntti T. et al., 2002]. В двух из трех исследований с донепезилом не получено существенного преимущества донепезила в сравнении с плацебо в отношении ежедневной активности [Canadian Pharmacists Association, 2012]. В исследовании с ривастигмином отмечено улучшение когнитивных функций у пациентов с вероятной сосудистой деменцией, однако не наблюдалось улучшения показателей ежедневной активности и уменьшения нейропсихиатрических симптомов; улучшение когнитивных функций было наиболее выраженным у пожилых пациентов, у которых вероятно наличие сочетанной БА [Ballard C. et al., 2008].

В настоящее время, по мнению экспертов, нет убедительных данных о том, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы эффективны при сосудистой деменции, однако они рекомендуются пациентам с БА, имеющим признаки ЦВЗ [Herrmann N. et al., 2013].

При умеренных КР не доказана эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы [Gorelick P.V. et al., 2011].

Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы обычно хорошо переносятся, но требуют постепенного (обычно в течение 1–3 мес) подбора оптимальной дозы. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря массы тела. Данные побочные эффекты не представляют опасности для жизни и здоровья пациентов и обязательно проходят при отмене препарата или уменьшении дозы. Следует, однако, отметить, что эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы дозозависим, поэтому снижение дозы сопровождается закономерным уменьшением терапевтической эффективности.

5. Лечение и профилактика

Более чем половина (>60%) пациентов с деменцией имеют положительный эффект от назначения ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы, при этом когнитивные функции улучшаются в среднем на 4 балла по шкале ADAS-Cog [Qaseem A. et al., 2008]. По некоторым наблюдениям, наибольший терапевтический эффект от использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы отмечается у пациентов с экстрапирамидными симптомами в неврологическом статусе и/или ортостатической гипотензией.

Критерием эффективности терапии служит уменьшение выраженности или стабилизация когнитивного дефекта. Если нет эффекта, следует заменить назначенный ингибитор ацетилхолинэстеразы на другой препарат из этой группы. В ряде случаев подобная смена препарата приводит к значительному клиническому улучшению. Заранее определить, какой именно препарат поможет конкретному пациенту, не представляется возможным, поэтому выбор осуществляется эмпирическим путем.

Обычно улучшение когнитивных функций на фоне ацетилхолинергической терапии сохраняется в течение 1 года после ее начала. В дальнейшем, несмотря на проводимое лечение, КР обычно нарастают. Тем не менее рекомендуется продолжать лечение как можно дольше, так как на фоне использования ацетилхолинергических препаратов прогрессирование симптоматики происходит менее быстрыми темпами.

В настоящее время в лечении пациентов используются три ингибитора ацетилхолинэстеразы, которые несколько отличаются друг от друга по своим фармакологическим свойствам: донепезил (обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы), галантамин (обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы и агонист никотиновых рецепторов), ривастигмин (псевдонеобратимый ингибитор ацетил- и бутирилхолинэстеразы, высокоселективный по отношению к церебральным рецепторам).

Лечение ацетилхолинергическими средствами начинают с небольшой дозы, чтобы избежать осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита), ее постепенно (в течение нескольких недель) увеличивают до терапевтической дозы. Наиболее значительный эффект при меньшем числе побочных эффектов отмечается от приема донепезила. Для уменьшения выраженности ацетилхолинергических желудочно-кишечных расстройств эффективна трансдермальная форма ривастигмина.

Донепезил (алзепил) используется по 5–10 мг/сут один раз в день.

Ривастигмин (экселон) применяется по 3–12 мг/сут внутрь в два приема или в виде трансдермальной транспортной системы с медленным высвобождением препарата (4,6–9,5 мг/сут). Использование трансдермальной транспортной системы характеризуется лучшей переносимостью, что позволяет достоверно чаще достигнуть оптимальных терапевтических доз.

Галантамин (реминил) применяется по 8–24 мг/сут в один (форма с медленным высвобождением препарата) или два приема (обычная лекарственная форма).

Мемантина гидрохлорид

Мемантина гидрохлорид (акатинол мемантин) – неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов – используется в большинстве стран мира для лечения БА, других дегенеративных деменций и сосудистой деменции.

Блокада NMDA-рецепторов может рассматриваться как патогенетическое направление терапии при БА и других дегенеративных деменциях, нацеленное на уменьшение эксайтотоксичности и патологическое накопление кальция в нейронах. Наибольшая концентрация NMDA-рецепторов отмечается в коре полушарий головного мозга и гиппокампе – структурах, имеющих ведущее значение в процессах памяти и обучения. Бета-амилоид, накапливающийся в сенильных бляшках и участвующий в одном из наиболее

5. Лечение и профилактика

важных патогенетических механизмов развития БА, повышает чувствительность нейронов к эксайтотоксичности, увеличивает внеклеточное накопление глутамата и внутриклеточное накопление кальция.

Мемантин обладает способностью быстро связываться с активированными NMDA-рецепторами, устраняя тем самым некоторые пути развития патологического процесса, возникающего при БА и других дегенеративных деменциях [Chen H.S. et al., 1992]. В сравнении с другими антагонистами NMDA-рецепторов, мемантин обладает более быстрым и обратимым связыванием с рецепторами, что во многом объясняет отсутствие при его использовании психических нарушений, часто наблюдаемых при применении других антагонистов. Мемантин исследовался в большом количестве моделей экспериментального повреждения головного мозга: при инфаркте, кровоизлиянии, хронической ишемии, травматическом повреждении, острой и хронической ишемии головного мозга, а также при других состояниях. При этом отмечены положительные изменения в виде уменьшения объема нейронального повреждения, улучшения поведения и познавательных функций экспериментальных животных при использовании мемантина, что дало основание говорить о его нейропротективном свойстве [Cerebrovascular disease, 2004].

Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени показаны в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях.

В первом исследовании эффективность мемантина в сравнении с плацебо изучалась у 166 больных с выраженной деменцией (<10 баллов по краткой шкале оценки психического статуса) в течение 12 нед [Winblad B., Poritis N., 1999]. Применение мемантина по 10 мг/сут привело к достоверному улучшению по шкале общего клинического впечатления об изменении (Clinical Global Impression of Change; CGI-C) и сопровождалось тенденцией к улучшению по рейтинговой шкале оценки поведения у пожилых людей (Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients; BGP). Положительный эффект от лечения также выражался в том, что пациентам, принимавшим мемантин, требовалось меньше времени на уход со стороны обслуживающего персонала.

В более позднем исследовании мемантин изучался в сравнении с плацебо у 181 пациента с умеренной или выраженной деменцией в 32 центрах США [Reisberg B. et al., 2003]. Применение мемантина по 10 мг два раза в сутки в течение 28 нед привело к достоверному улучшению по показателям батареи тестов при выраженном нарушении (Severe Impairment Battery; SIB) и по результатам клинического интервью с учетом мнения ухаживающих лиц (Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input; CIBIC-Plus). Результаты проведенного исследования подтвердили данные первого исследования, что способствовало разрешению применения мемантина в США при деменции.

В третьем исследовании изучалась эффективность мемантина в сравнении с плацебо у 322 пациентов в возрасте 50 лет и старше с умеренной или выраженной деменцией (от 5 до 14 баллов по краткой шкале оценки психического статуса), которые наблюдались в 37 центрах США и в качестве базовой терапии уже принимали ингибитор центральной ацетилхолинэстеразы донепезил [Tariot P.N. et al., 2004]. Результаты исследования показали, что добавление мемантина к донепезилу в течение 24 нед приводит к достоверному улучшению по показателям SIB, CIBIC-Plus, BGP и нейропсихиатрического опросника (NPI).

Сходные результаты об эффективности мемантина в комбинированной терапии с донепезилом, который рассматривается как ведущее средство лечения легкой степени деменции в США, были получены и в более позднем исследовании [van Dyck C.H. et al., 2006]. Проведенный комбинированный анализ трех больших плацебоконтролируемых исследований по применению мемантина при умеренной или выраженной деменции по-

5. Лечение и профилактика

казал, что лечение мемантином приводит к достоверному улучшению поведения пациентов, включая показатели возбуждения и агрессивности [Wilcock G.K. et al., 2008]. Более поздний метаанализ исследований эффективности мемантина в сравнении с плацебо также показал его положительное влияние на поведение пациентов, при этом было отмечено, что лечение мемантином ассоциируется с улучшением состояния обслуживающих лиц и удлинением промежутка времени, при котором не требуется направление пациента в интернат в связи с тяжестью его состояния [Grossberg G.T. et al., 2009].

Длительное (22,5 мес) наблюдения пациентов, страдающих умеренной или выраженной деменцией, показало, что комбинированная терапия (донепезил + мемантин) приводит к достоверному улучшению по показателям шкалы деменции (Blessed Dementia Scale; BDS) и повседневной жизненной активности (Weintraub Activities of Daily Living Scale; WADL) [Atri A. et al., 2008]. При наблюдении 943 пациентов с БА отмечалось, что комбинированная терапия достоверно удлиняет время, при котором пациент может находиться в семье, поскольку не требуется его госпитализация в интернат [Lopez O.L. et al., 2009]. Однако в одном из последних исследований, включившем 433 пациента с умеренной или выраженной деменцией (10–22 балла по краткой шкале оценки психического статуса), не отмечено существенного положительного эффекта при присоединении мемантина к ингибиторам ацетилхолинэстеразы в течение 24-недельного периода наблюдения [Howard R. et al., 2012]. Поэтому вопросы комбинированной терапии на стадии умеренной или выраженной деменции становятся предметом дискуссии экспертов [Herrmann N. et al., 2013].

В настоящее время применение мемантина рассматривается как возможное средство лечения таких нарушений поведения, как повышенная возбудимость и агрессивность у пациентов с деменцией [Grossberg G.T. et al., 2009]. Многие пациенты, страдающие деменцией, вынуждены получать различные психотропные средства (антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики) в связи с имеющимися расстройствами поведения и настроения, однако, как уже отмечалось, не доказана эффективность применения этих средств.

Эффективность мемантина была отмечена и при деменции легкой степени в отношении нескольких изучаемых показателей когнитивных функций и поведения (ADAS-Cog, CIBIC-plus, NPI) по данным рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [Peskind E.R. et al., 2006].

Эффективность мемантина в отношении улучшения когнитивных функций у пациентов с легкой или умеренной степенью сосудистой деменции показана в двух больших рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [Orgogozo J.M. et al., 2002; Wilcock G. et al., 2002]. Применение мемантина у пациентов с сосудистой деменцией приводило к улучшению когнитивных функций в среднем на 2 балла по шкале ADAS-Cog, отмечалась недостоверная тенденция к улучшению общего клинического состояния пациентов.

Метаанализ рандомизированных двойных слепых исследований, посвященных оценке эффективности мемантина и ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы (галантамина и донепезила) при сосудистой деменции, показал, что применение этих лекарственных средств приводит к улучшению когнитивных функций и поведения пациентов [Kavirajan H., Schneider L.S., 2007]. Побочные эффекты при лечении пациентов с сосудистой деменцией минимальны при применении мемантина. Анализ эффективности мемантина в подгруппах пациентов с сосудистой деменцией показал, что наиболее выраженный эффект в отношении улучшения когнитивных функций и поведения отмечается у пациентов с деменцией, вызванной поражением мелких артерий. Комбинация мемантина с донепезилом также наиболее эффективна при сосудистой деменции, связанной с поражением мелких церебральных артерий [Kavirajan H., Schneider L.S., 2007].

В работах отечественных авторов эффективность мемантина (без плацебо-контроля) отмечена у пациентов с сосудистыми КР [Гудкова А.А. и др., 2010], недементными КР [Яхно Н.Н. и др., 2010].

