

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Заместители главного редактора
к.м.н., доцент Н.Л. Зуикова
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

Deputy Editors-in-Chief
N.L. Zuykova, PhD
Prof. N.A. Tyuvina, MD

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. А.А. Белкин (Екатеринбург)
д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Б.А. Волель (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)
д.м.н., проф. Л.Л. Корсунская (Евпатория)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
к.м.н. А.Г. Меркин (Москва)
д.м.н., проф. Е.Г. Менделевич (Казань)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фонакин (Москва)

EDITORIAL BOARD

Prof. A.A. Belkin, MD (Ekaterinburg)
Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. L.L. Korsunskaya, MD (Evpatoriya)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
A.G. Merkin, PhD (Moscow)
Prof. E.G. Mendelevich, MD (Kazan)
Prof. V.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
B.A. Volel, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Jerzy Majkowski, MD, PhD, President, Polish League Against Epilepsy; Head, Department of Epileptology, Epilepsy Diagnostic and Therapeutic Center, Warsaw, Poland
Jes Olesen, MD, Professor of Neurology, Director of Center for Experimental Headache Research
Danish Headache Center of Department of Neurology, Rigshospitalet – Glostrup Glostrup, Denmark
Evzen Ruzicka, MD, Professor and Chairman at the Department of Neurology, Charles University, Prague, Czech Republic
Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал издается
при научной поддержке
ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)»
Минздрава России, включен
в реферативную базу **Scopus**

Спецвыпуск №3, 2019:
Когнитивные нарушения,
цереброваскулярные
заболевания

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Ежи Майковский, президент Противозипелитической лиги Польши, руководитель Отдела эпилептологии, эпилепсии Диагностического и терапевтического центра, Варшава, Польша
Д-р Джес Олесен, профессор неврологии, директор Центра экспериментальных исследований головной боли, Датский центр головной боли, Глоструп, Дания
Д-р Эвжен Ружичка, профессор и заведующий кафедрой неврологии Карлова Университета, Прага, Чешская Республика
Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перукка, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;
e-mail: info@ima-press.net

При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов.
Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.
ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г.,
перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.
Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.
2019; 11 (Прил. 3): 1–95.

Подписано в печать 30.05.2019

Отпечатано в типографии «Принтхаус».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Роспечать».

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>
на сайте: <http://nnp.ima-press.net>

Л Е К Ц И И

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.

Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения	4
---	---

Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А.

Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями	18
--	----

Боголепова А.Н.

Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция	26
---	----

Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Парфенов В.А.

Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии	32
--	----

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Лебедева Е.Р., Гурарий Н.М., Олесен Ес

Мигрень и другие виды головной боли при транзиторных ишемических атаках	38
---	----

Белкин В.А., Поздняков Д.Г., Белкин А.А.

Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания	46
--	----

О Б З О Р Ы

Коберская Н.Н.

Болезнь Альцгеймера	52
---------------------------	----

Парфенов В.А.

Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия)	61
--	----

Преображенская И.С., Фанталис Д.,

Абдышова С.А., Киндарова А.А.

Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений	68
--	----

Явелов И.С., Окшина Е.Ю.

Атеротромботический инсульт при неклапанной фибрилляции предсердий	78
--	----

Янишевский С.Н.

Внутричерепные кровотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии	82
---	----

Старчина Ю.А.

Восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт	92
---	----

L E C T U R E S

Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.

Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment	4
--	---

Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.

Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment	18
---	----

Bogolepova A.N.

Vascular depression and cognitive dysfunction	26
---	----

Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Parfenov V.A.

Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension	32
--	----

O R I G I N A L I N V E S T I G A T I O N S A N D M E T H O D S

Lebedeva E.R., Gurary N.M., Olesen J.

Migraine and other headaches in transient ischemic attacks	38
--	----

Belkin V.A., Pozdnyakov D.G., Belkin A.A.

Diagnosis of the phenomenon of cognitive-motor dissociation in patients with chronic consciousness disorders	46
--	----

R E V I E W S

Koberskaya N.N.

Alzheimer's disease	52
---------------------------	----

Parfenov V.A.

Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy)	61
---	----

Preobrazhenskaya I.S., Fantalis D.,

Abdyshova S.A., Kindarova A.A.

Non-drug therapies for cognitive impairment	68
---	----

Yavelov I.S., Okshina E.Yu.

Atherothrombotic stroke in non-valvular atrial fibrillation	78
---	----

Yanishevsky S.N.

Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy	82
---	----

Starchina Yu.A.

Motor function recovery in patients after ischemic stroke	92
---	----

Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В.

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

Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения

В статье рассматривается актуальность проблемы церебральной болезни мелких сосудов (ЦБМС), которая служит важной причиной ишемического и геморрагического инсульта, сопряжена с развитием когнитивных нарушений и осложнений антитромботической терапии. Кратко представлены актуальные вопросы этиологии и патогенеза заболевания. С точки зрения клинической картины, нейровизуализации и особенностей терапевтической тактики подробно обсуждены спорадическая неамилоидная микроангиопатия, церебральная амилоидная ангиопатия и церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL). Предложены алгоритм диагностики ЦБМС у пациентов, поступивших в стационар с инсультом, и дифференцированный подход к их лечению. Отмечается, что учет нейровизуализационных проявлений ЦБМС необходим для безопасного и более эффективного лечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: церебральная болезнь мелких сосудов; спорадическая неамилоидная микроангиопатия; церебральная амилоидная ангиопатия; CADASIL; инсульт; профилактика.

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

Для ссылки: Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):4–17.

Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment

Kulesh A.A., Drobakha V.E., Shestakov V.V.

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

The paper considers the relevance of the problem of cerebral small vessel disease (CSVD) that is an important cause of ischemic and hemorrhagic stroke, associated with the development of cognitive impairment and complications of anti-thrombotic therapy. It presents briefly the current issues of etiology and pathogenesis of the disease. Sporadic non-amyloid microangiopathy, cerebral amyloid angiopathy, and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) are discussed in detail from the point of view of their clinical presentation, neuroimaging, and features of therapeutic tactics. An algorithm for diagnosing CSVD in patients admitted to hospital for stroke and a differentiated approach to their treatment are proposed. Consideration of the neuroimaging manifestations of CSVD is noted to be necessary for the safe and more effective treatment of patients with cerebrovascular diseases.

Keywords: cerebral small vessel disease; sporadic non-amyloid microangiopathy; cerebral amyloid angiopathy; CADASIL; stroke; prevention.

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

For reference: Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):4–17.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17

Под мелкими церебральными сосудами понимают все сосудистые структуры (мелкие перфорирующие артерии, артериолы, капилляры, венулы и мелкие вены) диаметром от 5 мкм до 2 мм, расположенные в веществе головного мозга (паренхиматозные) и субарахноидальном пространстве (лептоменингеальные) [1]. Мелкие артерии и артериолы делятся на пенетрирующие («корковые» и «медуллярные» артерии) и перфорирующие (кровообеспечивающие базальные ядра, зрительный бугор и структуры ствола головного мозга) [1, 2]. Поверхностные и глубокие артериолы представляют собой конечные ветви, имеют ограниченные коллатерали и встречаются в пограничной зоне вокруг боковых желудочков [1].

Церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) — термин, относящийся к различным патологическим состояниям и механизмам, которые приводят к поражению мелких сосудов белого и серого вещества головного мозга, и используемый для описания нейropатологических, клинических и нейровизуализационных феноменов. Трудности изучения ЦБМС связаны с невозможностью прижизненной визуализации мелких мозговых сосудов, часто практически бессимптомным течением заболевания и недостаточным внедрением унифицированных подходов к терминологии и диагностике [2, 3]. Клиническая значимость ЦБМС заключается в том, что она служит основной причиной сосудистых когнитивных нарушений (КН), связана с постураль-

Таблица 1. МРТ-характеристика маркеров ЦБМС (по STRIVE v1 [11], с дополнениями)

Маркер	Описание
Недавний мелкий подкорковый инфаркт	Недавний инфаркт в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы с соответствующими клиническими симптомами, возникшими в течение нескольких предыдущих недель, размером до 20 мм
Лакуна	Круглый овальный подкорковый очаг с однородным МР-сигналом, идентичным ликвору, диаметром от 3 до 15 мм, соответствующий предшествующему мелкому острому подкорковому инфаркту или кровоизлиянию в зоне кровоснабжения одной перфорирующей артериолы
Гиперинтенсивность белого вещества сосудистого происхождения	Изменение сигнала от белого вещества различного размера со следующими характеристиками: гиперинтенсивность на T2-взвешенных импульсных последовательностях (FLAIR) без кавитации (сигнал отличается от ликвора). Очаги в подкорковом сером веществе или стволе носят название «подкорковая гиперинтенсивность»
Периваскулярные пространства	Заполненные жидкостью пространства, следующие по ходу сосуда, когда он проходит через серое или белое вещество. Пространства имеют интенсивность сигнала, аналогичную ликвору, во всех импульсных последовательностях. Пространства кажутся линейными при визуализации параллельно ходу сосуда и имеют округлую или овальную форму, диаметром обычно <3 мм, при визуализации перпендикулярно ходу сосуда
Церебральные микрокровоизлияния	Небольшие (обычно 2–5 мм в диаметре, но иногда до 10 мм) участки выпадения МР-сигнала, определяемые на последовательности T2* или других последовательностях градиентного эхо, чувствительных по магнитной восприимчивости
Корковый поверхностный сидероз	Четко очерченные криволинейные гомогенные зоны понижения сигнала (черные) на последовательности T2* или других последовательностях градиентного эхо в поверхностных слоях коры, субарахноидальном пространстве. Если в соответствующей зоне отмечается также гиперинтенсивность сигнала от субарахноидального пространства на FLAIR (или снижение плотности на КТ), рекомендуется термин «острые конвекситальные субарахноидальные кровоизлияния»
Острый клинически явный микроинфаркт	Гиперинтенсивный МР-сигнал на ДВИ. Изо- или гипоинтенсивный МР-сигнал измеряемого коэффициента диффузии (ADC) (для исключения эффекта T2-просвечивания на T2-ВИ). Изо- или гиперинтенсивный МР-сигнал по T2*-ВИ или другой последовательности градиентного эхо, чувствительной по магнитной восприимчивости. Любое расположение очага инфаркта. Наибольший размер <5 мм
Не острый корковый микроинфаркт	Гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ последовательности (FLAIR и T2). Гипоинтенсивный МР-сигнал на T1-ВИ. Изоинтенсивный МР-сигнал на T2*-ВИ последовательности или другой последовательности градиентного эхо, чувствительной по магнитной восприимчивости. Локализация в пределах коры головного мозга и наибольший размер <4 мм. Отличаются от видимых периваскулярных пространств. Видимы по крайней мере в двух плоскостях (сагиттальной, поперечной, корональной)
Атрофия мозга	Уменьшение объема головного мозга, не связанное с конкретным макроструктурным фокальным повреждением, таким как травма или инфаркт. Инфаркт не включается в данное понятие

Примечание. ВИ — взвешенные изображения, КТ — компьютерная томография, ДВИ — диффузионно-взвешенные изображения.

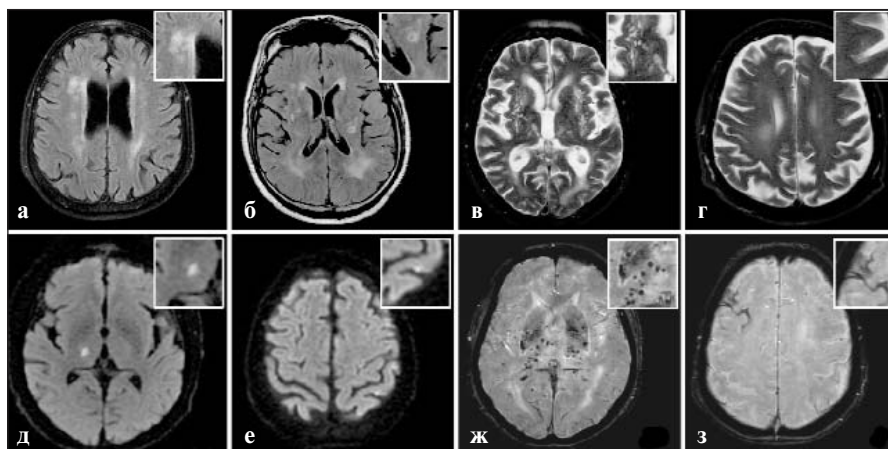


Рис. 1. МРТ-маркеры ЦБМС. а — гиперинтенсивность белого вещества (FLAIR); б — лакуна (FLAIR); в — расширенные глубокие периваскулярные пространства (T2); г — кортикальная атрофия (T2); д — острый (недавний) лакунарный инфаркт (ДВИ); е — острый клинически явный церебральный микроинфаркт (ДВИ); ж — глубокие церебральные микрокровоизлияния (SWAN); з — фокальный корковый поверхностный сидероз (SWAN)

ными, тазовыми расстройствами и депрессией, а также приводит к возраст-ассоциированной потере независимости. ЦБМС является непосредственной причиной каждого пятого инсульта, в два раза повышает риск развития мозговой катастрофы, сопряжена с геморрагическими осложнениями антитромботической терапии и системного тромболизиса [2, 3]. Представляя собой процесс, снижающий структурный и функциональный церебральный резерв, ЦБМС оказывает негативное влияние на течение других неврологических болезней, в частности болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, и должна рассматриваться в качестве важнейшей терапевтической мишени [4–6]. ЦБМС представляет собой основной субстрат дисциркуляторной энцефалопатии, под которой понимается хрониче-

чески протекающее сосудистое заболевание головного мозга, проявляющееся расстройством его функций [7].

Классификация

С точки зрения патогенеза L. Pantoni классифицирует ЦБМС на 6 типов [1, 2]:

- 1) спорадическая неамилоидная микроангиопатия (СНАМА);
- 2) спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА);
- 3) наследственная ЦБМС (CADASIL, CARASIL, MELAS, болезнь Фабри, ЦБМС на фоне мутации гена *COL4A1* и др.);
- 4) воспалительная и иммуноопосредованная ЦБМС;
- 5) венозный коллагеноз;
- 6) другие варианты.

Цель настоящего обзора заключается в сравнительной характеристике СНАМА, ЦАА и CADASIL с позиций диагностики и лечения в прикладном аспекте, тогда как общие вопросы освещены в предыдущих публикациях [8–10].

МРТ-маркеры

Основными проявлениями ЦБМС по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) служат лакунарные инфаркты (ЛИ), лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГБВ), расширение периваскулярных пространств (ПВП), церебральные микроинфаркты (ЦМИ), а также внутримозговые кровоизлияния (ВМК), церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) и корковый поверхностный сипероз (КПС; табл. 1, рис. 1) [1–3, 11].

Спорадическая неамилоидная микроангиопатия

СНАМА имеет возраст-ассоциированный характер и развивается под влиянием атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), а также других сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) [1].

Известно, что средний преморбидный уровень систолического артериального давления (АД) в течение 20 лет строго ассоциирован с выраженностью МРТ-проявлений ЦБМС у пациентов (когорты OXVASC) с ишемическим инсультом (ИИ) или транзиторной ишемической атакой (ТИА) [12]. На этой же когорте продемонстрировано, что у лиц моложе 60 лет МРТ-проявления ЦБМС, особенно ЦМК, связаны с функцией почек [13]. Неограниченное потребление соли рассматривается в качестве значимого ФР прогрессирования ЦБМС [14]. При СД наблюдается тесная взаимосвязь между ЦБМС и ретинальными микроваскулярными аномалиями [15]. Данные взаимосвязи позволяют говорить о континууме, составляющими которого являются АГ, хроническая болезнь почек, СД и ЦБМС [16]. Помимо влияния традиционных сосудистых ФР, все большее значение в патогенезе ЦБМС отводится генетическим предпо-

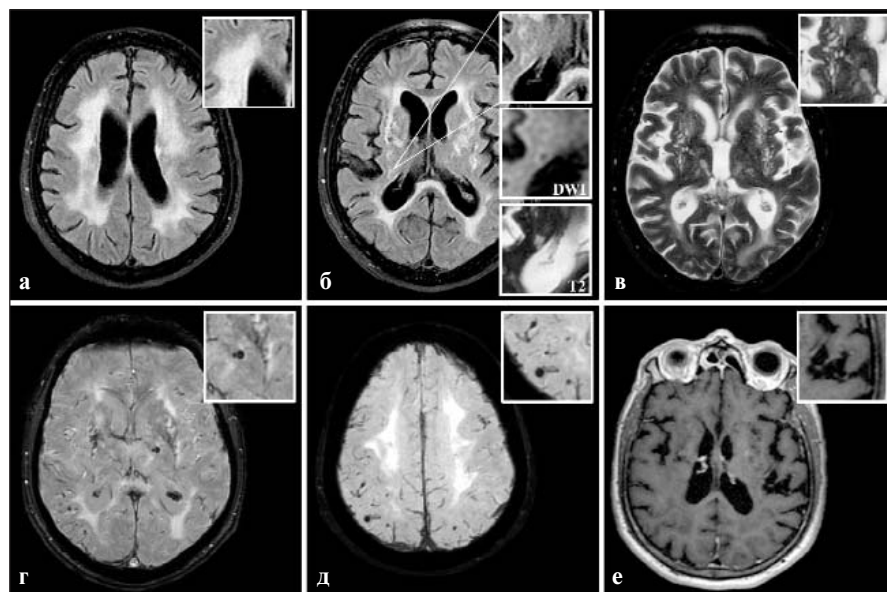


Рис. 2. Спектр МРТ-маркеров у пациента 59 лет со спорадической неамилоидной ангиопатией, проявляющейся сосудистой деменцией на фоне длительно протекающей артериальной гипертензии. Результат Монреальской шкалы когнитивных функций – 11 баллов, батареи лобных тестов – 6 баллов. а – гиперинтенсивность белого вещества (FLAIR); б – лакуна (FLAIR, ДВИ, T2); в – расширенные глубокие периваскулярные пространства (T2); г – глубокое церебральное микрокровоизлияние (SWAN); д – долевое церебральное микрокровоизлияние (SWAN); е – кортикальная атрофия (T1)

сылкам (конкретные локусы, например 16q24.2; генетические варианты, которые ранее считались ассоциированными с семейными формами ЦБМС, – *COL4A2*; гетерогенные мутации при рецессивных формах моногенных вариантов ЦБМС – *HTRA1* [17–19]), а также микробиому полости рта и заболеваниям пародонта [20, 21].

СНАМА вовлекает преимущественно мелкие перфорирующие артерии в области базальных ядер и глубокого белого вещества, которые поражаются по механизму артериосклероза, фибриноидного некроза, липоглиалиноза, дистального атеросклероза и формирования микроаневризм [1, 2]. Важнейшими звеньями патогенеза заболевания служат эндотелиальная дисфункция, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), гипоперфузия («ЦБМС пенумбра»), нейровоспаление, нарушение структуры и функций отдаленных участков мозга (вторичная атрофия), дезорганизация структурных и функциональных связей головного мозга [1, 2, 3, 6, 22, 23].

В качестве основных нейровизуализационных маркеров СНАМА рассматриваются (рис. 2): ЛИ, лакуны, расширение ПВП, ВМК и ЦМК в глубоких отделах полушарий и стволе головного мозга, а также ЦМИ и ГБВ (лейкоареоз).

Под ПВП (Вирхова–Робина) понимают пространства, окружающие мелкие мозговые сосуды. В течение длительного времени физиологическая роль ПВП и патологическая значимость их расширения оставались неясными. ПВП являются основным элементом описанной в 2012 г. лимфатической (глиально-лимфатической) системы, поддерживающей гомеостаз в головном мозге. Благодаря регуляции тока цереброспинальной жидкости в паренхиме лимфатическая система осуществляет клиренс токсичных веществ и достав-

ку сигнальных молекул, а также метаболитов, необходимых для функционирования мозга. Ключевая роль в регуляции глимфатического пути принадлежит аквапорину 4 (водным каналам), а основным драйвером тока жидкости является пульсация мозговых сосудов. Примечательно, что глимфатический клиренс, в том числе бета-амилоида, происходит преимущественно во сне [24]. С учетом данных представлений, расширение ПВП расценивается как патологическое состояние, поскольку оно ассоциировано с лакунарным инсультом, ГБВ, КН, АГ, отложением амилоида, системным воспалением, нарушением ГЭБ и церебральной атрофией [25].

Лакунарные инфаркты при СНАМА важно отличать, во-первых, от стриокапсулярных инфарктов (>20 мм), связанных с эмболией или тромбозом средней мозговой артерии, атеромой в устье нескольких перфорирующих артерий, а также поражением передней ворсинчатой артерии, и, во-вторых, от лакун на фоне атероматоза интракраниальной магистральной артерии или проксимальной перфорирующей артериолы (branch atheromatous disease — BAD). Очаги, связанные с BAD, имеют больший размер, расположены в проксимальной части базальных ядер и часто не сопровождаются другими маркерами ЦБМС. На уровне очага при помощи нативной МРТ можно увидеть бляшку магистральной артерии [26]. Так как большинство лакун бессимптомны, то у пациента с лакунарным инфарктом в острой стадии на фоне СНАМА обязательно должны определяться лакуны с типичной локализацией на границе ГБВ [27]. Установление диагноза ЛИ у пациентов без идентифицированного при ДВИ МРТ клинически актуального очага сомнительно, как и верификация данного типа инсульта лишь на основании наличия «лакунарного синдрома» (ввиду того что у 16–23% пациентов имеют место клинико-нейровизуализационные диссоциации) [28].

ЦМИ считаются наиболее распространенной формой церебральных инфарктов, и их идентификация возможна при помощи диффузионно-взвешенной и высокопольной структурной МРТ. ДВИ позволяет визуализировать ЦМК диаметром до 1–2 мм лишь в остром периоде. Случайное выявление на ДВИ одного-двух ЦМИ может отражать возникновение их в течение года в количестве нескольких сотен [29]. Маленькие клинически явные очаги на ДВИ определяются у 23–41% пациентов в течение 3 мес после ВМК, у 15% пациентов с ЦАА и недавним ВМК, у 6% пациентов с ИИ и 1–4% пациентов с КН и деменцией [30]. Единичный ЦМИ объемом 0,2 мм³ (или диаметром 0,5 мм) может нарушать нейрональную функцию в корковой зоне, по крайней мере в 12 раз превосходящей размер очага [31], что указывает на возможность рассматривания ЦМИ в качестве одного из субстратов сосудистых КН [32].

Для СНАМА характерно расположение ЦМК в глубоких подкорковых или инфратенториальных областях. В популяционных исследованиях частота выявления ЦМК увеличивается с возрастом: с 6% в 45–50 лет до 36% к 80 годам и старше. При этом у лиц без сосудистых ФР встречаемость ЦМК составляет всего 2,3%. Частота ЦМК в популяции лиц без инсульта достигает 5%. При ИИ ЦМК выявляются у 15–35% пациентов, при геморрагическом инсульте — у 19–83% больных. Среди пациентов с ИИ ЦМК наиболее часто обнаруживаются при его лакунарном варианте (26–62%) [33, 34].

У пожилых пациентов без инсульта наличие ЦМК ассоциировано с повышением 5-летнего риска как ишемического (2,6%), так и геморрагического инсульта (0,7%). Наи-

большая клиническая значимость ЦМК, безусловно, связана с тем, что их наличие повышает риск развития ВМК, особенно на фоне антитромботической терапии. Наличие ЦМК ассоциировано с увеличением риска ИИ в 2 раза и геморрагического инсульта в 6 раз. У пациентов с пятью и более ЦМК риск ВМК повышен в 14 раз, тогда как риск ИИ — в 2,7 раза. При данном количестве ЦМК абсолютные риски ишемического и геморрагического инсульта сравниваются [34, 35]. Частота ЦМК у пациентов после внутривенного тромболитика составляет 24%, и их определение сопряжено с повышенным риском клинически явной геморрагической трансформации и худшего функционального исхода, особенно при идентификации более 10 микрокровоизлияний [36].

Клинические варианты СНАМА гетерогенны и включают как острые цереброваскулярные события (ЛИ, ВМК), так и синдромы, характеризующиеся хроническим, зачастую прогрессирующим течением (сосудистые КН, постуральные нарушения, депрессия и тазовые расстройства) [1–3].

ЦБМС в настоящее время рассматривается в качестве одной из основных причин сосудистых КН и постуральных расстройств [2], и с данной патологией связаны 45% случаев деменции [1]. Показано, что большее число признаков ЦБМС на МРТ сопряжено с более низким когнитивным статусом у здоровых пожилых лиц, при этом снижение когнитивных функций происходит параллельно с нарастанием проявлений патологии белого вещества. Ядром КН при ЦБМС являются замедление скорости психомоторных процессов и регуляторные нарушения, подробная характеристика которых представлена в нашем обзоре, посвященном сосудистым КН [9].

В качестве воспалительного варианта СНАМА можно рассматривать болезнь Бинсвангера, которая устанавливается при наличии клинического синдрома, включающего гиперрефлексию, нарушение ходьбы и регуляторные КН. Данные нарушения развиваются на фоне АГ и/или СД и сопровождаются наличием нейровизуализационных и ликворных биомаркеров демиелинизации, воспаления и повреждения ГЭБ [37]. С практической точки зрения выделение данного подвида ЦБМС не имеет большой практической ценности, так как не влияет на тактику ведения пациентов.

Церебральная амилоидная ангиопатия. Согласно данным аутопсии, ЦАА определяется у 21% лиц в возрасте 61–70 лет, 42% лиц в возрасте 71–80 лет, 57% лиц в возрасте 81–90 лет и 69% лиц в возрасте 91–100 лет [38]. ЦАА развивается в результате хронического дегенеративного процесса, при котором средняя оболочка паренхиматозных артериол теряет гладкомышечные клетки с одновременным отложением эозинофильного гиалинового материала, преимущественно состоящего из более растворимого бета-амилоида-40, и развитием ряда вторичных изменений [39]. В основе ЦАА лежит нарушение элиминации белков вследствие прогрессирующей недостаточности периваскулярного интерстициального дренажа. Поэтому расширение ПВП в подкорковом белом веществе представляется одним из основных МР-маркеров ЦАА [40]. Отложение амилоида вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и целостности ГЭБ [41]. Спорадическая ЦАА обычно развивается в пожилом и старческом возрасте, протекает в легкой форме и остается клинически не актуальной, тогда как у пациентов ключевые проявления заболевания значительно варьируют. Возможно, клиниче-

ская и МРТ-гетерогенность ЦАА, отражающая ее разные нейропатологические подтипы, связана с особенностями цереброваскулярного отложения амилоида [41] и определяется воздействием генетических и сосудистых ФР [42].

Основные нейровизуализационные маркеры ЦАА включают: долевые гематомы, множественные строго долевые ЦМК, КПС, ГБВ, корковые ЦМИ и МРТ-видимые ПВП в полуовальном центре [43] (рис. 3).

Клинические варианты ЦАА представлены спонтанными долевыми ВМК, КН и деменцией, а также транзиторными фокальными неврологическими эпизодами (ТФНЭ) и амилоид-ассоциированным воспалением.

ТФНЭ ассоциированы с конвексальными субарахноидальными кровоизлияниями или КПС [41]. ТФНЭ наблюдаются у 14% пациентов с ЦАА и представляют собой рецидивирующие стереотипные транзиторные (до нескольких минут или часов) эпизоды парестезий, онемения или парезов. Распространяющийся характер, короткая продолжительность и стереотипность эпизодов могут указывать на их эпилептический генез, корковую распространяющуюся деполаризацию или вазоспазм. Наличие ТФНЭ связано с повышенным риском симптомных долевого ВМК [42].

Умеренная и выраженная ЦАА ассоциирована с низкой скоростью восприятия и нарушением эпизодической памяти [44]. От пациентов с БА лица с ЦАА отличаются относительно сохранной эпизодической памятью при наличии регуляторных нарушений, тогда как от пациентов с ИИ — более низкими исполнительными и нейродинамическими показателями [45]. С точки зрения существующих патогенетических классификаций ЦАА-ассоциированные КН уместнее отнести к сосудистым КН, несмотря на то что в течение болезни неминуемо присоединяется вторичная нейродегенерация [9, 46].

Постановка диагноза ЦАА проводится с применением Бостонских критериев 2018 г., согласно которым диагноз вероятной ЦАА устанавливается пациентам 55 лет и старше при наличии по данным КТ или МРТ множественных долевого, корковых или корково-подкорковых кровоизлияний (ВМК, ЦМК, допускаются мозжечковые кровоизлияния) или единичных долевого, коркового или корково-подкоркового кровоизлияний в сочетании с КПС при отсутствии других причин кровоизлияний [10, 47].

Прижизненная диагностика ЦАА обычно связана с манифестацией долевого ВМК, часто локализованного в затылочных и задних височных областях [48]. Нейропатологические исследования свидетельствуют о том, что частота ЦАА-ассоциированных ВМК у пожилых составляет от 2 до 23% [49] и доля ЦАА составляет 33% в структуре ВМК на фоне болезни мелких сосудов [50] и 54% в структуре доле-

вых гематом [51]. Развитие ВМК у пациентов с нетяжелой ЦАА провоцируется АГ и приемом антитромботических препаратов [49]. Пациенты с ЦАА-ассоциированным ВМК, в сравнении с больными с гипертензионными кровоизлияниями, моложе, чаще имеют ВМК в анамнезе и низкое АД при поступлении, у них больше размер гематом и редко развивается прорыв крови в желудочки [50, 51]. У пациентов с ЦАА-ассоциированным ВМК в 5 раз выше риск рецидива геморрагического инсульта, чем у пациентов с гипертензивным ВМК; этот риск еще больше повышается при приеме антикоагулянтов [52, 53]. В 2018 г. предложены Эдинбург-

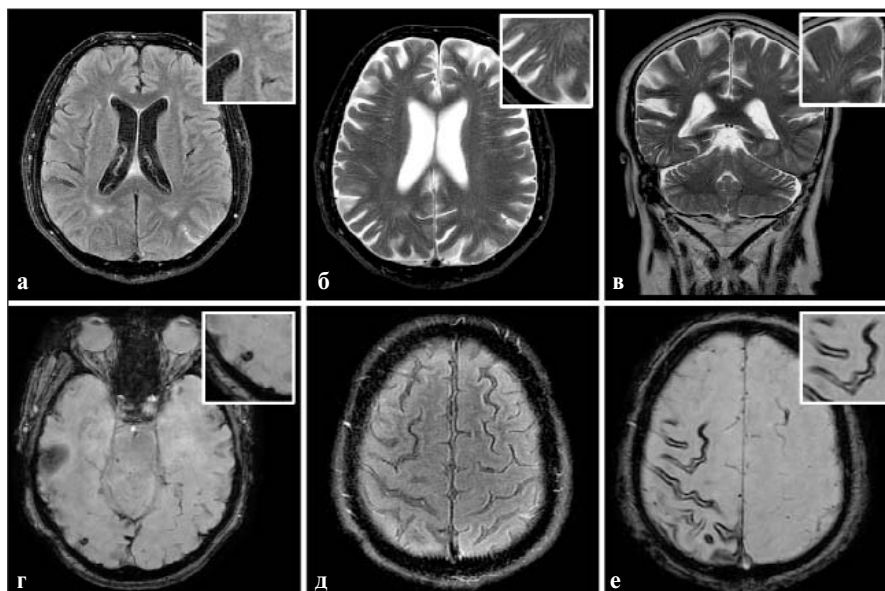


Рис. 3. Спектр МРТ-маркеров у пациента 73 лет с вероятной ЦАА, манифестировавшей в 2016 г. долевым ВМК. В феврале 2018 г. у пациента имел место эпизод транзиторной глобальной амнезии, в настоящее время беспокоят рассеянность, забывчивость и неустойчивость при ходьбе. Когнитивный статус в пределах нормы, наблюдаются легкие постуральные нарушения.

а — минимальная гиперинтенсивность белого вещества (FLAIR); б, в — расширенные периваскулярные пространства в области полуовального центра (T2); г — долевое церебральное микрокровоизлияние (SWAN); д — локальное расширение борозд без изменения сигнала (FLAIR); е — диссеминированный корковый поверхностный сидероз (SWAN)

ские КТ- и генетические диагностические критерии долевого ЦАА-ассоциированных ВМК. Согласно данным критериям, наличие глубокой гематомы без САК, пальцевых вдавлений и АРОЕ е4-генотипа позволяет исключить умеренную или выраженную ЦАА, тогда как высокая вероятность умеренной или выраженной ЦАА наблюдается при долевым ВМК в сочетании с САК и пальцевыми вдавлениями или при наличии всех трех маркеров [54]. Важно отметить, что ЦАА выступает в роли наиболее частой причины САК у пожилых пациентов [55].

Множественные долевые ЦМК являются одним из ключевых маркеров ЦАА и позволяют оценивать динамику заболевания [41]. Наличие долевого ЦМК помогает прогнозировать ежегодный риск развития ВМК, равный 5%, тогда как годовой риск рецидива ВМК при СНАМА составляет 2% [56]. Относительно недавно был описан еще один ключевой геморрагический маркер ЦАА — КПС [57]. Возникновение данного феномена связано с повторяющимися эпизодами просачивания крови в субарахноидальное простран-

во из пораженных ЦАА хрупких сосудов. КПС может быть подразделен на фокальный и диссеминированный. Встречаемость КПС у лиц 60 лет и старше без деменции составляет 0,7%, тогда как среди пациентов кабинета памяти КПС наблюдается у 3% [58]. При возможной и вероятной ЦАА риск ВМК в течение 4 лет у пациентов без КПС составляет 25%, тогда как при фокальном КПС он увеличивается до 29%, а при диссеминированном КПС — до 74%. Риск рецидива ВМК у пациентов с ЦАА-ассоциированным ВМК увеличивается при приеме антитромботических препаратов или наличии КПС [59].

ЦМИ играют важнейшую роль при ЦАА. Их количество ассоциировано с выраженностью КПС и корковой атрофии, а также сопряжено с состоянием исполнительных и регуляторных функций [60].

ЦАА, ассоциированная с воспалением (cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation — CAA-I), представляет собой относительно недавно описанный синдром обратимой энцефалопатии с отеком и воспалением, наблюдаемый у некоторых пациентов с ЦАА [61]. Большое значение в развитии заболевания имеют аутоиммунные механизмы. Клиническая картина CAA-I впервые была описана J.A. Eng и коллегами в 2004 г., а в 2016 г. E. Auriel и соавт. [62] предложили неинвазивные критерии диагностики, обладающие 82% чувствительностью и 97% специфичностью. Согласно данным критериям, вероятная CAA-I может быть установлена пациенту в возрасте 40 лет и старше с наличием как минимум одного из таких симптомов, как головная боль, снижение уровня сознания, поведенческие нарушения, или очаговый неврологический дефицит, или судороги. Указанные симптомы не должны быть связаны непосредственно с острым ВМК. По результатам МРТ необходимо доказать наличие моно- или мультифокального, асимметричного (асимметрия не связана с ВМК) поражения белого вещества (корково-подкоркового или глубокого),

распространяющегося до подкоркового белого вещества, а также наличие корково-подкорковых ВМК, и/или ЦМК, и/или КПС. При этом у пациента не должно определяться опухолевых, инфекционных или других причин заболевания. Считаются редкими варианты CAA-ассоциированного воспаления могут протекать клинически малосимптомно, а значит, вероятно, они распространены гораздо шире, чем принято думать.

Церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL)

Среди моногенных вариантов ЦБМС чаще всего наблюдается CADASIL, который связан с мутацией гена *NOTCH3*, расположенного на коротком плече 19-й хромосомы и кодирующего рецепторный белок NOTCH3, экспрессируемый у взрослых в гладкомышечных клетках и перicyтах [63]. К настоящему времени заболевание выявлено у тысяч семей во всем мире, хотя, вероятно, его распространенность значительно шире. CADASIL служит причиной 2% лакунарных инсультов в сочетании с лейкоареозом у пациентов моложе 65 лет [64], тогда как в структуре инсульта в целом моногенные заболевания составляют около 5% [65]. В основе заболевания лежит отложение в сосудах мелкого и среднего калибра осмофильного грануляционного материала, состоящего из эктодоменов NOTCH3. Мутация влечет за собой значительные структурные изменения стенок мелких артерий вследствие нарушения дифференциации и созревания гладкомышечных клеток, а также расстройства ауторегуляции мозгового кровотока [66]. У пациентов с CADASIL не выявлено четких корреляций между генотипом и фенотипом, значительную роль играет модулирующее влияние генетических и средовых факторов [67]. Наличие АГ и курения сопряжено с более ранним развитием инсульта и деменции [68].

Основной МРТ-маркер синдрома — обширная, симметричная ГБВ, которая развивается постепенно с возраста 20–30 лет и к 35 годам наблюдается у всех носителей мутации (рис. 4) [66, 69, 70]. Для CADASIL типична ГБВ в области передних отделов височных долей, наружных капсул и верхней лобной извилины [71]. При этом патогномичным МРТ-феноменом является лишь поражение передних отделов височных долей, обладающее 90% чувствительностью и специфичностью [72]. В отличие от ЦБМС, при CADASIL чаще наблюдается поражение мозолистого тела [73]. Совокупная ГБВ при CADASIL складывается из комбинации по крайней мере трех ее вариантов: 1) возраст-ассоциированная ГБВ (отражает общий объем поражения белого вещества); 2) поражение пирамидного тракта и малых шипцов (тяжелое течение); 3) поражение передних отделов височных долей и верхних извилин (менее тяжелое те-

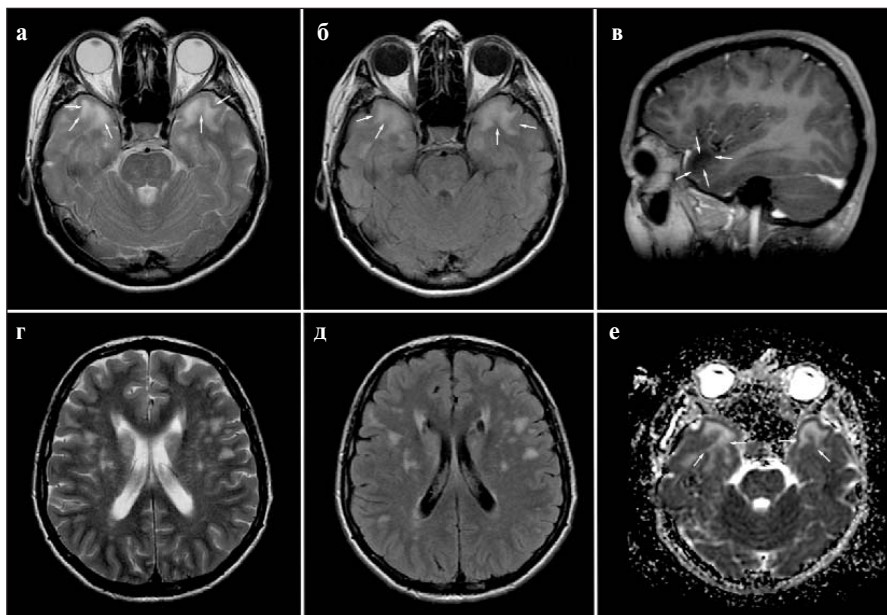


Рис. 4. Спектр МРТ-маркеров у пациентки 39 лет с генетически подтвержденным CADASIL, манифестировавшим в 2018 г. ТИА с правосторонним гемипарезом. Когнитивный статус в пределах нормы. а, г — T2-ВИ; б, д — FLAIR; в — T1 с гадолинием, е — карта ADC

чение) [74]. Церебральные микрокровоизлияния наблюдаются у 30–70% пациентов с CADASIL и ассоциированы с возрастом и наличием гипертонической болезни, а также развитием ВМК [75]. КПС у пациентов с CADASIL не описан. У 78% пациентов наблюдаются глубинные, у 48% — долевые, у 51% — инфратенториальные, у 11% — строго долевые ЦМК. Объем ГБВ при CADASIL в 2,5 раза больше, чем при ЦАА с КПС [76].

Основные клинические проявления CADASIL включают: мигрень с аурой, рецидивирующие подкорковые ишемические эпизоды, изменение настроения, прогрессирующие КН и острую энцефалопатию [70, 77, 78]. Мигрень обычно является наиболее ранним клиническим симптомом и развивается у большинства пациентов в возрасте около 30 лет. У 84% больных имеет место мигрень с аурой, которая носит зрительный, сенсорный или моторный характер [78, 79]. Важно, что у каждого пятого пациента аура развивается без головной боли [80]. ТИА и инсульты наблюдаются у 85% пациентов и обычно развиваются в возрасте 45–50 лет. Ишемические эпизоды представлены классическим лакунарным синдромом [66, 70, 78]. По данным Парижско-Мюнхенской когорты пациентов, из 278 пациентов в течение 3 лет ИИ развился у 55, тогда как ВМК — ни у кого [68].

Острая энцефалопатия развивается из мигренозного приступа у каждого десятого пациента с CADASIL и харак-

теризуется спутанностью, угнетением сознания, судорогами, корковыми симптомами и разрешается спонтанно [81]. КН при CADASIL в первую очередь вовлекают скорость обработки информации и регуляторные функции, не затрагивая эпизодическую память [82]. У 20–41% пациентов с CADASIL могут наблюдаться психиатрические симптомы, такие как апатия и депрессия [83].

Дифференциальная диагностика CHAMA, ЦАА и CADASIL

Основные отличия CHAMA, ЦАА и CADASIL представлены в табл. 2.

Особенности диагностики

В первую очередь следует отметить, что выявление нейровизуализационных маркеров ЦБМС, наравне с признаками перенесенного инсульта, при наличии КН абсолютно необходимо для установления диагноза «дисциркуляторная энцефалопатия» [7]. В случае игнорирования нейровизуализационного подхода у большей части больных под маской дисциркуляторной энцефалопатии скрываются другие заболевания [85]. При диагностике ЦБМС и дифференциации ее вариантов целесообразно использовать весь доступный в клинической практике спектр МРТ-методик с описанием МР-маркеров в строгом соответствии с существующими критериями (см. табл. 1).

Таблица 2. *Ключевые невропатологические, клинические и нейровизуализационные особенности CHAMA, ЦАА и CADASIL [76, 84]*

Характеристика	ЦАА	CHAMA	CADASIL
Патология мелких сосудов	Отложение бета-амилоида и связанная с ним ангиопатия в корковых и лептоменингеальных сосудах	Артериолосклероз, фибриноидный некроз, повреждение стенки	Отложение осмофильного грануляционного материала
ФР	Возраст, АРОЕε4 и 2	Возраст, АГ, СД, курение	Аутосомно-доминантная мутация гена <i>NOTCH3</i>
Ассоциированные клинические синдромы:			
ВМК	Очень часто, долевые (корково-подкорковые)	Часто, глубинные: базальные ганглии, зрительный бугор, мост, мозжечок, иногда долевые	Редко, базальные ганглии
ИИ	Редко	Лакунарный синдром	Лакунарный синдром, на 5-м десятилетии
другие клинические синдромы	ТФНЭ, КН, воспалительная ЦАА	Сосудистые КН	Мигрень с аурой, сосудистые КН, острая энцефалопатия
МРТ-маркеры:			
ЦМК	Строго долевые	Преимущественно долевые, с долевыми или без них	У 34–66%
КПС	40% при клинически явной ЦАА	<5% при глубинном ВМК	0%
ПВП	Полуовальный центр	Базальные ганглии	Наиболее выражены в височных долях и субинсулярной зоне
ГБВ	Преимущественно задняя, пятнистая	Без типичной локализации	Наиболее выражена, передние отделы височных долей
лакуны	Не характерны, более поверхностное расположение в белом веществе (долевые)	Характерны, в базальных ганглиях или глубоком белом веществе	Полуовальный центр, таламус, базальные ганглии, мост
Диагноз	Бостонские критерии	Нет диагностических критериев; анализ клинических данных и МРТ-маркеров	Нет диагностических критериев; учитываются наследственность, мигрень в анамнезе; подтверждение при помощи генетического тестирования

При выяснении генеза ВМК, а также при наличии единичных или множественных долевых, корковых или корково-подкорковых ЦМК рекомендуется использование Бостонских критериев 2018 г. и алгоритма SMASH-U [47]. В рутинной работе сосудистых неврологических отделений следует уделять особое внимание пациентам с первичными долевыми гематомами и проводить тщательный анализ КТ с использованием Эдинбургских критериев. Данным пациентам, а также всем больным с подозрением на ЦАА целесообразно, при наличии возможности, определять АРОЕ-генотип.

При сборе анамнеза у пожилых пациентов с КН, особенно при наличии МРТ-маркеров ЦАА, целесообразно активно выявлять ТФНЭ. При обнаружении таких эпизодов и отсутствии данных нейровизуализации необходимо проведение МРТ головного мозга с применением последовательности SWI с оценкой КПС. В отличие от других МРТ-маркеров ЦБМС, КПС патогномоничен для ЦАА [76].

Подозрение на CADASIL должно возникать при наличии отягощенного по деменции и/или инсульту в молодом возрасте анамнезу, а также когда имеется диссоциация между бременем сосудистых ФР, выраженностью клинических проявлений и/или степенью поражения белого вещества головного мозга. Отсутствие мигрени не позволяет исключить диагноз ввиду низкой чувствительности данного симптома. В качестве диагностического подхода, позволяющего определять пациентов, нуждающихся в генетическом тестировании, удобен алгоритм «The Lombardia GeNetics of Stroke (GENS) project». Согласно данному алгоритму, исследование Notch3 показано пациентам с подкорковыми лакунарными очагами на Т2-ВИ в сочетании по крайней мере с одним из следующих признаков: 1) рецидивирующие инсульты или ТИА; 2) мигрень с аурой; 3) деменция; 4) большое расстройство настроения; 5) наличие данных состояний в семейном анамнезе. При использовании данных критериев

мутация Notch3 выявляется у 12,5% пациентов. У пациентов с клиническим подозрением на CADASIL секвенирование EGFR кодирующих экзонов *NOTCH3* по Сэнгеру служит основным методом для подтверждения клинического диагноза. Генетическое консультирование играет важную роль при планировании семьи и пренатальной диагностике [86]. Алгоритм диагностики, используемый при ЦБМС в нашем центре, представлен на рис. 5.

Особенности лечения и профилактики

Лечение в остром периоде инсульта. В клинических рекомендациях Американских ассоциаций кардиологов и специалистов по инсульту (AHA/ASA) 2018 г. по ведению пациентов в остром периоде ИИ допускается возможность отказа от проведения внутривенного тромболизиса при наличии 10 и более ЦМК [87]. При наличии меньшего числа ЦМК пациент также подвергается повышенному геморрагическому риску, и перспективным вариантом для данных больных в будущем может быть проведение тромбоэкстракции (при окклюзии крупной артерии) или использование меньшей дозы альтеплазы. Лечение ВМК у пациентов с ЦАА не отличается и проводится согласно общепринятым рекомендациям. При подтверждении ТФНЭ могут быть назначены антиконвульсанты или препараты для профилактики мигрени. При САА-I проводится иммуносупрессантная терапия, большинство пациентов получают глюкокортикоиды, длительность терапии определяется индивидуально [88].

Антигипертензивная терапия. В качестве наиболее мощной из существующих стратегий профилактики ЦБМС и сосудистых КН рассматривается коррекция АГ [89]. Показано, что у нелеченых больных с неосложненной АГ 1–2-й степени с небольшой длительностью заболевания отмечаются нарушение микроструктуры некоторых зон белого вещества головного мозга (нижняя лобная извилина) и сни-



Рис. 5. Алгоритм диагностики ЦБМС у пациентов с инсультом

жение церебральной перфузии [90, 91]. Согласно рекомендациям АНА/ASA по вторичной профилактике при ИИ у пациентов с ЛИ в качестве целевого может рассматриваться систолическое АД не выше 130 мм рт. ст. [92]. Агрессивная антигипертензивная терапия оказывает сдерживающее влияние на прогрессирование ГБВ, не снижая при этом церебральную перфузию [93, 94].

Несмотря на то что развитие ЦАА не связано напрямую с АГ, рекомендуется строгий контроль АД в нормальном диапазоне, особенно после перенесенного ВМК, который связан со снижением риска рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК на 77% за 4 года наблюдения, тогда как неадекватный контроль АД приводит к повышению риска рецидива долевого ВМК в 3,5 раза [95, 96]. Кроме того, своевременная коррекция АГ, вероятно, способствует сохранению когнитивного резерва, что может отсрочить развитие КН при ЦАА [97]. Целевые значения АД при вторичной профилактике ВМК остаются неизвестными, поэтому целесообразно приближение его к нормальному диапазону [56].

Эффективного лечения CADASIL в настоящее время не существует. Лечение мигрени проводится по общим принципам; применение триптанов безопасно [79]. Важнейшее направление лечения синдрома заключается в строгом контроле сердечно-сосудистых ФР, в том числе достижении целевого АД и категорическом отказе от курения.

Антитромботическая терапия. Назначение анти тромботической терапии представляет собой сложную дилемму у пациентов с ЦБМС, так как спектр ее клинических проявлений включает два полярных состояния — лакунарный и геморрагический инсульт. Клиническое решение должно приниматься с учетом баланса между снижением риска ИИ и повышением риска развития ВМК.

Известно, что длительная двойная антиагрегантная терапия (аспирин 325 мг и клопидогрел 75 мг) у пациентов с недавним МРТ-верифицированным ЛИ сопряжена с повышением риска геморрагических осложнений и не снижает риск рецидива инсульта (SPS3) [98]. При этом в исследовании POINT продемонстрировано, что у пациентов с малым ИИ и ТИА комбинация аспирина и клопидогрела, назначенная в течение 90 дней, снижает риск ишемических событий (в том числе ИИ), но повышает риск больших кровотечений. Важно отметить, что частота развития геморрагического инсульта не различалась [99]. Снижение ишемического риска, возможно, наблюдалось у пациентов не с ЦБМС, а с малым атеротромботическим инсультом, что подтверждается результатами подгруппового анализа исследования CHANCE, согласно которому наибольшую клиническую пользу от двойной антиагрегантной терапии без повышения геморрагических рисков имеют пациенты с множественными инфарктами [100]. Метаанализ 37 исследований показал, что применение антиагрегантов ассоциировано с повышенным риском возникновения долевых ЦМК и ВМК у пациентов с ЦМК [101]. Таким образом, на основании существующих данных, применение двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ЦБМС скорее нецелесообразно, за исключением особых показаний, таких как наличие конкурирующего интракраниального атеросклероза. С другой стороны, при наличии только ЛИ при отсутствии других маркеров ЦБМС целесообразна прицельная МР-оценка материнского сосуда в области кровоснабжающей зону инфаркта перфоранта для исключения ВAD [102]. В исследо-

вании PICASSO (Азия) показано, что применение цилостазола с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИИ и высоким риском ВМК (ВМК в анамнезе или ≥ 2 ЦМК) на уровне тенденции сопряжено с меньшей частотой развития ВМК по сравнению с аспирином [103].

Длительная антикоагулянтная терапия противопоказана пациентам с ЦБМС-ассоциированным ВМК и должна быть использована лишь в крайнем случае при ЦБМС-ассоциированном лакунарном инсульте [56]. Ни в одно из исследований прямых оральных антикоагулянтов не включались пациенты с ВМК в анамнезе, поэтому в настоящее время прогнозировать перспективы их использования у пациентов с ЦБМС не представляется возможным.

В ведении пациентов с ЦАА наиболее сложно принятие взвешенного решения о неиспользовании антиагрегантов и антикоагулянтов. Существующие шкалы риска кровотечений на фоне приема антикоагулянтов, например HAS-BLED, не учитывают церебральный фактор, связанный с ЦАА. Риск развития ИИ на фоне фибрилляции предсердий (ФП) повышается с возрастом и достигает 23,5% у лиц старше 80 лет, что определяет необходимость профилактики. С другой стороны, пожилые пациенты с ФП также имеют высокий риск ВМК, связанный с наличием ЦАА, в особенности при наличии долевых ВМК, множественных ЦМК и КПС [104]. Известно также, что риск развития ВМК на фоне приема варфарина выше у носителей аллеля APOEε2 [105]. Исходя из этого, проведение МРТ головного мозга может быть полезно даже при решении вопроса о назначении антикоагулянтов пожилым пациентам с целью первичной профилактики инсульта [104]. Ввиду того что средняя частота рецидива ВМК на фоне ЦАА составляет 9% в год, а назначение анти тромботических препаратов увеличивает относительный риск более чем на 50%, геморрагические риски значительно превосходят пользу в отношении профилактики тромбообразования даже у пациентов с ФП [106].

Для принятия такого решения необходимо максимально точное определение причины геморрагического инсульта с применением Бостонских и Эдинбургских критериев, а также интегральная оценка маркеров ЦАА при помощи соответствующих МРТ-шкал. Большинство экспертов сходятся во мнении, что у пациентов с долевыми гематомами в анамнезе следует избегать применения анти тромботических препаратов, насколько это возможно исходя из существующей коморбидности [41]. АНА/ASA рекомендует избегать приема антикоагулянтов пациентам с долевыми ВМК, но позволяет возобновить их назначение после перенесенного не долевого геморрагического инсульта. Согласно рекомендациям Европейского инсультного общества (ESO) по лечению ФП, возможен отказ от возобновления приема оральных антикоагулянтов после развития ВМК, в частности, при наличии коркового кровоизлияния и/или более 10 ЦМК. В данном случае может рассматриваться вариант окклюзии ушка левого предсердия (ОУЛП) [47] или назначения новых оральных антикоагулянтов.

Еще более неочевидно решение вопроса о назначении анти тромботической терапии пациентам с бессимптомными ЦМК или КПС, удовлетворяющим Бостонским критериям ЦАА. Пока отсутствуют результаты рандомизированных клинических исследований, лечение и профилактика проводятся согласно общим рекомендациям. Так как при

Таблица 3. Особенности лечения инсульта в остром периоде и вторичной профилактики при ИИ на фоне различных вариантов ЦБМС

Характеристика	ЦАА	СНАМА	CADASIL
Лечение в остром периоде			
Реперфузионная терапия	Возможен отказ от проведения ВТЛТ при наличии ≥ 10 ЦМК. Альтернатива — механическая тромбоэкстракция. Строгий контроль АД		
Контроль АД	Более раннее достижение целевых значений — систолическое АД < 130 мм рт. ст. при ЛИ и < 140 мм рт. ст. при ВМК		
Вторичная профилактика			
Контроль ФР	Строгий контроль АД, отказ от курения, коррекция углеводного обмена		
Антиагрегантная терапия	Возможен отказ	Монотерапия	Не известно
Антикоагулянтная терапия	Противопоказана при высоком риске (ВМК, КПС, САК) и наличии альтернативы (ОУЛП); варфарин противопоказан; ПОАК или ОУЛП при ЦАА с ЦМК?	Противопоказана при ВМК и нежелательна при лакунарном инсульте; ПОАК?	Не известно
Гиполипидемическая терапия	С осторожностью, избегать агрессивной терапии статинами	По общим показаниям	Не известно

Примечание. ВТЛТ — внутривенная тромболитическая терапия, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

ишемическом инсульте или ТИА наличие < 5 ЦМК ассоциировано с преобладанием риска рецидива ИИ над риском ВМК, изменения антитромботической терапии не требуются [34]. У пациентов же с наличием > 5 ЦМК абсолютные риски ишемического и геморрагического инсульта сравниваются, что позволяет в ряде ситуаций отказаться от использования антитромботических препаратов. При наличии долевых ЦМК или КПС наблюдается значительное повышение риска развития ЦАА-ассоциированного ВМК, поэтому, вероятно, следует избегать применения антитромботических препаратов у таких пациентов.

В данном контексте некоторым теоретическим преимуществом перед другими прямыми оральными антикоагулянтами может обладать дабигатран, так как для данного антикоагулянта существует нейтрализующий агент идаруцизумаб [107]. С другой стороны, в исследовании AVERROES показано, что применение апиксабана и аспирина не отличается в отношении формирования новых ЦМК у пациентов с ФП [108]. ОУЛП представляется перспективной технологией профилактики у пациентов с ЦБМС, в особенности при ЦАА, так как позволяет избежать длительного приема антикоагулянтов [104, 109].

R.J. Cannistraro и J.F. Meschia [110] предлагают алгоритм выбора антикоагулянтной стратегии у пациентов с маркерами ЦАА. Согласно данному алгоритму, необходимо выполнить МРТ головного мозга с оценкой ВМК, ЦМК, КПС и САК. При наличии возможной или вероятной ЦАА, проявляющейся только ЦМК, авторы рекомендуют избегать назначения варфарина, отдавая предпочтение прямым оральным антикоагулянтам или ОУЛП; при выявлении возможной или вероятной ЦАА с ВМК, САК или КПС допускается отказ от антикоагулянтов в пользу нефармакологического лечения; при наличии глубоких ЦМК или одного долевого ЦМК, а также при отсутствии указанных маркеров ЦАА необходимо оценить соотношение риска развития ишемического и геморрагического инсульта, от которого будет зависеть назначение оральных антикоагулянтов.

Не решен вопрос о назначении антиагрегантов при CADASIL, так как тромботический генез ишемических эпи-

зодов не очевиден, а наличие микрокровоизлияний определяет риск церебральных геморрагических осложнений.

Гиполипидемическая терапия. Роль статинов в лечении пациентов с ЦБМС окончательно не установлена. Предпосылками для скептического отношения к применению статинов при данном заболевании служат небольшая выраженность атеросклероза и высокие геморрагические риски. В исследовании SPARCL показано, что агрессивная липид-снижающая терапия (80 мг аторвастатина) при ИИ сопряжена с некоторым повышением риска геморрагического инсульта (с 0,6 до 2,8% у пациентов с ЦБМС-ассоциированным лакунарным инфарктом), которое нивелировалось значительным снижением риска рецидива ишемического инсульта [111, 112]. Повышение риска геморрагического инсульта на фоне приема статинов подтверждено в метаанализе исследований SPARCL и HPS [113]. Тенденция к наличию взаимосвязи между приемом статинов и развитием долевого ВМК характерна для пациентов с ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ или ApoE $\epsilon 2/\epsilon 4$ генотипом, а наибольший риск развития ВМК на фоне наблюдается у пациентов с долевыми ЦМК [114, 115]. С другой стороны, продемонстрировано, что применение 10 мг розувастатина сопряжено с замедлением прогрессирования ГБВ без влияния на частоту развития ЦМК [116] (табл. 3).

Немедикаментозное лечение. Профилактика сосудистых КН при ЦБМС основывается на модификации образа жизни, контроле сосудистых ФР, лечении сопутствующих сосудистых заболеваний и предотвращении инсульта. Важнейшее значение имеет нормализация углеводного обмена. У пациентов с СНАМА целесообразно поддержание достаточного уровня физической активности, соблюдение средиземноморской диеты со строгим ограничением соли, отказ от курения, а также эффективная коррекция воспалительных заболеваний, болевых синдромов и гигиены полости рта [7].

Таким образом, лечение пациентов с ЦБМС представляет собой мультидисциплинарную проблему, решение которой требует участия невролога, кардиолога и нейрорадиолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11(1):6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
3. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483-97. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7
4. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):934-43. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1
5. Schwartz RS, Halliday GM, Soh D, et al. Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*. 2018;58:70-4.
6. Ter Telgte A, van Leijsen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):387-98. doi: 10.1038/s41582-018-0014-y
7. Парфенов ВА. Диагноз и лечение хронического цереброваскулярного заболевания, применение пентоксифиллина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):4-9 [Parfenov VA. Diagnosis and treatment of chronic cerebrovascular disease. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-4-9
8. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):4-11 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
9. Кулеш АА, Шестаков ВВ. Сосудистые недемментные когнитивные нарушения: диагноз, прогноз, лечение и профилактика. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):68-75 [Kulesh AA, Shestakov VV. Vascular cognitive impairment, no dementia: diagnosis, prognosis, treatment, and prevention. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):68-75 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-68-75
10. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная спорадическая неамилоидная микроангиопатия: патогенез, диагностика и особенности лечебной тактики. 2018;10(4):13-22 [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Sporadic cerebral non-amyloid microangiopathy: pathogenesis, diagnosis, and features of treatment policy. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):13-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-13-22
11. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
12. Lau KK, Li L, Simoni M, et al. Long-term pre-morbid blood pressure and cerebral small vessel disease burden on imaging in transient ischemic attack and ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(9):2053-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021578
13. Liu B, Lau KK, Li L, et al. Age-Specific Associations of Renal Impairment With Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease in Transient Ischemic Attack and Stroke. *Oxford Vasc Study Stroke*. 2018;49(4):899-904. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019650
14. Makin SDJ, Mubki GF, Doubal FN, et al. Small Vessel Disease and Dietary Salt Intake: Cross-Sectional Study and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(12):3020-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.004
15. Umemura T, Kawamura T, Hotta N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. *J Diabetes Investig*. 2017;8(2):134-48. doi: 10.1111/jdi.12545
16. Tsai YH, Lee M Lin LC, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Small Vessel Disease in Patients With Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol*. 2018;2(9):284. doi: 10.3389/fneur.2018.00284
17. Rannikmäe K, Sivakumaran V, Millar H, et al. Stroke Genetics Network (SiGN), METASTROKE Collaboration, and International Stroke Genetics Consortium (ISGC). COL4A2 is associated with lacunar ischemic stroke and deep ICH: meta-analyses among 21,500 cases and 40,600 controls. *Neurology*. 2017;89:1829-39. doi: 10.1212/WNL.0000000000004560
18. Traylor M, Malik R, Nalls MA, et al. METASTROKE, UK Young Lacunar DNA Study, NINDS Stroke Genetics Network, Neurology Working Group of the CHARGE Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Genetic variation at 16q24.2 is associated with small vessel stroke. *Ann Neurol*. 2017;81:383-94. doi: 10.1002/ana.24840
19. Di Donato I, Bianchi S, Gallus GN, et al. Heterozygous mutations of HTRA1 gene in patients with familial cerebral small vessel disease. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23:759-65. doi: 10.1111/cns.12722
20. Lee YL, Hu HY, Huang N, et al. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:1026-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000076
21. Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, et al. Relationship between Cnm-positive *Streptococcus mutans* and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis*. 2015;21:886-93. doi: 10.1111/odi.12360
22. Ihara M, Yamamoto Y. Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2016;47(2):554-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009627
23. Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, et al. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology*. 2014;83:304-11. doi: 10.1212/WNL.0000000000000612
24. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016-24. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1
25. Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1462-73. doi: 10.1093/cvr/cvy113
26. Petrone L, Nannoni S, Del Bene A, et al. Branch Atheromatous Disease: A Clinically Meaningful, Yet Unproven Concept. *Cerebrovasc Dis*. 2016;41(1-2):87-95. doi: 10.1159/000442577
27. Duering M, Csanadi E, Gesierich B, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013;136:2717-26. doi: 10.1093/brain/awt184
28. Potter G, Doubal F, Jackson C, et al. Associations of clinical stroke misclassification ('clinical-imaging dissociation') in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:395-402. doi: 10.1159/000286342
29. Auriel E, Westover MB, Bianchi MT, et al. Estimating total cerebral microinfarct burden from diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2015;46:2129-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009208
30. Van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*. 2017;16(9):730-40. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5
31. Summers PM, Hartmann DA, Hui ES, et al. Functional deficits induced by cortical microinfarcts. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(11):3599-614. doi: 10.1177/0271678X16685573
32. Van Veluw SJ, Hilal S, Kuijf HJ, et al. Cortical microinfarcts on 3T MRI: clinical correlates in memory-clinic patients. *Alzheimers Dement*. 2015;11:1500-9. doi: 10.1016/j.jalz.2014.12.010
33. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations.

- Send to Front Neurol.* 2014;6(4):205. doi: 10.3389/fneur.2013.00205
34. Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(1):38-47. doi: 10.1097/WCO.0000000000000411
35. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2016;87(14):1501-10. doi: 10.1212/WNL.0000000000003183
36. Charidimou A, Shoamanesh A. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: Comprehensive meta-analysis. International META-MICROBLEEDS Initiative. *Neurology.* 2016;87(15):1534-41. doi: 10.1212/WNL.0000000000003207
37. Rosenberg GA. Binswanger's disease: biomarkers in the inflammatory form of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neurochem.* 2018;144(5):634-43. doi: 10.1111/jnc.14218
38. Attems J, Lauda F, Jellinger KA. Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study. *J Neurol.* 2008;255:70-6. doi: 10.1007/s00415-008-0674-4
39. Attems J, Jellinger K, Thal DR, van Nostrand W. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37:75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x
40. Carare RO, Kalaria R. Cerebrovascular pathology: the dark side of neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2016;131:641-3. doi: 10.1007/s00401-016-1573-x
41. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain.* 2017;140(7):1829-50. doi: 10.1093/brain/awx047
42. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain.* 2015;138(8):2126-39. doi: 10.1093/brain/awv162
43. Greenberg SM, Salman RA, Biessels GJ, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol.* 2014;13:419-28. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70003-1
44. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol.* 2011;69:320-7. doi: 10.1002/ana.22112
45. Case NE, Charlton A, Zwiers A, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with executive dysfunction and mild cognitive impairment. *Stroke.* 2016;47:2010-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012999
46. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: ООО «Группа Ремедиум»; 2015. 187 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium Group LLC; 2015. 187 p. (In Russ.).]
47. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke.* 2018;49(2):491-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990
48. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology.* 2015;84:1206-12. doi: 10.1212/WNL.0000000000001398
49. Lin CM, Arishima H, Kikuta KI, et al. Pathological examination of cerebral amyloid angiopathy in patients who underwent removal of lobar hemorrhages. *J Neurol.* 2018;265(3):567-77. doi: 10.1007/s00415-018-8740-z
50. Roh D, Sun CH, Schmidt JM, et al. Primary Intracerebral Hemorrhage: A Closer Look at Hypertension and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurocrit Care.* 2018. doi: 10.1007/s12028-018-0514-z
51. Guidoux C, Hauw JJ, Klein IF, et al. Amyloid Angiopathy in Brain Hemorrhage: A Postmortem Neuropathological Magnetic Resonance Imaging Study. *Cerebrovasc Dis.* 2018;45(3-4):124-31. doi: 10.1159/000486554
52. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010;75:693-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ee40f
53. Haley KE, Greenberg SM, Gurol ME. Cerebral microbleeds and macrobleeds: should they influence our recommendations for antithrombotic therapies? *Curr Cardiol Rep.* 2013;15:425. doi: 10.1007/s11886-013-0425-8
54. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):232-40. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1
55. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, et al. A traumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology.* 2010;74:893-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d55efa
56. Tsai HH, Kim JS, Jouvent E, Gurol ME. Updates on Prevention of Hemorrhagic and Lacunar Strokes. *J Stroke.* 2018;20(2):167-79. doi: 10.5853/jos.2018.00787
57. Linn J, Herms J, Dichgans M, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:184-6. doi: 10.3174/ajnr.A0783
58. Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, et al. Superficial siderosis in the general population. *Neurology.* 2009;73:202-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ae7c5e
59. Charidimou A, Peeters AP, Jager R, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2013;81:1666-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000435298.80023.7a
60. Xiong L, van Veluw SJ, Bounemia N, et al. Cerebral cortical microinfarcts on magnetic resonance imaging and their association with cognition in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke.* 2018;49(10):2330-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022280
61. Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke.* 2018;13(3):257-67. doi: 10.1177/1747493017741569
62. Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of Clinico-radiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol.* 2016;73(2):197-202. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4078
63. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996;383:707-10. doi: 10.1038/383707a0
64. Dong Y, Hassan A, Zhang Z, et al. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke.* 2003;34:203-5. doi: 10.1161/01.STR.0000048162.16852.88
65. Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, et al. Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37:94-113. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01147.x
66. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):643-53. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9
67. Singhal S, Bevan S, Barrick T, et al. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain.* 2004;127(Pt 9):2031-8. doi: 10.1093/brain/awh223
68. Chabriat H, Herve D, Duering M, et al. Predictors of clinical worsening in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prospective cohort study. *Stroke.* 2016;47(1):4-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010696
69. Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology.* 1998;51:452-7. doi: 10.1212/WNL.51.2.452
70. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med.* 2017;15(1):41. doi: 10.1186/s12916-017-0778-8
71. Auer DP, Pü tz B, Gössl C, et al. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametrical group comparison. *Radiology.* 2001;218(2):443-51. doi: 10.1148/radiology.218.2.r01fe24443
72. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology.* 2001;56(5):628-34. doi: 10.1212/WNL.56.5.628
73. Singhal S, Rich P, Markus HS. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical fea-

- tures. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2481-7.
74. Duchesnay E, Hadj Selem F, De Guio F, et al. Different types of white matter hyperintensities in CADASIL. *Front Neurol.* 2018;9:526. doi: 10.3389/fneur.2018.00526
75. Lee JS, Ko K, Oh JH, et al. Cerebral microbleeds, hypertension, and intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Front Neurol.* 2017;8:203. doi: 10.3389/fneur.2017.00203
76. Wollenweber FA, Baykara E, Zedde M, et al. Cortical superficial siderosis in different types of cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2017;48(5):1404-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016833
77. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol.* 2014;24(5):525-44. doi: 10.1111/bpa.12181
78. Sondergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke. *Review. Clin Neurol Neurosurg.* 2017;155:45-57. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.02.015
79. Tan RY, Markus H. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157613. doi: 10.1371/journal.pone.0157613
80. Eikermann-Haerter K, Yuzawa I, Dilekoz E, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy syndrome mutations increase susceptibility to spreading depression. *Ann Neurol.* 2011;69(2):413-8. doi: 10.1002/ana.22281
81. Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, Markus HS. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke.* 2010;41(4):630-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568402
82. Peters N, Opherk C, Danek A, et al. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry.* 2005;162(11):2078-85. doi: 10.1176/appi.ajp.162.11.2078
83. Valenti R, Poggesi A, Pescini F, et al. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(5):291-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01015.x
84. Yao M, Herve D, Jouvent E, et al. Dilated perivascular spaces in small-vessel disease: a study in CADASIL. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(3):155-63. doi: 10.1159/000356982
85. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2015;7(1):37-42 [Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015;7(1):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
86. Konialis C, Hagnefelt B, Kokkali G, et al. Pregnancy following preimplantation genetic diagnosis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Prenat Diagn.* 2007;27(11):1079-83. doi: 10.1002/pd.1837
87. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e138. doi: 10.1161/STR.000000000000158
88. Kirshner HS, Bradshaw M. The Inflammatory Form of Cerebral Amyloid Angiopathy or BCerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation (CAARI). *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(8):54. doi: 10.1007/s11910-015-0572-y
89. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6 [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(4):70-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76
90. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):20-6 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(2):20-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26
91. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23 [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
92. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. 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(7):2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024
93. Van Middelaaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, et al. Effect of antihypertensive medication on cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2018;49(6):1531-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021160
94. Croall ID, Tozer DJ, Moynihan B, et al. Effect of standard vs intensive blood pressure control on cerebral blood flow in small vessel disease: The PRESERVE randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(6):720-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5153
95. Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke.* 2010;41:394-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563932
96. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015;314:904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082
97. Парфенов ВА, Старчина ЮА. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16-22 [Parfenov VA, Starchina YuA. Cognitive disorders and their treatment of arterial hypertension. *Nervnye Bolezni.* 2015;(1):16-22 (In Russ.)].
98. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, et al; SPS Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367(9):817-25. doi: 10.1056/NEJMoa1204133
99. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical research collaboration, neurological emergencies treatment trials network, and the POINT investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410
100. Jing J, Meng X, Zhao X, et al. Dual antiplatelet therapy in transient ischemic attack and minor stroke with different infarction patterns: subgroup analysis of the CHANCE randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(6):711-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0247
101. Qiu J, Ye H, Wang J, et al. Antiplatelet therapy, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: A meta analysis. *Stroke.* 2018;49(7):1751-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021789
102. Bath PM, Wardlaw JM. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int J Stroke.* 2015;10(4):469-78. doi: 10.1111/ijls.12466
103. Kim BJ, Lee EJ, Kwon SU, et al. Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of

- cerebral haemorrhage (PICASSO): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17:509-18. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30128-5
104. DeSimone CV, Graff-Radford J, El-Harasis MA, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1173-82. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.724
105. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology.* 2000;55:947-51. doi: 10.1212/WNL.55.7.947
106. Banerjee G, Carare R, Cordonnier C, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(11):982-94. doi: 10.1136/jnnp-2016-314697
107. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes. *J Stroke.* 2018;20(3):292-301. doi: 10.5853/jos.2018.02250
108. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: averroes-MRI assessment study. *Am Heart J.* 2016;178:145-50. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.019
109. Holmes DR Jr, Lakkireddy DR, Whitlock RP, et al. Left atrial appendage occlusion: opportunities and challenges. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:291-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1631
110. Cannistraro RJ, Meschia JF. The Clinical Dilemma of Anticoagulation Use in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(11):106. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534107
111. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke.* 2009;40:1405-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.534107
112. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study. *Neurology.* 2008;70(24 Pt 2):2364-70. doi: 10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77
113. Di Vergouwen M, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2008;39:497-502. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488791
114. Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, et al. Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy (MUCH-italy) investigators. Serum cholesterol levels, HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of intracerebral haemorrhage. The Multicenter Study on cerebral haemorrhage in Italy (MUCH-italy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:924-9. doi: 10.1136/jnnp-2015-312736
115. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, et al. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol.* 2011;68:573-9. doi: 10.1001/archneurol.2010.356
116. Ji T, Zhao Y, Wang J, et al. Effect of low-dose statins and apolipoprotein E genotype on cerebral small vessel disease in older hypertensive patients: A subgroup analysis of a randomized clinical trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2018. pii: S1525-8610(18)30297-4

Поступила 15.01.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями

В статье приведены данные о современных методах нейровизуализационной диагностики болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений (КН). Методы структурной нейровизуализации позволяют выявить потенциально излечимые заболевания, приводящие к деменции, а также оценить выраженность и локализацию атрофических и цереброваскулярных изменений мозговой ткани. Особое внимание уделяется специфическим признакам болезни Альцгеймера: визуальной оценке срезов, применению различных оценочных шкал (GCA, MTA, Koedam). Рассмотрены сосудистые изменения, наиболее значимые для развития КН. Представлен новый подход к диагностике КН с учетом биомаркеров амилоидоза, таупатии, нейродегенерации и цереброваскулярного повреждения. Результаты собственных исследований с применением позитронно-эмиссионной, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной магнитно-резонансной томографии покоя позволяют рекомендовать эти методы для ранней диагностики КН различного генеза.