Многочисленные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования показали, что мемантин хорошо переносится пациентами, различные побочные эффекты в большинстве исследований возникали не чаще, чем при приеме плацебо, и частота выхода пациентов из исследования при приеме мемантина не превышала частоту, отмечаемую при использовании плацебо [Thomas S.J., Grossberg G.T., 2009].

Терапевтическая доза мемантина составляет 10 мг два раза в сутки, при этом лечение начинают с 5 мг один раз в сутки и каждую неделю дозу постепенно увеличивают на 5 мг, чтобы достичь терапевтической дозы. Для длительного применения удобна таблетка акатинола мемантина 20 мг, которая принимается всего один раз в день. Мемантин выводится из организма преимущественно (90%) через почки, поэтому при выраженном нарушении их функции рекомендуется уменьшение терапевтической дозы до 5 мг два раза в сутки. При легкой или умеренной степени почечной недостаточности обычно не требуется уменьшения дозы.

Актовегин

Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодериват, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят и содержащий низкомолекулярные биологически активные соединения: аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, а также электролиты. В эксперименте показано, что применение актовегина способствует переводу процессов анаэробного гликолиза в энергетически более выгодный аэробный гликолиз. За счет содержания природных гликолипидов актовегин увеличивает утилизацию имеющихся глюкозы и кислорода без увеличения потребностей нейронов в данных веществах, причем этот эффект является инсулинонезависимым. На фоне применения актовегина отмечается также увеличение активности фермента супероксиддисмутазы, что способствует уменьшению процессов перекисного окисления липидов и, в конечном итоге, повышению выживаемости нейронов в условиях гипоксии, что подтверждается результатами экспериментальных исследований пациентов с церебральной ишемией [Machicao F. et al., 2012; Meilin S. et al., 2014].

Использование актовегина при КР базируется на результатах нескольких плацебо-контролируемых рандомизированных исследований. Применение актовегина в дозе 400 мг три раза в сутки в течение 8 нед уменьшает выраженность нервно-психических расстройств органической природы легкой или умеренной степени [Oswald W.D. et al., 1991]. Эффективность внутривенных вливаний актовегина у пациентов с недементными КР отмечена и в другом исследовании [Saletu V. et al., 1990–1991]. Применение актовегина в дозе 250 мл 20% раствора внутривенно капельно в течение 4 нед у пациентов с БА и мультиинфарктной деменцией достоверно улучшает когнитивные функции и ежедневную активность в сравнении с плацебо [Herrmann W.M. et al., 1992]. Аналогичные положительные результаты получены при применении актовегина у пожилых пациентов с хроническим ЦВЗ [Kanowski S. et al., 1995]. У пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью применение 1200 или 1800 мг актовегина в сутки в виде драже в течение 12 нед улучшает когнитивные функции (по сравнению с плацебо) в обеих дозировках [Янсен В., Брукнер Г.В., 2002].

Положительное влияние актовегина на когнитивные функции отмечено в большом плацебоконтролируемом исследовании ARTEMIDA у больных, перенесших ишемический инсульт [Guekht A. et al., 2013]. Больные в первые 7 дней с момента ишемического

5. Лечение и профилактика

инсульта стали получать актовегин по 2000 мг/сут внутривенно в течение 20 дней, затем 1200 мг/сут внутрь в течение 6 мес или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Длительность наблюдения больных составила 12 мес.

При сосудистых КР, не достигающих выраженности деменции, актовегин может использоваться как в форме внутривенных вливаний, так и перорально [Machicao F. et al., 2012]. Он обычно назначается внутривенно капельно по 10–20 мл в течение 10–15 дней, далее в таблетках – по 200–400 мг три раза в день в течение 1–2 мес.

Винпоцетин (кавинтон)

Винпоцетин представляет собой этиловый эфир аповинкаминовой кислоты – полусинтетическое производное алкалоида девинкана, содержащегося в барвинке малом. Основной механизм действия винпоцетина связывается со способностью вещества ингибировать фермент фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Мишенью действия винпоцетина являются гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Накопление цАМФ внутри миоцитов способствует расслаблению миофибрилл и увеличению просвета сосудов, что, в конечном счете, приводит к увеличению церебрального и периферического кровотока. Клиническое значение имеют также блокада фосфодиэстеразы и накопление цАМФ форменных элементов крови – эритроцитов и тромбоцитов. Данный эффект винпоцетина способствует уменьшению агрегационных свойств форменных элементов крови, что также оптимизирует микроциркуляцию. Другие эффекты винпоцетина, отмеченные в эксперименте, заключаются в блокаде медленных потенциал-зависимых кальциевых и натриевых каналов и активации калиевых каналов. Это приводит к гиперполяризации нейрональных мембран, а следовательно, уменьшению феномена «эксайтотоксичности», который отмечается при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга.

В относительно давно проведенных экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что винпоцетин улучшает усвоение глюкозы и кислорода в головном мозге, повышает кровоснабжение мозга, оказывает нейропротективное действие в условиях ишемии и гипоксии [Nicholson C.D., 1990]. Эффективность и безопасность винпоцетина при хронических ЦВЗ, сопровождающихся КР, были отмечены в небольшом плацебоконтролируемом исследовании почти 30 лет назад [Balestreri R. et al., 1987]. Одно из последних сравнительных исследований, проведенное в Нигерии, также показывает улучшение когнитивных функций при приеме винпоцетина у пациентов с КР вследствие эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний [Ogunrin A.O., 2014]. Нейропротективный эффект винпоцетина при хронической ишемии головного мозга может быть вызван его антиоксидативным и противовоспалительным действием [Zhang L., Yang L., 2015].

Кохрановский анализ эффективности винпоцетина при КР и деменции основан на результатах лечения 583 пациентов, принимавших винпоцетин или плацебо [Szatmari S.Z., Whitehouse P.J., 2003]. По данным анализа отмечено улучшение когнитивных функций при приеме винпоцетина (30–60 мг/сут) в сравнении с плацебо, при этом наблюдалась хорошая переносимость винпоцетина. Однако очень небольшое число пациентов, включенных в анализ, длительно (6 мес и более) принимали винпоцетин, поэтому необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности винпоцетина.

За весь период использования винпоцетина в клинической практике было проведено свыше 100 экспериментальных и клинических испытаний с участием более 30 тыс. больных, при этом значительная часть исследований (оригинальная форма – кавинтон) проведена в нашей стране у пациентов, наблюдающихся с диагнозом ДЭП или ХИГМ [Суслина З.А., 2007]. Ограничением этих исследований служит отсутствие плацебо-конт-

роля. В одном из наиболее крупных многоцентровых исследований КАЛИПСО показана высокая эффективность кавинтона в отношении субъективных расстройств и неврологических проявлений ДЭП [Чуканова Е.И., 2010]. Выявлены дозозависимый эффект препарата и его хорошая переносимость при длительном применении. Автором рекомендуется модифицированная схема применения кавинтона, включающая курс внутривенного введения кавинтона по 25 мг/сут в первые 4 дня и по 50 мг/сут с 5-го по 7-й день, с последующим переходом на пероральный прием кавинтона форте по 10 мг три раза в день в течение 90 дней.

Проведенный в 2008 г. Кохрановский анализ исследований, посвященных эффективности винпоцетина в остром периоде ишемического инсульта, показал, что пока не доказано, что винпоцетин снижает смертность и инвалидность, улучшает ежедневную активность у перенесших инсульт пациентов [Berezki D., Fekete I., 2008]. Однако более позднее многоцентровое исследование, проведенное в Китае, показало, что применение винпоцетина в остром периоде ишемического инсульта уменьшает инвалидность пациентов, улучшает качество жизни и когнитивные функции у перенесших инсульт [Liu N. et al., 2014]. В многоцентровом исследовании, включившем 610 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, было отмечено, что применение винпоцетина ассоциируется с уменьшением выраженности неврологического дефицита и инвалидности (по шкале Бартел), улучшением когнитивного статуса (по краткой шкале оценки психического статуса) на 90-й день с момента развития инсульта, при этом отмечается высокая безопасность применения винпоцетина [Zhang W. et al., 2016]. Положительный эффект винпоцетина связывается с избирательным увеличением церебрального кровотока (без влияния на системную гемодинамику) в остром периоде ишемического инсульта, что повышает толерантность ишемизированной ткани мозга к гипоксии [Liu N. et al., 2014]. Большое значение могут иметь антиоксидативный эффект винпоцетина [Santos M.S. et al., 2000], его противовоспалительное действие [Zhang L., Yang L., 2015].

При ДЭП (сосудистых КР) винпоцетин (кавинтон) обычно используется по 30 мг/сут. Возможен как курсовой (в течение 1–2 мес 2–4 раза в год), так и постоянный прием винпоцетина.

Гидергин (дигидроэрготоксин)

Гидергин (дигидроэрготоксин) – дигидрированное производное спорыньи – блокирует альфа-адренорецепторы гладкомышечных клеток, стимулирует дофаминергические и серотонинергические рецепторы центральной нервной системы, что оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии [Olin J. et al., 2000].

Гидергин используется в мировой клинической практике с 1949 г. для лечения различных состояний. В настоящее время в США гидергин разрешен к применению при сосудистой деменции и связанных с возрастом КР [Baskys A., Hou A.C., 2007]. Основанием этому послужили результаты двух плацебоконтролируемых исследований гидергина при сосудистой деменции (78 пациентов, период наблюдения 6 и 12 нед) и 11 исследований при КР различного происхождения (617 пациентов, период наблюдения от 60 дней до 1 года), в которых показана эффективность (в сравнении с плацебо) по показателю общего клинического впечатления об улучшении [Olin J. et al., 2000]. Однако в этих исследованиях, проведенных более 20 лет назад, не были использованы современные критерии диагностики КР и оценки эффективности лекарственных средств, поэтому считается, что дигидроэрготоксин уступает по эффективности препаратам первого выбора при сосудистой деменции – донепизилу, галантамину и мемантину.

5. Лечение и профилактика

В нашей стране из препаратов спорыньи в неврологической практике используется препарат вазобрал, одна таблетка (или 2 мл раствора) которого содержит 2 мг дигидроэргокриптина и 20 мг кофеина. Основные показания к применению вазобралы — цереброваскулярная недостаточность, снижение умственной активности, ухудшение памяти и внимания. Вазобрал назначают по одной-две таблетки или по 2–4 мл (одна-две пипетки) два раза в сутки во время еды, с небольшим количеством воды.

Нафтидрофурил (дузофарм)

Нафтидрофурил — сосудорасширяющее средство, улучшающее периферическое кровоснабжение, а также кровоснабжение головного мозга и сетчатки. Препарат способен улучшить кровообращение в зоне ишемии и реологические свойства крови, усилить процессы утилизации глюкозы, уменьшить агрегацию тромбоцитов. Нафтидрофурил в течение длительного времени используется при лечении заболеваний периферических артерий в качестве сосудорасширяющего средства, в настоящее время он расценивается как наиболее эффективный препарат для консервативной терапии перемежающейся хромоты [de Backer T.L. et al., 2012; Marcial J.M. et al., 2015].

В течение более чем 25 лет нафтидрофурил применяется у пациентов с КР. У пациентов, имеющих диагноз сенильной деменции, нафтидрофурил достоверно улучшил зрительную и вербальную память, концентрацию внимания по сравнению с группой плацебо через 1 и 3 мес лечения [Saldmann F. et al., 1991]. В другом исследовании у пациентов с сосудистой или смешанной деменцией прием нафтидрофурила по 600 мг/сут привел к улучшению когнитивных функций, общего состояния пациентов, при этом отмечена хорошая переносимость препарата пациентами в течение года терапии [Emeriau J.P. et al., 2000]. Еще в одном исследовании пациенты с сосудистой деменцией в течение 6 мес получали нафтидрофурил по 400 или 600 мг/сут либо плацебо; терапия нафтидрофурилом замедлила прогрессирование КР как в дозе 400 мг/сут, так и в дозе 600 мг/сут [Möller H. et al., 2001]. Кохрановский анализ исследований, посвященных применению нафтидрофурила при деменции, включил 9 рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований [Lu D. et al., 2011]. Анализ лечения 847 пациентов с БА, сосудистой деменцией и смешанной деменцией показал улучшение поведенческих и когнитивных функций у пациентов с деменцией, повышение их функциональной активности при хорошей переносимости нафтидрофурила.