Ключевые слова: нейровизуализация; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; сосудистые когнитивные нарушения; «смешанная» деменция.

Контакты: Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

Для ссылки: Литвиненко ИВ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Колмакова КА. Нейровизуализационные методы диагностики болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваний, сопровождающихся когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):18–25.

Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment

Litvinenko I.V., Emelin A.Yu., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.

*S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044*

The paper provides data on current neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment (CN). Structural neuroimaging methods can identify potentially treatable diseases leading to dementia and assess the magnitude and localization of atrophic and cerebrovascular changes in brain tissue. Particular attention is paid to the specific signs of Alzheimer's disease: to the visual assessment of sections and the use of various rating scales (GCA, MTA, Koedam). Vascular changes that are most significant for the development of CI are considered. A new approach to diagnosing CI is presented, by taking into account the biomarkers of amyloidosis, tauopathy, neurodegeneration, and cerebrovascular damage. The results of the authors' own investigations using positron emission tomography, single photon emission computed tomography, magnetic resonance spectroscopy, and functional magnetic resonance imaging at rest allow these techniques to be recommended for the early diagnosis of CI of different genesis.

Keywords: neuroimaging; Alzheimer's disease; vascular dementia; vascular cognitive impairment; mixed dementia.

Contact: Vladimir Yuryevich Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

For reference: Litvinenko IV, Emelin AY, Lobzin VYu, Kolmakova KA. Neuroimaging techniques for diagnosing Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases with cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):18–25.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-18-25

Среди различных актуальных проблем современной неврологии когнитивные нарушения (КН) занимают особое место в связи с высочайшей медико-социальной значимостью и необходимостью слаженной работы врачей различных специальностей. Распространенность КН настолько велика, что все большее число специалистов говорят о «тихой» эпидемии таких нарушений. При этом термин «тихая» можно понимать и как характеристику клинической картины большинства заболеваний, проявляющихся развитием КН,

и как пока еще недостаточное внимание общества, в том числе, к сожалению, и врачебного, к данной проблеме.

Между тем, по данным ВОЗ, в 2015 г. в мире насчитывалось 47,47 млн официально зарегистрированных больных с деменцией. Более того, предполагается рост числа таких пациентов к 2030 г. до 75,63 млн, а к 2050 г. число больных с деменцией может достичь 135,46 млн [1]. Доля болезни Альцгеймера (БА) — наиболее частой причины деменции — составляет около 60–80% всех случаев в Европе, а сосуди-

стая деменция (СД) по распространенности занимает второе место, составляя около 20–25% всех случаев. Однако существует большой разброс данных о частоте встречаемости «чистых» форм сосудистой деменции (от 2 до 24%), нередко наблюдается ее гипердиагностика, не учитывается роль сопутствующей нейродегенеративной патологии, хотя в структуре КН доля «смешанных» форм может достигать 22% [2, 3].

Несмотря на то что установление синдрома деменции до настоящего времени основывается преимущественно на клинических критериях, нейровизуализационная диагностика при обследовании пациентов является обязательной, при этом интерпретация данных зачастую вызывает значительные трудности. Некорректная трактовка нейровизуализационных изображений часто приводит к переоценке значимости выявленных изменений, традиционно связываемых с цереброваскулярной патологией. Данная проблема является типичной для нашей страны. Нередко анализ томографических изменений ограничивается описанием «сосудистых» очагов и признаков расширения субарахноидальных пространств, при этом делается заключение о наличии «дисциркуляторной энцефалопатии», «ангиоэнцефалопатии». Вместе с тем упускается наиболее значимая для БА особенность структурных изменений головного мозга — относительная селективность церебральной атрофии, преимущественно за счет височно-теменных отделов мозга. Все это приводит к гипердиагностике сосудистой деменции, уменьшению реальных показателей распространенности БА в России, неправильному выбору терапевтического воздействия. Представляется целесообразным и необходимым внесение в протокол описания результатов нейровизуализации количественной оценки выявленных изменений с применением стандартных нейровизуализационных шкал.

Обязательным является использование методов структурной нейровизуализации — компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые применяются для решения двух основных задач: 1) выявление потенциально курабельных заболеваний, способных привести к развитию КН; 2) установление локализации и выраженности атрофических изменений мозговой ткани и выявление признаков цереброваскулярного заболевания или другой актуальной патологии. КТ позволяет решить первую задачу, выявить зоны ишемического и геморрагического повреждения, оценить выраженность общей церебральной атрофии и повреждения белого вещества, однако выявление локальной атрофии и «немых» признаков цереброваскулярной патологии требует включения в диагностический алгоритм различных программ МРТ [4, 5].

Дополнительными возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтор-дезоксиглюкозой (18F-ФДГ), однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), функциональная МРТ (фМРТ) и др. Предпринятые в последние годы ширококомасштабные исследования, та-

кие как Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) и Imaging Dementia-Evidence for Amyloid Scanning (IDEAS), продемонстрировали возможности использования данных структурной и функциональной нейровизуализации как высокоинформативных биомаркеров, повышающих достоверность диагностики, в том числе ранней, БА [6].

Нейровизуализация болезни Альцгеймера

Согласно рекомендациям Американского института изучения старения и Альцгеймеровской ассоциации (NIA-AA), выявление атрофии преимущественно в медиобазальных отделах височной коры и медиальных отделах теменной коры может рассматриваться как биомаркер нейродегенерации альцгеймеровского типа [7]. Преимущественное вовлечение в патологический процесс медиобазальных структур височной доли (энторинальная кора и гиппокамп) подтверждается многочисленными исследованиями с использованием МРТ, в которых показано уменьшение объема серого вещества гиппокампа у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой, при этом наиболее информативным представляется анализ коронарных срезов [8] (рис. 1).

Вместе с тем даже визуальная оценка коронарных срезов не всегда позволяет достоверно оценить выраженность атрофических изменений церебральной коры. Шкала глобальной кортикальной атрофии (GCA) представляет собой полуколичественную систему оценки, разработанную для верификации атрофии головного мозга, особенно при нейродегенеративных заболеваниях [9]. Она была предложена в 1997 г. французским неврологом F. Pasquier для количественной оценки атрофии у пациентов после инсульта [10].

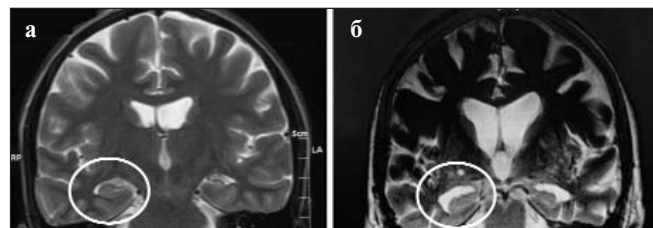


Рис. 1. МРТ головного мозга. Селективная атрофия медиобазальных отделов височной доли (гиппокампов) у пациента с «легкой» (умеренной) деменцией (а) и умеренно-тяжелой деменцией (б) при БА

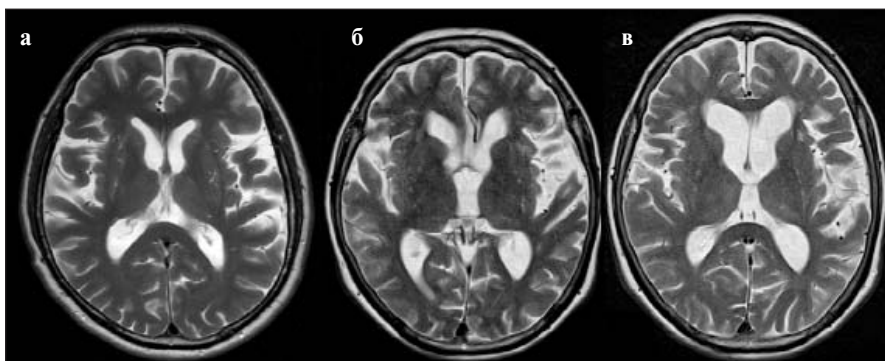


Рис. 2. Оценка выраженности церебральной атрофии по шкале GCA. а — слабовыраженная корковая атрофия (GCA=10 баллов); б — умеренно выраженная корковая атрофия (GCA=16 баллов); в — выраженная корковая атрофия (GCA=26 баллов)

Таблица 1. МТА-шкала

Балл	Характерные изменения
0	В области гиппокампов нет сигнала от ЦСЖ
1	Хориоидальная щель слегка расширена
2	Умеренное расширение хориоидальной щели, слегка увеличенный височный рог бокового желудочка и легкое уменьшение высоты гиппокампа
3	Значительное расширение хориоидальной щели, умеренное увеличение височного рога бокового желудочка и умеренное уменьшение высоты гиппокампа
4	Значительное расширение хориоидальной щели, значительное увеличение височного рога бокового желудочка и значительная атрофия гиппокампа с нарушением его внутренней структуры

Примечание. ЦСЖ — цереброспинальная жидкость.

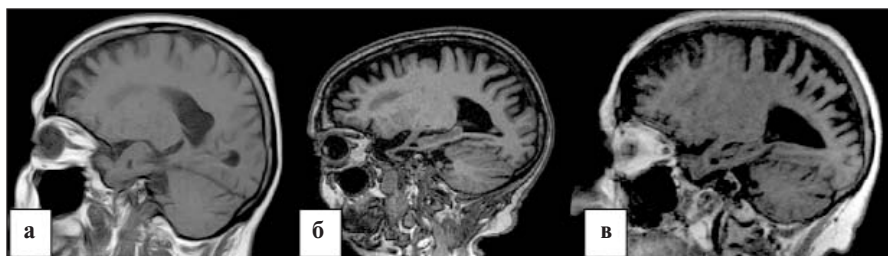


Рис. 4. Шкала оценки атрофии теменной области Koedat.

а — расширение борозд теменной области (Koedat=1); *б* — снижение объема извилин теменной области (Koedat=2); *в* — выраженная атрофия теменной области по типу «лезвия ножа» (Koedat=3)

Шкала GCA позволяет оценивать атрофические изменения по данным МРТ в 13 областях мозга. В каждом полушарии отдельно оценивается состояние борозд лобной, теменно-затылочной и височной областей, желудочковой системы в диапазоне от 0 до 3 баллов, где 0 баллов — нормальный объем / нет расширения желудочков; 1 балл — расширение борозд / легкое расширение желудочков; 2 балла — снижение объема извилин / умеренное расширение желудочков; 3 балла — атрофия по типу «лезвия ножа» / выраженное расширение желудочков (рис. 2).

Выраженность общей корковой атрофии имеет важное диагностическое значение, но более специфичными являются атрофические изменения в височно-теменных отделах коры головного мозга, наиболее заметные на коронарных срезах. С этой целью может применяться шкала атрофии медиальных отделов височной доли (medial temporal lobe atrophy; МТА-шкала), которая основана на визуальной оценке T1-взвешенных изображений (ВИ) в коронарной проекции гиппокампов на уровне передней части моста мозга [11] (табл. 1, рис. 3).

Для возраста до 75 лет значимым считается показатель, равный 2 баллам, для лиц старше 75 лет — 3 баллам.

Атрофические изменения, сопровождающие прогрессирование БА, затрагивают также и теменные отделы коры. Шкала оценки атрофии теменной области (шкала Koedat) предназначена для визуальной оценки атрофии теменных долей, в особенности при атипичной форме БА [12]. Для количественной оценки степени выраженности атрофии используют визуальную шкалу от 0 до 3, где 0 — борозды ма-



Рис. 3. МРТ головного мозга. T1-ВИ. Умеренное расширение хориоидальной щели (1), слегка увеличенный височный рог бокового желудочка (2) и легкое снижение высоты гиппокампа (3)

ленькие, атрофии извилин нет; 1 — умеренное расширение борозд и умеренная атрофия извилин; 2 — выраженное расширение борозд и выраженная атрофия извилин; 3 — атрофия извилин по типу «лезвия ножа». Оценка атрофии проводится в сагиттальной проекции (задняя часть поясной борозды, теменно-затылочная борозда, прекино-видная извилина), коронарной проекции (задняя часть поясной борозды, теменная извилина), аксиальной проекции (задняя часть поясной борозды, теменные доли; рис. 4).

Наиболее информативной является оценка атрофических изменений при исследовании в динамике, при этом все шире используется морфометрия головного мозга с применением различных постпроцессинговых методик [13, 14]. Дополнительными диагностическими возможностями также обладает ряд функциональных методик на основе магнитно-резонансных исследований.

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия позволяет неинвазивно количественно оценивать уровень метаболитов в различных отделах мозга. У пациентов с БА обнаруживается снижение уровней холина (Cho), NAA (N-ацетиласпартата), глутамин/глутамата (Glx), повышение уровней миоинозитола и лактата (Lac) в теменной и височной долях, в заднем отделе поясной извилины, снижение концентрации холина, отношения NAA/креатин в проекции гиппокампов [4, 15].

Физический механизм **функциональной магнитно-резонансной томографии** основан на феномене BOLD-contrast («blood oxygenation level dependent contrast») — изменении сигнала, зависящем от степени насыщения крови кислородом. Усиление активности групп нейронов при предъявлении стимульного материала приводит к значительному повышению их метаболизма, вследствие чего наблюдается резкое повышение потребления кислорода крови. Оценивая регионарное изменение МР-сигнала, можно путем статистической обработки полученных данных составить карты активации и на их основе сделать вывод об анатомической локализации и степени заинтересованности в работе определенных центров головного мозга [16]. У пациентов с

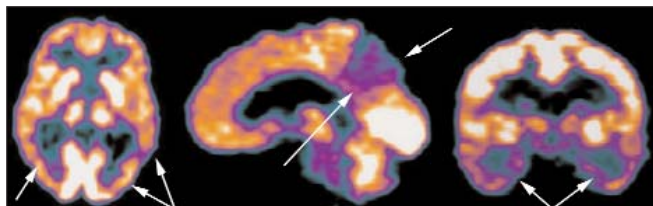


Рис. 5. Нарушение накопления ^{18}F -ФДГ в проекции теменных, височных долей, гиппокампов, заднего отдела поясной извилины у пациента с «легкой» деменцией при БА

БА с использованием парадигмы на ассоциативную память определяется достоверное снижение уровня активаций в области гиппокампов, задних отделов поясной извилины, в теменной и затылочной областях и ухудшение функциональных связей между фронтальными и каудальными регионами головного мозга [8].

В последнее время приобретает популярность сканирование в состоянии покоя (resting state-fMRI — фМРТ покоя), благодаря чему стала возможной объективная оценка функциональной «коннективности» структур головного мозга. фМРТ покоя является методом, исключаящим участие пациента в исследовании, что повышает объективность получаемых данных о патофизиологически значимых изменениях «функциональной архитектуры» головного мозга при разных проявлениях нейродегенерации.

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ представляет собой метод прижизненного изучения обменных процессов в ткани головного мозга с возможностью одновременного получения данных о мозговом кровотоке [17, 18]. БА характеризуется снижением церебрального метаболизма преимущественно в неокортикальных ассоциативных областях (задняя поясная извилина, медиобазальная височная и теменная кора; рис. 5).

Снижение метаболизма в височно-теменной коре, согласно рекомендации NIA-AA, следует рассматривать как биомаркер нейродегенеративного повреждения [7, 19]. Чувствительность и специфичность билатерального височно-теменного гипометаболизма при БА составляют в среднем 93 и 63% соответственно [20, 21].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография является альтернативным ПЭТ методом, позволяющим косвенно оценивать функциональное состояние клеток мозга и получать представление о регионарной мозговой перфузии, но в то же время более дешевым и доступным в повседневной практике. Сцинтиграфически БА характеризуется билатеральным снижением перфузии в височных и теменных областях, при этом двигательная и чувствительная кора остаются относительно сохранными [4, 6].

Для решения задачи ранней диагностики БА на додементном и даже на доклиническом этапе предлагается использовать ПЭТ с различными лигандами амилоида, что позволяет выявлять патофизиологические признаки альцгеймеровской патологии с высокой чувствительностью и специфичностью на ранних стадиях [4, 22, 23]. В последнее время внедряются и методики визуализации нейрофибриллярных клубков с помощью лигандов тау-белка [24, 25]. Важно отметить, что при прогрессировании заболевания с определенных стадий амилоидная нагрузка не увеличивается, а количество нейрофибриллярных клубков растет, что

коррелирует со степенью тяжести БА. Накопление соответствующих лигандов является биомаркером амилоидоза и таупатии.

Концепция ранней диагностики КН привела к пересмотру существующих исследовательских критериев. Экспертами NIA-AA предложено выделять так называемый «альцгеймеровский синдром» не только при отсутствии деменции, но даже при отсутствии структурных изменений на МРТ в случае выявления амилоидного белка при ПЭТ с так называемым «питтсбургским веществом» (PiB) [19]. Таким образом, существующие биомаркеры можно группировать по так называемой системе ATN, где А — амилоидоз (доказывается снижением уровня β -амилоида в ликворе, или наличием β -амилоида, выявляемого при ПЭТ с PiB), Т — таупатия, агрегированный тау-белок (нейрофибриллярные клубки; доказывается повышением уровня фосфорилированного тау-протеина в ликворе, таупозитивным ПЭТ-исследованием), а N — нейродегенерация (подтверждается структурными изменениями при МРТ, изменениями при ПЭТ с ФДГ и повышением уровня общего тау-белка в ЦСЖ). При профиле биомаркеров «А+Т+N+» пациент соответствует БА, профиль «А+ТN» соответствует доклиническому патологическим изменениям альцгеймеровского типа.

Нейровизуализация цереброваскулярной патологии, сопровождающейся развитием когнитивных нарушений

Сосудистые КН (СКН) представляют собой гетерогенную группу состояний, характеризующихся различными механизмами развития, клиническими и морфологическими признаками. В связи с этим изменения, выявляемые при нейровизуализации, неоднородны и зависят от того или иного варианта СКН, или, точнее, определяют его [4, 5].

Постинсультные когнитивные нарушения. При постинсультных когнитивных нарушениях (ПИКН) КТ- и МРТ-картина характеризуется наличием множественных корковых или подкорковых ишемических очагов (мультиинфарктная деменция), при этом для развития расстройств имеет значение как общий объем поврежденного мозгового вещества, так и локализация повреждения (рис. 6).

Так называемые «стратегические» варианты СКН обусловлены расположением даже небольших инфарктов в областях мозга, особо значимых для мнестико-интеллектуальной деятельности. Согласно критериям NINDS-AIREN, для формирования стратегической деменции наибольшее значение имеет следующая локализация пораженных сосудов и инфарктов: бассейн передних мозговых артерий (билатерально), бассейн парамедианных таламических артерий, нижняя медиальная височная кора, теменно-височные и теменно-затылочные ассоциативные области и угловая извилина, верхняя лобная и теменная зона водораздела, по мере того как они вовлекают доминантное полушарие.

Болезнь малых сосудов. Наиболее частой причиной развития СКН является поражение малых сосудов, классическими радиологическими маркерами которого являются лакунарные инфаркты в подкорковом белом и сером веществе и гиперинтенсивный сигнал от белого вещества перивентрикулярных и субкортикальных областей [26] (рис. 7).

Часто обнаруживаемый при сосудистой деменции лейкоареоз является морфологически весьма гетерогенным и может встречаться при самых разных органических и так называемых функциональных и психических заболеваниях, а также у здоровых лиц старческого возраста, что характерно для перивентрикулярной локализации в области задних рогов боковых желудочков. При сосудистой деменции выраженность лейкоареоза более значительна, он может локализоваться как в перивентрикулярных, так и в субкортикальных отделах. Для количественной оценки степени выраженности изменений белого вещества широко используются различные рейтинговые шкалы [27].

С помощью шкалы Fazekas оценивают повреждение белого вещества, при этом лучше использовать режим FLAIR. Для количественной оценки степени выраженности данного феномена используют визуальную шкалу от 0 до 3, где 0 — нет лейкоареоза; 1 — множественное точечное поражение; 2 — умеренный сливающийся лейкоареоз; 3 — тяжелый «сливной» лейкоареоз (рис. 8).

Оценка по шкале Fazekas имеет и важное прогностическое значение. Установлено, что 25% больных, имеющие сумму баллов, равную 3, в течение года утрачивают способность к самостоятельному функционированию. С расширением диагностических возможностей современных томографов в качестве дополнительных маркеров патологии малых сосудов стали рассматривать расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена (ПВР), микрокровоизлияния и атрофические изменения [28] (табл. 2).

Показано, что расширение ПВР в области семиовальных центров ассоциировано с поверхностным кортикальным сидерозом, диффузное расширение ПВР в белом веществе повышает риск лобарных кровоизлияний, а расширение ПВР в области базальных ганглиев связано с глубинными микрокровоизлияниями и коррелирует с выраженностью артериальной гипертензии.

В настоящее время активно изучается дренажная функция ПВР, их роль в элиминации различных белковых соединений, в том числе β -амилоида, что патофизиологически может отражать взаимодействие сосудистого и нейродегенеративного факторов [29]. До настоящего времени оценка выраженности и диагностической значимости расширения ПВР затруднена и противоречива, в связи с чем сделана попытка разработать алгоритм оценки (The Uniform Neuro-Imaging of Virchow-Robin Spaces Enlargement — UNIVRSE). Предлагается использовать T2-ВИ и учитывать количество расширенных ПВР (>1 мм) как минимум в двух областях (семиовальный центр и базальные ганглии). Использование T1-ВИ может дать сопоставимые результаты, применение режима FLAIR позволяет дифференцировать лакуны и гиперинтенсивный сигнал от белого вещества [30].

Кроме этого, разработан стандарт нейровизуализационной оценки других маркеров цереброваскулярного повреждения, и в первую очередь — болезни малых сосудов, даны определения, рекомендованы наиболее информатив-

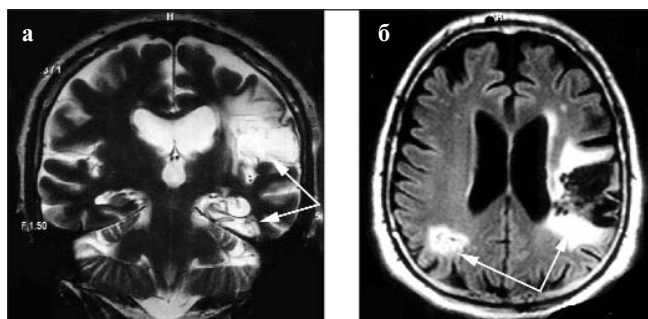


Рис. 6. МРТ головного мозга. Мультиинфарктная деменция. а — T2-ВИ (коронарная проекция); б — T1-ВИ (аксиальная проекция). Постишемические кистозно-глиозные изменения левой височно-теменно-затылочной области, медиобазальных отделов левой височной доли, правой теменно-затылочной области (указаны стрелками)

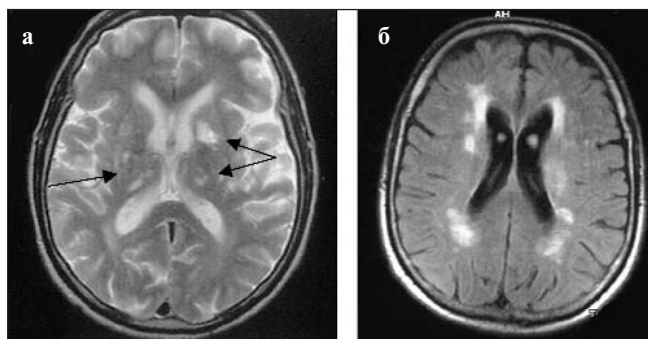


Рис. 7. МРТ головного мозга. а — T2-ВИ. Множественные лакуны в таламусах, базальных ганглиях с обеих сторон (указаны стрелками); б — T1-ВИ. Перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз

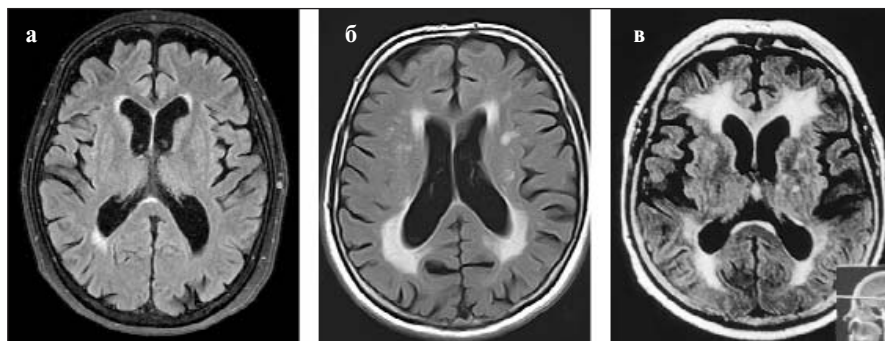


Рис. 8. Оценка повреждения белого вещества головного мозга по шкале Fazekas. а — минимальное повреждение белого вещества — «мягкий» лейкоареоз (Fazekas=1); б — умеренный сливающийся лейкоареоз (Fazekas=2); в — выраженный «сливной» лейкоареоз (Fazekas=3)

ные протоколы исследования (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging — STRIVE) [28]. Предложен термин «недавний малый субкортикальный инфаркт» — инфаркт <20 мм на территории одной перфорирующей артерии с клиническими или нейровизуализационными данными, подтверждающими его развитие в последние несколько недель. Наиболее информативным при этом является режим DWI (см. табл. 2). Остается дискуссионным вопрос: как рассматривать атрофические изменения в контек-

Таблица 2. *Нейровизуализационные маркеры патологии малых сосудов*

	Недавние малые субкортикальные инфаркты	Лакуны	Гиперинтенсивный сигнал от белого вещества	Расширение ПВР	Микро-кровоизлияния
Размер	<20 мм	3–15 мм	Вариабельно	<2 мм	<10 мм
T2	+	+	+	+	~
T1	—	—	~ —	—	~
FLAIR	+	— *	+	—	~
DWI	+	~ —	~	~	~
T2-GRE	~	~**	+	~	~ ~

Примечание. «+» — гиперинтенсивный сигнал; «—» — гипоинтенсивный сигнал; «~» — изоинтенсивный сигнал; * — обычно с гиперинтенсивным сигналом по периметру; ** — сигнал может быть гипоинтенсивным, если лакуна постгеморрагическая.

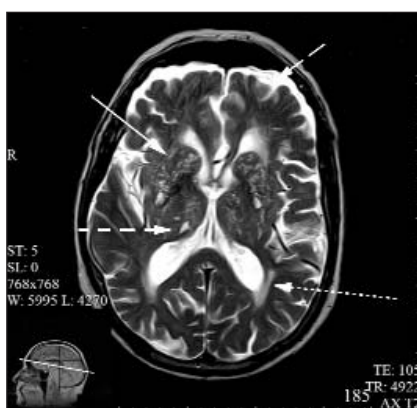


Рис. 9. МРТ головного мозга, T2-ВИ. Болезнь малых сосудов. Сплошная стрелка — расширенные ПВР, круглые точки — перивентрикулярный лейкоареоз, пунктир — лакуны, длинный пунктир — атрофия лобных долей

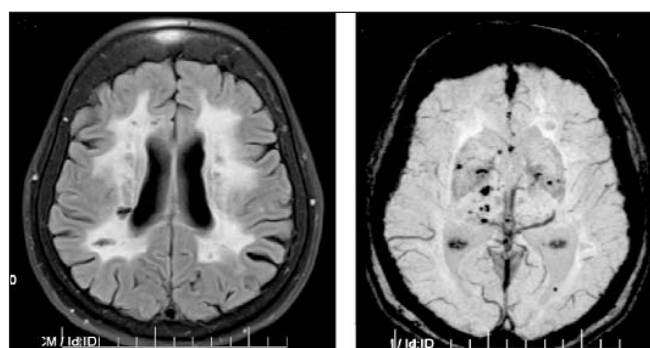


Рис. 10. МРТ головного мозга. а — режим FLAIR. Выраженный лейкоареоз, субкортикальные лакунарные инфаркты; б — режим SWI. Множественные микрокровоизлияния

сте маркеров патологии малых сосудов? Предложено оценивать те атрофические изменения, которые не связаны с перенесенной травмой или инфарктом, однако нет ясности, как мы можем исключить сопутствующий нейродегенеративный процесс (рис. 9).

Наследственные ангиопатии. Наиболее частой и хорошо изученной наследственной ангиопатией является церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (англ. cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy — CADASIL). Нейровизуализационными маркерами заболевания являются грубое повреждение белого вещества, максимально выраженное в передних отделах височных долей, островке, наружной капсуле, субкортикальных отделах лобных долей парамедианно, лакунарные инфаркты и микрогеморрагии в области базальных ганглиев, зрительных бугров, моста, семиовальных центров [31] (рис. 10).

В настоящее время продолжается изучение новых биомаркеров сосудистой патологии, в первую очередь связанных с оценкой функционального состояния белого вещества, гематоэнцефалического барьера, перфузии мозговой ткани. С этой целью применяются методики диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной (трактография) МРТ, МРС, бесконтрастной магнитно-резонансной

перфузии (методика спиновой маркировки артериальной крови, ASL-перфузия) [6].

Диффузионно-тензорные изображения могут выявлять микроструктурные изменения белого вещества, значительно выходящие за границы изменений, обнаруживаемых при использовании T2- и FLAIR-режимов [32]. Кроме того, можно оценивать количественные показатели, такие как коэффициент фракционной анизотропии, коэффициент диффузии и др., создавать карты проводящих путей. Повреждение аксонов также можно выявить с помощью МРС, оценивая уровень N-ацетиласпартата и креатина. Выявляется снижение NAA и соотношения NAA/Cr (креатин), при этом соотношение NAA/Cr у пациентов с СКН существенно снижено в зоне подкоркового белого вещества по сравнению с больными БА [4].

Динамическая контраст-усиленная МРТ головного мозга позволяет выявить повышение проницаемости церебральных малых сосудов и оценить состояние гематоэнцефалического барьера, однако применение данных методик в практической деятельности ограничено в связи с большой трудоемкостью и отсутствием стандартизации [5].

Изменения перфузии и метаболизма при СКН, выявляемые с помощью ОФЭКТ и ПЭТ, носят разнообразный характер, что преимущественно определяется выраженностью и характером цереброваскулярных поврежде-

ний [20]. Функциональные нарушения при цереброваскулярной патологии носят более распространенный характер, чем выявляемые структурные изменения, и редко ограничиваются отдельными зонами. У пациентов с постинсультной деменцией определяется один или несколько обширных участков резкого снижения перфузии или метаболизма, соответствующих зонам структурных изменений. Как правило, по периметру зоны дополнительно определяется область гипометаболизма. У всех пациентов с множественными очагами зоны резкого снижения метаболизма и перфузии сочетаются с диффузным их снижением в коре. У пациентов с болезнью малых сосудов наиболее выраженные нарушения определяются в проекции базальных ганглиев и зрительных бугров и орбитофронтальной коре, что подтверждает феномен разобщения подкорково-корковых образований [20].

Выявление значимых цереброваскулярных изменений может также рассматриваться как важный фактор, способствующий прогрессированию нейродегенеративных изменений. Наряду с биомаркерами амилоидоза, таупатии и нейродегенерации биомаркер цереброваскулярного повреждения (V) может быть включен в систему кодирования, предложенную NIA-AA, и в таком случае профиль «A+T+N+V+» будет соответствовать сочетанию нейродегенеративного и цереброваскулярного процессов, что сегодня отражено в концепции «смешанной» деменции [19].