При ЦВЗ с КР (ДЭП) нафтидрофурил (дузофарм) применяется в дозировке 300–600 мг/сут.

Нимодипин

Нимодипин — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов L-типа, который влияет преимущественно на головной мозг и церебральные сосуды. Нимодипин уменьшает вызванное активацией глутаматных рецепторов повышение концентрации внутриклеточного кальция, таким образом блокируя один из основных путей повреждения нейронов как при ишемическом, так и при нейродегенеративном процессе [Nimmrich V., Eckert A., 2013]. Наиболее часто нимодипин применяется при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии.

Клиническая эффективность нимодипина изучалась в ряде небольших плацебоконтролируемых исследований у пациентов с деменцией различной этиологии: сосудистой, дегенеративной и смешанной [Parnetti L. et al., 1993; Bernhardt T. et al., 1995; Eckert A., 2005; Tomassoni D. et al., 2008]. Отмечено, что терапия нимодипином способствует улучшению памяти и других когнитивных функций, благоприятно влияет на поведение и на-

5. Лечение и профилактика

строение больных, характеризуется хорошей переносимостью, незначительно снижает АД. Метаанализ 14 плацебоконтролируемых исследований, проведенных с 1985 по 2000 г. и включивший 3166 пациентов с различными типами деменции, в целом показал небольшой положительный эффект при использовании нимодипина, однако это отмечено только при БА, но не при сосудистой деменции [Lopez-Arrieta J.M., Birks J., 2002]. Нимодипин не изучался в больших плацебоконтролируемых исследованиях при сосудистых КР.

В инструкции к нимодипину в нашей стране отмечена возможность его использования при сосудистой деменции, неуточненной деменции и ЦВЗ. Обычная доза составляет 90–180 мг/сут.

Ницерголин

Ницерголин (сермион) – производное алкалоида спорыньи, которое блокирует альфа1-адренорецепторы головного мозга и церебральных сосудов, что улучшает кровоснабжение головного мозга, активизирует церебральную норадренергическую систему и вследствие этого улучшает концентрацию внимания и запоминание новой информации. При применении ницерголина показана возможность усиления холинергической активности, блокады центральной ацетилхолинэстеразы [Carfagna N. et al., 1995]. Действие ницерголина может быть вызвано замедлением отложения бета-амилоида в головном мозге, активацией фактора роста нервных клеток [Winblad B. et al., 2008]. Ницерголин характеризуется, в целом, хорошей переносимостью, но, как любые альфа-адреноблокаторы, в некоторых случаях может вызывать снижение АД при ортостатических нагрузках.

В Кохрановском обзоре 2001 г. приведены результаты метаанализа 11 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований эффективности сермиона при легкой или умеренной деменции сосудистой или нейродегенеративной этиологии. Длительность лечения ницерголином в указанных исследованиях составляла от 1 мес до 2 лет [Fioravanti M., Flicker L., 2001]. Результаты исследований свидетельствовали о положительном воздействии ницерголина на когнитивные функции и поведение, что совпадало с улучшением общего клинического состояния (шкалы общего клинического впечатления). В более позднем Кохрановском обзоре, включившем 15 исследований при ЦВЗ и 8 исследований при деменции, отмечены безопасность и хорошая переносимость ницерголина, отсутствие случаев развития фиброза и эрготизма [Fioravanti M. et al., 2014]. В настоящее время ницерголин продолжает рассматриваться как одно из возможных средств при лечении сосудистой деменции с низкой частотой побочных эффектов [Saletu B. et al., 2014].

В инструкции к препарату в нашей стране ницерголин рекомендуется при деменции, ишемии головного мозга. Обычная доза при ДЭП (сосудистых КР) составляет 30 мг/сут.

Пентоксифиллин

Пентоксифиллин (трентал) – производное метилксантина – синтезирован в Германии, с 1970 г. широко используется в клинической практике и в настоящее время остается одним из ведущих лекарственных средств у пациентов с синдромом перемежающейся хромоты, вызванной атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей [McCarty M.F. et al., 2016]. Пентоксифиллин улучшает реологические свойства крови по нескольким механизмам: снижает вязкость крови (во многом вследствие снижения уровня фибриногена), повышает эластичность (деформируемость) эритроцитов, уменьшает их агрегацию. Он способен подавлять активность циркулирующих мононуклеаров, нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также угнетать синтез провоспалительных цитокинов, что позволяет предполагать защитное действие препарата по отношению к повреждению различ-

5. Лечение и профилактика

ных тканей, в том числе головного мозга и сосудов [Hohenberger P. et al., 2003]. Провоспалительные цитокины могут играть важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [Okazaki S. et al., 2014], поэтому пентоксифиллин может задерживать атеросклеротический процесс. Анализ результатов применения пентоксифиллина при различных заболеваниях и состояниях показал его хорошую переносимость, низкую частоту побочных эффектов; наиболее часто встречающиеся при приеме различных лекарственных средств желудочно-кишечные осложнения отмечаются при приеме пентоксифиллина менее чем у 3% пациентов; побочные эффекты чаще возникают у пожилых пациентов, особенно в тех случаях, когда они принимают большое количество различных лекарственных средств [Frampton J.E., Brogden R.N., 1995].

Эффективность пентоксифиллина (трентала) в качестве средства, улучшающего когнитивные функции, было отмечено еще в 1979 г. [Harwart D., 1979]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 60 пациентов, состояние которых расценивалось как «хроническая цереброваскулярная недостаточность, связанная с возрастом», получали пентоксифиллин по 400 мг три раза в сутки или плацебо в течение 2 мес. Результаты исследования показали достоверное преимущество пентоксифиллина над плацебо по ряду нейропсихологических тестов, отмечена хорошая переносимость пентоксифиллина. Сходные результаты были получены и еще в двух более поздних исследованиях по оценке эффективности пентоксифиллина у пациентов с сосудистой деменцией [Blume J. et al., 1992; Black R.S. et al., 1992].

Положительный эффект был получен и в самом большом по числу включенных пациентов исследовании, в котором при приеме пентоксифиллина по 1200 мг/сут было отмечено улучшение памяти и других когнитивных функций (по данным нейропсихологического исследования) у пациентов с выраженными КР, вызванными мультиинфарктной деменцией [The European Pentoxifylline Multi-infarct Dementia (EPMID) Study Group, 1996]. В исследование было включено 289 пациентов, которые в течение 9 мес принимали пентоксифиллин или плацебо. Когнитивные функции оценивались каждые 3 мес, и уже через 3 мес отмечено достоверное преимущество в группе пациентов, принимавших пентоксифиллин, в сравнении с группой плацебо. Положительный эффект в отношении улучшения когнитивных функций отмечен через 6 и 9 мес лечения.

Метаанализ нескольких рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований у пациентов с выраженными сосудистыми КР (сосудистой деменцией) показал достоверное улучшение когнитивных функций при использовании пентоксифиллина [Sha M., Callahan C., 2003]. В качестве возможных причин улучшения когнитивных функций у пациентов с сосудистыми КР обсуждается улучшение кровоснабжения головного мозга, которое было показано во многих исследованиях, посвященных оценке кровоснабжения головного мозга до и после лечения пентоксифиллином в стандартных дозах [Sha M., Callahan C., 2003].

При ЦВЗ с КР (ДЭП) пентоксифиллин (трентал) обычно применяется в дозе 1200 мг/сут.

Пирацетам

Пирацетам (ноотропил) – первый препарат, специально синтезированный (в 1967 г.) для улучшения когнитивных функций. Пирацетам представляет собой синтетический аналог гамма-аминомасляной кислоты, он оказывает активирующее воздействие на нейрональный метаболизм, способствует повышению синтеза белков и утилизации глюкозы в клетках головного мозга, увеличивает эластичность клеточных мембран, причем этот эффект является неспецифическим и отмечается как в нервной ткани, так и в форменных

5. Лечение и профилактика

элементах крови. В экспериментальных моделях было показано, что на фоне применения пирацетама улучшаются усвоение, консолидация и воспроизведение информации, уменьшается выраженность поведенческих нарушений, нормализуются биоэлектрическая активность головного мозга по данным электроэнцефалографии. Введение пирацетама сопровождается также увеличением церебрального кровотока, что, вероятно, является вторичным по отношению к увеличению интенсивности метаболических процессов [Growdon J. et al., 1986; Heiss R., 1988].

В клинических исследованиях было показано благоприятное влияние пирацетама на слухоречевую память у детей с нарушениями развития речи, когнитивные функции и социальную адаптацию пациентов с психическими расстройствами (аффективные психозы, шизофрения), увеличение церебрального кровотока, метаболизма глюкозы в клетках мозга [Growdon J. et al., 1986; Heiss R., 1988; Winblad B., 2005]. В систематизированном обзоре литературы, включившем результаты 19 международных исследований данного препарата при деменции и недементных КР, отмечено, что назначение пирацетама сопровождается улучшением когнитивных функций и общего состояния пациентов [Waegemans T. et al., 2002]. Однако в Кохрановском обзоре исследований, посвященном влиянию пирацетама на когнитивные функции, делается заключение о том, что только в некоторых плацебоконтролируемых исследованиях показано улучшение общего состояния пациентов, в настоящее время нет убедительных данных о положительном влиянии пирацетама на когнитивные функции и поведение пациентов с деменцией и недементными КР, необходимы более длительные (≥ 6 мес) исследования по оценке эффективности действия пирацетама на когнитивные функции [Flicker L., Grimley Evans G., 2001].

В последние 15 лет не проведено больших плацебоконтролируемых исследований пирацетама при КР, нет систематических обзоров. Метаанализ исследований, посвященных применению пирацетама перед операцией аортокоронарного шунтирования, показал, что назначение пирацетама способно улучшить когнитивный статус пациентов после операции [Yu F. et al., 2014]. В настоящее время пирацетам продолжает использоваться в тех странах, в которых он разрешен к применению при КР, в частности, анализ лекарственных средств, применяемых у пациентов с деменцией в одном из госпиталей Мумбаи (Индия), показал, что пирацетам – третье по частоте назначения лекарственное средство (после донепезила и мемантина) у пациентов с деменцией [Thakkar K. et al., 2014]. Отмечается, что применение пирацетама у пациентов с КР способно вызвать как улучшение, так и ухудшение психического состояния пациента, что требует осторожности при его назначении пациентам с КР [Rao M.G. et al., 2013].

Обычная суточная доза пирацетама (ноотропила) составляет 1200 мг.

Стандартизованный экстракт гинкго билоба (EGB 761)

Стандартизованный экстракт гинкго билоба EGB 761 (танакан, мемоплант) широко используется во многих странах для улучшения памяти и когнитивных функций, в качестве антиоксиданта, уменьшающего оксидативный стресс, и улучшающего микроциркуляцию средства. В числе других механизмов действия EGB 761 отмечаются уменьшение накопления и токсического действия бета-амилоида [Wu Y. et al., 2006], стабилизация митохондрий [Abdel-Kader R. et al., 2007], усиление процессов нейрогенеза в гиппокампе [Tchantchou F. et al., 2007], улучшение глутаматергической нейротрансмиссии [Williams B. et al., 2004], улучшение ацетилхолинергической и дофаминергической нейротрансмиссии [Kehr J. et al., 2012].