«Смешанная» деменция — это когнитивное снижение, достаточное для ухудшения независимого функционирования в повседневной жизни вследствие сосуществования и взаимного влияния БА (или другого нейродегенеративного заболевания с деменцией) и цереброваскулярной патологии, подтвержденных клиническими и/или нейровизуализационными критериями. Критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN не включают в себя категорию «смешанной» деменции; вместо этого рекомендуется термин «болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием».

Роль сосудистых изменений при нейродегенеративной патологии неоднозначна. Так, например, большие постинсультные очаги не всегда приводят к прогрессированию КН, но в то же время лакуны, корковые микроинфаркты и лейкоареоз могут потенцировать тяжесть нарушений интеллектуально-мнестических функций. Особое внимание уделяется анализу состояния ПВР в связи с установлением их роли в элиминации β -амилоида из головного мозга в свете современных представлений о функционировании глимфатической системы. Таким образом, хроническая

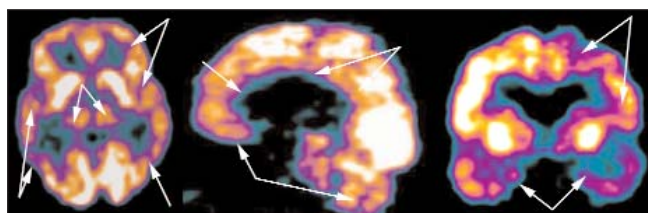


Рис. 11. ПЭТ с 18F-ФДГ. «Смешанная» деменция (БА+ЦВЗ). Гипометаболизм в проекции лобных, теменных, височных долей, гиппокампов, базальных ядер, поясной извилины и мозжечка (указан стрелками)

медленно прогрессирующая цереброваскулярная недостаточность способна инициировать и поддерживать каскад патологических процессов, приводящих к БА. А «чистые» случаи сосудистой деменции без изменений, характерных для нейродегенеративной патологии, практически не встречаются, что подтверждается результатами патоморфологических исследований.

Логично, что при применении методов структурной нейровизуализации при «смешанных» вариантах будут определяться как атрофические, так и значимые сосудистые изменения, при этом определяющим фактором значимости выявленных изменений в генезе когнитивной дисфункции может служить анализ соответствия тяжести и паттерна КН выраженности и локализации повреждений мозговой ткани, а также их оценка в динамике. Наиболее важными изменениями, подтверждающими вклад сосудистой патологии в прогрессирование БА, являются нарушения перфузии по данным ОФЭКТ и церебрального метаболизма по данным ПЭТ. Наряду с выраженными нарушениями перфузии и метаболизма в височно-теменных отделах коры головного мозга выявляются очагово-диффузные зоны в проекции базальных ганглиев, зрительных бугров и всех отделах поясной извилины (рис. 11).

Таким образом, сегодняшние возможности различных методов структурной и функциональной нейровизуализации, дополняющих друг друга, позволяют не только успешно решать задачи максимально ранней и точной нозологической диагностики КН, но и значительно уточнить и расширить наши представления о патофизиологических процессах, лежащих в основе формирования различных вариантов расстройств когнитивной деятельности. Все это, безусловно, в перспективе может быть направлено на патогенетическое обоснование применения различных новых терапевтических методов воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization (WHO). First WHO Ministerial Conference on Global Action against Dementia: Meeting Report. Geneva: World Health Organization; 2015. 78 p.
2. Grinberg L, Nitrini R, Suemoto CK, et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: A clinicopathological study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(8):1140-5. doi: 10.6061/clinics/2013(08)13
3. Zaccai J, Ince P, Brayne C. Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation — a systematic review. *BMC Neurol*. 2006;6(2):1-16. doi: 10.1186/1471-2377-6-2
4. Одинак ММ, Емелин АЮ, Лобзин ВЮ и др. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):51-5 [Odinak MM, Emelin AYU, Lobzin VYu, et al. Current capacities for neuroimaging in the differential diagnosis of cognitive impairments. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):51-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2509
5. Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med*. 2016;14(1):174. doi: 10.1186/s12916-016-0725-0
6. Staffaroni AM, Fanny MF, McDermott D. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol*. 2017; 37(5):510-37. doi: 10.1055/s-0037-1608808
7. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
8. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Железняк ИС, Бойков ИВ. Болезнь Альцгеймера: Учебное

- пособие. Санкт-Петербург; 2016. 76 с. [Emelin AYü, Lobzin VYu, Zheleznyak IS, Boikov IV. *Bolezn' Al'tsgeimera: Uchebnoe posobie* [Alzheimer's Disease: Study Guide]. St. Petersburg; 2016. 76 p. (In Russ.)].
9. Harper L, Barkhof F, Fox NC, et al. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2015;86(11):1225-33. doi: 10.1136/jnnp-2014-310090
 10. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1997;36(5):268-72. doi: 10.1159/000117270
 11. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(10):967-72. doi: 10.1136/jnnp.55.10.967
 12. Koedam E, Lehmann M, van der Flier W, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2618-25. doi: 10.1007/s00330-011-2205-4
 13. Лобзин ВЮ, Киселев ВН, Фокин ВА и др. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2013;3(43):48-54 [Lobzin VYu, Kiselev VN, Fokin VA, et al. The use of magnetic resonance morphometry in the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii.* 2013;3(43):48-54 (In Russ.)].
 14. Schmitter D, Roche A, Marechal B, et al. An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical.* 2015;7:7-17. doi: 10.1016/j.nicl.2014.11.001
 15. Kantarci K. Magnetic Resonance Spectroscopy in Common Dementias. *Neuroimag Clin N Am.* 2013;23:393-406. doi: 10.1016/j.nic.2012.10.004
 16. Park M, Moon W. Structural MR Imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. *Korean J Radiol.* 2016;17(6):827-45. doi: 10.3348/kjr.2016.17.6.827
 17. Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol.* 2016;31(4):205-15. doi: 10.11138/FNeur/2016.31.4.205
 18. Herholz K. Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Nucl Med.* 2011;52(8):1218-26. doi: 10.2967/jnumed.111.090902
 19. Jack CR, Bennett DA, Blennow K. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* 2018;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
 20. Емелин АЮ, Одинак ММ, Труфанов ГЕ и др. Возможности позитронной эмиссионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике деменций. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2010;4(32):46-51 [Emelin AYü, Odinak MM, Trufanov GE, et al. Possibilities of positron emission computed tomography in the differential diagnosis of dementia. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii.* 2010;4(32):46-51 (In Russ.)].
 21. Лобзин ВЮ. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(11):72-9 [Lobzin VYu. Comprehensive early diagnosis of cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(11):72-9 (In Russ.)].
 22. Емелин АЮ. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;3(4):5-8 [Emelin AYü. New criteria for diagnosing Alzheimer's disease. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(4):5-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-337
 23. Gietl AF, Warnock G, Riese F. Regional cerebral blood flow estimated by early PiB uptake is reduced in mild cognitive impairment and associated with age in an amyloid-dependent manner. *Neurobiol Aging.* 2015;36(4):1619-28. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.036
 24. Pontecorvo MJ, Devous MD, Navitsky M. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain.* 2017;140(3):748-63. doi: 10.1093/brain/aww334
 25. Prvulovic D, Hampel H. Amyloid β (A β) and phosphor-tau (p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):367-74. doi: 10.1515/CCLM.2011.087
 26. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):6-25. doi: 10.1038/jcbfm.2015.172
 27. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6. doi: 10.2214/ajr.149.2.351
 28. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GE. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
 29. Ramirez J, Berezuk C, McNeely AA. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):415-24. doi: 10.3233/JAD-132528
 30. Adams HH, Hilal S, Schwingschuh P, et al. A priori collaboration in population imaging: The Uniform Neuro-Imaging of Virchow-Robin Spaces Enlargement consortium. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015;1(4):513-20. doi: 10.1016/j.dadm.2015.10.004
 31. Kalimo H, Ruchoux M-M, Viitanen M, Kalaria RN. CADASIL: a common form of hereditary arteriopathy causing brain infarcts and dementia. *Brain Pathol.* 2002;12(3):371-84. doi: 10.1111/j.1750-3639.2002.tb00451.x
 32. Lee DY, Fletcher E, Martinez O, et al. Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging, MCI, and AD. *Neurology.* 2009;73(21):1722-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c33afb

Поступила 10.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Боголепова А.Н.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава
России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция

Сосудистая депрессия является весьма частым и серьезным осложнением цереброваскулярных заболеваний. Сосудистые факторы играют важную роль в формировании аффективных нарушений. Депрессия, в свою очередь, также оказывает негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, способствуя ее прогрессированию, ухудшает качество жизни пациентов, снижает функциональную активность, увеличивает смертность, повышает риск развития инсульта. Диагноз сосудистой депрессии подтверждается обнаружением на МРТ лейкоареоза, при этом имеет значение гиперинтенсивность глубоких отделов белого вещества. Очень важными особенностями сосудистой депрессии являются наличие когнитивных нарушений и повышение риска развития деменции.

Ключевые слова: цереброваскулярное заболевание; сосудистая депрессия; лейкоареоз, когнитивные нарушения; деменция.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для ссылки: Боголепова АН. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):26–31.

Vascular depression and cognitive dysfunction

Bogolepova A.N.

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

Vascular depression is a very frequent and serious complication of cerebrovascular diseases. Vascular factors play an important role in the development of affective disorders. Depression, in turn, also has a negative impact on the course of cardiovascular disease, contributing to its progression, worsens quality of life in patients, reduces functional activity, increases mortality, and increases the risk of stroke. The diagnosis of vascular depression is confirmed by MRI detection of leukoaraiosis; in this case, deep white matter hyperintensities are of importance. The very important features of vascular depression are the presence of CI and an increased risk of dementia.

Keywords: cerebrovascular disease; vascular depression; leukoaraiosis; cognitive impairment; dementia.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova AN. Vascular depression and cognitive dysfunction. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):26–31.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-26-31

По данным Минздрава России, в нашей стране на 2017 г. зарегистрировано 6035,4 больного цереброваскулярными заболеваниями на 100 тыс. взрослого населения [1]. Одной из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии является хроническая ишемия головного мозга.

Под хронической ишемией головного мозга понимают многоочаговое нарушение функций головного мозга, имеющее прогрессирующее течение и формирующееся на фоне сосудистых факторов риска (ФР), которые изменяют мозговое кровообращение и приводят к биохимическим, нейромедиаторным нарушениям [2].

Один из часто встречающихся в клинической картине заболевания симптомов — эмоциональные нарушения, которые отмечаются у 40–60% больных. По нашим данным, частота развития депрессии при хронической ишемии мозга может превышать 70% [3]. Депрессивные расстройства у больных с хронической ишемией головного мозга получили название «сосудистая депрессия».

Первоначально сосудистая депрессия определялась как депрессия с поздним началом у больных с клинически-

ми и/или нейрорадиологическими доказательствами диффузного билатерального поражения белого вещества при болезнях мелких сосудов, которые характеризуются сосудистыми ФР, такими как гипертензия, сахарный диабет, каротидный стеноз, фибрилляция предсердий и гиперлипидемия [4].

Взаимосвязь цереброваскулярной и аффективной патологии представляется чрезвычайно сложной и неоднозначной. С одной стороны, депрессивное расстройство может возникнуть на фоне сосудистого заболевания головного мозга, с другой — цереброваскулярное поражение может быть дополнительно спровоцировано эмоциональными нарушениями. Такая взаимосвязь обусловлена тем, что оба этих процесса имеют в своей основе некоторые общие патогенетические и генетические детерминанты [5].

Сосудистые факторы играют важную роль в формировании аффективных нарушений. В 2011 г. в Польше была исследована репрезентативная для страны случайная выборка из 2413 субъектов в возрасте от 18 до 79 лет. Депрессивные симптомы были обнаружены у 23,4% мужчин и 33,4% женщин ($p < 0,0001$). Распространенность депрессии

увеличивалась с возрастом — от 16,5% в самой молодой группе мужчин до 48,3% в самой пожилой группе женщин. Депрессивные расстройства были значительно более распространены у субъектов, страдающих артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультом, фибрилляцией предсердий и диабетом, а также у женщин после инфаркта миокарда [6]. Тесная связь депрессии позднего возраста с сердечно-сосудистым поражением была продемонстрирована в исследовании R. Paranthaman и соавт. [7].

Депрессия, в свою очередь, также оказывает негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, способствуя ее прогрессированию, ухудшает качество жизни пациентов, способствует снижению функциональной активности, увеличению смертности. В исследование «Три города» были включены взрослые в возрасте 65 лет и старше, которые были обследованы на начальном этапе в период с 1999 по 2001 г. и через 2, 4, 7 и 10 лет наблюдения. Всего было обследовано 7377 участников (63,7% — женщины) в возрасте $73,8 \pm 5,4$ года, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний при базовом обследовании. Депрессивные расстройства присутствовали на разных этапах у 19–22% обследуемых. После корректировки на исходные социально-демографические факторы, сосудистые ФР депрессия была связана с повышением риска смертности на 28% [отношение рисков (HR) 1,28; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,55] [8]. В другой работе была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем депрессии и показателем самооценки приверженности лечению [9].

Длительно существующая нелеченая депрессия является независимым ФР развития инсульта после контроля других факторов (артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, заболеваний сердца, курения), а также опосредованным ФР инсульта — через увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [10, 11]. Было показано повышение риска развития инсульта у больных с депрессивным расстройством, причем это было продемонстрировано как у женщин среднего возраста [12], так и у пожилых пациентов [13]. Проведенный A. Pan и соавт. [14] ме-

таанализ исследований влияния депрессии на заболеваемость и смертность от инсульта (28 проспективных когортных исследований, включавших более 317 тыс. участников, более 8 тыс. случаев инсульта) показал, что депрессия статистически достоверно увеличивает не только риск развития инсульта, но и смертность после него [14].

Отличительными особенностями клинической картины депрессии у пожилых людей являются превалирование апатии, заторможенности, потеря интереса к привычным занятиям, снижение мотивации и инициативы, снижение аппетита, безразличие. Характерны погруженность в печальные, часто навязчивые переживания, сильная тревога за себя и близких. У пожилых при депрессии сильнее, чем в других возрастных группах, выражены двигательные нарушения и астенические проявления [15].

Среди наиболее характерных симптомов можно выделить ангедонию — отсутствие чувства удовлетворения и ощущение снижения энергии (анергия), а также высокую представленность соматических симптомов. В то же время для этих пациентов не характерны подавленность и тоска. Они редко жалуются на снижение настроения и отрицают наличие этого симптома. Сосудистая депрессия редко бывает тяжелой и, как правило, не сопровождается суицидальными мыслями или действиями [16].

Существуют значительные доказательства того, что по клиническим проявлениям сосудистая депрессия отличается от несосудистой депрессии у пожилых (см. таблицу) [17].

Диагноз сосудистой депрессии подтверждается обнаружением при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменений, соответствующих клинически «немому» инфаркту или лейкоареозу [18]. В проспективном продольном когортном исследовании репрезентативной выборки населения из Дижона (Франция) было изучено 1440 участников в возрасте 65–80 лет (средний возраст 72 года; 59,5% женщин) без депрессии, деменции или инсульта в начале исследования [19]. Наблюдения, проводившиеся на протяжении 10-летнего периода, показали, что объем лейкоареоза и специфические депрессивные симпто-

Клинические признаки сосудистой и несосудистой депрессии

Сосудистая депрессия	Несосудистая депрессия
Начало депрессии в возрасте 65 лет и старше	Возможно начало депрессии в возрасте 50–60 лет
Отсутствие семейного анамнеза	Указание на депрессию в семейном анамнезе
Исполнительная дисфункция, потеря энергии, субъективное чувство грусти, ангедония, психомоторное замедление, мотивационные проблемы, снижение скорости обработки информации и зрительно-пространственные нарушения; депрессивная симптоматика может не соответствовать критериям какого-либо расстройства настроения по DSM-V	Депрессия в соответствии с диагностическими критериями DSM-V, повышенная суицидальность, сниженная беглость речи
Повышенное бремя кардиальных заболеваний, повышенные показатели сосудистого риска (артериальная гипертензия и др.)	Более низкая или такая же кардиальная заболеваемость
Более высокий риск снижения когнитивных функций и прогрессирования деменции	Более низкий или аналогичный риск когнитивного снижения и прогрессирования деменции
Большая устойчивость к лечению и худший результат	Более низкая или такая же устойчивость к лечению
Коллеблющееся течение КН из-за прогрессирования поражения белого вещества	
Связано с повышенной смертностью	

Примечание. КН — когнитивные нарушения.

мы имеют клиническое и прогностическое значение и позволяют выделять группы риска пациентов, подверженных депрессии и деменции.

Кросс-секционный анализ показал, что гиперинтенсивность глубинных отделов белого вещества достоверно ассоциирована с депрессией [$n=2261$; отношение шансов (ОШ) 1,02; 95% ДИ 1,00–1,04; $p=0,02$], в то время как перивентрикулярный лейкоареоз ($n=3813$; ОШ 1,08; 95% ДИ 0,99–1,17; $p=0,07$) и в целом поражение белого вещества — нет ($n=5876$; ОШ 1,12; 95% ДИ 0,96–1,30; $p=0,14$) [20].

В рамках многоцентрового проспективного исследования, проведенного в Центре клинических исследований деменции в Южной Корее (CREDOS), было выполнено наблюдение за 590 пациентами с диагнозом умеренного когнитивного нарушения (УКН) и без предшествующей истории депрессии. Базовая распространенность клинически значимых симптомов депрессии составила 51,4%. Депрессия была ассоциирована с глубинным подкорковым, но не перивентрикулярным лейкоареозом [21]. У пожилых больных с депрессией показано наличие более выраженных и распространенных зон гиперинтенсивности белого вещества, определенные микроструктурные изменения в глубинных отделах белого вещества [22, 23]. Схожие результаты, касающиеся взаимосвязи микроструктурного поражения белого вещества и депрессии, были получены в работе M. Pasi и соавт. [24].

Несмотря на то что связь сосудистой депрессии с гиперинтенсивностью белого вещества на МРТ установлена, остается нерешенным вопрос о выявлении причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и депрессией [25].

Лейкоареоз приводит к структурному повреждению лобно-подкорковых кругов с нарушением кортико-стриато-паллидо-таламо-кортикальных путей [5]. Повреждения белого вещества чаще затрагивают отделы, связанные с эмоциональной и когнитивной сферами, т. е. верхний и нижний продольные пучки, поясной пучок и фронтальные проекции мозолистого тела, вызывая дисфункцию фронтального и фронтолимбического трактов [26].

Многоцентровое продольное исследование показало, что лейкоареоз предшествует развитию депрессивного эпизода. Большая выраженность поражения белого вещества может рассматриваться как ФР, позволяющий предсказать будущую депрессию [27]. Было показано, что лица с тяжелым поражением глубинных отделов белого вещества имели в 8 раз более высокий риск развития депрессивных расстройств в последующие 3 года [27]. Таким образом, лейкоареоз может служить биомаркером сосудистой депрессии [28], что подтверждается результатами европейского многоцентрового исследования LADIS, которые показали, что исходная тяжесть лейкоареоза является предиктором развития или тяжести депрессии на протяжении последующих 3 лет [29].

Депрессия вызывает множественные функциональные нарушения церебральной микроциркуляции, которые играют важную роль в патогенезе КН и цереброваскулярных событий [30].

Недавно был выполнен метаанализ 48 исследований, включавших данные о 43 600 участниках со средним периодом наблюдения 3,7 года, который позволил выявить признаки, характерные для больных с депрессией позднего возраста [31]. С депрессией были связаны более высокие уров-

ни эндотелиальных биомаркеров в плазме (растворимая молекула межклеточной адгезии 1: ОШ 1,58; 95% ДИ 1,28–1,96), гиперинтенсивность белого вещества (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,19–1,39), церебральные микрокровоизлияния (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,03–1,34) и церебральные (микро) инфаркты (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,21–1,39). Продольные исследования показали значительную связь гиперинтенсивности белого вещества с депрессией (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,09–1,30). Был сделан вывод, что как периферическая, так и церебральная форма микрососудистой дисфункции связаны с более высокой вероятностью поздней депрессии, т. е. микрососудистая дисфункция может стать потенциальной мишенью для профилактики и лечения депрессии.

Депрессия позднего возраста связана с изменениями головного мозга, включая атрофию гиппокампа, а не только поражение белого вещества [32]. Структурные изменения также вовлекают серое вещество, приводя к снижению объема орбитофронтальной и медиальной фронтальной коры, гиппокампа, парагиппокампа, миндалин, островка и поясной извилины [33–35], что приводит к дисфункции фронто-стриато-лимбической и орбитомедиальной префронтальной лимбической сети, которые играют важную роль в патофизиологии сосудистой депрессии [36]. Особое внимание уделяется атрофии медиальных отделов височной доли и гиппокампа [37], с которыми во многом связывают возникающую когнитивную дисфункцию.

При посмертных исследованиях пациентов с депрессией выявлены изменения морфологии нейронов, снижение их числа и уменьшение синаптических связей [38].

Хотя депрессия обычно объясняется теорией моноаминов, она гораздо более многофакторна. В последнее время все большее внимание привлекает проблема нейровоспаления и нервно-сосудистой дисфункции, что, возможно, позволит найти более комплексный подход к лечению депрессии. Роль нейровоспаления в патофизиологии депрессии подтверждается увеличением провоспалительных цитокинов за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышением резистентности к глюкокортикоидам и влиянием на синтез и метаболизм серотонина, нейрональный апоптоз и нейрогенез, а также нейропластичность. Гипотеза сосудистой депрессии основывается на данных о связи между сосудистыми заболеваниями и поздней депрессией и между ишемическими поражениями головного мозга и характерными депрессивными симптомами [39].

Были получены данные о повышении уровня С-реактивного белка у больных с депрессией позднего возраста [40].

Очень важной особенностью сосудистой депрессии является наличие КН. Оценка взаимосвязи депрессии и когнитивного снижения была проведена в исследовании «Хрусталь» — первом в России проспективном когортном исследовании. Выявленные КН были тесно связаны с наличием депрессии; при этом улучшение эмоционального фона сопровождалось улучшением когнитивного статуса, в то время как его ухудшение сопровождалось прогрессированием КН [41].

Клиническая картина сосудистой депрессии характеризуется психомоторным замедлением, отсутствием инициативы и апатией, развивается когнитивная дисфункция, в первую очередь исполнительная дисфункция и нарушение скорости обработки информации.

У пожилых пациентов с депрессией цереброваскулярное поражение связано с психомоторным замедлением даже в отсутствие манифестной генерализованной сосудистой патологии. Пожилые люди с депрессией и лакунарными инфарктами в глубинных отделах белого вещества характеризуются большими «мотивационными» проблемами, чем те, у кого нет сосудистых заболеваний.

Проведенное сравнение состояния когнитивных функций у больных с поздним (>60 лет) и ранним (<60 лет) дебютом депрессии показало более значимые нарушения памяти, беглости речи, зрительно-пространственных способностей при депрессии позднего возраста [42]. Сосудистые ФР, особенно гипертензия и сахарный диабет, были более выражены у пожилых пациентов с поздним началом депрессии, и, возможно, они оказывали влияние на тяжесть депрессии и степень КН. Исполнительная дисфункция и нарушение скорости обработки информации лежат в основе когнитивного дефицита при депрессии позднего возраста [32].

Тесная взаимосвязь КН и депрессивного расстройства была продемонстрирована во многих исследованиях. В частности, было показано, что дисрегуляторно-депрессивный синдром может быть основным фенотипом при субкортикальном сосудистом нейрокогнитивном расстройстве [43]. Выраженность КН зависит от тяжести депрессивного расстройства. Присутствие значимого тревожного компонента в структуре депрессивного синдрома может приводить к дополнительным нарушениям концентрации внимания, страху не справиться с заданием и т. д. Когнитивный дефицит, возникающий вследствие депрессии, может кумулироваться с возникшими нарушениями в связи с цереброваскулярной патологией.

Лица с сосудистой депрессией подвержены большему риску развития КН, скорее связанных с сосудистой деменцией, чем с болезнью Альцгеймера [44]. Недавние метаанализы показали, что депрессия позднего возраста увеличивает риск развития болезни Альцгеймера на 65% и сосудистой деменции на 150% по сравнению с пожилыми людьми без депрессии [44]. Взаимосвязь между депрессией позднего возраста и риском деменции особенно актуальна среди пожилых людей с УКН, поскольку сочетание у больного этих состояний приводит к повышению риска деменции примерно на 30% по сравнению с больными с УКН без депрессии [45]. Другие исследования также показали, что депрессия является независимым ФР для последующего развития сосудистой деменции [46]. В исследовании Н. Lenoir и соавт. [47], включавшем около 8 тыс. лиц старше 65 лет, наличие высокого уровня депрессивных симптомов увеличивало риск развития деменции на 50%, причем риск развития сосудистой деменции возрастал в 4,8 раза, в то время как вероятность развития болезни Альцгеймера практически не изменялась. Одним из возможных морфологических субстратов подобного взаимодействия является наличие у больных депрессией поражения белого вещества.

Представляют интерес данные наблюдения из Национального координационного центра по борьбе с болезнью Альцгеймера (в среднем 41,8 мес) за 2655 участниками, изначально не имевшими когнитивного снижения. За период наблюдения у 22,1% развились УКН или деменция. Снижение когнитивных функций было связано с возрастом, полом, образованием, исходным уровнем познавательных

способностей и несколькими потенциально модифицируемыми ФР, включая сосудистые ФР, ухудшение слуха, дефицит витамина В₁₂, депрессию в течение последних 2 лет. Депрессия увеличивала риск КН в 1,5 раза (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,15–1,74) [48].

Анализ данных 462 участников Сиднейского исследования памяти и старения (the Sydney Memory and Ageing Study; средний возраст – 78,3 года) показал следующее [49]. Наблюдалась связь между симптомами депрессии и объемом гиперинтенсивности белого вещества [$b=0,016$; $t(414)=2,34$; $p=0,020$]. И депрессия [$b=-0,058$; $t(413)=-2,64$; $p=0,009$], и объем пораженного белого вещества [$b=-0,011$; $t(413)=-3,77$; $p<0,001$], но не инсульт / транзиторная ишемическая атака [$b=-0,328$, $t(413)=-1,90$; $p=0,058$] независимо были связаны с более низким уровнем когнитивных функций. Проспективное наблюдение показало, что цереброваскулярное заболевание не может быть предиктором усиления депрессивных симптомов, в то время как депрессивные симптомы являются предикторами увеличения тяжести поражения белого вещества [$b=0,012$; $t(265,9)=-3,291$; $p=0,001$].

Исследование роли церебрального поражения мелких сосудов и отложений амилоида при депрессии показало, что депрессивное расстройство было связано с гиперинтенсивностью белого вещества и лакунами, но не с отложениями амилоида и атрофией коры больших полушарий [50]. Несмотря на это, в другом метаанализе было показано, что депрессия положительно ассоциирована с деменцией [ОР 1,64; 95% ДИ 1,49–1,81], причем это в равной степени относится и к сосудистой деменции, и к болезни Альцгеймера [51].

Депрессия в значительной мере повышает риск развития деменции, особенно у пожилых больных [52]. Повышенный риск развития деменции связан с тяжестью депрессивных симптомов, наличием множества сосудистых заболеваний и структурными изменениями мозга (а именно – ишемическим поражением белого вещества) [52, 53].

Одним из важнейших факторов является снижение церебральной перфузии и мозгового кровотока, которые могут предшествовать клиническому началу деменции [54]. Развивающаяся гипоперфузия головного мозга является одним из механизмов, с помощью которого сосудистые заболевания могут способствовать нейродегенерации [55]. Как известно, подкорковое белое вещество особенно уязвимо для гипоперфузии и ишемии по сравнению с корой головного мозга. Гипоперфузия вызывает хроническое повреждение белого вещества, что, в свою очередь, приводит к прерыванию лобно-подкорковых связей и вторичной исполнительной дисфункции [56].

На фоне терапии антидепрессантами при регрессе депрессивных симптомов происходит увеличение регионарного мозгового кровотока [57].

При наличии значительных эмоциональных нарушений рекомендуется рациональная психотерапия [58]. Что касается медикаментозной терапии, развитие депрессивного расстройства требует назначения антидепрессантов. Однако при этом следует учитывать относительно нетяжелое течение депрессии, наличие сопутствующей соматической патологии, риск лекарственных взаимодействий, режим терапии, переносимость, наличие КН. Более того, использование препаратов с холинергическим действием может при-

вести к ухудшению состояния больного за счет нарастания КН. В связи с этим назначение трициклических антидепрессантов не рекомендуется.

В качестве препаратов первой линии используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако применение флуоксетина нежелательно, так как резко снижает аппетит, что ведет к потере мышечной массы, развитию или прогрессированию старческой астении и нарушению физического функционирования. Препаратами выбора являются антидепрессанты группы СИОЗС: сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам [15].

В то же время необходимо проводить терапию сосудистых ФР и коррекцию терапии, получаемой пациентом. Важно отметить, что, по некоторым данным, гипотензивные препараты, такие как бета-блокаторы, которые широко используются пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут вызвать или усугубить депрессию [59].

Стоит отметить, что прогноз депрессии для больных пожилого возраста хуже, отмечаются более высокая частота рецидивов, худший ответ на лечение и неполное восстановление функций [60].

Таким образом, сосудистая депрессия является весьма частым и серьезным осложнением хронической ишемии головного мозга. Сосудистые факторы играют важную роль в формировании аффективных нарушений. Депрессия, в свою очередь, также оказывает негативное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, способствуя ее прогрессированию, ухудшает качество жизни пациентов, способствует снижению функциональной активности, увеличению смертности, повышает риск развития инсульта. Диагноз сосудистой депрессии подтверждается обнаружением при МРТ лейкоареоза, при этом имеет значение гиперинтенсивность глубинных отделов белого вещества. Очень важной особенностью сосудистой депрессии является наличие КН и повышение риска развития деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV. Москва; 2018. Доступно по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> [Obshchaya zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 godu. Statisticheskie materialy. Chast' IV]. Moscow; 2018. Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (In Russ.).
2. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001. 326 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001. 326 p. (In Russ.).]
3. Смирнова МЮ, Боголепова АН. Депрессивные расстройства у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(8):108-9 [Smirnova MYu, Bogolepova AN. Depressive disorders in patients with circulatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8):108-9 (In Russ.).]
4. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RS, et al. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-22. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830220033006
5. Thuile J, Even C, Guelfi JD. Validity of vascular depression as a specific diagnostic: a review. *Encephale*. 2007;33(1):39-48. doi: 10.1016/S0013-7006(07)91557-2
6. Piwonski J, Piwonska A, Jedrusik P, et al. Depressive symptoms and cardiovascular diseases in the adult Polish population. Results of the NATPOL2011 study. *Kardiologia Polska*. 2019;77(1):18-23. doi: 10.5603/KPa.2018.0213
7. Paranthaman R, Burns AS, Cruickshank JK, et al. Age at onset and vascular pathology in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jun;20(6):524-32. doi: 10.1097/JGP.0b013e318227f85c
8. Pequignot R, Dufouil C, Peres K, et al. Depression Increases the Risk of Death Independently From Vascular Events in Elderly Individuals: The Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Jan 17. doi: 10.1111/jgs.15731 [Epub ahead of print].
9. Demirtürk E, Hacıhasanoğlu Asilar R. The effect of depression on adherence to anti-hypertensive medications in elderly individuals with hypertension. *J Vasc Nurs*. 2018 Sep;36(3):129-39. doi: 10.1016/j.jvn.2018.06.001
10. May M, McCarron P, Stansfeld S, et al. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke. The Caerphilly Study. *Stroke*. 2002;33:7-12. doi: 10.1161/hs0102.100529
11. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder dysthymia and risk of stroke. Thirteen year follow-up from the BECAS. *Stroke*. 2001;32:1979-83. doi: 10.1161/hs0901.094623
12. Jackson CA, Mishra GD. Depression and risk of stroke in mid-aged women: a prospective longitudinal study. *Stroke*. 2013 Jun;44(6):1555-60. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001147
13. Pequignot R, Dufouil C, Prugger C, et al. High level of depressive symptoms at repeated study visits and risk of coronary heart disease and stroke over 10 years in older adults: The Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Jan;64(1):118-25. doi: 10.1111/jgs.13872
14. Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality. A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011 Sep 21;306(11):1241-9. doi: 10.1001/jama.2011.1282
15. Аргунова И, Голованова Е. Депрессивная псевдодеменция в гериатрической практике. Врач. 2018;29(6):34-8 [Argunova I, Golovanova E. Depressive pseudodementia in geriatric practice. *Vrach*. 2018;29(6):34-8 (In Russ.).] doi: 10.29296/25877305-2018-06-07
16. Захаров ВВ. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2014; 3(31):4-11. Доступно по ссылке: http://umedp.ru/articles/depressiya_pri_sosudistykh_zabolevaniyakh_golovnogo_mozga.html [Zakharov VV. Depression in vascular diseases of the brain. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;3(31):4-11. Available from: http://umedp.ru/articles/depressiya_pri_sosudistykh_zabolevaniyakh_golovnogo_mozga.html (In Russ.).]
17. Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, et al. Vascular depression consensus report – a critical update. *BMC Med*. 2016 Nov 3;14(1):161. doi: 10.1186/s12916-016-0720-5
18. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013 Sep;18(9):963-74. doi: 10.1038/mp.2013.20
19. Tully PJ, DeBette S, Mazoyer B, Tzourio C. White Matter Lesions are Associated with Specific Depressive Symptom Trajectories among Incident Depression and Dementia Populations: Three-City Dijon MRI Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017 Dec;25(12):1311-21. doi: 10.1016/j.jagp.2017.06.003
20. Wang L, Leonards CO, Sterzer P, Ebinger M. White matter lesions and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2014 Sep;56:56-64. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.05.005
21. Kim S, Woo SY, Kang HS, et al. Factors related to prevalence, persistence, and incidence of depressive symptoms in mild cognitive impairment: vascular depression construct. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Jul;31(7):818-26. doi: 10.1002/gps.4400
22. Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, MacFall JR. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety*. 2002;15:23-8. doi: 10.1002/da.1081
23. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, et al. Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects. *Psychiatry Res*. 2005;139:1-7. doi: 10.1016/j.psychres.2004.08.004
24. Pasi M, Poggesi A, Salvadori E, et al. White matter microstructural damage and depressive symptoms in patients with mild cognitive impairment and cerebral small vessel disease: the VMCI-Tuscany Study. *Int J Geriatr Psychiatry*.

- 2016 Jun;31(6):611-8. doi: 10.1002/gps.4368
25. Culang-Reinlieb ME, Johnert LC, Brickman AM, et al. MRI-defined vascular depression: a review of the construct. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Nov;26(11):1101-8. doi: 10.1002/gps.2668
26. Wen MC, Steffens DC, Chen MK, Zainal NH. Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Dec;29(12):1173-84. doi: 10.1002/gps.4129
27. Park JH, Lee SB, Lee JJ, et al. Epidemiology of MRI-defined vascular depression: a longitudinal, community-based study in Korean elders. *J Affect Disord*. 2015 Jul 15;180:200-6. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.008
28. Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ, et al; LADIS Group. White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2007;191:212-7. doi: 10.1192/bjp.bp.107.036756
29. Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L, et al; LADIS Group. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med*. 2010 Apr;40(4):603-10. doi: 10.1017/S0033291709990857
30. Burrage E, Marshall KL, Santanam N, Chantler PD. Cerebrovascular dysfunction with stress and depression. *Brain Circ*. 2018;4:43-53. doi: 10.4103/bc.bc_6_18
31. Van Agtmaal MJM, Houben AJHM, Pouwer F, et al. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):729-39. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0984
32. Vu NQ, Aizenstein HJ. Depression in the elderly: brain correlates, neuropsychological findings, and role of vascular lesion load. *Curr Opin Neurol*. 2013 Dec;26(6):656-61. doi: 10.1097/WCO.0000000000000028
33. Jellinger KA. Organic bases of late-life depression: a critical update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Jul;120(7):1109-25. doi: 10.1007/s00702-012-0945-1
34. Canu E, Kostic M, Agosta F, et al. Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *J Neurol*. 2015 May;262(5):1255-65. doi: 10.1007/s00415-015-7701-z
35. Gudayol-Ferre E, Pero-Cebollero M, Gonzalez-Garrido AA, Guardia-Olmos J. Changes in brain connectivity related to the treatment of depression measured through fMRI: a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2015 Nov 3;9:582. doi: 10.3389/fnhum.2015.00582. eCollection 2015.
36. Harada K, Matsuo K, Nakashima M, et al. Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression. *J Affect Disord*. 2016 Nov 1;204:112-9. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.031
37. Taylor WD, Deng Y, Boyd BD, et al. Medial temporal lobe volumes in late-life depression: effects of age and vascular risk factors. *Brain Imaging Behav*. 2018 Sep 24. doi: 10.1007/s11682-018-9969-y [Epub ahead of print].
38. Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, et al. Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry*. 2004 Nov 1;56(9):640-50. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.08.022
39. Jeon SW, Kim YK. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *J Inflamm Res*. 2018 May 8;11:179-92. doi: 10.2147/JIR.S141033. eCollection 2018.
40. Mishra D, Sardesai U, Razdan R. C-reactive protein level in late-onset depression: A case-control study. *Indian J Psychiatry*. 2018 Oct-Dec;60(4):467-71. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_127_17
41. Турушева А, Фролова Е. Взаимосвязь депрессии и когнитивных нарушений в российской популяции лиц старше 65 лет: результаты исследования «Хрусталь». *Врач*. 2018;29(9):26-30 [Turusheva A, Frolova E. The relationship of depression and cognitive impairment in the Russian population of people over 65 years: the results of the study «Crystal». *Vrach*. 2018;29(9):26-30 (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2018-09-06
42. Hashem AH, Gomaa MA, Khalaf OO. Late versus Early Onset Depression in Elderly Patients: Vascular Risk and Cognitive Impairment. *Curr Aging Sci*. 2017;10(3):211-6. doi: 10.2174/1874609810666170404105634
43. Levada OA, Troyan AS, Cherednichenko NV. Specific Cognitive-Psychopathological Phenotypes in Patients With Early Stages of Subcortical Vascular Neurocognitive Disorders: A Hospital-Based Case-Control Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2018 Sep;31(5):256-64. doi: 10.1177/0891988718790418
44. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013 May;202(5):329-35. doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307
45. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Aug;31(8):905-11. doi: 10.1002/gps.4406
46. Lin WC, Hu LY, Tsai SJ, et al. Depression and the risk of vascular dementia: a population-based retrospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 May;32(5):556-63. doi: 10.1002/gps.4493
47. Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, et al. Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: the 3C Study. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(1):27-38. doi: 10.3233/JAD-2011-101614
48. Gallagher D, Kiss A, Lancot KL, Herrmann N. Toward prevention of mild cognitive impairment in older adults with depression: An observational study of potentially modifiable risk factors. *J Clin Psychiatry*. 2018 Nov 27;80(1). doi: 10.4088/JCP.18m12331
49. Mewton L, Reppermund S, Crawford J, et al. Cross-sectional and prospective inter-relationships between depressive symptoms, vascular disease and cognition in older adults. *Psychol Med*. 2018 Oct 29;1-9. doi: 10.1017/S0033291718002994
50. Kim Y, Jang H, Kim SJ, et al. Vascular Effects on Depressive Symptoms in Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(2):597-605. doi: 10.3233/JAD-180394
51. Ford E, Greenslade N, Paudyal P, et al. Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Mar 29;13(3):e0194735. doi: 10.1371/journal.pone.0194735. eCollection 2018.
52. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. Depression is linked to dementia in older adults. *Practitioner*. 2017 Jan;261(1800):11-5.
53. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;5:e008853. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008853
54. Hays CC, Zlatar ZZ, Wierenga CE. The utility of cerebral blood flow as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36:167-79. doi: 10.1007/s10571-015-0261-z
55. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80:844-66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
56. Puglisi V, Bramanti A, Lanza G, et al. Impaired Cerebral Haemodynamics in Vascular Depression: Insights From Transcranial Doppler Ultrasonography. *Front Psychiatry*. 2018;9:316. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00316
57. Wei W, Karim HT, Lin C, et al. Trajectories in Cerebral Blood Flow Following Antidepressant Treatment in Late-Life Depression: Support for the Vascular Depression Hypothesis. *J Clin Psychiatry*. 2018 Oct 23;79(6). doi: 10.4088/JCP.18m12106
58. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p. (In Russ.)].
59. Van Melle JP, de Jonge P. Beta-blocker use and the development of depression. *Am J Cardiol*. 2009;103:1331-2. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.02.033
60. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1588-601. doi: 10.1176/appi.ajp.162.9.1588

Поступила 20.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Остроумова Т.М.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}, Парфенов В.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России — ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии

Представлены обзор данных литературы и результаты собственных исследований о признаках поражения головного мозга при артериальной гипертензии (АГ) на ее ранних стадиях. Признаками раннего поражения головного мозга при АГ можно считать ухудшение управляющих функций, наличие гиперинтенсивных изменений белого вещества (ГИБВ) головного мозга по данным стандартных режимов магнитно-резонансной томографии (МРТ), снижение фракционной анизотропии в лобных долях головного мозга при диффузионно-тензорной МРТ, снижение перфузии головного мозга. Два последних признака выявляются даже у больных АГ без ГИБВ. Тестирование когнитивных функций и проведение МРТ головного мозга с использованием специальных режимов позволяют выявить группу больных АГ с повышенным риском развития цереброваскулярных осложнений уже на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; головной мозг; когнитивные нарушения; магнитно-резонансная томография; гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга; диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография; фракционная анизотропия; спинная маркировка артериальной крови; церебральный кровоток.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Парфенов ВА. Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):32–37.

Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension

Ostroumova T.M.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Parfenov V.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Russian Research and Clinical Center of Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²16, First Leonov St., Moscow 129226

The paper reviews the data available in the literature on and the results of the authors' own investigations of the signs of brain damage in hypertension in its early stages. The signs of early brain damage in hypertension can be considered as deteriorated control functions, white matter hyperintensities (WMH), as evidenced by the standard modes of magnetic resonance imaging (MRI), decreased fractional anisotropy in the frontal lobes, as shown by diffusion tensor MRI, and reduced cerebral perfusion. The latter two signs are detected even in hypertensive patients without WMH. Cognitive function testing and brain MRI using special regimens make it possible to identify a group of hypertensive patients at higher risk for cerebrovascular complications just in the early stages of the disease.

Keywords: hypertension; brain; cognitive impairment; magnetic resonance imaging; white matter hyperintensities; diffusion tensor magnetic resonance imaging; fractional anisotropy; arterial spin labeling; cerebral blood flow.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova TM, Ostroumova OD, Parfenov VA. Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):32–37.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-32-37

Актуальность ранней диагностики артериальной гипертензии и ее прогноза

Ранняя диагностика артериальной гипертензии (АГ) и стратификация риска развития осложнений — одна из наиболее значимых медико-социальных проблем во всем мире, и в частности в России, что обусловлено как высокой распространенностью данного заболевания в популяции, так и тем, что АГ является важнейшим фактором риска (ФР) инсульта и инфаркта миокарда, определяющих высокую смертность в нашей стране и за рубежом [1, 2].

Распространенность АГ значительно выше у лиц пожилого и старческого возраста, однако у лиц молодого и среднего возраста она также очень высока. Так, по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения России в возрасте 25–64 лет, распространенность АГ у лиц данной возрастной группы составила 44% [3]. К 2025 г. прогнозируется увеличение числа пациентов с АГ на 15–20%; таким образом, оно составит около 1,5 млн человек в мире [4].

Согласно российским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1, 2], всем пациентам с АГ необходимо проводить стратификацию риска развития осложнений. Проводить оценку риска развития сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется с использованием шкалы SCORE для тех пациентов с эссенциальной АГ, которые пока еще не имеют высокого или очень высокого риска (нет установленного сопутствующего диагноза сердечно-сосудистого, цереброваскулярного или почечного заболевания либо сахарного диабета) [2]. Пациенты с АГ и документированными заболеваниями, перечисленными выше, автоматически считаются имеющими очень высокий или высокий сердечно-сосудистый риск и не нуждаются в оценке риска по шкале SCORE. Для всех других пациентов рекомендуется дополнительная оценка сердечно-сосудистого риска с учетом поражения органов-мишеней (ПОМ), поскольку их наличие может увеличивать сердечно-сосудистый риск до высокого [2].

На величину общего риска развития тех или иных фатальных и нефатальных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ влияет не только уровень артериального давления (АД), но и ряд других факторов, к числу которых прежде всего относят ПОМ, или поражения органов, обусловленное АГ [1, 2]. Органами-мишенями называют те органы и системы органов, которые избирательно поражаются при АГ. Поскольку именно на них, в первую очередь и в большей степени, нацелено негативное влияние повышенного АД, эти органы и получили образное название «органов-мишеней». Такими органами-мишенями при АГ являются головной мозг, а также сердце, почки, сосуды [1, 2]. В европейских рекомендациях по АГ (2018) введен новый термин, который является синонимом ПОМ — «поражение органов, обусловленное гипертензией» (ПООГ) [2].

В новых европейских рекомендациях [1] специально подчеркивается, что абсолютное большинство исследований по снижению сердечно-сосудистого риска выполнено либо у пациентов пожилого и старческого возраста, либо на разнородном в возрастном плане контингенте больных с АГ, однако подавляющее большинство из них также были старше 60 лет. Поэтому влияние антигипертензивной терапии на смертность и частоту осложнений у больных молодого и среднего возраста нуждается в дальнейшем изучении. В связи с этим крайне важными представляются результаты Кокрейновского обзора (2017) [5]. Целью данного анализа было изучение влияния антигипертензивной терапии на общую смертность и риск развития осложнений у пациентов в возрасте 18–59 лет с АГ 1–2-й степени. В него были включены результаты 7 рандомизированных клинических плацебоконтролируемых исследований, опубликованных до января 2017 г. [the Cochrane Hypertension Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (from 1946), Embase (from 1974), the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform, and ClinicalTrials.gov], в которых приняли участие 17 327 больных (84% из них — с АГ 1-й степени) с неосложненной АГ, средний возраст — 50 лет, исходный уровень АД — 160/90 мм рт. ст., средний период наблюдения — 5 лет. У пациентов, получавших антигипертензивную терапию, по сравнению с группой плацебо, определен статистически значимо меньший риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертно-

сти — 4,1 и 3,2% [относительный риск (ОР) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–0,91] за счет снижения риска цереброваскулярных осложнений, в том числе фатальных (1,3% в группе контроля vs 0,6% в группе антигипертензивной терапии; ОР 0,46; 95% ДИ 0,34–0,64). В заключение авторы подчеркивают, что исследований, посвященных изучению влияния антигипертензивной терапии на риск осложнений, в том числе цереброваскулярных, и смертность у пациентов среднего и молодого возраста, крайне мало и что эта проблема нуждается в дальнейшем активном изучении.

В связи с повышенным риском развития цереброваскулярных осложнений АГ, даже у лиц молодого и среднего возраста, крайне остро встает вопрос о выделении маркеров поражения головного мозга как органа-мишени при АГ, которые выявляются на самых ранних стадиях АГ, для более точной оценки риска развития инсульта и деменции и выработки дифференцированной тактики ведения этих пациентов.

Когнитивные нарушения в молодом и среднем возрасте

Одним из признаков поражения головного мозга как органа-мишени АГ считают когнитивные нарушения [1, 2]. Исследования, посвященные данной проблеме, в основном были сосредоточены на изучении взаимосвязи АД и когнитивных функций у пациентов пожилого и старческого возраста с АГ, больных с длительно существующей АГ, в условиях полиморбидности и полипрагмазии. Состояние когнитивных функций у пациентов молодого и среднего возраста с ранними стадиями АГ изучено мало. Так, в исследовании J. Cui и соавт. [6] были включены 278 пациентов среднего возраста (в среднем 54,2±4,2 года) с эссенциальной АГ, а также 155 здоровых добровольцев (средний возраст 55,8±5,5 года; контрольная группа). Авторы тестировали когнитивные функции с помощью следующих шкал: краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС; англ. Mini-Mental State Examination — MMSE), тест Векслера и Chinese Clinical Memory Scale. У пациентов с АГ, не получавших антигипертензивные препараты, по сравнению со здоровыми людьми той же возрастной группы, обнаружен статистически значимо меньший балл в разделе КШОПС, оценивающим ориентацию (9,71±0,66 и 9,93±0,28 соответственно; $p<0,05$). A. Shebab и соавт. [7] изучали состояние когнитивных функций у пациентов молодого и среднего возраста с АГ 1-й степени [систолическое АД >140 и <160 мм рт. ст. и/или диастолическое АД >90 и <99 мм рт. ст., при офисном измерении и по данным суточного мониторирования АД (СМАД) — в период бодрствования]. Авторы выявили, что, по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД, пациенты с АГ 1-й степени хуже справлялись с когнитивными тестами, оценивающими скорость реакции. По нашим данным [8], пациентам среднего возраста с неосложненной ранее не леченной АГ, по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы, требовалось статистически значимо больше времени для выполнения части В теста прокладывания пути (Trail Making Test — TMT) — 119,4±43,9 и 105,5±31,4 с соответственно ($p<0,05$), у них также выявлена статистически значимая более высокая разница между временем выполнения частей В и А TMT (80,7±42,5 и 62,9±27,9 с соответственно; $p<0,01$), что свидетельствует об ухудшении управляющих функций, а также статистически значимо более низкий средний балл по MoCA (28,4±1,4 и 28,9±1,3 балла

соответственно; $p < 0,05$) [8]. В этом исследовании мы обследовали 103 больных с АГ, ранее не получавших медикаментозной антигипертензивной терапии, в возрасте 40–59 лет (в том числе 46 мужчин, средний возраст $53,6 \pm 0,8$ года) и 50 практически здоровых людей (из них 17 мужчин, средний возраст $51,5 \pm 1,0$ года) с нормальным уровнем АД (контрольная группа). Средняя длительность АГ составила $2,9 \pm 5,7$ года, половине больных диагноз АГ был поставлен впервые [8].

Признаки раннего поражения головного мозга у пациентов с артериальной гипертензией по данным магнитно-резонансной томографии

Гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) проявлением поражения головного мозга как органа-мишени при АГ являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе — гиперинтенсивные изменения белого вещества (ГИБВ), которые очень часто обнаруживают у пожилых больных АГ, а также «немые» инфаркты, большинство из которых имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга (лакунарные инфаркты) [2].

Впервые изменения перивентрикулярного белого вещества головного мозга, обнаруживаемые при компьютерной томографии (КТ) и получившие название «лейкоареоз», были описаны V.C. Nachinski и соавт. [9]. Подобные изменения белого вещества выглядят на МРТ как зоны патологического сигнала, поскольку она обладает большей чувствительностью к изменениям мягких тканей, чем КТ [10]. Измененный сигнал преобладает в перивентрикулярных и глубоких отделах белого вещества, поэтому обычно его называют «очаговое поражение белого вещества». Эти зоны гиперинтенсивны на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) и в режиме инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости (Fluid attenuation inversion recovery — FLAIR) при МРТ, поэтому их принято называть ГИБВ [10].

Наличие ГИБВ ассоциировано с прогрессированием когнитивных нарушений, увеличением риска развития деменции в 2 раза и увеличением риска развития инсульта в 3 раза [11]. B. Sabayan и соавт. [12] констатировали повышение риска смертности от всех причин в 1,22 раза на каждый миллилитр увеличения объема ГИБВ в год.

В литературе имеется большое количество упоминаний о более высокой частоте выявления ГИБВ у пациентов с АГ, по сравнению с лицами с нормальным АД. Однако в большинстве исследований не было разделения на группы (пациенты с АГ и лица с нормальным уровнем АД), не оценивались подгруппы больных, получавших и не получавших антигипертензивные препараты, был достаточно широкий возрастной диапазон или в исследования включались только пожилые пациенты. Поэтому вопрос о том, являются ли ГИБВ головного мозга ранним маркером его поражения при АГ, оставался нерешенным. В доступной литературе имеются лишь два исследования, в которых этот вопрос изучался у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ.

Особый интерес представляет исследование C. Sierra и соавт. [13], которые с помощью МРТ (1,5 Тесла) обследовали 60 нелеченых больных в возрасте 50–60 лет с неослож-

ненной эссенциальной АГ: распространенность ГИБВ составила 40,9%. Однако в этом исследовании не было контрольной группы, состоящей из лиц того же возраста без АГ, поэтому остается неясным, насколько распространенность ГИБВ у больных среднего возраста с АГ превышает таковую у лиц той же возрастной группы без АГ. В связи с этим также остается нерешенным вопрос, можно ли считать ГИБВ ранним маркером поражения головного мозга при АГ. Нами обследованы 73 человека в возрасте 40–59 лет (33 больных с неосложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени, не получавших ранее медикаментозную антигипертензивную терапию, и 40 здоровых лиц — группа сравнения), которым была проведена МРТ головного мозга (MP-томограф 3,0 Тесла) в разных режимах (T1-MPRAGE, T2-TSE, T2-FLAIR, DTI, ASL): ГИБВ головного мозга выявлены у 7,5% здоровых лиц и у 51,5% больных АГ ($p = 0,0002$) [14]. На основании полученных данных сделан вывод о том, что ГИБВ — ранний маркер поражения головного мозга как органа-мишени при АГ.

Снижение фракционной анизотропии при диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. В настоящее время продолжается поиск маркеров еще более раннего поражения головного мозга при АГ, которые появляются до развития ГИБВ. В последние годы исследуются возможности метода диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) в выявлении микроструктурных изменений белого вещества головного мозга у больных с АГ, в том числе не имеющих очагового поражения при исследовании в стандартных режимах МРТ. ДТ-МРТ, или трактография, — метод оценки направленности диффузии молекул воды в головном мозге [15]. Данная импульсная последовательность позволяет визуализировать микроскопическую структуру проводящих путей белого вещества головного мозга, не определяемую рутинными (стандартными) импульсными последовательностями МРТ (T1, T2, FLAIR) [15]. При ДТ-МРТ используют ряд количественных параметров, в частности, коэффициент фракционной анизотропии (ФА), который оценивается в большинстве работ [16, 17]. ФА — это величина, характеризующая «направленную» организацию структуры головного мозга, которая зависит от количества и ориентации проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга [17]. Особо важен тот факт, что ДТ-МРТ позволяет оценить целостность белого вещества головного мозга на микроструктурном уровне, даже в отсутствие очагового поражения головного мозга на T1- и T2-ВИ.

В единичных исследованиях выявлено, что у больных с неосложненной АГ, по сравнению с контрольной группой лиц без АГ, имеет место снижение показателя ФА [18–21]. Так, в 1985–1986 гг. было начато популяционное исследование CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) [18], в котором приняли участие 5115 человек в возрасте 18–30 лет. В 2010–2011 гг. 72% из них пришли на очередной визит — 25 лет наблюдения, на котором 680 обследуемым (средний возраст — $50,3 \pm 3,5$ года) была проведена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Тесла в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Эти пациенты вошли в так называемое исследование CARDIA Brain MRI [19]. Среди включенных в это исследование больных 219 (32,2%) пациентов имели АГ, 384 (56,6%) человека имели уровень АД $< 130/80$ мм рт. ст. (оптимальное АД), а у 77 пациентов зафиксировано высокое нор-

мальное АД (130–139/85–89 мм рт. ст.). На момент включения в CARDIA Brain MRI в общей группе пациентов средние значения АД находились в пределах нормы (118,1±14,7/73,5±10,7 мм рт. ст.), у 10,2% больных был сахарный диабет. Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ показатель ФА достоверно ниже, чем у лиц с нормальным АД. Подобной закономерности в подгруппе с высоким нормальным АД не обнаружено.

Заслуживает упоминания и исследование R. Gons и соавт. [20], которые обследовали 499 больных в возрасте 50–85 лет (в том числе в возрасте 50–60 лет – 32,3%, средний возраст – 65,6±8,8 года) с болезнью малых сосудов, которые поступили в неврологическое отделение и им была выполнена МРТ головного мозга (1,5 Тесла, в режимах F1, FLAIR и DTI). Средний уровень АД составил 140,7±20,7/78,1±9,5 мм рт. ст., АГ страдали 73,5% (367 человек). Согласно полученным результатам, пациенты с АГ имели статистически значимо меньшие значения ФА как в подгруппе с наличием очагового поражения белого вещества, так и в подгруппе с нормально выглядящим белым веществом, по сравнению с пациентами без АГ (mean difference: $-0,80 \cdot 10^{-2}$, $p < 0,001$; $-0,91 \cdot 10^{-2}$, $p = 0,004$). Авторы отдельно оценили показатели ФА у обследованных лиц в четырех областях: лобной, теменно-затылочной, лобной и теменно-затылочной перивентрикулярных. У больных АГ отмечены статистически значимо меньшие значения ФА в лобной перивентрикулярной и теменно-затылочной областях, по сравнению с контролем. К сожалению, пациенты в этом исследовании имели сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на полученные авторами результаты, например транзиторные ишемические атаки (219 человек), сахарный диабет (73 человека), что не позволяет сделать вывод о том, является ли снижение ФА ранним маркером поражения головного мозга при АГ. Однако результаты этого исследования свидетельствуют в пользу того, что у пациентов с АГ снижение ФА имеет место даже в отсутствие ГИБВ, т. е. оно может рассматриваться как более ранний маркер поражения головного мозга.

Согласно нашим данным, у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени, с небольшой (в среднем 2,3 года) длительностью заболевания, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, по сравнению со здоровыми лицами той же возрастной группы с нормальным АД, имеет место снижение ФА в белом веществе нижней лобной извилины даже при отсутствии ГИБВ головного мозга [21]. У пациентов с АГ ФА в белом веществе нижней лобной извилины были статистически значимо меньше, чем у здоровых лиц ($0,39 \pm 0,06$ и $0,45 \pm 0,09$ соответственно; $p < 0,001$). ФА была ниже у пациентов с АГ, чем у здоровых, не только при наличии ГИБВ (белое вещество нижней лобной извилины – $0,397 \pm 0,071$ и $0,45 \pm 0,09$ соответственно; $p = 0,009$), но и при отсутствии этих изменений (белое вещество нижней лобной извилины – $0,378 \pm 0,073$ и $0,45 \pm 0,09$ соответственно; $p = 0,0007$) [21]. Следовательно, снижение ФА в белом веществе нижней лобной извилины можно рассматривать как ранний признак поражения головного мозга при АГ. Также очевидно, что у пациентов среднего возраста с АГ микроструктурная целостность белого вещества нарушена уже на самых ранних этапах заболевания.

Патоморфологические основы снижения ФА у больных с АГ не ясны. Предполагается, что снижение ФА может

морфологически представлять собой комбинацию глиоза и потери аксонов [22], хотя другие авторы предположили, что именно аксональная потеря, а не глиоз является преобладающим процессом [23, 24].

Прогностическая значимость снижения ФА нуждается в уточнении, так же как и влияние на этот показатель антигипертензивной терапии.

Попытку сравнить влияние разных классов антигипертензивных препаратов на показатель ФА провели С. Rosano и соавт. [25]. На момент проведения МРТ головного мозга 30% больных принимали антагонисты кальция, 27% – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 25% – бета-блокаторы, 22% – тиазидные диуретики, 16% – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, менее 10% – калий-сберегающие диуретики, альфа-блокаторы или петлевые диуретики. Авторы не обнаружили взаимосвязи между более низкими значениями ФА и группой принимаемых антигипертензивных препаратов. Однако, в силу дизайна исследования, анализ был ретроспективный, больные не рандомизировались на прием тех или иных антигипертензивных медикаментов. Необходимы дальнейшие специально спланированные рандомизированные проспективные сравнительные исследования, посвященные данному вопросу.

Снижение перфузии головного мозга. Считается, что очаги повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга возникают в условиях хронической гипоперфузии мозга, при этом истощаются механизмы компенсации, становится недостаточным энергетическое обеспечение мозга, в результате чего и развиваются данные морфологические повреждения [26]. Однако данные о снижении церебрального кровотока при АГ получены в исследованиях, в абсолютном большинстве которых принимали участие пациенты пожилого возраста, с множественными сопутствующими заболеваниями и осложнениями (в том числе цереброваскулярными), при этом церебральный кровоток изучали с помощью транскраниальной доплерографии или радиоизотопных методов [26]. Особого внимания заслуживает вопрос о состоянии перфузии головного мозга на ранних этапах эссенциальной АГ, в том числе у пациентов среднего возраста, в первую очередь в отсутствие очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга. Немаловажным остается вопрос и о методах исследования перфузии головного мозга, особенно неинвазивных. Именно поэтому в последние годы большое внимание привлечено к методу спиновой маркировки артериальной крови (Arterial Spin Labeling – ASL) [27]. Метод ASL является развивающимся неинвазивным методом оценки перфузии при различных заболеваниях центральной нервной системы [27]. С этой целью используют несколько показателей: объем мозгового кровотока (англ. cerebral blood volume – CBV), церебральный кровоток (англ. cerebral blood flow – CBF) и среднее время циркуляции (англ. mean transit time – MTT) [27]. Последовательность ASL позволяет оценить значение CBF. Результаты применения метода ASL у больных АГ на ранних стадиях заболевания в настоящее время описаны в единичных исследованиях [14, 19, 28].

Так, Т. Wang и соавт. [28] с помощью метода ASL изучали у пациентов среднего возраста ($47,9 \pm 8,3$ года) с АГ изменения значений CBF в нормально выглядящем белом веществе. В исследовании приняли участие 41 пациент с АГ

(среднее АД — $155 \pm 21/98 \pm 11$ мм рт. ст.; 80,5% из них получали антигипертензивную терапию) и 32 здоровых добровольца (средний возраст — $46,6 \pm 8,4$ года). Больные с АГ были разделены на две подгруппы в зависимости от степени АГ (1-я или 2-я). МРТ головного мозга была проведена на 3Т-томографе в режимах T1, T2, FLAIR, DWI, pCASL. По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с АГ 1-й степени выявлены статистически значимо более низкие значения церебрального кровотока в семиовальном центре, в белом веществе возле передних и задних рогов боковых желудочков, валике мозолистого тела. Пациенты с АГ 2-й степени имели статистически значимо более низкие показатели церебрального кровотока по сравнению со здоровыми лицами во всех исследованных регионах. Авторы не оценивали показатель CBF у больных АГ с наличием очагов повышенной интенсивности в белом веществе головного мозга, поскольку это являлось критерием исключения из исследования.

Результаты исследования CARDIA Brain MRI [19], в котором 680 обследуемым (средний возраст — $50,3 \pm 3,5$ года) была проведена МРТ головного мозга на томографе с мощностью магнитного поля 3 Тесла в режимах T1, T2, MPRAGE, FLAIR, DTI, pCASL. Среди включенных в это субисследование больных 32,2% имели АГ. На момент включения в CARDIA Brain в общей группе пациентов средние значения АД находились в пределах нормы ($118 \pm 15/74 \pm 11$ мм рт. ст.), у 10,2% больных был сахарный диабет. Авторы обнаружили, что у больных среднего возраста с АГ имеет место статистически значимое снижение общей церебральной перфузии, по сравнению с контрольной группой, однако оценка церебрального кровотока у больных АГ в зависимости от наличия ГИБВ в CARDIA Brain MRI не проводилась.

Согласно результатам проведенного нами исследования, у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени CBF в кортикальной пластинке передних лобных отделов головного мозга оказался статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у здоровых лиц той же возрастной группы: справа — $39,1 \pm 5,6$ и $45,8 \pm 3,2$ мл на 100 г в минуту соответственно, слева — $39,2 \pm 6,2$ и $45,2 \pm 3,6$ мл на 100 г в минуту соответственно. У больных АГ с наличием ГИБВ головного мозга CBF был статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц: справа — $38,5 \pm 5,9$ мл на 100 г в минуту ($p = 0,0001$), слева — $39,2 \pm 6,7$ мл на 100 г в минуту ($p = 0,002$). Особый интерес представляет выявленный нами факт, что в отсутствие ГИБВ у пациентов с АГ CBF также был статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту: CBF составил справа $39,5 \pm 5,1$ мл на 100 г в минуту ($p = 0,0002$), слева — $38,9 \pm 4,3$ мл на 100 г в минуту ($p = 0,00002$). Полученные данные позволили нам сделать вывод о том, что снижение перфузии головного мозга имеет место на самых ранних стадиях АГ — у нелеченых пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1–2-й степени даже при отсутствии ГИБВ.

Таким образом, в настоящее время маркерами раннего поражения головного мозга при АГ можно считать ухудшение управляющих функций, наличие ГИБВ по данным стандартных режимов МРТ, снижение ФА в лобных долях головного мозга при ДТ-МРТ, снижение перфузии головного мозга. Два последних маркера выявляются даже у больных с АГ без ГИБВ. Тестирование когнитивных функций и проведение МРТ головного мозга с использованием специальных режимов позволят выявить группу больных АГ с повышенным риском развития цереброваскулярных осложнений уже на ранних стадиях заболевания, что будет оказывать влияние на тактику назначения антигипертензивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Диагности-ка и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015;10(1):3-30 [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(1):3-30 (In Russ.)].
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
3. Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4): 4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4):4-14 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455): 217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
5. Musini VM, Gueyffier F, Puil L, et al. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008276. doi: 10.1002/14651858.CD008276.pub2
6. Cui J, Yu R, Li M, et al. Intervention affects the cognitive performance of middle-aged patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(1):308-15.
7. Shehab A, Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:3. doi: 10.1186/1471-2261-11-3
8. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Павлеева ЕЕ. Особенности клинической картины у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2018;90(9):15-26 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, Pavleyva EE. Features of the clinical picture in patients of middle age with essential hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(9):15-26 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201809015-26
9. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44(1): 21-3. doi: 10.1001/archneur.1987.00520130013009
10. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration: a united approach. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
11. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666
12. Sabayan B, van der Grond J, Westendorp RG, et al. Accelerated progression of white matter hyperintensities and subsequent risk of mortality: a 12-year follow-up study. *Neurobiol Aging*. 2015;36:2130-5. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.003

13. Sierra C, de la Sierra A, Mercader J, et al. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002;20(3):519-24. doi: 10.1097/00004872-200203000-00028
14. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23 [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
15. Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):431-4. doi: 10.1002/nbm.798
16. Левашкина ИМ, Серебрякова СВ, Ефимцев АЮ. Диффузионно-тензорная МРТ — современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы). Вестник СПбГУ. Медицина. 2016;(4):39-54 [Levashkina IM, Serebryakova SV, Efimcev AYU. Diffusion tensor MRI — the modern method of evaluation of microstructural changes in brain matter (literature review). *Vestnik SPbGU. Meditsina = Vestnik St. Petersburg University. Medicine*. 2016;(4):39-54 (In Russ.)].
17. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7. doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909
18. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(11):1105-16. doi: 10.1016/0895-4356(88)90080-7
19. Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122138. doi: 10.1371/journal.pone.0122138
20. Gons RA, de Laat KF, van Norden AGW, et al. Hypertension and cerebral diffusion tensor imaging in small vessel disease. *Stroke*. 2010;41(12):2801-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.597237
21. Парфенов ВА, Остроумова ТМ, Остроумова ОД и др. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):20-6 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in the diagnosis of white matter lesion in middle-aged patients with uncomplicated essential hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):20-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-20-26
22. Jones D, Lythgoe D, Horsfield M, et al. Characterization of white matter damage in ischaemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke*. 1999;30(2):393-7. doi: 10.1161/01.STR.30.2.393
23. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter: in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke*. 1999;30(12):2637-43. doi: 10.1161/01.STR.30.12.2637
24. Nitkunan A, Charlton RA, McIntyre DJ, et al. Diffusion tensor imaging and MR spectroscopy in hypertension and presumed cerebral small vessel disease. *Magn Reson Med*. 2008;59(3):528-34. doi: 10.1002/mrm.21461
25. Rosano C, Abebe KZ, Aizenstein HJ, et al; Health ABC Study. Longitudinal systolic blood pressure characteristics and integrity of white matter tracts in a cohort of very old black and white adults. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):326-34. doi: 10.1093/ajh/hpu134
26. Sierra C, Coca A. White Matter Lesions and Cognitive Impairment as Silent Cerebral Disease in Hypertension. *Sci World J*. 2006;6:494-501. doi: 10.1100/tsw.2006.99
27. Пронин ИН, Фадеева ЛМ, Подопригра АЕ и др. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации и оценки мозгового кровотока. Лучевая диагностика и терапия. 2012;3(3):64-78 [Pronin IN, Fadeeva LM, Podoprigrora AE, et al. Arterial spin labeling (ASL) — method of visualization and evaluation of cerebral blood flow. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya = Radiation Diagnosis and Therapy*. 2012;3(3):64-78 (In Russ.)].
28. Wang T, Li Y, Guo X, et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(3):635-43. doi: 10.1002/jmri.25023

Поступила 02.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Лебедева Е.Р.^{1,2,3}, Гурарий Н.М.^{1,3}, Олесен Ес⁴

¹Кафедра скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²Международный центр лечения головной и лицевой боли «Европа—Азия», Екатеринбург, Россия; ³ООО МО «Новая больница», Екатеринбург, Россия; ⁴кафедра неврологии, Университет Копенгагена, Датский центр лечения головных болей, Копенгаген, Дания

¹620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²620000, Екатеринбург, ул. Фурманова, 67; ³620109, Екатеринбург, Заводская улица, 29; ⁴Copenhagen, Nordre Ringvej 57, 2600, Glostrup, Denmark

Мигрень и другие виды головной боли при транзиторных ишемических атаках

Головная боль является распространенным симптомом при цереброваскулярных заболеваниях, однако ни в одном исследовании не была оценена распространенность специфических видов головной боли у пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Целью настоящего исследования было проанализировать все виды головной боли за последний год, за последнюю неделю до ТИА и во время ТИА.

Пациенты и методы. Включенные в исследование пациенты с ТИА ($n=120$; 55% женщин; средний возраст — 56,1 года) согласно существующему определению ТИА имели преходящий эпизод неврологической дисфункции, вызванный очаговым поражением головного мозга или ишемией сетчатки продолжительностью до 24 ч без формирования нового острого инфаркта на МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями ($n=112$) или КТ ($n=8$). Все пациенты были обследованы в течение одного дня после поступления одним неврологом. В качестве контрольной группы были обследованы пациенты ($n=192$; 64% женщин; средний возраст — 58,7 года), поступившие с диагнозом «люмбаго», «остеохондроз поясничного отдела позвоночника» или «язва желудочно-кишечного тракта». С пациентами обеих групп проведено клиническое полуструктурированное интервью по типу «лицом к лицу» для анализа головной боли.