EGB 761 (танакан) во Франции и многих других странах используется как основное ноотропное средство для улучшения памяти и когнитивных функций у людей пожилого

5. Лечение и профилактика

возраста, препараты EGB 761 в США используются как биологически активная добавка к пище. Их широкое использование демонстрирует тот факт, что объем продаж препаратов гинкго билоба в США ежегодно превышает 249 млн долларов [DeKosky S.T. et al., 2008].

В сравнительно большом числе исследований изучалась эффективность EGB 761 при деменции. В один из метаанализов включено 9 плацебоконтролируемых исследований, в которых эффективность EGB 761 изучалась у пациентов с БА, сосудистой и смешанной деменцией [Weinmann S. et al., 2010]. Длительность исследований колебалась от 12 до 52 нед, всего включено 2372 пациента, которые принимали EGB 761 в различных дозировках или плацебо. Результаты метаанализа показали эффективность EGB 761 в отношении улучшения когнитивных функций при отсутствии достоверных изменений по показателям ежедневной жизненной (бытовой) активности. Отмечена хорошая переносимость EGB 761.

В более позднем исследовании, включившем 333 пациента с БА и 71 пациента с сосудистой деменцией, лечение препаратами гинкго билоба в течение 24 мес сопровождалось улучшением когнитивных функций и ежедневной активности пациентов [Ihl R. et al., 2012]. В другом исследовании применение гинкго билоба в течение 3 мес у пациентов с умеренным КР сопровождалось улучшением когнитивных функций и увеличением кровоснабжения головного мозга [Zhang S.J., Xue Z.Y., 2012].

В один из последних метаанализов включено 10 систематических обзоров, в которых изучались эффективность и безопасность EGB 761 у пациентов с умеренным КР и деменцией [Zhang H.-F. et al., 2016]. Показано, что EGB 761 улучшает когнитивные функции и незначительно влияет на ежедневную двигательную активность, эффективность препарата выше в дозе 240 мг/сут. Отмечена хорошая переносимость лекарственного средства, в качестве побочных эффектов встречаются головокружение, шум в ушах, головная боль, приступы стенокардии. EGB 761 улучшает качество жизни пациентов с КР, но нет достоверных данных о том, что его применение предупреждает развитие и прогрессирование КР.

EGB 761 активно изучается как средство предупреждения развития и прогрессирования КР, до сентября 2007 г. было проведено 36 исследований, в которых изучалось влияние EGB 761 на профилактику развития КР [Birks J. et al., 2009]. В некоторых из этих исследований отмечено положительное влияние приема EGB 761 на когнитивные функции и замедление прогрессирования КР, установлены безопасность и хорошая переносимость EGB 761. В двух больших плацебоконтролируемых исследованиях, проведенных в США [DeKosky S.T. et al., 2008] и во Франции [Vellas B. et al., 2012], длительный прием EGB 761 не привел к достоверному снижению частоты развития деменции. В исследование Raquid было включено 3612 пожилых людей (65 лет и старше) без признаков деменции, которые наблюдались в течение 20 лет [Amieva H. et al., 2013]. Из них 589 человек периодически получали EGB 761; 149 человек периодически принимали пирарцетам; остальные 2874 не принимали средства для улучшения памяти (ни EGB 761, ни пирарцетам). За весь период наблюдения снижение когнитивных функций было менее выраженным у пациентов, принимавших EGB 761, чем у пациентов, которые не принимали ноотропных средств или использовали только пирарцетам. У пациентов среднего и пожилого возраста с легкими КР прием EGB 761 по 240 мг/сут в течение 12 нед (плацебоконтролируемое исследование) улучшает как когнитивные функции, так и некоторые показатели качества жизни [Grass-Karanke B. et al., 2011].

Стандартизованный экстракт гинкго билоба (танакан, мемоплант) при ДЭП (сосудистых КР) обычно используется по 120–240 мг/сут. Возможен как курсовой (в течение 1–2 мес 2–4 раза в год), так и постоянный прием EGB 761. В случае деменции EGB 761

5. Лечение и профилактика

используется в дополнение к приему антидементных средств (ингибиторов ацетилхолинэстеразы, акатинола мемантина).

Холина альфосцерат

Холина альфосцерат (глиатилин, делецит) содержит 40,5% защищенного холина, обладающего электрической нейтральностью, что способствует проникновению холина через гематоэнцефалический барьер и попаданию в головной мозг. Механизм действия препарата основан на том, что при попадании в организм под действием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Образовавшийся холин служит основой и стимулирует синтез ацетилхолина, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Глицерофосфат стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает пластичность их мембран.

Эффективность холина альфосцерата в улучшении когнитивных функций после перенесенного инсульта отмечена 20 лет назад в многоцентровом исследовании (без плацебо-контроля), проведенном в Италии [Barbagallo S. et al., 1994]. После острой стадии инсульта холина альфосцерат был назначен 2044 больным сначала внутримышечно в дозе 1000 мг в течение 28 дней, затем внутрь по 400 мг три раза в сутки в течение еще 5 мес. Длительное наблюдение показало улучшение когнитивных функций и других показателей неврологического статуса как в целом по группе, так и у большинства больных.

Эффективность холина альфосцерата отмечена в многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании у больных с легкой или умеренной степенью деменции альцгеймеровского типа [Scarpicchio P.L., 2013]. В течение 180 дней 261 пациент принимал холина альфосцерат по 400 мг три раза в день (132 пациента) или плацебо (129 пациентов). Через 90 и 180 дней лечения в группе холина альфосцерата отмечено улучшение когнитивных функций по различным шкалам (ADAS-Cog, ADAS-Behav, ADAS-Total, GCI), в группе плацебо — ухудшение состояния или отсутствие изменений.

В целом, эффективность холина альфосцерата изучена у 1570 больных с деменцией (при этом у 854 — с использованием плацебо-контроля), при этом установлены эффективность и безопасность применения холина альфосцерата у больных с деменцией [Scarpicchio P.L., 2013].

В исследовании ASCOMALVA оценивалась эффективность комбинации донепезила и холина альфосцерата в сравнении с действием одного донепезила при БА, сочетающейся с цереброваскулярным поражением [Carotenuto A. et al., 2017]. Пациенты (n=113) с мягкой или умеренной деменцией получали лечение комбинацией донепезила (10 мг/сут) и холина альфосцерата (1200 мг/сут) или одним донепезилом в течение 24 мес. Результаты исследования показали, что комбинация донепезила и холина альфосцерата замедляет прогрессирование поведенческих нарушений в сравнении с приемом одного донепезила.

Холина альфосцерат (глиатилин, делецит) при ДЭП (сосудистых КР) обычно используется в дозе 1200 мг/сут. Возможен как курсовой (в течение 1–2 мес 2–4 раза в год), так и постоянный прием холина альфосцерата. В случае деменции холина альфосцерат используется в дополнение к приему ингибитора ацетилхолинэстеразы.

Церебролизин

Церебролизин представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, которые оказывают многомодальное положительное воздействие на головной мозг.

5. Лечение и профилактика

В эксперименте показано, что активные вещества церебролизина оказывают на нейроны головного мозга действие, аналогичное эффекту фактора роста нервов [Alvarez X.A., Fuentes P., 2011]. Отмечаются увеличение нейрональной пластичности и числа дендритов, образование новых синапсов, активация внутринейронального метаболизма, активация нейрогенеза, образование новых сосудов и улучшение кровоснабжения головного мозга.

Результаты плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, проведенных в Канаде, Юго-Восточной Азии, Австрии и России, свидетельствуют, что внутривенное введение церебролизина по 10–60 мл/сут оказывает благоприятный эффект в отношении когнитивных функций и повседневного функционирования у пациентов с БА, сосудистой деменцией легкой или умеренной выраженности [Plosker G.L., Gauthier S., 2009]. К выгодным сторонам применения церебролизина следует отнести его эффективность при КР различной этиологии (нейродегенеративной, сосудистой), хорошую переносимость, возможный нейропротективный и нейротрофический эффект (активация репаративных процессов в головном мозге). Эффект курсового лечения (20 вливаний) может сохраняться в течение 6 мес.

По данным метаанализа 6 исследований больных сосудистой деменцией (597 пациентов), применение церебролизина в дозе 20–30 мл/сут улучшает когнитивные функции пациентов [Chen N. et al., 2013]

В один из последних метаанализов включены 6 плацебоконтролируемых исследований церебролизина (длительность ≥ 4 нед) при мягкой и умеренной форме БА [Gauthier S. et al., 2015]. Отмечены эффективность (по показателям когнитивных функций и общему клиническому впечатлению) и безопасность применения церебролизина.

По данным метаанализа эффективности различных лекарственных средств (церебролизин, цитиколин, пирацетам), применяемых у пациентов с черепно-мозговой травмой, церебролизин достоверно улучшает уровень сознания (по шкале комы Глазго) и когнитивные функции пациентов [El Sayed I. et al., 2016].

У пациентов с ДЭП (сосудистыми КР) церебролизин может быть использован в виде курсов по 20 инъекций 20–60 мл 2–4 раза в год. В случае деменции церебролизин используется в дополнение к приему антидементных средств (ингибиторов ацетилхолинэстеразы, акатинола мемантина).

Цитиколин

Цитиколин (цитидин 5'-дифосфохолин, или ЦДФ-холин) состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком, и является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида, в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди). Цитиколин при приеме внутрь хорошо всасывается, его содержание в плазме крови после перорального приема имеет два пика – один через 1 ч после приема, а второй – через 24 ч. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, которые проходят через гематоэнцефалический барьер и служат основой для образования цитиколина в веществе головного мозга.

Цититколин оказывает положительное влияние на высшие психические функции у пожилых больных, по данным метаанализа результатов 14 исследований, в которых оценивалось влияние цитиколина на когнитивные функции у пожилых больных с умеренным сосудистым КР или сосудистой деменцией [Fioravanti M. et al., 2005]. В этих исследованиях длительность лечения колебалась от 20 дней до 12 мес (7 исследований – от 20 до 30 дней, одно исследование – до 6 нед, 4 исследования – от 2 до 3 мес, одно исследование – более 3 мес и одно исследование – до 12 мес). Влияние цитико-

лина на память изучалось у 884 пациентов, имеющих различные типы ЦВЗ. При этом установлено достоверное улучшение показателей памяти у пациентов, принимающих цитиколин, в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо, вне зависимости от типа ЦВЗ ($p < 0,005$). Действие цитиколина на поведение и умственные способности изучалось у 814 пациентов. При этом установлено достоверное улучшение показателей поведения и умственных способностей у пациентов, принимающих цитиколин, в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо, вне зависимости от типа ЦВЗ ($p < 0,004$). Отмечена хорошая переносимость цитиколина у пожилых больных, имеющих КР.

У пациентов, перенесших инсульт, длительное применение цитиколина улучшает когнитивные функции (по показателям через 6 и 12 мес) и снижает риск развития инсульта при хорошей переносимости препарата и отсутствии существенных нежелательных явлений [Alvarez-Sabin J. et al., 2013].

В исследовании IDEALE отмечена эффективность цитиколина по 1000 мг/сут у пациентов с умеренным КР [Cotroneo A.M. et al., 2013]. В проведенном в Италии исследовании 349 пациентов в возрасте старше 65 лет (средний возраст – 79 лет), имевших, по данным МРТ, признаки ЦВЗ, наблюдались в течение 9 мес, при этом 265 пациентов принимали цитиколин, остальные 84 пациента составили группу сравнения. В группе пациентов, принимавших цитиколин, не отмечено прогрессирования КР по краткой шкале оценки психического статуса, в отличие от группы сравнения, в которой выявлено нарастание КР.

Использование цитиколина способно усилить эффект ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы, представляющих собой одно из наиболее эффективных лекарственных средств у пациентов с БА и смешанной деменцией. Недавно опубликованы результаты исследования CITIRIVAD, в котором 174 пациента (средний возраст – 81,3 года), страдающих БА или смешанной деменцией, получали ривасгигмин в максимально высокой переносимой дозе, а часть из них – и цитиколин по 1000 мг/сут [Castagna A. et al., 2016]. Применение цитиколина способствовало замедлению прогрессирования КР, отмечена его хорошая переносимость.

Цитиколин (цераксон) обычно используется в дозе 500–2000 мг/сут. При ДЭП (сосудистых КР) возможен как курсовой (в течение 1–2 мес 2–4 раза в год), так и постоянный прием цитиколина. В случае деменции цитиколин используется в дополнение к приему антидементных средств (ингибиторов ацетилхолинэстеразы, акатинола мемантина).

Другие лекарственные средства

В нашей стране у пациентов с ДЭП/ХИГМ применяется большое число лекарственных средств, действие которых направлено на улучшение метаболических процессов и кровоснабжения головного мозга: кортексин, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин (семакс), янтарная кислота+инозин+рибоксин+никотинамид+рибофлавина мононуклеотид (цитофлавин), этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) и др. При этом отсутствуют большие плацебоконтролируемые рандомизированные исследования, которые доказали эффективность и безопасность этих средств у пациентов с ДЭП/ХИГМ (сосудистыми КР) в отношении улучшения когнитивных функций и других показателей. Эти лекарственные средства не зарегистрированы в большинстве стран мира, за исключением некоторых стран бывшего СССР, для лечения пациентов с ЦВЗ, деменцией, КР. Необходимы плацебоконтролируемые рандомизированные исследования этих лекарственных средств у пациентов с ДЭП (сосудистыми КР) для выяснения их эффективности и безопасности.

З а к л ю ч е н и е

Диагноз ДЭП/ХИГМ остается одним из самых распространенных в отечественной практике. В современной зарубежной литературе и неврологической практике не используется диагноз хронического ЦВЗ, ДЭП, но выделяют сосудистые КР, которые расцениваются как основное проявление хронического ЦВЗ. По выраженности выделяют умеренные и выраженные сосудистые КР (сосудистую деменцию), иногда дополнительно — легкие (субъективные) сосудистые КР. Сосудистые КР по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют ДЭП/ХИГМ. По выраженности КР ДЭП/ХИГМ I стадии соответствует легким сосудистым КР, ДЭП II стадии — умеренным сосудистым КР, ДЭП III стадии — выраженным сосудистым КР, или сосудистой деменции. КР, основная часть которых вызвана БА, служат одной из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста. Сосудистые факторы потенциально обратимы, поэтому их коррекция составляет основу лечения и профилактики КР.

В настоящее время известны 93 фактора развития и прогрессирования КР, среди которых ведущую роль играют увеличение возраста и наследственная предрасположенность. Для профилактики КР важно, что 10 факторов носят обратимый характер: АГ, фибрилляция предсердий, СД, гиперхолестеринемия, хроническая почечная недостаточность, курение, низкий уровень образования, низкая физическая активность, ожирение, депрессия. Большинство модифицируемых факторов вызывают в большей степени сосудистые КР, чем БА и другие нейродегенеративные заболевания, поэтому предупреждение сосудистых КР теоретически более реально, чем БА.

В настоящее время многие отечественные неврологи в качестве проявлений ДЭП/ХИГМ ведущее значение отводят КР. При таком подходе различия между сосудистыми КР и ДЭП/ХИГМ носят чисто формальный характер (разные названия хронического ЦВЗ). Псевдобульбарный синдром, амиостатический синдром, апраксия ходьбы, нарушения функции тазовых органов расцениваются как возможные проявления ДЭП II–III стадии и сосудистой деменции. Депрессивные и эмоциональные расстройства возможны на разных стадиях ДЭП и сосудистых КР.

Критерии диагноза ДЭП/ХИГМ предложены относительно давно, однако в последние годы не проведена их модернизация, нет обсуждения диагноза в ведущих неврологических журналах нашей страны, сопоставления с сосудистыми КР. Во многих научных работах широко используются старые критерии ДЭП/ХИГМ, в которых наличие головной боли (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) расценивается как характерное проявление хронического ЦВЗ.

Диагностические критерии сосудистых КР постоянно совершенствуются, последние критерии предложены в 2014 г. [Sachdev P. et al., 2014]. В качестве этиологии сосудистых КР выделяют: атеросклероз; сердечные, атеросклеротические и системные эмболии; артериолосклероз; липогиалиноз; амилоидную ангиопатию; инфекционные и неинфекционные васкулиты; венозные коллагенозы; дуральную или паренхиматозную артериовенозную фистулу; наследственные ангиопатии (CADASIL, CARASIL); гигантоклеточный артериит; мешотчатые аневризмы; фибромаскулярную дисплазию, болезнь Мойя-Мойя; системные микроангиопатии без воспалительной клеточной инфильтрации; церебральный венозный тромбоз. В качестве патогенеза сосудистых КР выделяются поражение крупных сосудов или атеротромботическое заболевание (множественные инфаркты, инфаркт в стратегической для когнитивных функций области головного мозга); поражение мелких сосудов (множественные лакунарные инфаркты в белом веществе и/или подкор-

ковых ядрах, ишемические изменения белого вещества головного мозга; расширение периваскулярных пространств, корковые микроинфаркты и микрокровоизлияния); кровоизлияние (внутричерепное кровоизлияние, корковые и подкорковые микрокровоизлияния, субарахноидальное кровоизлияние); гипоперфузия (гиппокампальный склероз, ламинарный корковый склероз). В наиболее простом варианте диагноз сосудистых КР основывается на: 1) жалобах пациента и/или близких ему людей на нарушения когнитивных функций; 2) наличии КР по данным нейропсихологического тестирования и/или клинического обследования; 3) снижении когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем; 5) наличии клинических, анамнестических, КТ- и МРТ-признаков ЦВЗ; 6) отсутствии данных, свидетельствующих о других заболеваниях, включая БА [Gorelick P.V. et al., 2011]. Часто встречаются случаи сочетания сосудистых КР с БА или другими нейродегенеративными заболеваниями (смешанные КР), а также с депрессией.

Под маской ДЭП/ХИГМ часто протекают другие неврологические или психические заболевания, которые в большинстве случаев служат поводом для обращения к врачу. По нашим данным, ошибочный диагноз имеют более половины пациентов, наблюдающихся с диагнозом ДЭП/ХИГМ. Наиболее частой ошибкой служит трактовка головных болей (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) и эмоциональных расстройств как проявления ДЭП/ХИГМ. В настоящее время нет никаких оснований расценивать головную боль, вестибулярное головокружение как проявление хронического ЦВЗ. Чаще всего головная боль относится к первичным головным болям (хроническая ежедневная головная боль, мигрень, ГБН, лекарственно индуцированные, или абюзусные, головные боли), головокружение – к доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружениям, вызвано вестибулярным нейронитом, болезнью Меньера или вестибулярной мигренью. К сожалению, в нашей стране значительная часть пациентов, страдающих первичной головной болью и вестибулярным головокружением, ошибочно наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ, не получая при этом адекватного лечения. Выявление первичной головной боли, истинной причины вестибулярного головокружения и адекватное их лечение позволяют помочь многим пациентам, которые длительно и безуспешно лечатся от ДЭП или ХИГМ.

Чрезмерная диагностика ДЭП/ХИГМ во многом связана с тем, что не проводятся как нейропсихологическое исследование, позволяющее диагностировать КР, так и отоневрологическое обследование (диагностика вестибулярных расстройств), специальный опрос на предмет выявления первичных головных болей, диагностика тревожных и/или депрессивных нарушений. По мнению автора этой книги, только наличие КР служит основанием для диагностики сосудистых КР (ДЭП/ХИГМ). КР в большинстве случаев вызваны БА или ее сочетанием с ЦВЗ и значительно реже имеют «чистый» сосудистый генез. В нашей стране редко диагностируется БА, большинство пациентов с БА наблюдаются с диагнозом ДЭП или ХИГМ. Дифференциальная диагностика между сосудистыми КР и БА остается в нашей стране крайне сложной, потому что лишь небольшая часть неврологов специализируются на диагностике БА.

В части случаев у пациента с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) имеются сочетанные первичные головные боли, периферическая вестибулопатия, первичные тревожные и депрессивные расстройства и другие неврологические заболевания, и поводом обращения к неврологу служат эти расстройства, а не симптомы хронического ЦВЗ. В таких случаях необходимо лечение как хронического ЦВЗ, которое часто не беспокоит пациента, так и сочетанных заболеваний, обычно вызывающих обращение за консультацией. Улучшение состояния пациентов при адекватном лечении первичных головных болей, головокружения и/или первичных эмоциональных расстройств способно повысить приверженность

пациента длительному (обычно — постоянному) лечению хронического ЦВЗ, что позволяет предупредить развитие инсульта и прогрессирования КР.

Многие случаи сосудистых КР (ДЭП/ХИГМ) не диагностируются, потому что пациенты не обращаются за консультацией в связи с нарушением памяти и других когнитивных функций. Собственные данные показывают, что многие пациенты пожилого возраста, страдающие АГ, не обращаются к врачам в связи с имеющимися расстройствами памяти, считая их «нормальными возрастными изменениями», при этом нейropsychологическое исследование и данные нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга) у этих пациентов выявляют типичные проявления сосудистых или смешанных КР.

В профилактике развития и прогрессирования сосудистых КР (ДЭП/ХИГМ) ведущее значение имеет профилактика инсульта, которая основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении АГ, СД и других заболеваний. Массовая стратегия профилактики ЦВЗ заключается в достижении позитивных изменений у каждого человека в общей популяции посредством изменения образа жизни, отказа от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем), рационального питания, повышения физической активности, нормализации массы тела и АД. Стратегия высокого риска предусматривает раннее выявление людей, имеющих высокий риск развития инсульта и КР (АГ, фибрилляция предсердий и др.), с последующим проведением у них профилактических мероприятий.

Нормализация повышенного АД представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и сосудистых КР. В большинстве случаев требуется постоянный прием одного или нескольких антигипертензивных средств. Появление даже легких КР у пациентов с АГ требует более активных мероприятий по контролю АД и, видимо, более агрессивной антигипертензивной терапии, хотя при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД. Эффективность антигипертензивной терапии в отношении предупреждения развития и прогрессирования КР наиболее значительна у пациентов среднего возраста.

В качестве антитромботической терапии пациенту с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) рекомендуются антитромбоцитарные средства (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, комбинация дипиридамола замедленного высвобождения с ацетилсалициловой кислотой), если патогенез ишемического поражения мозга не связан с кардиальной эмболией. В тех случаях, когда в патогенезе сосудистых ишемических расстройств установлена кардиальная эмболия церебральных артерий, показаны антикоагулянты — варфарин или новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Небольшой группе пациентов с сосудистыми КР, в генезе которых показана роль внутричерепных кровоизлияний (клинически явных или «немых»), противопоказана антитромботическая терапия.

Пациентам с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) рекомендуется прием статинов с целью снижения концентрации ХС ЛПНП до 1,8–2,5 ммоль/л, если они перенесли ишемический инсульт или ТИА, имеют атеросклеротический стеноз внечерепных и внутричерепных артерий, ИБС, СД, высокий уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови или другие показания к назначению статинов.

В тех случаях, когда у пациента с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) обнаруживается бессимптомный стеноз сонной артерии или других прецеребральных или церебральных артерий, рекомендуется консервативное лечение — применение антитромбоцитарных средств, статинов и антигипертензивных средств, если необходимо снижение повышенного АД. Лишь небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ишемического инсульта

Заключение

та на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний (ИМ и др.), рекомендуется хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование). В тех случаях, когда пациент с сосудистыми КР переносит ТИА или неинвалидизирующий ишемический инсульт и у него обнаруживается выраженный стеноз (сужение 70–99% диаметра) внутренней сонной артерии на стороне вовлеченного в патологический процесс полушария, рекомендуется каротидная эндартерэктомия или стентирование в ранние сроки (лучше в первые 2 нед, но не позднее 3–6 мес).