Результаты и обсуждение. Распространенность мигрени без ауры в течение года до ТИА была значительно выше у пациентов с ТИА, чем в контрольной группе: 20,8 и 7,8% соответственно ($p=0,002$). Двадцать два пациента (18,3%) имели сторожевую, или предупреждающую, головную боль в течение последней недели перед ТИА, проявлявшейся усилением, учащением предыдущей головной боли, отсутствием эффекта от обезболивающих препаратов, а также возникновением нового типа головной боли, которого не было ранее. Во время ТИА у 16 (13,3%) пациентов возник новый тип головной боли. У 12 из этих 16 была мигреноподобная головная боль, у трех пациентов — головная боль, напоминающая головную боль напряжения, и у одного пациента — громкоподобная головная боль. Ни у одного пациента контрольной группы не было нового типа головной боли. ТИА в вертебробазиллярном бассейне встречались значительно чаще, чем в бассейне сонных артерий, у пациентов, имеющих головную боль в течение последней недели перед ТИА и во время ТИА.

Выводы. Распространенность мигрени в течение года была значительно выше у пациентов с ТИА, чем в контроле, так же как и распространенность головной боли в течение последней недели перед ТИА и во время ТИА. Мигреноподобная головная боль преобладала среди новых типов головной боли при развитии ТИА. Предыдущая головная боль с изменением характеристик и новый тип головной боли могут быть предикторами ТИА.

Ключевые слова: транзиторная ишемическая атака; вторичная головная боль; мигрень; мигреноподобная головная боль; сторожевая головная боль.

Контакты: Елена Разумовна Лебедева; cosmos@k66.ru

Для ссылки: Лебедева ЕР, Гурарий НМ, Олесен Ес. Мигрень и другие виды головной боли при транзиторных ишемических атаках. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):38–45.

Migraine and other headaches in transient ischemic attacks

Lebedeva E.R.^{1,2,3}, Gurary N.M.^{1,3}, Olesen J.⁴

¹Department of Emergency Medical Care, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia; ²International Headache and Facial Pain Center “Europe-Asia”, Yekaterinburg, Russia; ³New Hospital, Yekaterinburg, Russia; ⁴Department of Neurology, Danish Headache Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²67, Furmanov St., Yekaterinburg 262000; ³29, Zavodskaya St., Yekaterinburg 620109; ⁴Nordre Ringvej 57, Glostrup, 2600, Copenhagen, Denmark

Headache is a common symptom in acute cerebrovascular diseases; however, no studies have evaluated the prevalence of specific headache types in patients with transient ischemic attacks (TIAs).

Objective: to analyze all headaches within the last year and the last week before and during TIAs.

Patients and methods. TIA patients included in the study (female 55% ($n=120$); mean age, 56.1 years) according to the existing definition of TIAs had a transient neurological dysfunction episode caused by focal brain damage or retinal ischemia for up to 24 hours without forming a new acute heart attack on diffusion-weighted MRI ($n=112$) or CT ($n=8$). All the patients were examined by one neurologist within one day

after their admission. Patients (female 64% ($n=192$); mean age, 58.7 years) who had been admitted with a diagnosis of lumbago, lumbar spine osteochondrosis, or gastrointestinal ulcer were examined as a control group. A clinical semistructured face-to-face interview with the patients of both groups was carried out to analyze headache.

Results and discussion. The prevalence of migraine without aura during one year before TIA was substantially higher in patients with TIA than in control ones: 20.8 and 7.8%, respectively ($p=0.002$). Twenty-two (18.3%) patients had sentinel or warning headache within the last week before a TIA that manifested as an increase in and greater frequency of previous headache, as lack of effect of painkillers, and as the emergence of a new type of headaches, which were previously absent. During TIAs, 16 (13.3%) patients developed a new type of headache. Twelve of these 16 patients had migraine-like headache; three patients had headache resembling tension headache; one patient had a thunderclap headache. None of the control patients was found to have a new type of headache. TIAs were significantly more common in the vertebrobasilar basin than in the carotid artery one in patients with headache during the last week before and during TIA.

Conclusion. The one year prevalence of migraine was significantly higher in TIA patients than in control patients, and so was the prevalence of headache within the last week before and during TIA. Migraine-like headache prevailed among the new types of headaches in the development of TIA. A previous headache with a change in characteristics and a new type of headache can be predictors for TIA.

Keywords: transient ischemic attack; secondary headache; migraine; migraine-like headache; sentinel headache.

Contact: Elena Razumovna Lebedeva; cosmos@k66.ru

For reference: Lebedeva ER, Gurary NM, Olesen J. Migraine and other headaches in transient ischemic attacks. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):38–45.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-38-45

Головная боль является частым симптомом острых нарушений мозгового кровообращения [1–10]. Однако проведенные ранее исследования рассматривали в основном ишемические инсульты, лишь в некоторые исследования было включено также небольшое число пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Кроме того, ранее в исследованиях не проводилась конкретная оценка распространенности специфических видов головной боли у пациентов с ТИА, и ни в одном из них не были диагностированы предшествующая головная боль и головная боль во время ТИА в соответствии с критериями Международной классификации головных болей (МКГБ) [11].

Для подробного анализа головной боли при ТИА необходимо охарактеризовать не только головную боль, возникающую во время ТИА, но и предшествующую головную боль, такие ее виды, как мигрень и головная боль напряжения (ГБН). В противном случае невозможно отличить приступ обычной головной боли от нового типа головной боли, возникающего во время ТИА. Чтобы провести это различие, необходимо обширное полуструктурированное неврологическое интервью, которое должно быть проведено как можно раньше после ТИА. Насколько нам известно, такие исследования никогда не проводились.

Другая причина, почему было проведено это исследование, состояла в том, что больным с мигренью часто ставится диагноз ТИА. Это обусловлено сложностями дифференциальной диагностики, недостатками существующего определения ТИА [12], недостаточными знаниями врачей об особенностях развития и клинической картины данных заболеваний, экономическими обстоятельствами более «выгодного» диагноза ТИА, существующими трудностями отличия ТИА от мигрени с аурой и ауры без головной боли [13–21], несовершенством используемых диагностических критериев мигрени с аурой [22], а также тем, что до сих пор неизвестно, может возникать мигренеподобная головная боль при ТИА или нет.

Здесь мы представляем проспективное исследование 120 пациентов с ТИА, используя обширное полуструктурированное профессиональное интервью, проведенное неврологом после нейровизуализации. Цель данного исследования состояла в том, чтобы проанализировать встречаемость

мигрени и других типов головной боли в течение последнего года перед ТИА, головной боли в течение последней недели перед ТИА (сторожевая головная боль) и всех типов головной боли, возникающих при развитии ТИА в течение 24 ч. Наша гипотеза состояла в том, что ТИА может вызывать головную боль и что головная боль может быть предиктором ТИА.

Пациенты и методы. Набор в исследование больных с ТИА проходил в период с 2014 по 2016 г. Пациенты, включенные в исследование, поступили в приемное отделение городской больницы ООО «Новая больница» в Екатеринбурге. Всего за этот период наблюдалось 447 пациентов с ТИА, однако большинство из них были исключены из исследования из-за сомнения в их диагнозе или в связи с перенесенными ранее инсультами. Наиболее часто сомнения в диагнозе вызывали случаи мигрени с аурой, которые не были диагностированы врачами скорой медицинской помощи или другими врачами, которые ошибочно ставили этот диагноз и направляли больных. Критерием включения, согласно определению ТИА, был преходящий эпизод неврологической дисфункции, вызванный очаговой ишемией головного мозга или сетчатки с регрессом симптомов в течение 24 ч, без выявления нового инфаркта при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) с диффузионно-взвешенными изображениями или компьютерной томографии (КТ). Были исключены больные с перенесенным ранее инсультом или другим серьезным неврологическим заболеванием, а также пациенты, имеющие проблемы с памятью. Все пациенты были обследованы неврологом в течение первого дня после поступления, в большинстве случаев в течение нескольких часов. За 6 ч до поступления в больницу ТИА имели 62 пациента; 50 пациентов имели ТИА в интервале от 6 до 12 ч, 6 — в интервале от 13 до 24 ч и двое — в интервале от 24 до 36 ч до поступления.

Обследован 131 пациент с ТИА, 11 пациентов были исключены из-за проблем с памятью. У 112 пациентов была произведена МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями, у 8 — КТ. Все случаи ТИА были разделены на ТИА передней и задней циркуляции. В качестве контрольной группы мы использовали пациентов, которые были госпитализированы в приемное отделение без острого неврологи-

Таблица 1. Распределение пациентов с ТИА по возрасту и полу, n (%)

Пол	15–25	26–35	36–45	Возраст, годы 46–55	56–65	66–75	76–90
Мужчины (n=55)	3 (5,5)	4 (7,3)	5 (9,1)	7 (12,7)	22 (40)	10 (18,2)	4 (7,3)
Женщины (n=65)	5 (7,7)	7 (10,8)	7 (10,8)	9 (13,8)	16 (24,6)	11 (16,9)	10 (15,4)
Все (n=120)	8 (6,7)	11 (9,2)	12 (10,0)	16 (13,3)	38 (31,7)	21 (17,5)	14 (11,7)

ческого дефицита и серьезных неврологических или соматических расстройств. Мы обследовали 225 пациентов группы контроля: 33 пациента были исключены, 192 пациента включены в исследование.

Пациенты с ТИА и из контрольной группы были опрошены проспективно одним и тем же неврологом (Г.Н.М.) с использованием полуструктурированного интервью, проведенного по типу «лицом к лицу» во время поступления в приемное отделение. Все данные были занесены в анкету, которая содержала всю информацию о пациентах, анамнезе жизни и заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований, описание клинической картины ТИА, в том числе развитие симптомов при ТИА и их продолжительность, данные об эпизодах головной боли в течение года с указанием их начала, а также о головной боли, возникшей у пациентов за неделю до ТИА или за неделю до дня поступления (у пациентов контрольной группы) с указанием даты возникновения, а также информацию о головной боли во время ТИА (в течение 24 ч после возникновения ТИА) или в день поступления (для контроля). Учитывались такие характеристики головной боли, как характер, локализация, интенсивность, продолжительность, частота, усиление при физической нагрузке, наличие сопровождающих симптомов (тошнота, рвота, фотофобия, фонофобия и др.), наличие ауры и ее детальное описание, прием обезболивающих препаратов (название, доза, частота использования) и их эффект. При этом возникшие головные боли сравнивались с предыдущими эпизодами головной боли в течение года в основной и контрольной группах. При наличии изменения характеристик предыдущей боли указывались, какие именно произошли изменения. Также отмечалось, если эта головная боль возникла впервые. Помимо этого, были вопросы, предназначенные для отличия ТИА от приступа мигрени с аурой. Для исключения мигрени с аурой и уточнения повторных идентичных случаев было проведено динамическое наблюдение за пациентами с ТИА. Период динамического наблюдения составил в среднем 30 мес.

Определения и диагностические критерии. Согласно общепринятому международному определению, ТИА — это преходящий эпизод неврологической дисфункции, вызванный очаговым поражением головного, спинного мозга или ишемией сетчатки без формирования острого инфаркта [12]. Диагнозы предыдущей и настоящей головной боли были сформулированы в соответствии с диагностическими критериями Международного общества головной боли — МКГБ-3 бета [11]. Мы различали предыдущую головную боль без изменения характеристик, предыдущую головную боль с изменением характеристик и новый тип головной боли. Новый тип головной боли мы определили как головную боль, которая возникла впервые в течение недели до ТИА или в течение 24 ч после начала ТИА. При этом новый тип головной

боли за неделю до ТИА, а также головная боль с изменением характеристик (в виде учащения, усиления, отсутствия эффекта от обезболивающих препаратов) были определены как «сторожевая» головная боль. Мигрень или ГБН с изменениями характеристик, возникшие в течение последней недели перед ТИА или в течение 24 ч после начала ТИА, а также мигрень и ГБН как новый тип головной боли определялись как мигренеподобная головная боль и головная боль, напоминающая ГБН.

Этический комитет Уральского государственного медицинского университета одобрил данное исследование. Подписанное информированное согласие на проведение исследования было получено от всех участников, которые были информированы о его целях и задачах.

Статистический анализ. Все полученные данные были введены в общую базу данных с помощью Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов программ Stata (ver.14.0) и Microsoft Excel (2014). Непрерывные переменные были обобщены как средние значения, а категориальные переменные — как числа и проценты. Мы использовали критерий χ^2 Пирсона, чтобы сравнить распределение категориальных переменных между группами. Критический уровень значимости был выбран равным 0,05. Сначала мы использовали бинарную логистическую регрессию для расчета показателя отношения шансов (ОШ), а также границ его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Оценка распространенности мигрени и других типов головной боли была произведена с использованием ранее описанных методов [22, 23].

Результаты. Характеристики пациентов с ТИА и контрольной группы. Табл. 1 показывает распределение пациентов с ТИА и контроля по возрасту и полу. Средний возраст пациентов с ТИА и контрольной группы значительно не различался: 56,1 и 58,7 года соответственно. Женщины преобладали в контрольной группе (64%). Пациенты контроля поступили в приемное отделение со следующими диагнозами: «люмбаго» (n=99), «панкреатит» (n=62), «язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки» (n=7), «укус клеща» (n=14), «синдром раздраженного кишечника» (n=2), «пароксизмальное доброкачественное позиционное головокружение» (n=2), «артрит» (n=5), «аллергическая реакция» (n=1). Большинство пациентов (n=106; 88%) имели ТИА в системе передней циркуляции (в бассейне сонных артерий) и лишь немногие (n=14; 12%) — в системе задней циркуляции (в вертебробазилярном бассейне). Семь пациентов (5,8%) перенесли две или более ТИА. В табл. 2 приведены клинические характеристики пациентов с ТИА и группы контроля.

Мигрень и другие типы головной боли в течение года до ТИА. Распространенность всех типов первичной головной

Таблица 2. Клинические характеристики пациентов с ТИА в сравнении с контрольной группой

Характеристики	Пациенты с ТИА (n=120)	Пациенты контрольной группы (n=192)	p
Средний возраст, годы	56,1	58,7	0,1
Мужчины, n (%)	55 (45,8)	69 (35,9)	0,1
Курильщики, n (%)	38 (31,7)	45 (23,4)	0,1
Употребление слабых алкогольных напитков, n (%)	5 (4,2)	11 (5,7)	0,7
Употребление крепких алкогольных напитков, n (%)	23 (19,2)	18 (9,4)	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	94 (78,3)	108 (56,3)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	10 (8,3)	14 (7,3)	0,9
Гипергликемия, n (%)	23 (19,2)	26 (13,5)	0,2
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (11,6)	7 (3,6)	0,01
Индекс массы тела >25, n (%)	68 (56,7)	118 (61,5)	0,5
Низкая физическая активность, n (%)	45 (37,5)	28 (14,6)	<0,001
Семейный анамнез инсультов у родственников первой степени родства, n (%)	53 (44,2)	48 (25,0)	0,001
Заболевания периферических артерий, n (%)	2 (1,7)	1 (0,5)	0,7
Гиперхолестеринемия, n (%)	56 (46,7)	55 (28,6)	0,002
Стенокардия, n (%)	32 (26,7)	18 (9,4)	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	11 (9,2)	7 (3,6)	0,07

боли у пациентов с ТИА за последний год (за исключением последней недели) перед ТИА и в контрольной группе представлена в табл. 3. Девяносто пациентов (75%) имели ГБН, 27 (22,5%) — мигрень в течение года до ТИА. Распространенность хронической головной боли составила 4%. По сравнению с контролем только распространенность мигрени без ауры была значительно выше у пациентов с ТИА, чем в группе контроля: 20,8 и 7,8% соответственно ($p=0,002$; ОШ 3,1; 95% ДИ 1,6–6,2). Такая же тенденция прослеживается и у женщин: 33,8 и 11,4% соответственно ($p<0,001$; ОШ 4,0; 95% ДИ 1,9–8,5).

Головная боль в течение недели до ТИА. Головная боль в течение недели до ТИА наблюдалась у 26 из 120 пациентов (21,6%) и у 12 из 192 пациентов контрольной группы (6,2%; $p<0,01$) в течение недели до поступления (табл. 4). Все пациенты ($n=14$; 100%) с ТИА в вертебробазилярном бассейне и 12 из 106 пациентов (11,3%) с ТИА в бассейне внутренней сонной артерии отмечали головную боль в этот период. Головная боль чаще всего наблюдалась за один день до ТИА (15 из 26 пациентов; 57,6%), из них у 5 пациентов головная боль возникла в промежуток от 15 мин до 2 ч до ТИА. У 11 из 26 пациентов с ТИА (42,3%) и 12 пациентов контрольной группы (6,2%) головная боль отмечалась за 2–7 дней до ТИА или до дня проведения интервью.

Семь пациентов (5,8%) имели мигреноподобную головную боль в течение последней недели перед ТИА, в контрольной группе таких пациентов не было. Пациенты с ТИА в вертебробазилярном бассейне чаще имели такие мигреноподобные боли (6 из 14; 42,8%), чем пациенты с ТИА в бассейне внутренней сонной артерии (1 из 106; 0,9%). У 4 из

7 пациентов имелся анамнез мигрени в течение предыдущего года до ТИА, однако перед развитием ТИА они отметили учащение приступов мигрени и усиление их интенсивности. У трех пациентов мигреноподобная боль появилась впервые. У всех этих семи пациентов могла быть «сторожевая» головная боль перед ТИА.

У 16 (13,3%) пациентов имелась ГБН в течение последней недели перед ТИА, так же как и у 12 (6,2%) пациентов контрольной группы в течение недели перед поступлением. Доля пациентов с ТИА в вертебробазилярном бассейне с такой головной болью была намного больше (57,1%), чем доля пациентов с ТИА в бассейне внутренней сонной артерии (9,4%). Из этих пациентов 14 имели предшествующую ГБН в течение года, у 12 из них отмечено увеличение продолжительности, частоты и/или интенсивности их предыдущей головной боли, у двух ГБН оставалась без изменений. Распространенность ГБН с изменением характеристик была значительно выше у пациентов с ТИА (10%), чем у пациентов контрольной группы (1,0%). У двух пациентов с ТИА впервые возник новый тип головной боли, похожий на ГБН, таких пациентов не зафиксировано в группе контроля. Все эти 14 пациентов с головной болью, напоминающей ГБН, имели «сторожевую» головную боль.

Всего 22 пациента (18%; из них 14 — с головной болью, напоминающей ГБН, 7 — с мигреноподобной головной болью и один — с громкоподобной головной болью) имели «сторожевую», или предупреждающую, головную боль в течение последней недели перед ТИА. Среди этих 22 пациентов (13 женщин, 9 мужчин) 15 (68%) были старше 45 лет. У пациентов с

Таблица 3. Распространенность в течение года * первичной головной боли у пациентов с ТИА ($n=120$) и в контрольной группе ($n=192$) согласно МКГБ-3 бета, n (%)

Тип головной боли	Мужчины с ТИА ($n=55$)	Мужчины контрольной группы ($n=69$)	р	Женщины с ТИА ($n=65$)	Женщины контрольной группы ($n=123$)	р	Все пациенты с ТИА ($n=120$)	Все пациенты контрольной группы ($n=192$)	р
Мигрень без ауры	3 (5,5)**	1 (1,4)	0,5	22 (33,8)	14 (11,4)	<0,001; 4,0 (1,9–8,5)	25 (20,8)	15 (7,8)	0,002; 3,1 (1,6–6,2)
Мигрень с аурой	0	0	–	1 (1,5)	1 (0,8)	0,8	1 (0,8)	1 (0,52)	0,7
Хроническая мигрень	0	0	–	1 (1,5)	1 (0,8)	0,8	1 (0,8)	1 (0,52)	0,7
Эпизодическая ГБН	40 (72,7)	48 (69)	0,9	46 (70,8)	84 (68,3)	0,9	86 (71,7)	132 (68,7)	0,6
Хроническая ГБН	0	0	–	4 (6,2)	3 (2,4)	0,4	4 (3,3)	3 (1,6)	0,5
Кластерная головная боль	1 (1,8)	0	0,9	0	1 (0,81)	0,7	1 (0,8)	1 (0,52)	0,7
Медикаментозно индуцированная головная боль	0	0	–	2 (3,1)	0	0,2	2 (1,7)	0	0,3
Нет головной боли	11 (20)	24 (34,7)	0,07	9 (13,8)	15 (12,2)	0,8	20 (16,6)	39 (20)	0,4

Примечание. * – распространенность первичной головной боли у пациентов с ТИА была рассчитана в течение предыдущего года ТИА, за исключением последней недели перед ТИА; ** – проценты в этой таблице были рассчитаны с использованием числа пациентов с ТИА и контрольной группы (мужчины, женщины, все), указанного в верхней строке таблицы.

локализацией ТИА в вертебробазилярном бассейне такая головная боль встречалась чаще, чем у пациентов с локализацией ТИА в бассейне внутренней сонной артерии.

Головная боль во время ТИА. Новый тип головной боли. Новый тип головной боли, возникший впервые во время ТИА, наблюдался у 16 (13,3%) пациентов, из них 8 женщин и 8 мужчин (табл. 5). В контрольной группе не зафиксировано пациентов с новым типом головной боли. Наиболее часто при этом встречалась мигреноподобная головная боль: она выявлена у 12 из 16 больных; лишь у трех пациентов была головная боль, напоминающая ГБН, также был один пациент с громкоподобной головной болью. Большинство пациентов с новым типом головной боли (12 из 16 человек; 86%) имели ТИА в вертебробазилярном бассейне, и 4 человека (3,7%) имели ТИА в бассейне сонных артерий. Не было никакой связи между длительностью симптомов ТИА и возникновением нового типа головной боли. Старше 45 лет были 11 (69%) пациентов с новым типом головной боли.

Предыдущая головная боль с изменением характеристик во время ТИА. Предыдущая головная боль с изменением характеристик была обнаружена у 9 из 120 пациентов (7,5%) во время ТИА и не зафиксирована в контрольной группе. Все эти 9 пациентов – женщины. У 4 из них была мигреноподобная головная боль, а у 5 – головная боль по типу ГБН. ТИА в вертебробазилярном бассейне преобладали среди этих больных (42,8%), лишь трое имели ТИА в бассейне внутренней сонной артерии. Анамнез мигрени без ауры имели 4 из 9 этих больных, и 5 человек имели ГБН в анамнезе. Пациенты с головной болью, подобной ГБН, описывали возрастание интенсивности головной боли во время ТИА, у одной больной головная боль стала усугубляться при обычной физической нагрузке, у другой боль стала мучительной, а у трех пациентов увеличилась длительность боли. Пациенты с мигреноподобной головной болью отметили, что боль стала более интенсивной, анальгетики боль не купировали и увеличилась длительность приступов. У 7 пациентов головная боль возникла одновременно с ТИА, у двух – после ТИА. Шесть пациентов имели продолжительность ТИА >3 ч, а у трех пациентов ТИА длилась 10–15 мин.

Предыдущая головная боль без изменения характеристик во время развития ТИА. Восемь из 120 пациентов (6,6%; 6 – с ГБН и двое – с мигренью) имели головную боль во время ТИА без каких-либо изменений по сравнению с их предыдущей головной болью. Среди этих пациентов было 6 мужчин и две женщины. Девять пациентов контрольной группы (4,6%) имели головную боль в день поступления также без каких-либо изменений по сравнению с предыдущей головной болью. Поэтому разница с контролем не имеет статистической значимости. Среди этих пациентов 4 человека имели мигрень без ауры и 5 человек – ГБН. У 4 пациентов основной группы была ТИА в вертебробазилярном бассейне, у 4 – в бассейне внутренней сонной артерии. Шесть пациентов отмечали головную боль одновременно с началом ТИА, два пациента – ТИА. У 6 пациентов продолжительность ТИА составляла >3 ч, а у двух пациентов ТИА длилась 15–30 мин.

Обсуждение. Важным результатом настоящего исследования является то, что у пациентов с ТИА, по сравнению с контрольной группой, чаще наблюдалась мигрень в течение года, предшествующего ТИА, чаще встречалась головная боль в течение недели перед ТИА и во время ТИА.

Таблица 4. Головная боль у пациентов в течение последней недели перед ТИА ($n=120$) или в течение предыдущей недели перед поступлением (в контрольной группе; $n=192$), n (%)

Тип головной боли	Предыдущая головная боль без изменения характеристик у пациентов с ТИА		p	Предыдущая головная боль с изменениями характеристик у пациентов с ТИА		p	Новый тип головной боли у пациентов с ТИА		p
	у пациентов с ТИА	в контрольной группе		у пациентов с ТИА	в контрольной группе		у пациентов с ТИА	в контрольной группе	
Мигрень без ауры*	2 (1,6)	0 (0)	0,07	4 (3,3)	0	0,01	2 (1,6)	0	0,07
Мигрень с аурой*	0	0	—	0	0	—	1 (0,8)	0	0,2
ГБН*	2 (1,6)	10 (5,2)	0,1	12 (10)	2 (1,0)	0,0002	2 (1,6)	0	0,01
Кластерная головная боль	0	0	—	0	0	—	0	0	—
Громоподобная головная боль	N/A**	N/A	—	N/A	—	—	1 (0,8)	0	0,2
Вся головная боль	4 (3,3)	10 (5,2)	0,4	16 (13,3)	2 (1,0)	0,00001	6 (5)	0	0,0003

Примечание. * — мигрень с аурой и без нее с изменениями характеристик и ГБН с изменениями характеристик, так же как и мигрень с аурой и без нее и ГБН в виде нового типа головной боли, определялись в тексте как мигреноподобная головная боль и головная боль, напоминающая ГБН, соответственно, так как они могут быть отнесены к ТИА; ** — не применимо.

Предыдущие исследования головной боли при ТИА. Сопоставляя данные нашего исследования с предыдущими, мы должны отметить, что лишь в некоторых работах, выполненных ранее, были сделаны попытки охарактеризовать головную боль у пациентов с ТИА, и за последние 10 лет никаких исследований не проводилось [1–10]. Все предыдущие исследования использовали КТ, но не МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями для выявления инфарктов, поэтому они могли включать пациентов с небольшими инфарктами. Кроме того, головная боль у пациентов с ТИА анализировалась вместе с инсультом [1, 2, 4, 9]. Только в двух исследованиях головная боль изучена отдельно у больных с ТИА [5, 10]. В одном из них при развитии ТИА пациентов спрашивали о наличии и локализации головной боли и просили описать характеристики головной боли (например, тупая, давящая, колющая, жгучая, пульсирующая или опоясывающая), при этом диагноз не ставился в соответствии с МКГБ, а были представлены только характеристики головной боли [2]. В другом исследовании пациентам задавали вопрос о наличии и характере головной боли (приступообразная или постоянная) [4]. В четырех других исследованиях пациентов спрашивали о начале, продолжительности, локализации и характеристиках головной боли [1, 5, 9, 10]. Характер головной боли во время ТИА различался в разных исследованиях: пульсирующая [1, 9], диффузная [5] или нелокализованная [10]. Расспрос пациентов о головной боли до ТИА проведен только в двух исследованиях [1, 5]. В исследованиях с большим числом пациентов не использовалось подробное интервью о предшествующих эпизодах головной боли в течение года до ТИА и головной боли во время ТИА [2, 3]. Кроме того, ни в одном из исследований не был поставлен конкретный диагноз головной боли из-за того, что в то время не было классификации, или вследствие отсутствия собранной информации о необходимых характеристиках головной боли даже в те годы, когда МКГБ уже существовала. Поэтому трудно сравнивать наши результаты с предыдущими исследованиями. В целом распространенность головной боли во время ТИА варьировала от 16 до 36%, по данным предыдущих исследований, и, следовательно, соответствовала нашим результатам [1–10].

Особенности методологии проведения исследования головных болей при ТИА. В исследованиях головной боли у пациентов с ТИА следует учитывать несколько принципов. Прежде всего, невозможно установить точный диагноз головной боли без использования диагностических критериев МКГБ [11]. Для этого требуется профессиональное полуструктурированное интервью о существующей ранее и текущей головной боли, желательно по типу «лицом к лицу», потому что в противном случае некоторые важные характеристики головной боли могут быть упущены у отдельных пациентов. Также необходимо записать точное время развития головной боли и ТИА, использовать общепринятое определение ТИА, включая проведение МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями для исключения острого инфаркта.

Головная боль может проявляться только определенными характеристиками. Таким образом, большинство случаев вторичной головной боли, включая головную боль у пациентов с ТИА, имеют характеристики ГБН или мигрени без ауры. Если существует временная взаимосвязь, то в этом случае боль следует классифицировать как вторичную головную боль, связанную с вызванной причиной, согласно МКГБ-3 [11]. Вследствие того что большинство случаев головной боли, выявленных в настоящем исследовании, относились к новому типу или имели измененные характеристики и встречались значительно чаще, чем в контрольной группе, мы назвали головные боли, которые возникли за неделю до ТИА или во время нее, мигреноподобными головными болями или болями, напоминающими ГБН, при наличии соответствующих характеристик.

Значение результатов исследования. Наши результаты позволяют сделать важные предположения о возможных механизмах головной боли при ТИА и мигрени в частности. Может ли головная боль быть предиктором ТИА? По данным транскраниального доплеровского мониторингирования хорошо известно, что у пациентов встречаются бессимптомные мозговые эмболии [24]. Наше исследование показало, что мигрень значительно чаще встречалась в течение года до ТИА, чем в контрольной группе в течение года до интервью. Различие с контролем было более существенным в течение 1 нед пе-

Таблица 5. Головная боль во время начала ТИА ($n=120$) и в день поступления в контрольной группе ($n=192$), n (%)

Тип головной боли	Предыдущая головная боль без изменения характеристик у пациентов с ТИА		p	Предыдущая головная боль с изменениями характеристик у пациентов с ТИА		p	Новый тип головной боли у пациентов с ТИА		p
	у пациентов с ТИА	в контрольной группе		у пациентов с ТИА	в контрольной группе		у пациентов с ТИА	в контрольной группе	
Мигрень без ауры*	2 (1,6)	5 (4,1)	0,6	4 (3,3)	0	0,01	11 (9,1)	0	0,00001
Мигрень с аурой*	0	0	—	0	0	—	1 (0,83)	0	0,2
ГБН*	6 (5)	4 (3,3)	0,1	5 (4,1)	0	0,004	3 (2,5)	0	0,02
Кластерная головная боль	0	0	—	0	0	—	0	0	0
Громоподобная головная боль	N/A**	N/A	—	N/A	N/A	—	1 (0,83)	0	0,2
Вся головная боль	8 (6,6)	9 (4,6)	0,4	9 (7,5)	0	0,0001	16 (13,3)	0	0,00001

ред ТИА и в течение последнего дня перед ТИА. Поэтому головная боль, особенно головная боль нового типа или предшествующая головная боль с измененными характеристиками, может быть предиктором предстоящей ТИА. Вероятно, эмболия во время ТИА может вызывать головную боль, а у пациентов с ТИА, возможно, случалась бессимптомная эмболия, приводящая к головной боли перед ТИА, особенно за несколько дней или даже в течение года до нее. Но сам факт наличия эмболии требует дополнительных исследований, которые могут быть проведены в будущем. Если это подтвердится, то все пациенты, особенно среднего и пожилого возраста, которые сталкиваются с новым типом головной боли, а также с ранее существовавшей головной болью, такой как мигрень или ГБН, если она заметно изменилась по частоте или характеру (стала сильнее, появились тошнота или рвота, которых не было раньше), должны обязательно пройти обследование магистральных артерий головы. Особое внимание следует уделять пациентам с учащением приступов мигрени, если это нельзя объяснить другими причинами. Диагностические методы, необходимые для профилактики инсультов, довольно просты, не представляют риска для пациента, но сосудистые заболевания, которые можно предотвратить, часто имеют серьезные последствия. Достаточно проведения таким больным ультразвукового обследования сосудов шеи и анализов крови на холестерин, сахар, а по мере необходимости это может дополняться исследованиями других факторов риска.

В соответствии с предыдущими исследованиями в области инсульта и ТИА [1–10], мы подтверждаем, что головные боли у пациентов с ТИА более распространены при ТИА в вертебробазилярном бассейне. У всех наших пациентов с ТИА этой локализации была головная боль в течение недели перед ТИА и у многих — во время ТИА. Причина этого остается неясной. Известно, что во время приступа мигрени без ауры кровотоки увеличивается в небольшой области венотромедального участка продолговатого мозга, что подтверждено рядом исследований [25, 26]. Подавляющее большинство случаев мигрени с аурой сопровождаются изменением кровотока, которое вызвано распространяющейся кортикальной депрессией, возникающей первоначально в затылочной коре [27]. Изменения в белом веществе головного мозга у пациентов с мигренью также в основном наблюдаются в вертебробазилярном бассейне [24]. Имеются

сообщения о небольших изменениях в стволе головного мозга, связанных с головной болью, в частности с мигренью [26]. Все это подтверждает, что вертебробазилярный бассейн имеет важные ассоциации с головной болью.

Сильные и слабые стороны настоящего исследования. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором изучалась головная боль у пациентов с ТИА с использованием профессионального полуструктурированного интервью по типу «лицом к лицу» с описанием всех соответствующих характеристик головной боли, связанной с ТИА.

Одним из ограничений этого исследования является быстрое, еще до поступления в стационар, исчезновение клинических симптомов у пациентов с ТИА. Некоторые из них не могли вспомнить детали, которые важны при дифференциальной диагностике ТИА и мигрени с аурой. Например, некоторые пациенты могли пропустить постепенное распространение симптомов или наличие их последовательного развития. Некоторые пациенты не могли как следует описать характеристики головной боли во время ТИА. Поэтому некоторые случаи мигрени с аурой могли быть пропущены. Тем не менее мы провели динамическое наблюдение за 118 пациентами с ТИА из 120 больных. Период наблюдения варьировал от 6 мес до 4 лет. Мы обнаружили только один случай мигрени с аурой, который был пропущен во время первого интервью. Этот пациент перенес в последующем еще три аналогичных приступа мигрени с аурой в течение последующих 2 лет.

Слабым местом настоящего исследования было использование КТ у 8 пациентов, что не является точным методом для выявления мелких инфарктов, особенно в вертебробазилярном бассейне. Кроме того, неточность описания пациентом головной боли в течение последнего года, возможно, была ограничивающим фактором.