В тех случаях, когда у пациентов с сосудистыми КР выявляется депрессия, показана образовательная программа, во многих случаях рекомендуется фармакотерапия (преимущественно селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и психотерапия. При выраженной депрессии необходима консультация психиатра.

При выраженных сосудистых КР (сосудистой деменции) используются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов акатинола мемантин. На стадии умеренной или выраженной деменции возможна комбинация ингибитора центральной ацетилхолинэстеразы и акатинола мемантина. На фоне терапии часто отмечаются улучшение памяти, внимания, интеллектуальных операций и поведения, в части случаев — улучшение показателей ежедневной активности пациентов. Наилучший эффект эти лекарственные средства оказывают при наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса (смешанная сосудисто-дегенеративная деменция). На стадии умеренных КР не доказана эффективность этих лекарственных средств.

Для улучшения когнитивных функций у пациентов с сосудистыми КР (ДЭП/ХИГМ) отмечена эффективность еще некоторых лекарственных средств: стандартизованный экстракт гинкго билоба (танакан), цитиколин (цераксон), церебролизин, винпоцетин (кавинтон), актовегин, вазобрал, нафтидрофурил (дузофарм), холина альфосцерат, нимодипин, ницерголин, пентоксифиллин (трентал).

В целом, ранняя диагностика и эффективное лечение сосудистых КР (ДЭП/ХИГМ) приобретает все большее значение, поскольку своевременное проведение адекватных лечебных мероприятий способно замедлить прогрессирование заболевания, его отдельных проявлений и привести к снижению частоты развития инсульта и деменции.

ЛИТЕРАТУРА

- Бархатов ДЮ, Коновалов РН, Федин ПА и др. Эффективность нейропротекции в терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга. Русский медицинский журнал. 2011;30:1884.
- Батышева ТТ, Бойко АН, Скоромец АА и др. Нейропротекция в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2007;(1):11-8.
- Бестужева НВ, Парфенов ВА, Замерград МВ. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение у пациентки с артериальной гипертензией и менингиомой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):100-4.
- Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. Неврологический журнал. 2011;16(1):17-21.
- Верещагин НВ, Моргунов ВА, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. Москва: Медицина; 1997.
- Выговская СН, Нувахова МБ, Дорогинина АЮ, Рачин АП. Хроническая ишемия головного мозга – от правильной диагностики к адекватной терапии. Русский медицинский журнал. 2015;(12):694.
- Головачева ВА. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2016.
- Головачева ВА, Парфенов ВА, Табеева ГР и др. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):4-9.
- Гудкова АА, Сорокина ИБ, Яковлев АА и др. Применение препарата Акатнол мемантин у больных с сосудистыми когнитивными расстройствами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(12):37-40.
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001.
- Гусев ЕИ, Коновалов АН, Скворцова ВИ и др. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Неврология – Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 180 с.
- Гусев ЕИ, Чуканова ЕИ. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(3):4-8.
- Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно НН, редактор. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2005. Т.1. С. 231-302.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва; 2012. 112 с.
- Захаров ВВ, Яхно НН. Синдромы нарушения высших психических функций. В кн.: Яхно НН, редактор. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Москва; 2005. Т. 1. С. 170-89.
- Кадыков АС, Манвелов ЛС, Шапаронова НВ. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Москва: ГЭОТАР-Мед; 2006.
- Камчатнов ПР, Воробьева ОВ, Рачин АП. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(4):52-6.
- Лебедева НВ. Дифференциальный диагноз и лечение головокружения в амбулаторной практике: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2017.
- Лебедева НВ, Замерград МВ, Парфенов ВА, Антоненко ЛМ. Диагностика и лечение больных с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением в повседневной клинической практике. Терапевтический архив. 2017;89(1):57-62.

- Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения. *Consilium medicum*. 2006;(8):72-9.
- Левин ОС. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Методическое пособие. Москва; 2010.
- Левин ОС. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012;(3):40-6.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). Женева; 1995.
- Неверовский ДВ. Оптимизация ведения пациентов с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия в амбулаторной практике: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2016.
- Неверовский ДВ, Случевская СФ, Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2013;5(2):38-42.
- Осипова ВВ, Табеева ГР. Первичные головные боли. Практическое руководство. Москва: МИА; 2014.
- Парфенов ВА, Старчина ЮА, Яхно НН. Эпросартан (теветен) в профилактике повторного инсульта и когнитивных нарушений. *Неврологический журнал*. 2007;12(1):46-51.
- Парфенов ВА, Замерград МВ, Мельников ОА. Головокружение: диагностика и лечение, распространенные диагностические ошибки. 2-е изд. Москва: МИА; 2011.
- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с.
- Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с.
- Преображенская ИС, Яхно НН. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45-50.
- Самородская ИВ, Андреев ЕМ, Заратьянц ОВ и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2017;9(1):15-24.
- Скворцова ВИ. Хроническая ишемия мозга. *Болезни сердца и сосудов*. 2006;(3):4-8.
- Скворцова ВИ, Губский ЛВ, Стаховская ЛВ и др. Ишемический инсульт. В кн.: Гусев ЕИ, Коновалов АИ, Скворцова ВИ, редакторы. *Неврология, национальное руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 592-615.
- Смулевич АБ. Депрессии в общемедицинской практике. Москва: Берг; 2000. С. 160.
- Старчина ЮА. Ранняя диагностика и лечение когнитивных и эмоциональных расстройств при артериальной гипертензии: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2006.
- Старчина ЮА, Парфенов ВА, Чазова ИЕ и др. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу*. 2005;115(вып. 15):39-44.
- Суслина ЗА. Сосудистая патология головного мозга: итоги и перспективы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(1):10-6.
- Суслина ЗА, Гулевская ТС, Максимова МЮ, Моргунов ВА. Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение и профилактика. Москва: Медпресс-информ; 2016.
- Толмачева ВА. Дифференциальный диагноз и лечение головокружения у пациентов с артериальной гипертензией: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2007.
- Толмачева ВА, Парфенов ВА. Причины головокружения у пациентов с артериальной гипертензией и его лечение. *Врач*. 2007;(4):49-53.
- Филатова ЕГ, Истомина ОИ. Лечение хронической ежедневной головной боли. *Клиническая неврология*. 2011;(1):30-5.
- Чуканова ЕИ. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа КАЛИПСО. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(12):49-52.

- Шахпаронова НВ, Кадыков АС. Нейрометаболическая терапия больных с заболеваниями нервной системы. Возможности применения актовегина. *Русский медицинский журнал*. 2008;26:1722-5.
- Широков ЕА. Второе пришествие пентоксифиллина в превентивную кардионеврологию. *Русский медицинский журнал*. 2013;(5):1-3.
- Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1985;85(9):1281-8.
- Шмидт ЕВ, Лунев ДК, Верещагин НВ. Сосудистые заболевания головного мозга. Москва: Медицина; 1976.
- Ючино К, Пери Д, Грота Д. Острый инсульт. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 240 с.
- Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебо контролируемое исследование). *Русский медицинский журнал*. 2002;(12-13):543-6.
- Яхно НН. Когнитивные нарушения в неврологической практике. *Неврологический журнал*. 2006;11(приложение 1):4-12.
- Яхно НН, Дамулин ИВ, Бибииков ЛГ. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клинико-компьютерно-томографические сопоставления. *Клиническая геронтология*. 1995;(1):32-6.
- Яхно НН, Дамулин ИВ, Захаров ВВ. Дисциркуляторная энцефалопатия. Москва; 2000а.
- Яхно НН, Парфенов ВА, Алексеев ВВ. Головная боль. Москва: Ремедиум; 2000б.
- Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001а;6(2):10-6.
- Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал*. 2001б;6(3):10-9.
- 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.
- Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность Акатинола ментана у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):1-8.
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Москва: Медпресс-информ; 2011.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;50(5):e1-e88.
- Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40:573-83.
- Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U, et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761®). *Pharmacol Res*. 2007;56:493-502.
- Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia. *Eur Cardiol*. 2016;11(1):49-53.
- Alvarez XA, Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47:487-513.
- Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:146-54.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902-9.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. (DSM-IV).
- Amieva H, Meillon C, Helmer C, et al. Ginkgo Biloba Extract and Long-Term Cognitive Decline: A 20-year follow-up population-based study. *PLoS One*. 2013;8(1):e52755.

- 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;14:926-44.
- Ankolekar S, Geeganage C, Anderton P, et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2010;299(1-2):168-74.
- Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2007;166:367-78.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
- Arauz A, Rodriguez-Agudelo Y, Sosa AL, et al. Vascular cognitive disorders and depression after first-ever stroke the fogarty-Mexico stroke cohort. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(4):284-9.
- Ashare RL, Falcone M, Lerman C. Cognitive function during nicotine withdrawal: Implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology.* 2014;76:581-91.
- Atri A, Shaughnessy LW, Locascia JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008;22:209-21.
- Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology.* 2007;5:448-58.
- Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol.* 2010;67:71-9.
- Balestreri R, Fontana L, Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. *J Am Geriatr Soc.* 1987;35:425-30.
- Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin.* 2008;5:2561-74.
- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): Long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:151-7.
- Barbagallo SG, Barbagallo M, Giordano M, et al. Alpha-Glycerophosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks. An Italian multicenter clinical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;717:253-69.
- Barker WW, Luis CA, Kashuba A. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(4):203-12.
- Barnes DE, Cenzer IS, Yaffe K, et al. A point-based tool to predict conversion from MCI to probable Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):646-55.
- Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ.* 2015;39(2):55-62.
- Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Intervent Aging.* 2007;2:327-35.
- Bath PMW, Bath-Hextall FJ. The Cochrane Data base of systematic reviews. Pentoxifylline, propentofylline and penfillyne for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;1:S1-18.
- Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, et al. Intensive versus guideline blood pressure and lipid lowering in patients with previous stroke: Main results from the pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2017;12(1):e0164608.
- Baumgartner R, Oesch L, Sarikaya H. Obesity Paradox and Stroke. *Praxis (Bern).* 2016;105(14):835-41.
- Benedictus MR, van Harten AC, Leeuwis AE. White matter hyperintensities relate to clinical progression in subjective cognitive decline. *Stroke.* 2015;46:2661-4.
- Benisty S, Gouw AA, Porcher R, et al. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:478-83.
- Bereczki D, Fekete I. Vinpocetine for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.

- Bernhardt T, Kubler J, Erzigkeit H. Impairment of cerebral function in old age: nimodipine in general practice. *Eur J Clin Res.* 1995;7:205-15.
- Besson M, Forget B. Cognitive dysfunction, affective states, and vulnerability to nicotine addiction: A multifactorial perspective. *Front Psychiatry.* 2016;7:160.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008;9:204-18.
- Bhatt D, Fox K, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006;354:1706-17.
- Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1982-8.
- Biessels GJ, Reijme YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: What can we learn from MRI? *Diabetes.* 2014;63(7):2244-52.
- Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD003120.
- Black RS, Barclay LL, Nolan KA, et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:237-44.
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry.* 1968;114:797-811.
- Blume J, Ruhlmann KU, de la Haye R, Rettig K. Treatment of chronic cerebrovascular disease in elderly patients with pentoxifylline. *J Med.* 1992;23:417-32.
- Bornstein NM, Brainin M, Guekht A, et al. Diabetes and the brain: issues and unmet needs. *Neurol Sci.* 2014;35(7):995-1001.
- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* 2002;324:699-702.
- Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complaints. London: Springer; 2004.
- Brott TG, Hobson RW, Howard G. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med.* 2010;363(1):11-23.
- Brundel M, Heringa SM, de Bresser J, et al. High prevalence of cerebral microbleeds at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:259-63.
- Canadian Pharmacists Association. The Canadian Drug Reference for Health Professionals. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2012. P. 268.
- Canevelli M, Lucchini F, Quarata F, et al. Nutrition and dementia: evidence for preventive approaches? *Nutrients.* 2016;8(3):144.
- Caplan LR. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture. *Stroke.* 2000;31:2011-23.
- Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, et al. New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Ann Neurol.* 2004;56:389-98.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329-39.
- Carfagna N, Di Clemente A, Cavanus S, et al. Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. *Neurosci Lett.* 1995;197:195-8.
- Carnevale D, Mascio G, D'Andrea I, et al. Hypertension induces brain β -amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature. *Hypertension.* 2012;60(1):188-97.
- Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. The effect of the association between donepezil and choline alphoscerate on behavioral disturbances in Alzheimer's disease: Interim results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):805-15.
- Carta MG, Pala AN, Finco G, et al. Depression and cerebrovascular disease: Could vortioxetine represent a valid treatment option. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2015;11:144-9.
- Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVastigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig.* 2016;36(12):1059-65.
- Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia.