Заключение. Распространенность мигрени в течение года была значительно выше у пациентов с ТИА, чем в контрольной группе, так же как и распространенность головной боли в целом в течение последней недели перед ТИА и во время ТИА. Мигренеподобная головная боль превалировала среди новых типов головной боли при развитии ТИА. Предыдущая головная боль с изменением характеристик в виде учащения, усиления и увеличения продолжительности приступов, а также новый тип головной боли могут быть предикторами предстоящей ТИА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Portenoy RK, Abissi CJ, Lipton RB, et al. Headache in cerebrovascular disease. *Stroke*. 1984;15(6):1009-12. doi: 10.1161/01.STR.15.6.1009
2. Tentschert S, Wimmer R, Greisenegger S, et al. Headache at stroke onset in 2196 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2005;36(2):e1-3. doi: 10.1161/01.STR.0000151360.03567.2b
3. Arboix A, Massons J, Oliveres M, et al. Headache in acute cerebrovascular disease: a prospective clinical study in 240 patients. *Cephalalgia*. 1994 Feb;14(1):37-40. doi: 10.1046/j.1468-2982.1994.1401037.x
4. Koudstaal PJ, van Gijn J, Kappelle LJ. Headache in transient or permanent cerebral ischemia. Dutch TIA Study Group. *Stroke*. 1991;22(6):754-9. doi: 10.1161/01.STR.22.6.754
5. Ferro JM, Costa I, Melo TP, et al. Headache associated with transient ischemic attacks. *Headache*. 1995;35(9):544-8. doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3509544.x
6. Carolei A, Sacco S. Headache attributed to stroke, TIA, intracerebral haemorrhage, or vascular malformation. *Handb Clin Neurol*. 2010;97:517-28. doi: 10.1016/S0072-9752(10)97047-4
7. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology*. 1986;36(11):1445-50. doi: 10.1212/WNL.36.11.1445
8. Medina JL, Diamond S, Rubino FA. Headaches in patients with transient ischemic attacks. *Headache*. 1975;15(3):194-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.1975.hed1503194.x
9. Edmeads J. The headaches of ischemic cerebrovascular disease. *Headache*. 1979;19:345-9. doi: 10.1111/j.1526-4610.1979.hed1906345.x
10. Loeb C, Gandolfo C, Dall'Agata D. Headache in transient ischemic attacks (TIA). *Cephalalgia*. 1985;5 Suppl 2:17-9. doi: 10.1177/03331024850050S203
11. Classification committee of the international headache society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
12. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*. 2009;40:2276-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.192218
13. Parfenov VA, Ragimov CK. Masks of transient ischemic attack. *Clin Gerontol*. 2011;7-8:25-30.
14. Dutta D, Bowen E, Foy C. Four year follow up of transient ischemic attacks, strokes, and mimics: a retrospective transient ischemic attack clinic cohort study. *Stroke*. 2015;46:1227-32. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008632
15. Prabhakaran S, Silver AJ, Warrior L. Misdiagnosis of transient ischemic attacks in the emergency room. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:630-5. doi: 10.1159/000166839
16. Amort M, Fluri F, Schäfer J, et al. Transient ischemic attack versus transient ischemic attack mimics: frequency, clinical characteristics and outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:57-64. doi: 10.1159/000327034
17. Martin PJ, Young G, Enevoldson TP, et al. Overdiagnosis of TIA and minor stroke: experience at a regional neurovascular clinic. *QJM*. 1997;90:759-63. doi: 10.1093/qjmed/90.12.759
18. Lee W, Frayne J. Transient ischaemic attack clinic: An evaluation of diagnoses and clinical decision making. *J Clin Neurosci*. 2015;22:645-8. doi: 10.1016/j.jocn.2014.09.020
19. Naeije G, Gaspard N, Legros B, et al. Transient CNS deficits and migrainous auras in individuals without a history of headache. *Headache*. 2014;54:493-9. doi: 10.1111/head.12307
20. Schrock JW, Glasenapp M, Victor A, et al. Variables associated with discordance between emergency physician and neurologist diagnoses of transient ischemic attacks in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;59(1):19-26. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.03.009
21. Fogang Y, Naeije G, Ligot N. Transient neurologic deficits: Can transient ischemic attacks be discriminated from migraine aura without headache? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(5):1047-51. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.034
22. Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, Olesen J. Prospective testing of ICHD-3 beta diagnostic criteria for migraine with aura and migraine with typical aura in patients with transient ischemic attacks. *Cephalalgia*. 2018 Mar;38(3):561-7. doi: 10.1177/0333102417702121
23. Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, et al. Explicit diagnostic criteria for transient ischemic attacks to differentiate it from migraine with aura. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1463-70. doi: 10.1177/0333102417736901
24. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke*. 2006;37(4):1109-12. doi: 10.1161/01.STR.0000206446.26702.e9
25. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*. 2010;67(2):221-9. doi: 10.1002/ana.21871
26. Afridi S, Goadsby PJ. New onset migraine with a brain stem cavernous angioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(5):680-1. doi: 10.1136/jnnp.74.5.680
27. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain*. 1993;116(1):187-202. doi: 10.1093/brain/116.1.187

Поступила 14.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Белкин В.А., Поздняков Д.Г., Белкин А.А.

Клинический институт мозга ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Березовский, Россия

623700, Свердловская обл., г. Березовский, ул. Шиловская, 28-6

Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания

Синдром «запертого человека» при тромбозе основной артерии представляет собой классический пример диссоциации между сохранным сознанием и полной дезафферентацией в виде тотальной миоплегии с сохранным вертикальным движением глаз. Нечто подобное наблюдается у пациентов в посткоматозном состоянии, описано под названием «синдром функционально запертого человека» («functional locked in syndrome») и также является клиническим отражением феномена когнитивно-моторного разобщения (КМР). Факт диагностики данного состояния у пациента с хроническими нарушениями сознания указывает на вероятность присутствия когнитивного следа, что дает шанс на максимальную реализацию реабилитационного потенциала скрытого сознания в виде выхода на клинический уровень «малого сознания» или установления коммуникации по типу «мозг–интерфейс». В любом случае такому пациенту должна быть предоставлена расширенная реабилитационная программа.

Целью исследования был поиск оптимальной комбинации методов клинической и инструментальной диагностики, позволяющей выявить КМР у пациентов с хроническим нарушением сознания.

Пациенты и методы. В проспективное моноцентровое исследование в период с 2016 по 2018 г. включены пациенты с синдромом безответного бодрствования (СББ), прошедшие курс лечения на базе Клинического института мозга (Екатеринбург). В исследование включены 39 пациентов (22 мужчины, 17 женщин) в возрасте от 19 лет до 71 года, перенесших различные церебральные повреждения (травматическое, гипоксическое, на фоне острого сосудистого заболевания) в различные сроки до включения в исследование (от 32 до 2431 дня). Всем пациентам были проведены 5-кратная клиническая оценка по шкале CRS-R, навигационная транскраниальная стимуляция (нТМС) для определения динамики активности моторных центров коры в момент подачи вербальных парадигм. Регистрация динамики оценивалась как присутствие когнитивного следа и служила критерием диагностики КМР как положительного предиктора прогноза исхода СББ. Проанализирован исход состояния по Шкале исходов Глазго (Glasgow Outcome Scale, GOS) через 180 дней.

Результаты и обсуждение. Положительная динамика (GOS >3) отмечена у 10 (66%) пациентов с установленным наличием КМР; среди пациентов, у которых в ходе диагностики не был обнаружен когнитивный потенциал, дальнейшее повышение уровня сознания отмечалось в 3 (12,5%) случаях. Обсуждается возможность использования выявленного признака в комплексном прогнозировании исходов хронического нарушения сознания.

Заключение. Использование ТМС в диагностике феномена КМР оптимизирует маршрутизацию пациентов, у которых интенсивная реабилитация может способствовать более благоприятным долгосрочным исходам.

Ключевые слова: нарушения сознания; вегетативное состояние; синдром безответного бодрствования; малое сознание; навигационная транскраниальная магнитная стимуляция.

Контакты: Андрей Августович Белкин; belkin@neuro-ural.ru

Для ссылки: Белкин ВА, Поздняков ДГ, Белкин АА. Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):46–51.

Diagnosis of the phenomenon of cognitive-motor dissociation in patients with chronic consciousness disorders

Belkin V.A., Pozdnyakov D.G., Belkin A.A.

Clinical Brain Institute, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Berezovsky, Sverdlovsk Region, Russia

28-6, Shilovskaya St., Berezovsky, Sverdlovsk Region 623700

Locked-in syndrome in basilar artery thrombosis is a classic example of dissociation between preserved consciousness and complete deafferentation as total myoplegia with preserved vertical eye movement. Something similar is observed in post-comatose patients, described under the name “functional locked-in syndrome”, and is also a clinical reflection of the phenomenon of cognitive-motor dissociation (CMD). Diagnosis of this condition in a patient with chronic consciousness disorders indicates that there may be a cognitive imprint, which gives a chance for the maximum realization of the rehabilitation potential of latent consciousness as an exit to the clinical level of small consciousness or creation of a brain-interface. In any case, this patient should be given an extended rehabilitation program.

Objective: to search for the optimal set of clinical and instrumental diagnostic methods, allowing the identification of CMD in patients with chronic consciousness disorder.

Patients and methods. The 2016–2018 prospective single-center study enrolled patients with unresponsive wakefulness syndrome (UWS) who had received a treatment cycle at the Clinical Brain Institute (Yekaterinburg). The study included 39 patients (22 men, 17 women) aged 19 to

71 years who had sustained various cerebral injuries (traumatic, hypoxic, and acute vascular disease-associated) in different periods (from 32 to 2431 days) before being included in the study. All the patients underwent 5-fold clinical assessments according to the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) and navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) in order to determine the time course of changes in the activity of the cortical motor centers at the time of presentation of verbal paradigms. Registration of the changes was assessed as the presence of a cognitive imprint and served as a criterion for diagnosing CMD as a positive predictor for the outcome of UWS. The outcome of the state was analyzed using the Glasgow Outcome Scale (GOS) at 180 days.

Results and discussion. Positive changes (GOS >3) were noted in 10 (66%) patients with established CMD; the patients who had not diagnosed as having the cognitive potential showed a further increase in the level of cognition in 3 (12.5%) cases. Whether the identified sign could be used in the comprehensive prediction of chronic consciousness disorder was discussed.

Conclusion. The use of TMS in diagnosing the phenomenon of CMD optimizes the routing of patients, for whom intensive rehabilitation can contribute to more favorable long-term outcomes.

Keywords: consciousness disorders; autonomic state; unresponsive wakefulness syndrome; small consciousness; navigated transcranial magnetic stimulation.

Contact: Andrey Augustovich Belkin; belkin@neuro-ural.ru

For reference: Belkin VA, Pozdnyakov DG, Belkin AA. Diagnosis of the phenomenon of cognitive-motor dissociation in patients with chronic consciousness disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):46–51.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-46-51

Тяжелое острое повреждение головного мозга, вызванное травмой, аноксией или инсультом, может привести к развитию комы — переходного состояния, характеризующегося полным отсутствием бодрствования и признаков взаимодействия с окружающей средой. Восстановление бодрствования без признаков взаимодействия с окружающей средой свидетельствует о переходе в вегетативное состояние. Учитывая неоднородность группы пациентов, уровень содержания сознания которых характеризуется как «вегетативное состояние», и сформировавшуюся негативную, пессимистическую эмоциональную окраску этого термина, международным сообществом рекомендован более нейтральный, описательный термин — синдром безответного бодрствования (СББ) [1]. Пациенты с синдромом малого сознания (СМС) демонстрируют восстановление целенаправленного поведения, но остаются недоступными для полноценного общения. В рамках СМС выделяют подтипы СМС+ и СМС- в зависимости от присутствия или отсутствия по крайней мере нестойких речевых реакций. Когда у пациента формируется стойкая функциональная речевая активность (возможность общаться отдельными словами или короткими фразами), говорят о состоянии выхода из синдрома малого сознания (ВСМС).

Выявление скрытого сознания у посткоматозных пациентов оказывает значительное влияние на постановку диагноза, определение прогноза и терапии, включая купирование боли, реабилитационное лечение и дальнейшую судьбу пациента. Это представляет сложность в связи с низкой распространенностью данного состояния и трудностями организации систематического наблюдения за такими пациентами. Число пациентов с нарушениями сознания в США находится в диапазоне от 25 тыс. до 420 тыс. для СББ и от 112 тыс. до 280 тыс. для СМС [2]. При этом частота ошибочной дифференциальной диагностики между СББ и СМС достигает 40% [3, 4]. Для точной постановки диагноза требуется не менее 5 повторных осмотров с оценкой по утвержденным стандартизированным шкалам, а именно — с использованием пересмотренной Шкалы восстановления после комы (Coma Recovery Scale-Revised — CRS-R) [5]. Тем не менее у 20% пациентов в СББ даже после такой исчерпывающей клинической оценки могут быть обнаружены признаки скрытого сознания.

Кроме того, нарушения сознания могут быть ошибочно диагностированы у пациентов с синдромом «запертого человека» («locked in syndrome») вследствие ограничения коммуникации из-за полного паралича произвольно сокращающихся мышц, за исключением движений глазных яблок [6]. В отличие от классического варианта данного синдрома, обусловленного массивной ишемией основной артерии, у пациентов с СББ он имеет функциональный характер («functional locked in syndrome») [4], чем подчеркивается возможность его обратимости и целесообразность диагностики. Такие признаки выявляются при проведении функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) с выполнением специфических парадигм под контролем электроэнцефалографии (ЭЭГ) [7, 8] или с использованием индекса пертурбационной сложности (он же — интегративный индекс сознания), получаемого при комбинированном применении транскраниальной магнитной стимуляции с высокоплотной ЭЭГ (ТМС-ЭЭГ) [8]. Эти данные привели к установлению нового клинического определения в рамках СМС — функционального синдрома «запертого человека», или феномена когнитивно-моторного разобщения (КМР) [4]. При КМР пациенты внешне недоступны контакту, но демонстрируют признаки наличия когнитивного следа при использовании указанных выше методов. Патифизиология КМР к настоящему моменту не исследована, однако отмечается [4], что у большинства пациентов с выявленным КМР повреждение головного мозга имеет травматический генез. Оптимального подхода к диагностике КМР на сегодняшний день не сформировалось. Принципиальной следует признать необходимость проведения исследований по принципу «event-related monitoring» [4], т. е. исследований, в ходе которых оценивается динамика наблюдаемых показателей на фоне предлагаемых парадигм, мотивирующих пациента к совершению разнообразных действий. Классическим примером является фМРТ с идеомоторными представлениями типа «представьте игру в теннис» [4]. W. Curley и соавт. [3] описали способ диагностики скрытого сознания у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга, доступный для прикроватного использования, — повторяющееся тестирование с выполнением парадигм под контролем ЭЭГ. Авторы использовали различные инструкции, стремясь оценить надежность и

воспроизводимость ответов с учетом изменений церебральной физиологии, обусловленных повреждением. Также было выполнено систематическое сравнение между клиническими данными, показателями ЭЭГ и результатами фМРТ. Установлено [7, 8], что чувствительность ЭЭГ к обнаружению скрытого сознания на 20% выше, чем при изолированном использовании фМРТ пациентами с СМС. Еще более высокая чувствительность диагностики скрытого сознания среди пациентов с СМС зарегистрирована в исследованиях, где в качестве стимула выступало обращение к пациенту по имени с использованием вызванного потенциала P300 [9]. Примечательно, что из 21 пациента с признаками выполнения инструкций по данным ЭЭГ только 40% продемонстрировали способность к коммуникации в ходе тестирования по CRS-R. Дополнительная ценность исследования с фиксацией выполнения инструкции на ЭЭГ может заключаться в том, что пациенты со скрытым сознанием по мере появления соответствующих интерфейсов, основанных на ЭЭГ, смогли бы общаться и взаимодействовать с окружающей средой.

Среди инструментальных методов, используемых для диагностики уровня сознания, следует отдельно выделить связанные с событиями потенциалы мозга, отражающие динамику активации групп нейронов, соответствующих компонентам опыта. Такие методы более информативны, чем обычный ЭЭГ-мониторинг, поскольку выявляемые при этом электрофизиологические феномены отражают непосредственную реакцию на заданный стимул. Одной из таких методик является навигационная транскраниальная магнитная стимуляция (нТМС) — запатентованная [10] модификация ТМС, позволяющая осуществлять навигационное неинвазивное картирование функционально значимых зон головного мозга. Метод был апробирован в ходе оригинального исследования [11]. В основе методики лежит гипотеза, подразумевающая, что наличие реакции соответствующего коркового моторного центра на предлагаемую инструкцию у пациента в ареактивном состоянии доказывает наличие когнитивного потенциала. Иными словами,

мысль о том, как выполнить инструкцию, активирует моторный центр, ответственный за выполнение поставленной задачи, даже при отсутствии внешних признаков двигательной активности. Достоверная регистрация этого события является доказательством сохранности высших корковых центров и признаком положительного прогноза возможного восстановления интеллекта. Существенным ограничением служит то обстоятельство, что парадигмы с двигательными инструкциями могут не сработать у пациентов, находящихся в сознании, но страдающих афазией, абулией или сенсорными нарушениями, препятствующими выполнению инструкций [12].

Цель настоящего исследования состоит в оценке прогностического значения выявления феномена КМР для прогнозирования течения и исхода у пациентов с «синдромом безответного бодрствования» с использованием моторных вызванных потенциалов.

Пациенты и методы. В проспективное моноцентровое исследование планируется включить не менее 80 пациентов с СББ, прошедших курс лечения на базе нейрореабилитационного центра «Клинический институт мозга» (Екатеринбург).

Критерием включения служит состояние сознания, соответствующее критериям СББ. **Критерий не включения** — поражение левого полушария, предполагающее наличие афатических нарушений.

Всем пациентам проводится 5-кратная клиническая оценка по шкале CRS-R в русскоязычной версии [13], модифицированная методика нТМС (navigated brain stimulation, NBS) [14].

В качестве конечной точки используется уровень сознания, оцененный по шкале Glasgow Outcome Scale (GOS) [15] через 6 мес после выписки из нейрореабилитационного центра.

На 1 января 2019 г. в исследование включено 39 пациентов с хроническими нарушениями сознания (22 мужчины, 17 женщин) в возрасте от 19 лет до 71 года, перенесших различные церебральные повреждения (травматический ге-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=39$)

Показатель	Всего/среднее	нТМС+ ($n=15$)	нТМС- ($n=24$)
Пол, n (%):			
мужчины	22 (56)	7 (47)	15 (62,5)
женщины	17 (44)	8 (53)	9 (37,5)
Возраст, годы, среднее (min–max)	38 (19–71)	37 (22–70)	38,5 (19–71)
Черепно-мозговая травма, n (%)	19 (49)	11 (73)	8 (33)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	7 (18)	0	7 (29)
Гипоксия, n (%)	13 (33)	4 (27)	9 (37,5)
Срок после травмы, дни, среднее (min–max)	76 (32–2431)	92 (35–2431)	68 (32–450)
GOS спустя 6 мес, среднее (min–max)	3 (2–8)	5 (2–8)	2,5 (2–5)
CRS-R, среднее (min–max)	7 (3–16)	10 (4–16)	6 (3–13)
СББ спустя 6 мес, n (%)	16 (41)	2 (13)	14 (58)
СМС и выше спустя 6 мес, n (%)	13 (33)	10 (67)	3 (13)
Выбывшие (GOS <3) спустя 6 мес, n (%)	10 (26)	3 (20)	7 (29)

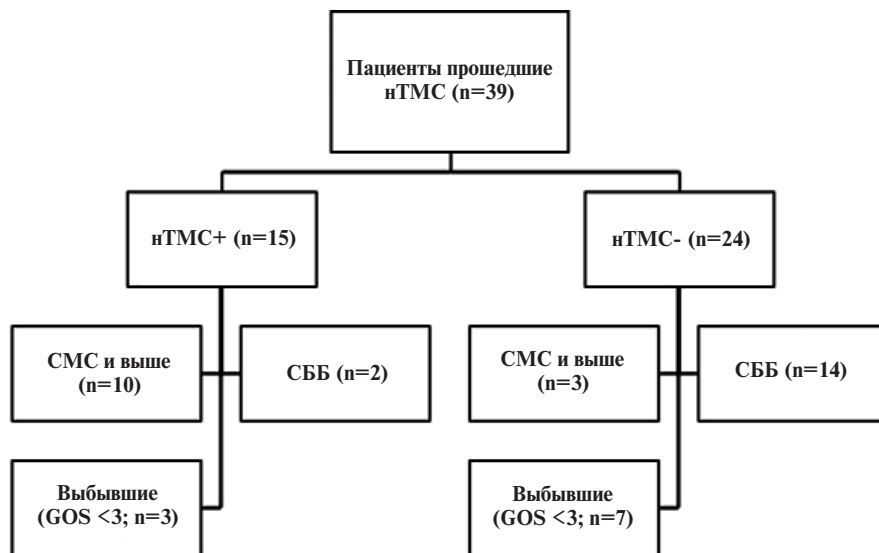


Рис. 1. Распределение исходов пациентов, прошедших нТМС.

Пациенты, продемонстрировавшие попытку выполнения инструкции в ходе исследования, обозначены как нТМС+; пациенты, у которых в ходе исследования данных, свидетельствующих о выполнении инструкции, не выявлено, обозначены как нТМС-

Таблица 2. Характеристика вызванных моторных ответов в ходе исследования у пациента Г.

Точки регистрации ВМО	Моторный порог, %	Латентность ВМО, мс	Амплитуда ВМО, мкВ	Напряженность моторного поля, В/м
m. abductor pollicis brevis dex	30	24,0	242	46
m. abductor digiti minimi dex	30	23,3	477	46

Примечание. ВМО — вызванные моторные ответы

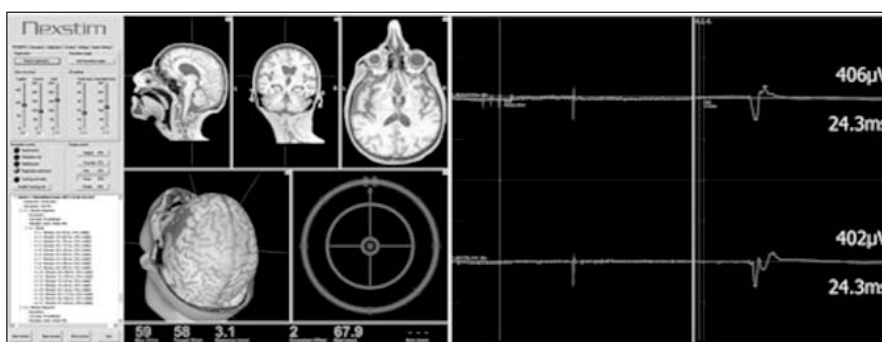


Рис. 3. Парадигма покоя (объяснение в тексте)

нез повреждения имел место у 19 из них, гипоксический — у 13, повреждение на фоне острого сосудистого заболевания было у 7 пациентов) в сроки от 32 до 2431 дня после начала заболевания (табл. 1).

Результаты. Исход определен для всех пациентов (рис. 1), при этом для 10 (26%) пациентов исход наступил до истечения 6-месячного срока в связи со смертью от экстра-церебральных причин.

¹Цветной рисунок к этой статье представлен на сайте журнала: nnp.ima-press.net

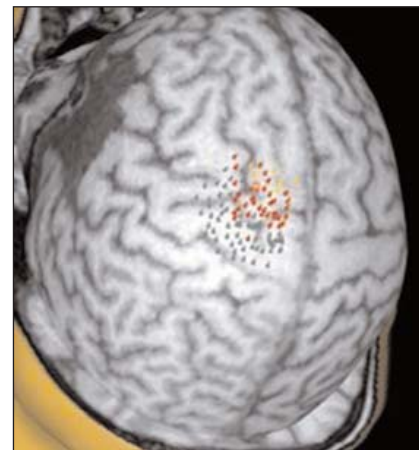


Рис. 2. Моторное поле верхней конечности.

Белыми точками обозначены ответы с амплитудой коркового ВМО >1000 мкВ; желтыми точками — с амплитудой коркового ВМО 500–1000 мкВ; красными точками — с амплитудой коркового ВМО 50–500 мкВ; серыми точками — незначимые зоны с амплитудой коркового ВМО <50 мкВ или с отсутствием миографического ответа¹

Положительный прогноз для повышения уровня сознания установлен у 10 (66%) пациентов, продемонстрировавших активацию моторных центров в ответ на заданную инструкцию; среди пациентов, у которых в ходе диагностики не был обнаружен когнитивный потенциал, дальнейшее повышение уровня сознания отмечалось в 3 случаях (12,5%).

При этом отмечена положительная связь между наличием когнитивного потенциала по данным нТМС и исходной клинической оценкой с использованием CRS-R [13]: в группе нТМС+ средняя оценка по CRS-R составляла 10 баллов против 6 баллов в группе нТМС-.

В качестве иллюстрации приводим клинический случай.

Пациент Г. 22 лет, поступил в клинику с диагнозом «закрытая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга тяжелой степени».

Срок после травмы на момент поступления составлял 6 мес, при этом клинически пациент соответствовал СББ, оценка по CRS-R в течение госпитализации варьировала от 7 до 10 баллов (в связи с флуктуациями сознания, допустимыми у таких пациентов).

Пациенту было проведено ТМС-картирование моторной коры (поля 4, 6) с определением моторного порога возбуж-

дения (табл. 2) и определением когнитивного следа на команду пациенту.

При проведении ТМС с регистрацией ответов с *mm.abductor pollicis brevis dex*, *abductor digiti minimi dex* корковые ВМО определялись с нормальной латентностью и амплитудой корковых ВМО; мощность моторного порога и напряженность моторного поля снижены, площадь моторного поля уменьшена. При электромиографии наблюдалась умеренная тоническая активность. После картирования моторного поля (рис. 2) для правой верхней конечности при стимуляции «горячей точки» на фоне произвольной активности рук (рис. 3) на просьбу осуществить движение (поднять руку, сжать в кулак) на команду врача и матери (рис. 4, 5) отмечались увеличение амплитуды и снижение латентности корковых ВМО в исследуемых мышцах, преимущественно в *m. abductor digiti minimi dex*, без видимого сокращения пальцев кисти. Усредненные значения ВМО на речевую команду (*m. abductor pollicis brevis dex* / *m. abductor digiti minimi dex*) составили 404/412 мкВ в покое, 265/532 мкВ в ответ на команду врача и 546/873 мкВ в ответ на команду матери.

В ходе исследования были получены ответы на команды матери поднять руку и сжать кулак в виде увеличения амплитуды и снижения латентности корковых ВМО в мышцах правой кисти.

В течение месяца пациент получал полный объем интенсивного реабилитационного лечения. Родственники пациента принимали участие в процессе, обучались навыкам реабилитации, доступным для воспроизведения в домашних условиях. К моменту следующей госпитализации спустя 3 мес пациент достиг уровня СМС+, стойко демонстрируя доступность продуктивному контакту, оценка по CRS-R поднялась до 15 баллов. Таким образом, в данном случае положительный прогноз, сформулированный на основании результатов нТМС, реализовался.

Обсуждение. В контексте появления такого понятия, как КМР, значимость результатов нТМС значительно возрастает. В большинстве работ, оперирующих результатами разных методов, авторы сходятся во мнении, что инструментальная диагностика не может служить альтернативой клиническому исследованию (а именно — тестированию по CRS-R), но является важным дополнительным инструментом. Данные, полученные при помощи указанных выше методов, включая и нТМС, в настоящее время не являются решающими для постановки диагноза, но должны быть приобщены к заключению об уровне содержания сознания и в дальнейшем сопоставлены с результатами повторных исследований. Если согласиться с существованием такого клинко-нейрофизиологического понятия, как КМР, то результаты фМРТ, ЭЭГ, ТМС-ЭЭГ, нТМС и других методик станут критериями включения в эту категорию больных. Кроме того, в случае проведения повторных клинических и нейрофизиологических исследований можно будет вновь сопоставить их

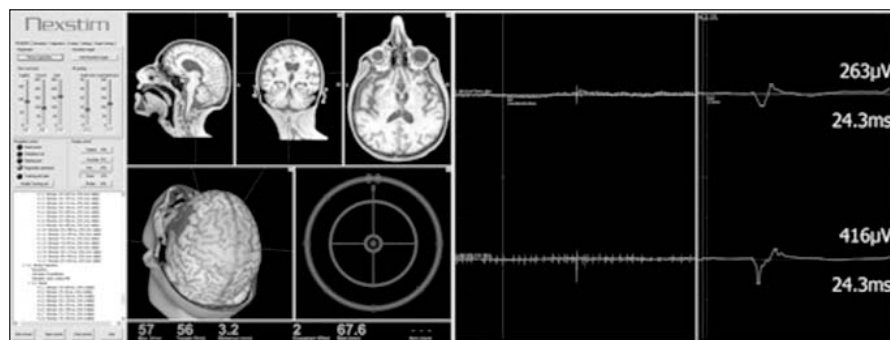


Рис. 4. Парадигма сжатия правой руки в кулак в ответ на инструкцию, озвученную врачом (объяснение в тексте)

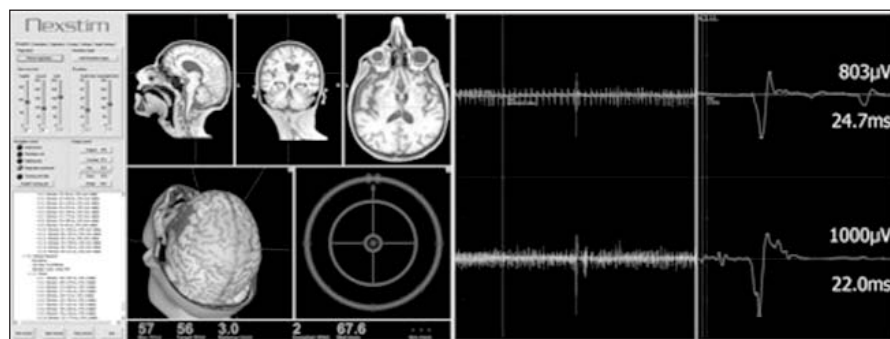


Рис. 5. Парадигма сжатия правой руки в кулак в ответ на инструкцию, озвученную матерью (объяснение в тексте)

данные и определить прогностическое значение положительных и отрицательных результатов для дальнейшего повышения уровня сознания.

Результаты использования методики нТМС характеризуют моторный потенциал, связанный с событием. Является ли это альтернативой фМРТ? Нет. Принципиальное отличие состоит в том, что фМРТ отражает архитектуру произвольного акта: пациент должен выполнить определенную команду для инициации функциональной активности по всей исполнитель дуге: от коркового центра (включая первичные моторные и сенсорные) до эффекторного органа, т. е. использовать реально существующие и функционирующие межнейронные связи. Навигационная ТМС осуществляет широкую поисковую стимуляцию и выявляет все способные к контролю конкретного процесса зоны мозга, хотя они при этом могут пребывать в функционально неактивном состоянии. Иными словами, для оценки состояния коркового моторного центра используются миографические показатели, а не фактическое движение, что является отражением феномена КМР.

Клиническое значение КМР заключается в том, что многие пациенты, клинически соответствующие СМС, в действительности по своему когнитивному статусу могут быть ближе к синдрому «запертого человека», т. е. можно говорить о явлении «функциональной замкнутости». Выделение этой категории больных еще больше актуализирует необходимость рутинной диагностики скрытого сознания и поиска способа коммуникации с такими пациентами. Значимость выявления таких пациентов крайне велика для их дальнейшей судьбы: ведь ареактивный по форме пациент

(клинически соответствующий СББ) чаще всего воспринимается как не имеющий дальнейших перспектив и требующий только паллиативного лечения; в случае же обнаружения когнитивного следа уровень содержания сознания уже не соответствует СББ, соответственно, требуется пересмотр прогноза на дальнейшее восстановление сознания и проведение активных реабилитационных мероприятий.

Ограничения. Данные носят предварительный характер и нуждаются в дополнении и статистической обработке после завершения набора пациентов (по достижении размера выборки более 80 случаев).

Прогностическое значение нозологического компонента при этом не учитывалось, однако преобладание положительных результатов среди пациентов с травматическим генезом церебрального повреждения подтверждает имеющуюся закономерность относительно более благоприятного прогноза для повышения уровня сознания у пациентов с черепно-мозговой травмой.

Имеется ряд дополнительных ограничений: отмечается значительная неоднородность сроков после цереб-

рального повреждения, в ряде случаев у пациентов с травматическим генезом повреждения не исключается вторичная гипоксия; наличие у ряда пациентов генерализованного спастического синдрома могло исказить миографические данные. Кроме того, у всех пациентов с хроническими нарушениями сознания могут отмечаться флуктуации сознания, т. е. исследование могло быть проведено в тот момент, когда пациент не мог продемонстрировать свои когнитивные возможности в полной мере, что, в свою очередь, указывает на необходимость проведения повторных исследований.

Заключение. Использование диагностики феномена когнитивно-моторного разобщения на основе транскраниальной магнитной стимуляции в комплексе со специфическими клиническими тестами перспективно для оптимизации маршрутизации пациентов на этапах реабилитации. У таких пациентов интенсивная реабилитация может способствовать более благоприятным долгосрочным исходам. Для окончательного суждения необходима более мощная выборка данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice Guideline Update Recommendations Summary: Disorders of Consciousness – Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(9):1699-709. doi: 10.1016/j.apmr.2018.07.001
2. Hirschberg R, Giacino JT. The vegetative and minimally conscious states: diagnosis, prognosis and treatment. *Neurol Clin.* 2011;29:773-86. doi: 10.1016/j.ncl.2011.07.009
3. Curley WH, Forgacs PB, Voss HU, et al. Characterization of electroencephalographic signals revealing covert cognition in the injured brain. *Brain.* 2018;141(5):1404-21. doi: 10.1093/brain/awy070
4. Boly M, Laureys S. Functional 'unlocking': bedside detection of covert awareness after severe brain damage. *Brain.* 2018;141(5):1236-8. doi: 10.1093/brain/awy080
5. Wannez S, Heine L, Thonnard M, et al. Coma Science Group Collaborators. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol.* 2017;81:883-9. doi: 10.1002/ana.24962
6. Gosseries O, Di H, Laureys S, Boly M. Measuring consciousness in severely damaged brains. *Ann Rev Neurosci.* 2014;37:457-78. doi: 10.1146/annurev-neuro-062012-170339
7. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med.* 2010;362:579-89. doi: 10.1056/nejmoa0905370
8. Cruse D, Chennu S, Chatelle C, et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet.* 2011;378:2088-94. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61224-5
9. Schnakers C, Perrin F, Schabus M, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology.* 2008;71:1614-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69
10. Белкин АА, Поздняков ДГ. Способ дифференциальной диагностики вегетативного состояния и малого сознания с использованием навигационного картирования моторных центров коры головного мозга. Пат. № 2596049 от 21.04.2015. Москва: Роспатент; 2015. Доступно по ссылке: <http://www.findpatent.ru/patent/259/2596049.html> (Ссылка активна на 25.02.2019) [Belkin AA, Pozdnyakov DG. VS/MCS differential diagnosis using navigated brain stimulating method. Registration № 2596049 since 21.04.2015. Moscow: Rospatent; 2015. Available from: <http://www.findpatent.ru/patent/259/2596049.html> (In Russ.)].
11. Лесковец ВВ, Лесковец ЕА, Суслов СА, Фератов ДМ. Диагностика когнитивного уровня у пациентов в хроническом ареактивном состоянии с использованием методов функциональной МРТ и навигационной стимуляции мозга (fMRI-NBS). Интенсивная терапия. 2011;(3):40-6 [Lescovetz VV, Lescovetz EA, Souslov SA, Feratov DM. Cognitive level diagnosis in patients with chronic disorders of consciousness by functional MRI and navigated brain stimulation. *Intensivnaya Terapiya.* 2011;(3):40-6 (In Russ.)].
12. Boly M, Coleman MR, Davis MH, et al. When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage.* 2007;36:979-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.047
13. Iazeva EG, Legostaeva LA, Zimin AA, et al. A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Injury.* 2019;33(2):218-25. doi: 10.1101/276881
14. Belkin A, Lescovets V, Lescovets E, et al. A72 Navigated Brain Stimulation in Diagnosis of Minimally Conscious State. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29:22-3. doi: 10.1097/01.eja.0000412518.25201.32
15. Wright J. Glasgow Outcome Scale: Extended. In: Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B, eds. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* Cham: Springer; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-56782-2

Поступила 19.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Коберская Н.Н.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Болезнь Альцгеймера

Несмотря на прогресс в сфере лабораторных методов, генетических исследований и современной нейровизуализации, диагностика заболеваний, обуславливающих деменцию, вызывает сложности. В обзоре представлены современные данные, касающиеся эпидемиологии, факторов риска, патогенеза, клинической картины, диагностики и терапии болезни Альцгеймера (БА). Обсуждаются вопросы симптоматических и патогенетических методов лечения, а также комбинированной терапии БА. Отмечаются эффективность мемантина (акатинола мемантина) и целесообразность его использования на разных стадиях заболевания у пациентов с БА. Рассматриваются немедикаментозные методы терапии БА, включая физическую активность и когнитивный тренинг.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; деменция альцгеймеровского типа; патогенетическая терапия; глутаматергическая терапия; мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):52–60.