- 2nd ed. Edited by O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al. London; N.Y.: Martin Dunitz; 2004.
- Chen HS, Pellegrini JW, Aggarwal SK, et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci*. 1992;12:4427-36.
- Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of sub-clinical cerebral infarcts: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2014;45:2568-74.
- Chen N, Yang M, Guo J, et al. Cerebrolysin for VaD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD008900.
- Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42:484-91.
- Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, et al. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5 Suppl 1:S2.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial: final results. *Stroke*. 2004;35:235.
- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*. 1992;42:473-80.
- Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003;14(2):125-30.
- Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyneret C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
- Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain*. 2011;134:335-44.
- Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7.
- De Backer TL, vander Stichele R, Leheret P, van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD001368.
- De Waard DD, Morris D, De Borst GJ, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis: who should be screened, who should be treated and how should we treat them? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017;58(1):3-12.
- DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
- DeBette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77:461-8.
- DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2253-62.
- Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull*. 2006;69:1-19.
- Di Nisio M, Prisciandaro M, Rutjes AWS, et al. Dementia in patients with atrial fibrillation and the value of the Hachinski ischemic score. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15:770-7.
- Diener H, Bogousslavsky J, Brass L, et al. Acetylsalicylic acid on a background of clopidogrel in high-risk patients randomised after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack: the MATCH trial results. *Lancet*. 2004;364:331-4.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study, 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
- Diener HC, Weimar C. Update of secondary stroke prevention. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1718-24.
- Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. *Stroke*. 2013;44:138-45.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease:

- revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;5:734-46.
- Eckert A. The importance of nimodipine in treatment of dementia. *Pharm Unserer Zeit.* 2005;34:392-8.
- Edmonds EC, Delano-Wood L, Galasko DR. Subjective Cognitive Complaints Contribute to Misdiagnosis of Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(8):836-47.
- El Sayed I, Zaki A, Fayed AM, et al. A meta-analysis of the effect of different neuroprotective drugs in management of patients with traumatic brain injury. *Neurosurg Rev.* 2016. doi: 10.1007/s10143-016-0775-y
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1993;138:353-64.
- Elias PK, Elias MF, Robbins MA, et al. Blood pressure-related cognitive decline. Does age make a difference? *Hypertension.* 2004;44:631-6.
- Emeriau JP, Lehert P, Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther.* 2000;22:834-44.
- Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995;273:1421-8.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;5:1283-90.
- Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, et al., WHIMS-MRI Study Group. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies. *Diabetes Care.* 2013;36:90.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25:457-507.
- Exalto LG, Quesenberry CP, Barnes D, et al. Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later. *Alzheimers Dement.* 2014;10:562-70.
- Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial: the EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med.* 1985;313:1191-200.
- Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other associated forms of cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews of Brain Tissue. *Rinsho Syst Rev.* 2001;(4):CD003159.
- Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18; (2):CD000269.
- Fioravanti M, Nakashima T, Xu J, Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. *BMJ Open.* 2014;4(7):e005090.
- Flicker L, Grimley Evans G. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD001011.
- Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2006;20(3):177-85.
- Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (Oxpentifylline). A Review of its Therapeutic Efficacy in the Management of Peripheral Vascular and Cerebrovascular Disorders. *Drugs Aging.* 1995;7:480-503.
- Franc DT, Kodl CT, Mueller BA. High connectivity between reduced cortical thickness and disrupted white matter tracts in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011;60:315-9.
- Freitag MH, Peila R, Masaki K, et al. Midlife Pulse Pressure and Incidence of Dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke.* 2006;37:33-7.
- Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother.* 2008;8:75-92.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol.*

- 2013;62:1990-7.
- Gauthier S, Proano JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;39:340-55.
- Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3rd ed. 2010. Available at: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf
- Gemmell E, Tam E, Allan L, et al. Neuron volumes in hippocampal subfields in delayed post-stroke and aging-related dementias. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73:305-11.
- Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet*. 1989;1:1215-20.
- Gifford KA, Liu D, Lu Z, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*. 2014;10:319-27.
- Gillman M, Cupples L, Posner B, et al. Protective effects of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA*. 1995;273:1113-7.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
- Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, et al. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281:438-45.
- Gong L, Liu X-Y, Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(5):7701-9.
- Goos JD, Kester MI, Barkhof F, et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke*. 2009;40:3455-60.
- Gorelick PB. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014;71:1211-3.
- Gorelick PB, Richardson D, Kelly M; for the African American Antiplatelet Stroke Prevention Study Investigators. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2947-57.
- 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;42:2672-713.
- Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1218-27.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
- Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, et al. Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761(R) Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neurosci Med*. 2011;2:48-56.
- Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27:164-72.
- Growdon JS, Corkin S, Huff J, Rosen TJ. Piracetam combined with lecithin in treatment of AD. *Neurobiol Aging*. 1986;7:269-76.
- Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment: ARTEMIDA Study Design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013;3(1):459-67.
- Gupta M, Dasgupta A, Khwaja GA. Behavioural and psychological symptoms in poststroke vascular cognitive impairment. *Behav Neurol*. 2014;2014:430128.
- Gutierrez Perez C, Savborg M, Pahlman U, et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:622-9.
- Haas WK, Easton JD, Adams HP, et al. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med*. 1989;329:501-7.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;2:207-10.
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44:21-3.
- Hachinski V, Bowler JV. Vascular dementia: diag-

- nostic criteria for research studies *Neurology*. 1993;43:2159-60.
- Hackam DG. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*. 2007;38:1881-5.
- Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome a critical review of literature. *Hear Lung*. 2009;38:151-62.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:1491-502.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
- Harwart D. The treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. A double-blind study with pentoxifylline ('Trental' 400). *Curr Med Res Opin*. 1979;6:73-84.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia*. 2013 Jul;33(9):629-808.
- Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363(9411):757-67.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-51.
- Heiss R. Effect of piracetam on cerebral glucose metabolism in AD as measured by PET. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1988;8:613-7.
- Heiss W-D, Rosenberg GA, Thiel A. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 2016;14:174.
- Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011;26(3):169-83.
- Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5 Suppl 1:S5.
- 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 Geriatrie*. 1992;5:46-55.
- Herskovits E, Famulari A, Tamaroff L, et al. Preventive treatment of cerebral transient ischemia: comparative randomized trial of pentoxifylline versus conventional antiaggregants. *Eur Neurol*. 1985;24(1):73-81.
- Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328:221-7.
- Hohenberger P, Latz E, Kettelhack C, et al. Pentoxifyllin attenuates the systemic inflammatory response induced during isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor- α and melphalan. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:562-8.
- Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology*. 2005;64:494-500.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17:1236-48.
- Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;5:893-903.
- HPS. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
- Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N, et al. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of

- Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45:41-6.
- Iso H, Date C, Yamamoto A, et al. Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Am J Epidemiol*. 2005;161:170-9.
- Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35:1264-8.
- Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, et al. Percent time with a supratherapeutic INR in atrial fibrillation patients also using an antiplatelet agent is associated with long-term risk of dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:1180-6.
- Jacobs V, May HT, Bair TL, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;118(2):210-14.
- Jacova C, Pearce LA, Costello R, et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol*. 2012;72:351-62.
- 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;40:1029-38.
- Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol*. 2007;113(4):349-88.
- Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(4):237-47.
- Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 1997;42:776-82.
- Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28:125-33.
- Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6:782-92.
- Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2007;6(4):373-8.
- Kehr J, Yoshitake S, Ijiri S, et al. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761®) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761®. *Int Psychogeriatr*. 2012;24 Suppl 1:S25-34.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-236.
- Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31:780-6.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447-51.
- Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5:735-41.
- Koenig AM, Butters MA. Cognition in late life depression treatment considerations. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2014;1(1):1-14.
- Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006;66:165-71.
- Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry*. 2010;167:1305-20.
- LADIS Study Group. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:577-88.
- Lam TH, Li ZB, Ho SY, et al. Smoking, quitting, and mortality in an elderly cohort of 56,000 Hong

- Kong Chinese. *Tob Control*. 2007;16:182-9.
- Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, et al. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*. 2004;8:150-4.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006;144(2):73-81.
- Lauch ES, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the Early Management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA. *Stroke*. 2013;44:870-947.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA*. 1995;274:1846-51.
- Lee CD, Folsom AR, Blair S.N. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475-81.
- Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073-82.
- Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics*. 2011;8:361-73.
- Lewis M, Peiris CL, Shields N. Long-term home and community-based exercise programs improve function in community-dwelling older people with cognitive impairment: a systematic review. *J Physiother*. 2017;63:23-9.
- Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752-9.
- Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:b5465.
- Ling J, Heffernan T. The cognitive deficits associated with second-hand smoking. *Front Psychiatry*. 2016;7:46.
- Liu N, Wei WZW, Wei Y, Yin W. Efficacy and safety of vinpocetine in treatment of patients with acute cerebral infarction. *Chin J Neuromed*. 2014;13:4.
- Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD000147.
- Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:600-7.
- Lu D, Song H, Hao Z, et al. Naftidrofuryl for dementia. *The Cochrane Library*. 2011 Dec 7;(12):CD002955.
- Luck T, Luppia M, Matschinger H, et al. Incident subjective memory complaints and the risk of subsequent dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:290-6.
- Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012;5(322):222-7.
- Marcial JM, Perez R, Vargas P, Franqui-Rivera H. Non-invasive therapy of peripheral arterial disease. *Bol Asoc Med P R*. 2015;107:52-7.
- Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:1318-25.
- Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A. Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(3):33.
- Mathiesen EB, Waterloo K, Joakimsen O, et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology*. 2004;62(5):695-701.
- McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*. 2016;3(1):e000365.
- McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD004034.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD007514.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016a;(1):CD003160.

- McGuinness B, Cardwell CR, Passmore P. Statin withdrawal in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016b;(9): CD012050.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association work-group. *Alzheimers Dement.* 2011;5:263-9.
- Meilin S, Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med.* 2014 Aug;18(8):1623-30.
- Meschia JF, Bushnell Ch, Boden-Albata B, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:3754-832.
- Miche J-P. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? *Korean J Fam Med.* 2016;37(5):263-6.
- Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;5:446-52.
- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130:439-51.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al; For the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345:1444-51.
- Molander L, Gustafson Y, Lovheim H. Longitudinal associations between blood pressure and dementia in the very old. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(3):269-76.
- Möller H, Hartmann A, Kessler C, et al. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251:247-54.
- Moran C, Phan TG, Chen J, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care.* 2013;36:4036-42.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology.* 2006;67:1370-6.
- Mortamais M, Artero S, Ritchie K. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. *Int Rev Psychiatry.* 2013;25(6):686-98.
- Mossello E, Pieraccioli M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):578-85.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases [no virgola] and decrements in health results from the World Health Surveys. *Lancet.* 2007;370:851-8.
- Murray AM, Hsu FC, Williamson JD, et al. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia.* 2017;60(1):69-80.
- Myserlis PG, Malli A, Kalaitzoglou DK. Atrial fibrillation and cognitive function in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2017 Jan;22(1):1-11.
- Narayanan L, Murray AD. What can imaging tell us about cognitive impairment and dementia? *World J Radiol.* 2016;8(3):240-4.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet.* 2000;356:1955-64.
- Newhouse P, Kellar K, Aisen P, et al. Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology.* 2012;78:91-101.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A. 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;385:2255-63.

- Nicholson CD. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1990;101:147-59.
- Nimmrich V, Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol*. 2013;169(6):1203-10.
- Nyberg J, Aberg MA, Schioler L, et al. Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. *Brain*. 2014;137:1514-23.
- O'Brien J, Ames D, Gustafson L, et al. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia. London; N.Y.: Martin Dunitz; 2004.
- O'Lone E, Connors M, Masson P, et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:925-35.
- Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing*. 2015;44(6):932-7.
- Ogunrin AO. Effect of Vinpocetine (Cognitol™) on Cognitive Performances of a Nigerian Population. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(4):654-61.
- Ohru T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004;63(7):1324-5.
- Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, et al. Association of Interleukin-6 with the progression carotid atherosclerosis (a 9-year follow-up study. *Stroke*. 2014;45:2924-9.
- Olin J, Schneider L, Novit A, et al. Hydergine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;3:CD000359.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33:1834-9.
- Oswald WD, Steyer W, Oswald B, Kuntz G. Die verbesserung fluider kognitiver leistungen als imdikator fur die klinische wirksamkeit einer nootropen substanz. Eine placebokontrollierte doppelblind studie mit Actovegin. *Z Gerontopsychol Psychiatric*. 1991;4:S.209-20.
- Ott E, Fazekas F, Valetitsch H, et al. The rationale of rheological pharmacological therapy. *Clin Hemorheol*. 1986;6:35-40.
- Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:530-8.
- Paddick S-M, Kisoli A, Dotchin CL, et al. Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. *Age Ageing*. 2015;44(4):636-41.
- Parnetti L, Senin U, Carosi M, Baasch H. Mental deterioration in old age: results of two multicenter, clinical trials with nimodipine. *Clin Ther*. 1993;15:394-406.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
- Patyar S, Prakash A, Modi M, Medhi B. Role of vinpocetine in cerebrovascular diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63:618-28.
- Pearce LA, McClure LA, Anderson DC. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet therapy on cognition in patients with recent lacunar stroke: Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) trial The SPS3 Investigators. *Lancet Neurol*. 2014 Dec;13(12):1177-85.
- Peila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the Risk of Dementia: Efficacy of Long-Term Treatment of Hypertension. *Stroke*. 2006;37:1165-70.
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(11):1006-18.
- Peng J, Lu F, Wang Z, et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014; 15:904-10.
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(8):704-15.

- Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.
- Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:972-9.
- Plosker GL, Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging.* 2009;26(11): 893-915.
- Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke.* 2010;41:S103-6.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.
- Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology.* 2010;75:2221-8.
- Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;148:370-8.
- Ramsey TM, Snyder JK, Lovato LC. Recruitment strategies and challenges in a large intervention trial: Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Clin Trials.* 2016;13(3):319-30.
- Rao MG, Holla B, Varambally S, et al. Piracetam treatment in patients with cognitive impairment. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(4):451.e5-6.
- Reiman EM, Langbaum JBS, Tariot PN. Alzheimer's Prevention Initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomark Med.* 2010;4:3-14.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1333-41.
- Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. For the Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke.* 2004;35:528-32.
- Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke.* 2013;44:1790-5.
- Rodakowski J, Saghaei E, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological Interventions for Adults with Mild Cognitive Impairment and Early Stage Dementia: An Updated Scoping Review. *Mol Aspects Med.* 2015;43-44:38-53.
- Rogne S, Vangberg T, Eldevik P, et al. Magnetic Resonance Volumetry: Prediction of Subjective Memory Complaints and Mild Cognitive Impairment, and Associations with Genetic and Cardiovascular Risk Factors. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2016;6(3):529-40.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular Dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43:250-60.
- Ronnemaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(6):460-6.
- Rosenfield K, Matsumura J.S, Chaturvedi S, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med.* 2016;374:1011-20.
- Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between Blood Pressure and Stroke Risk in Patients With Symptomatic Carotid Occlusive Disease. *Stroke.* 2003;34:2583-92.
- Rothwell PM, Goldstein LB. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: asymptomatic carotid surgery trial. *Stroke.* 2004;35:2425-7.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet.* 2004;363:915-24.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council

- on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577-617.
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-18.
- Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, et al. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. *Int J High Risk Behav Addict*. 2016;5(3):e27976.
- Saldmann F, Funel A, Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin*. 1991;12:379-89.
- Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L, et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2 weeks infusions with the hemoderivative Actovegin: double blind placebo controlled trials. *Neuropsychobiol*. 1990-1991;24:135-48.
- Saletu B, Garg A, Shoeb A. Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:610103.
- Santos MS, Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Synaptosomal response to oxidative stress: Effect of vinpocetine. *Free Radic Res*. 2000;32:57-66.
- Scapicchio PL. Revisiting choline alphoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci*. 2013;123:444-9.
- Scarmeas N, Stern Y, MayeuxR, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*. 2006;63:1709-17.
- Scharf J, Brauherr E, Forsting M, Sartor K. Significance of haemorrhagic lacunes on MRI in patients with hypertensive cerebrovascular disease and intracerebral haemorrhage. *Neuroradiology*. 1994;36:504-8.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69:2197-204.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*. 2003;34:1699-703.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36:1218-26.
- Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1904-11.
- Seo SW, Hwa Lee B, Kim EJ, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. *Stroke*. 2007;38:1949-51.
- Sha M, Callahan C. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17:46-54.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
- Shinohara M, Sato N, Shimamura M, et al. Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:71.
- Silvestrini M, Viticchi G, Falsetti L, et al. The role of carotid atherosclerosis in Alzheimer's disease progression. *J Alzheimer's Dis*. 2011;25(4):719-26.
- Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005;18:1052-9.
- Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis An update. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(2):99-103.
- Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):710-7.
- Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011;269:107-17.

- Solomon A, Mangialasche F, Richard E, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med.* 2014;275(3):229-50.
- Spinelli C, de Caro MF, Schirosi G, et al. Impaired cognitive executive dysfunction in adult treated hypertensives with a confirmed diagnosis of poorly controlled blood pressure. *Int J Med Sci.* 2014;11:771-8.
- Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet.* 1997;350:757-64.
- Sullivan MD, Katon WJ, Lavato LC, et al. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:1041-7.
- Sun J-H, Tan L, Yu J-T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.* 2014;2(8):80.
- Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003119.
- Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:208.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:317-24.
- Tchantchou F, Xu Y, Wu Y, et al. EGb 761[®] enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2007;21:2400-8.
- Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2015-22.
- Thakkar K, Suman S, Billa G. A Drug Utilization Study of Cognition Enhancers in Dementia in a Tertiary Care Hospital in Mumbai. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(5):HC05-8.
- The ACTIVE Investigators Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066-78.
- The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1665-73.
- The European Pentoxifylline Multi-infarct Dementia (EPMID) Study Group: European Pentoxifylline Multi-infarct Dementia Study. *Eur. Neuro.* 1996;36:315-21.
- The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke.* 2009;40:1557-63.
- The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *Engl J Med.* 2006;355(6):549-59.
- Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Intervent Aging.* 2009;4:367-77.
- Toda N, Okamura T. Cigarette smoking impairs nitric oxide-mediated cerebral blood flow increase: Implications for Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci.* 2016;131(4):223-32.
- Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30:744-66.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Group. Epidemiology of Vascular Aging. *Neurology.* 1999;53(9):1948-52.
- Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:428-37.
- Van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2006;29:2539-48.
- Van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke.* 2003;34(8):1907-12.

- Van Swieten JC, Staal S, Kappelle LJ, et al. Are white matter lesions directly associated with cognitive impairment in patients with lacunar infarcts? *J Neurol*. 1996;243:196-200.
- Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):851-9.
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (CardioSis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009;374:525-33.
- Vermeer SE, Prins ND, Heijer T, et al. Silent Brain Infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215-22.
- Veronese N, Facchini S, Stubbs B, et al. Weight loss is associated with improvements in cognitive function among overweight and obese people: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;72:87-94.
- Vogel T, Brechat PH, Lepretre P-M, et al. Health benefits of physical activity in older patients: a review. *Int J Clin Pract*. 2009;63:303-20.
- Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Disord*. 2002;13:217-24.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995;274:155-60.
- 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*. 2013a;12:822-38.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013b;12:483-97.
- Wardlaw JM, Valdes Hernandez MC, Munoz-Maniega S. What are White Matter Hyperintensities Made of? *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e001140.
- Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics* 2010;10:14.
- Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, et al. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke*. 2009;40(10):3180-5.
- Whooley MA, de Jonge JP, Vittinghoff E, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008;300:2379-88.
- Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:341-8.
- Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:297-305.
- Williams B, Watanabe CM, Schultz PG, et al. Age-related effects of Ginkgo biloba extract on synaptic plasticity and excitability. *Neurobiol Aging*. 2004;25(7):955-62.
- Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:1911-20.
- Wilson RS, Aggarwal NT, Barnes LL, et al. Biracial population study of mortality in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2009;66:767-72.
- Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005;11:169-82.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:135-46.
- Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28:533-52.
- World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012.
- World Health Organization. Dementia: A Public Health Priority. Geneva: World Health Organization; 2012.

- World Health Organization. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders.
- Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
- Wu Y, Wu Z, Butko P, et al. Amyloid- β -induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761[®] and ginkgolides in transgenic *Caenorhabditis elegans*. *J Neurosci.* 2006;26:13102-13.
- Xu S, Xie B, Song M, et al. High prevalence of mild cognitive impairment in the elderly: a community-based study in four cities of the Hebei province, China. *Neuroepidemiology.* 2014;42(2):123-30.
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004;351:1493-501.
- Yang YH, Roe CM, Morris JC. Relationship between late-life hypertension, blood pressure, and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011;26(6):457-62.
- Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e003725.
- Yu F, Zhandong Q, Wentao H, et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2014;7(2):429-34.
- Yue W, Wang A, Zhu R, et al. Association between Carotid Artery Stenosis and Cognitive Impairment in Stroke Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146890.
- Zarins CK, White RA, Diethrich EB, et al. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS): 4-year outcomes. *J Endovasc Ther.* 2009;16:397-409.
- Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging.* 2003;24:213-9.
- Zhang H-F, Huang L-B, Zhong Y-B. An overview of systematic reviews of Ginkgo biloba extracts for mild cognitive impairment and dementia. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:276.
- Zhang L, Yang L. Anti-inflammatory effects of vinpocetine in atherosclerosis and ischemic stroke: A review of the literature. *Molecules.* 2015;20(1):335-47.
- Zhang SJ, Xue ZY. Effect of Western medicine therapy assisted by Ginkgo biloba tablet on vascular cognitive impairment of none dementia. *Asian Pac J Trop Med.* 2012;5:661-4.
- Zhang W, Huang Y, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. *Clin Drug Investig.* 2016 Sep;36(9):697-704.

Парфенов В.А.
Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства

Издательская группа ООО «ИМА-ПРЕСС»

Подписано в печать 17.10.2017
Формат 70x100/16
Усл.-печ. л. 10,64
Бумага мелованная матовая 80 г/м²
Тираж 3100 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Принт-Хаус»
Нижний Новгород, Интернациональная ул., д. 100, оф. 8

ООО «ИМА-ПРЕСС»
Москва, Партийный пер., д. 1, корп. 58, оф. 745
info@ima-press.net
8 (495) 926 7814