Alzheimer's disease

Koberskaya N.N.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021*

Despite progress made in laboratory methods, genetic studies, and modern neuroimaging, the diagnosis of diseases that cause dementia makes difficulties. The review presents an update on the epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease (AD). It discusses the issues of symptomatic and pathogenetic treatments and combination therapy for AD. The efficacy of memantine (akatinol memantine) and the expediency of its use at different stages of the disease in patients with AD are noted. Non-pharmacological treatments for this disease, including physical activity and cognitive training, are considered.

Keywords: *Alzheimer's disease; cognitive impairment; dementia of the Alzheimer type; pathogenetic therapy; glutamatergic therapy; memantine.*

Contact: *Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru*

For reference: *Koberskaya NN. Alzheimer's disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):52–60.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60*

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная патология, вызывающая деменцию. Возраст является важным фактором риска развития БА и других деменций, и, поскольку продолжительность жизни населения увеличивается, а демографическое старение происходит во всем мире, ожидается, что число людей с деменцией будет продолжать расти в геометрической прогрессии. В 2015 г. деменция затронула почти 47 млн человек во всем мире, и по прогнозам к 2030 г. этот показатель достигнет 75 млн, а к 2050 г. — 131 млн, причем наибольший рост ожидается в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. К сожалению, БА в нашей стране плохо диагностируется, большинство пациентов не получают адекватного лечения [2]. По данным официальной статистики, в России лишь около 9 тыс. пациентов с БА [3]. Большинство случаев БА списывают на естественные возрастные изменения («склероз», «маразм», «старческие причуды» и т. д.) и, по некоторым оценкам, порядка 90% российских случаев заболевания БА не диагностированы [3, 4]. В России пациентам с БА ставят диагнозы «хроническая ишемия головного мозга», «дисциркуляторная энцефалопатия», «цереброваскулярная болезнь»; лечение получает менее 5% пациентов с БА [3, 4]. БА —

одно из самых «дорогих» заболеваний в мире: затраты на нее в США достигают 200 млрд долларов в год [5]. В России затраты на содержание больных деменцией составляют 74,8 млрд рублей в год [3]. Экономисты прогнозируют, что отсрочка развития болезни на 5 лет приведет к сокращению расходов на медицинскую помощь в связи с БА в два раза [1, 3–5]. В США принята Национальная программа помощи пациентам с БА. В России подобного проекта нет до сих пор.

С того времени, как в 1906 г. Алоис Альцгеймер выступил с докладом о необычном клиническом случае, где шла речь о 50-летней пациентке, страдавшей потерей памяти, дезориентацией в месте и времени и галлюцинациями, ученые значительно продвинулись в понимании БА. Исторически диагноз БА ставился клинически и базировался на систематическом исключении других потенциальных причин синдрома деменции у пациента, а не на патоморфологическом подтверждении. В последнее время установлено, что патофизиологические изменения при БА начинаются за много лет до клинических проявлений БА, поэтому спектр БА простирается от клинически бессимптомного состояния до тяжелых когнитивных нарушений (КН) — деменции. Не-

смотря на такие успехи в понимании заболевания, БА характеризуется высокой степенью неоднородности в своем проявлении, прогрессировании, ответе на лечение, а также подверженности факторам риска.

Факторы, влияющие на развитие болезни Альцгеймера

Считается, что сложные хронические заболевания, такие как БА, являются результатом взаимодействия многих экологических, генетических и других факторов. Переход от здорового старения к БА недостаточно четко определен, по крайней мере, с учетом нашего современного понимания механизмов развития БА. Можно предположить, что комбинация генетических факторов и факторов окружающей среды играет ключевую роль в этом процессе. В частности, все больше фактов свидетельствуют о том, что такой фактор, как пол человека, может модулировать фенотип БА и ответ на проводимую терапию. Социально-экономическая концепция, связанная с положением женщин и мужчин в обществе (образование, заработная плата, пенсионные выплаты), также может влиять на возникновение и прогрессирование заболевания [6]. Исследования показали, что у мужчин чаще отмечаются атипичные клинические синдромы (например, лобно-височная деменция, кортикобазальный синдром) [7]. Как и ожидалось, учитывая социальный гендерный фон, женщины имели более низкий уровень образования. У женщин также отмечались меньшая масса мозга, более старший возраст дебюта заболевания и более длительная продолжительность заболевания. Тяжесть патологии (плотность амилоидных бляшек и выраженность патологии нейрофибриллярных клубочков) была выше у женщин, по сравнению с мужчинами [7]. Исследование, в котором изучалась большая группа пациентов с БА, подтвержденной патоморфологически, обнаружило, что у мужчин, при сопоставлении с женщинами, отмечалась более выраженная патология нейрофибриллярных клубочков в коре головного мозга по сравнению с гиппокампом. Напротив, у женщин отмечалась более выраженная патология нейрофибриллярных клубочков в гиппокампе по сравнению с неокортексом [8]. В ряде клинических исследований было установлено, что женщины подвержены более высокому риску развития БА, чем мужчины [9]. Другие исследования показали, что более высокий риск развития БА более специфичен для пожилых женщин [10]. Предполагается, что женщинам чаще ставится правильный диагноз деменции при БА, потому что патоморфологические изменения, характерные для БА, чаще встречаются у женщин, отмечается большее вовлечение гиппокампа в патологический процесс по сравнению с неокортексом, что приводит к развитию амnestического синдрома [8].

В развитии БА важная роль может принадлежать факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и образу жизни (диета, физические упражнения, когнитивная активность). Результаты эпидемиологических исследований показывают, что в среднем возрасте артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и ожирение повышают риск развития БА [11]. В последнее десятилетие все большее значение придается взаимосвязи между цереброваскулярной патологией и БА. Появляется все больше доказательств того, что цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) играют роль в патогенезе БА. Считается, что цереброваскулярные нару-

шения оказывают влияние на патологию бета-амилоида, тем самым потенцируя развитие БА [12]. Клинические проявления БА, вероятно, связаны с комбинацией ЦВЗ и процессов нейродегенерации, которая варьирует у отдельных лиц. Так, наличие артериальной гипертензии в анамнезе связано с уменьшением объема головного мозга, с более высоким риском развития деменции и БА в будущем [12].

Во многих крупных, длительных исследованиях высшее образование ассоциировалось со снижением риска развития БА, и два крупных метаанализа показали, что частота развития БА обратно пропорциональна уровню образования [13, 14]. Уровень интеллекта может влиять на риск развития БА. В популяционном исследовании участники оценивали успеваемость своих детей в школе. Показатели «ниже среднего» коррелировали с четырехкратным увеличением частоты развития БА [15]. Аналогично, два долгосрочных исследования показали, что при анализе литературных сочинений у подростков более выраженный дефект раскрытия темы сочинения был связан с большей выраженностью патологических сенильных бляшек и более высокой частотой установления клинического диагноза БА в будущем. Не было выявлено связи между грамотностью при оценке письма и БА [16, 17].

Современные методы молекулярной генетики, эпигеномики (изучение закономерностей изменения экспрессии генов или фенотипа клетки), молекулярной биологии предоставляют широкие возможности для исследования патогенеза и динамики процесса нейродегенерации. Выявлена тесная связь между генетическими мутациями и БА. Мутации пресенилина-1, пресенилина-2 и белка — предшественника бета-амилоида (БПБА) приводят к агрегации БПБА, вызывая более типичную амnestическую форму БА. Генетические факторы, которые могут вносить свой вклад в качестве модификаторов заболевания, включают в себя аллель аполипопротеина E4 (APOE4), который определяет повышенный риск заболевания и более быстрое снижение когнитивных функций в условиях раннего дебюта БА [18]. Выявлено, что наличие аллелей E4 ускоряет отложение бета-амилоида; наличие одного аллеля увеличивает риск развития БА в 3 раза, а наличие двух аллелей — в 12 раз [18]. Для типичной амnestической формы БА присутствие аллеля E4 снижает возраст дебюта болезни [18], тогда как аллель E3, как правило, обнаруживается при различных фенотипах БА, а аллель E2 снижает риск или замедляет развитие БА. У носителей APOE4 отмечается меньший объем белого и серого вещества височной, теменной долей и поясной извилины в течение первых 3 лет жизни по сравнению с пациентами без носительства APOE4 [19]. Аналогичным образом, левая энторинальная кора значительно тоньше, а объем гиппокампов меньше у здоровых детей и подростков — носителей APOE4, по сравнению с не носителями, причем выраженные различия сохраняются до 65 лет [20]. У молодых здоровых взрослых APOE4 также ассоциируется с аномальной микроструктурой белого вещества головного мозга и со сниженной митохондриальной активностью в области задней поясной извилины, без различий в содержании бета-амилоида [21]. Примечательно, что у APOE4-положительных детей с семейным анамнезом БА отмечаются нарушения при выполнении тестов на чтение и речь, это позволяет предположить, что ранние структурные изменения APOE4 могут вызывать функциональные нарушения задолго до

развития патологии БА [22]. Наличие одного аллеля APOE4 определяет риск развития заболевания на 5 лет раньше, две копии APOE4 определяют риск развития заболевания 10 годами ранее, а копия аллеля APOE2 вызывает развитие заболевания 5 годами позже [23]. Существуют межиндивидуальные различия, у некоторых пожилых людей с доклиническими патофизиологическими изменениями симптомы БА не развиваются в течение всей жизни, что может быть результатом более медленно прогрессирующего заболевания или летального исхода из-за конкурентной патологии.

В последнее время обнаружены новые генетические мутации, которые повышают вероятность развития БА. Другие редкие генетические варианты, увеличивающие риск развития БА, встречаются в генах, включая *SORL1* (родственный рецептору сортилина L) [24]. Многие исследования показали, что структура и функции нейрональных сетей головного мозга развиваются по-разному в раннем детстве и в подростковом возрасте у людей с генетическим риском развития БА, особенно у носителей генов *APOE4* и *SORL1* [25]. У детей с вариантами *SORL1* наблюдаются микроструктурные аномалии белого вещества, а недостаточная экспрессия РНК *SORL1* в мозге происходит именно в детском и подростковом возрасте [19]. Вариант *SORL1*, ассоциированный с БА, был связан с уменьшением объема гиппокампа у 936 здоровых молодых представителей европеоидной расы в возрасте от 18 до 36 лет [25].

Таким образом, этиология БА сложна, и многое еще предстоит выяснить. Идентичность и влияние факторов, включая генетические, эпигенетические, образ жизни и фенотипические признаки, заслуживают дальнейшего изучения.

Диагностика

Исходя из современного понимания, гистопатологические характеристики БА включают: 1) накопление амилоидных бляшек — внеклеточное отложение белка бета-амилоида; 2) формирование нейрофибрилярных клубочков — внутринейрональных пучков агрегированного тау-протеина, включая гиперфосфорилированный тау-протеин, что приводит к нарушению функции микротрубочек, нарушению транспорта аксонов, а также к синаптическому и нейрональному повреждению; 3) нейродегенерация — прогрессирующая потеря нейронов с соответствующим прогрессирующим нарушением их функции (развитие атрофии). В настоящее время имеется ряд данных, свидетельствующих о том, что при БА бета-амилоид может вызывать тау-патологию, а тау-патология в свою очередь может приводить к развитию патологии, связанной с бета-амилоидом [26]. Ряд исследований указывают на то, что накопления только бета-амилоида недостаточно для появления симптомов заболевания: для развития нейродегенерации необходимо влияние дополнительных факторов [26]. Была выдвинута гипотеза, что тау-патология играет роль посредника между развитием симптоматики и отложением бета-амилоида [27].

В 2011 г. Национальным институтом по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциацией (National Institute of Aging / Alzheimer's Association — NIA-AA) было предложено выделять три стадии БА: доклиническая (бессимптомная), предметная (стадия умеренных КН — УКН, *mild cognitive impairment*; вводится термин «УКН, связанные с БА») и стадия деменции [28].

Доклиническая стадия заболевания начинается с бессимптомного церебрального амилоидоза. В течение первого этапа доклинической стадии мономерный бета-амилоид начинает агрегировать и накапливаться на поверхности нейронов и синапсов, однако эти изменения не обнаруживаются. Когнитивный дефицит еще не проявляется. На втором этапе доклинической стадии обнаруживаются определенные биомаркеры цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), такие как увеличение содержания тау-протеина, гипометаболизм задней поясной извилины по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и истончение коры головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [28]. У пациента по-прежнему не выявляются КН. На третьем этапе доклинической стадии появляются едва различимые когнитивные симптомы. Биомаркеры продолжают изменяться. Пациент полностью справляется с когнитивными, функциональными тестами, такими как Монреальская когнитивная шкала или Краткая шкала оценки психического статуса, но по отдельным тестам выявляется снижение от исходных показателей [28]. Эта стадия соответствует понятию легкого когнитивного снижения, принятому в России [29]. Диагностика доклинической стадии основана на исследовании биомаркеров. Биомаркеры бета-амилоида (к ним относятся снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ и его отложение по данным ПЭТ с питтсбургской субстанцией — PIB) служат индикатором развития альцгеймеровского патофизиологического процесса и обнаруживаются еще за 10–20 лет до появления первых клинических симптомов [28]. Биологические маркеры, отражающие нейрональную дегенерацию (повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменно-височных отделах головного мозга по данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой — ФДГ), являются индикаторами распространения и прогрессирования патофизиологического процесса [28]. Исследование отдельных биомаркеров не дает ясной прогностической информации. В последнее время предпринимались попытки улучшить диагностическую точность и способность прогнозирования развития болезни путем исследования комбинаций биомаркеров. В. Dubois и соавт. [30] предложили считать основанием для диагноза БА наличие патологии бета-амилоида и тау-протеина. Специфичность и чувствительность диагностики альцгеймеровских патофизиологических изменений при анализе всех биомаркеров очень высока — она составляет 85–90% [27]. Рис. 1 иллюстрирует гипотетическое взаимодействие бета-амилоида и тау-протеина, предложенное R. Sperling и соавт. в 2014 г. [31]. Вероятно, эти биомаркеры представляют собой по крайней мере частично независимые аспекты патофизиологического процесса БА. Из-за больших расхождений в измерениях биомаркеров в различных исследованиях Альцгеймеровская ассоциация запустила глобальную программу контроля качества для мониторинга изменчивости таких данных [32]. Стандартизация лабораторных процедур поможет не только уменьшить расхождение данных, но и повысить диагностическую эффективность исследования биомаркеров БА в ЦСЖ. Лишь несколько лет назад диагностика с помощью биомаркеров применялась только для исследовательских целей. В последнее время несколько ПЭТ-лигандов получили одобрение регулирующих органов на использование, а маркеры ЦСЖ измеряются с более высокой точностью с использованием

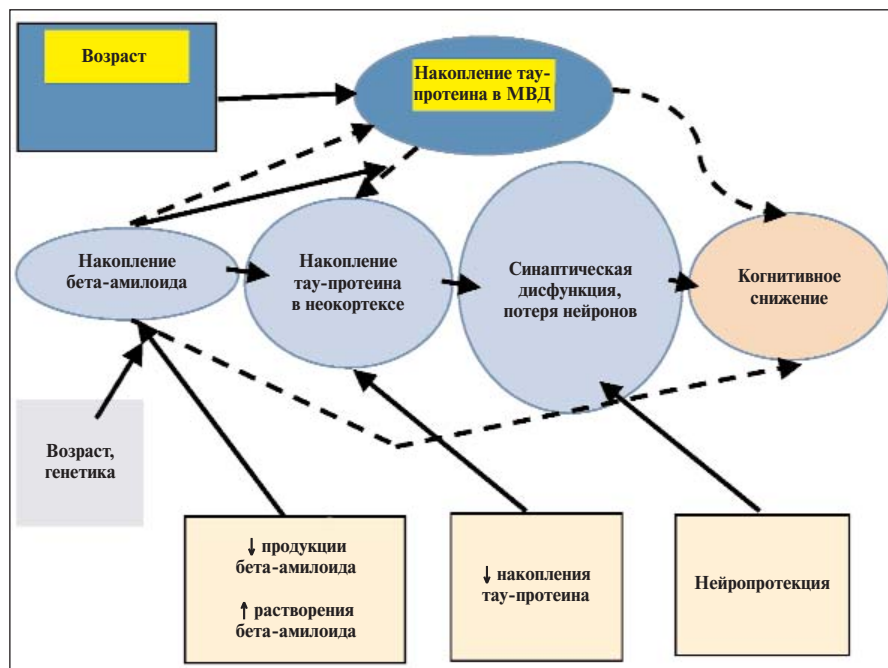


Рис. 1. Гипотетическое взаимодействие бета-амилоида и тау-протеина при БА [32]. МВД – медиальная височная доля

современных автоматизированных систем. В настоящее время оценка биомаркеров в клинической практике ограничена. Социальная среда не готова к широкому внедрению этого метода диагностики, частично это связано с проблемами стоимости, стандартизации и доступности. Для внедрения в клиническую практику необходимы более простые и менее инвазивные методы исследования биомаркеров. Чтобы преодолеть эти проблемы, особое внимание было уделено разработке биомаркеров в плазме крови. К сожалению, ни один из плазменных биомаркеров не показал специфичность и чувствительность в отношении выявления БА. Американские исследователи предложили использовать комбинацию десяти различных липидов периферической крови для прогнозирования конверсии пациентов с УКН в БА в течение 2–3 лет с точностью свыше 90% [33].

В настоящее время большое внимание уделяется кластерину, также известному как аполинпротеин J, который вовлечен в различные процессы, включая апоптоз, транспорт липидов и регуляцию комплемента, участвует как в стимулировании, так и в предотвращении агрегации бета-амилоида в зависимости от соотношения кластерина и бета-амилоида [34]. Кластерин – это стресс-индуцируемый белок, который экспрессируется во время определенных болезненных состояний, включая БА, и в ответ на повреждение и дегенерацию нейронов [34]. Обращает на себя внимание тот факт, что кластерин обнаруживается в амилоидных бляшках вместе с аполинпротеином E, а варианты кластерина в гене *APOE* были идентифицированы как локусы восприимчивости к БА в исследованиях всего генома [34]. Было обнаружено, что кластерин плазмы связан с тяжестью БА, а не с частотой развития БА [35]. Необходимы дальнейшие исследования для определения того, какие плазменные биомаркеры можно использовать в качестве быстрого и простого диагностического инструмента.

В. Dubois и соавт. [36] предложили дифференцировать «состояние» и «стадию» БА. Состоянием предложено считать отсутствие симптоматики при риске развития БА (когнитивно сохранный человек с положительными результатами исследований на бета-амилоид или тау-протеин, но не обоих биомаркеров). Стадия БА диагностируется при положительных результатах исследования на бета-амилоид и тау-протеин одновременно. Стадия рассматривается в контексте прогрессирования заболевания (например, доклиническая стадия БА, продромальная стадия БА или додементная стадия УКН, стадия деменции). Считается, что если человек достиг первого этапа доклинической стадии БА, в конечном итоге у него разовьется клиническая картина БА при условии достаточной продолжительности жизни [37]. Траектории изменения уровней биомаркеров, аналогичные последовательности стадий БА, были описаны С.Р. Jack и соавт. [37] (рис. 2). Модель предполагает, что каждый график изменения биомаркера имеет нелинейную сигмовидную форму, максимальная скорость изменения последовательно перемещается от одного биомаркера к следующему. Несмотря на некоторые индивидуальные различия, изменения отложения бета-амилоида обычно предшествуют изменениям тау-протеина и нейродегенерации. Модель описывает траектории изменения биомаркеров не только в доклинической стадии, но и в клинической

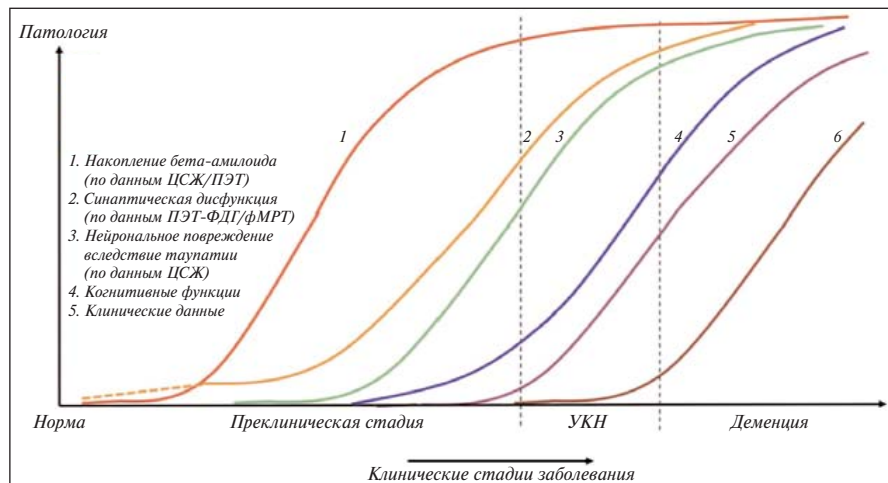


Рис. 2. Изменение биомаркеров с течением времени в соотношении со стадиями развития БА [38]. фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

фазе, когда симптомы становятся очевидными. До сих пор нет ясности, при каких показателях и комбинациях биомаркеров появляются клинические симптомы. Вероятнее всего, когнитивное снижение развивается только там, где происходит накопление бета-амилоида в совокупности с другими изменениями — синаптической дисфункцией, образованием парных спиральных клубочков, нейродегенерацией и потерей нейронов [38]. Сколько времени проходит между накоплением бета-амилоида и развитием клинических симптомов, еще предстоит определить, но современные теории предполагают, что длительность этого периода составляет как минимум 15 лет [38]. Переход от доклинического (бессимптомного) этапа к ранней клинической форме заболевания является незаметным и постепенным, а клинические проявления БА не возникают внезапно. У лиц с доклинической формой БА наблюдается прогрессирующее снижение когнитивных функций даже при отсутствии клинически значимых симптомов. Некоторые люди сообщают о легких изменениях когнитивных функций, прежде чем их можно обнаружить объективно [29, 38].

Традиционно выделялись две ключевые клинические стадии БА: УКН, или продромальная стадия БА, и стадия деменции, разделенная на легкую, умеренную и тяжелую [36, 39]. Такие термины, как «легкая БА» или «умеренная БА», неточны — к тому времени, когда у пациента наблюдается легкая или умеренная деменция, болезнь развивается уже много лет. Кроме того, в то время как развитие клинической стадии выявляет четкое различие между этапами заболевания, в действительности процесс прогрессирует непрерывным образом. Когнитивный дефицит часто проявляется в эпизодической памяти, существует специфический профиль мнестических нарушений — «гиппокампального типа» [39], характеризующийся сниженной способностью запоминания. Этот профиль, как было показано, является высоко прогностическим для БА [39]. Мнестические расстройства сопровождаются нарушением управляющих функций, а также нарушением речи, праксиса и гнозиса. Расстройства повседневной деятельности обычно проявляются в виде проблем с приемом лекарств, использованием телефона, принятием финансовых решений, назначением встреч и использованием бытовой техники и гаджетов [39]. Пациенты с УКН обычно имеют небольшие когнитивные проблемы, справляются со сложными функциональными задачами, которые выполняли и ранее, сохраняют свою независимость в повседневной жизни, им требуется минимальная помощь. Если результаты исследования на бета-амилоид и биомаркеры нейродегенерации (содержание тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, данные ПЭТ с ФДГ или МРТ) у таких пациентов дают позитивный результат, это служит подтверждением высокой вероятности того, что синдром УКР обусловлен БА. Деменция определяется как клинический синдром тяжелых КН, которые ограничивают социальную или профессиональную деятельность. Деменция была и остается клиническим диагнозом, при котором лабораторные или нейровизуализационные исследования играют в диагностике только вспомогательную роль. Согласно эпидемиологическим данным, выделяются три формы БА в зависимости от возраста дебюта: с поздним началом (старше 85 лет), типичный дебют (65–80 лет) и с ранним дебютом болезни (60 лет и младше) [40]. Выделяется также несколько клинических вариантов тече-

ния БА: амнестический, афазический (с нарушением речи), апраксический, с визуально-пространственными нарушениями и поведенческий [40]. Для БА с поздним дебютом характерен амнестический вариант течения заболевания, в то время как другие клинические варианты чаще отмечаются в случаях с более ранним дебютом [40]. Клиническое обследование по-прежнему является основным в оценке состояния пациента и должно включать сбор анамнеза как у пациентов, так и у ближайшего окружения, дополненный когнитивной и функциональной оценкой.

Медикаментозная терапия

Существующие в настоящее время стратегии терапии БА представлены следующими основными направлениями: 1) компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиссивного дефицита; 2) патогенетическая терапия: методы вакцинации и введения сывороток, направленные на снижение образования и агрегации бета-амилоида и фосфорилирования тау-протеина; 3) комбинированная терапия; 4) методы генной инженерии; 5) нефармакологические методы лечения.

Холинергическая гипотеза была основой для разработки лекарственных препаратов в течение 80-х и 90-х годов прошлого века. Современная эра клинических испытаний при БА началась с появлением ингибиторов холинэстеразы в качестве терапевтического средства в конце 70-х — начале 80-х годов [41]. Создание лекарственных препаратов в неврологии в целом является сложным и длительным процессом, с общей частотой отказов более 95%. Длительность любой программы от открытия препарата до одобрения маркетинга может составлять от 10 до 15 лет [42]. В 2008 г. зафиксировано более 100 неудачных попыток разработки лекарств в области БА [42]. Фармацевтические производители США проанализировали и выявили 101 неудачное и три успешных клинических исследования по БА за период с 1998 г. [42]. Хотя в начале 90-х годов XX в. стали разрабатываться другие терапевтические агенты (например, нейропротекторные, противовоспалительные и метаболические средства), гипотеза амилоидного каскада стала наиболее исследованной концептуальной основой БА с момента ее выдвижения в 1991 г. [43]. Несмотря на простоту концепции, проверка и разработка амилоидных препаратов на практике были сложными. В последние 30 лет большинство стратегий лечения БА, нацеленных на амилоидный каскад, было сосредоточено на снижении отложения бета-амилоида путем разработки ингибиторов бета- и гамма-секретазы, ускорении распада бета-амилоида посредством активной и пассивной иммунотерапии. Были разработаны ингибиторы фермента, расщепляющего БПБА (BACE1), проникающие через гематоэнцефалический барьер и имеющие достаточно высокую эффективность в отношении снижения отложения бета-амилоида на животных моделях [44]. Тем не менее большинство ингибиторов BACE1 не смогли пройти клинические испытания фазы II/III из-за недостаточной эффективности или развития нежелательных побочных эффектов [44]. Клинические исследования неселективных ингибиторов гамма-секретазы, таких как семагасе- стат, были прекращены на III стадии исследования из-за неэффективности и ухудшения когнитивных функций, а также из-за развития серьезных побочных эффектов, таких как раздражение желудочно-кишечного тракта и рак кожи [44]. О. Adolfsson и соавт. [45] разработали моноклональные анти-

тела к бета-амилоиду с целью снижения иммунного ответа и чрезмерной активации микроглии. В двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести изучалась эффективность моноклонального антитела соланезумаба, которое преимущественно связывает растворимый бета-амилоид, но исследование было прекращено ввиду отсутствия эффективности препарата [46]. J. Seigny и соавт. [47] сообщали о впечатляющих результатах клинического испытания человеческого моноклонального антитела адуканумаба. В этом исследовании было продемонстрировано, что доза адуканумаба 10 мг/кг снижала отложение бляшек бета-амилоида примерно на 50% в течение года лечения. Показатели краткой шкалы оценки психического статуса пациентов в группе лечения снизились на 0,5 балла за год по сравнению с 3 баллами в контрольной группе [47]. Эти результаты обнадеживают и дают надежду на то, что исследователи добьются прогресса в разработке эффективных фармацевтических методов лечения для задержки симптомов БА. Но на сегодняшний день, по мнению китайских исследователей, которые провели сетевой метаанализ всех базисных препаратов, использующихся для лечения БА, оптимальным выбором является мемантин (акатинол мемантин) [48]. Способность акатинола мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Было показано, что акатинол мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием бета-амилоида; кроме того, мемантин уменьшает аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения акатинолом мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ [49]. R. Schmidt и соавт. [50] показали, что на фоне приема акатинола мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа. Группой японских ученых, проводивших эксперименты на мышах, обнаружено, что прием мемантина при церебральной амилоидной ангиопатии уменьшает отложение бета-амилоида в лептоменингеальных и кортикальных артериях, а также снижает количество мозговых кровоизлияний в коре головного мозга мышей, тем самым уменьшая сосудистые отложения бета-амилоида и спонтанные кровоизлияния в мозг мышей [51]. В серии международных рандомизированных исследований акатинола мемантина с применением двойного слепого метода убедительно доказана его эффективность в отношении улучшения когнитивных функций, нормализации поведения пациентов с БА различной степени выраженности [49]. Было показано, что комбинированная терапия мемантином с донепезилом показывает значительно лучшие результаты когнитивного улучшения по сравнению с пациентами, которые лечатся исключительно донепезилом [49]. Сочетанное применение донепезила и мемантина при умеренной и тяжелой БА закреплено в руководстве по клинической практике. Было отмечено, что это сочетание не влияет на эффективность и переносимость обоих препаратов. Акатинол мемантин отличается хорошей переносимостью при стандартной схеме назначения. Это один из немногих антидементных препаратов, прием которого прекращают из-за развития побочных эффектов реже, чем плацебо [49]. Позитивный профиль без-

опасности и хорошая переносимость препарата особенно важны при лечении пожилых больных, поскольку обеспечивают более высокую приверженность длительной терапии, что продемонстрировано в ряде работ. В настоящее время при разработке терапевтической стратегии акцент смещается с деменции при БА на УКН — продромальную и более ранние стадии БА. Так, в Великобритании к 2015 г. увеличилась доля пациентов с вероятной БА, получающих первый рецепт на антагонист NMDA-рецепторов [52].

Немедикаментозные методы лечения

Лекарственная терапия БА обязательно должна быть дополнена немедикаментозными методами лечения. Нефармакологическое лечение направлено на улучшение когнитивных функций и нивелирование эмоционально-аффективной симптоматики на додементной стадии болезни, сохранение повседневной активности пациента и поддержку его членов семьи на стадии деменции. Физическая активность связана с когнитивными способностями в зрелом возрасте [53]. Было замечено, что в более позднем возрасте физически активные люди имеют больший объем серого вещества головного мозга, чем менее активные, а увеличение физической активности коррелировало с увеличением объема серого вещества, что снижало риск развития КН через 13 лет после включения в исследование в 2 раза [53]. В настоящее время неясно, каковы наилучшие формы физической активности для замедления когнитивного снижения, связанного со старением. В 6-месячном рандомизированном клиническом исследовании женщин в возрасте 70–80 лет с диагнозом УКН отмечен положительный эффект тренировок с отягощениями [53]. У тех участников исследования, которые выполняли тренировки с отягощениями, отмечались заметные функциональные изменения коры головного мозга по данным МРТ по сравнению с контрольной группой [53].

Большое значение имеет образ жизни пациента. Необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на вопросах питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете), поддержании физической активности (физкультура, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т. д.), социальных контактов (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями) и активной умственной деятельности, которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что в свою очередь обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие КН.

Необходимо проведение беседы с родственниками пациента и с ним самим о данном заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения. Для сохранения когнитивных функций у пациентов с БА большое значение имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг. Использование когнитивного тренинга в лечении БА обязательно и входит в стандарты лечения пациентов с КН. Ряд исследований (преимущественно в отношении УКН и легкой деменции) показали эффективность когнитивного тренинга, вместе с тем отмечается, что не существует стандартного протокола ведения когнитивного тренинга. Было показано, что когнитивный тренинг предотвращает снижение когнитивных функций при нормальном старении. В исследовании лиц пожилого возраста ACTIVE (Advanced Cognitive Training) изучался

эффект когнитивного тренинга у пожилых людей, случайным образом распределенных по одной из трех программ когнитивного обучения: мышление, скорость обработки информации и тренировка памяти [54]. Был обнаружен положительный эффект тренировки мышления и тренировки скорости обработки информации в течение 10-летнего периода, в то время как тренировка памяти оказывала положительный эффект в течение 5-летнего периода [54]. Исследование ACTIVE продемонстрировало, что когнитивные тренировки улучшают не только когнитивные способности, но и функциональные возможности пожилых людей. В настоящее время в Европе и США когнитивный тренинг проводится в большинстве случаев с помощью специальных компьютерных программ. В России ввиду недостаточной компьютерной грамотности пожилого контингента занятия по когнитивному тренингу проводятся со специалистами в группах или индивидуально, с обязательным привлечением родственников или ухаживающих лиц. Важной составляющей комплексного лечения КН является тесное взаимодействие врача, пациента, его семьи, психологов и социальных работников, что обеспечивает более высокую приверженность терапии и как следствие — большую ее эффективность.

Поскольку БА в значительной степени характеризуется ухудшением памяти, стимуляция нейронных связей, ответственных за обеспечение памяти, может иметь положительный эффект. Глубокая электрическая стимуляция медиальных височных структур, таких как гиппокамп и энторинальная кора, могут изменять производительность памяти, поскольку они играют важную роль в преобразовании краткосрочной памяти в долговременную. В исследовании A.W. Laxton и соавт. [55] оценивалась эффективность глубокой стимуляции головного мозга у 6 пациентов с легкой формой БА в течение 12 мес. Этот метод требует хирургической имплантации электродов глубоко в мозг и является высокоинвазивным. Из-за небольшого размера выборки в этом исследовании судить об эффективности метода не представилось возможным, но побочных эффектов не отмечено.

К сожалению, ведущие терапевтические средства дороги, как в случае иммунотерапии. Предлагается новый подход к удалению отложения бета-амилоида — обработка сканирующим ультразвуком для разрушения плотных соединений бета-амилоида. G. Leinenga и J. Götz [56] провели исследование на трансгенных мышах с повышенными продукцией и отложением бета-амилоида и ухудшением памяти. Было показано, что под воздействием ультразвука отло-

жения бета-амилоида разрушались, а память восстанавливалась. Эти результаты были получены без использования какого-либо терапевтического агента, и обработка с помощью сканирующего ультразвука не вызывала какого-либо видимого повреждения мозга у мышей. Авторы показали, что при сканировании ультразвуком активируются резидентные клетки микроглии, которые поглощают бета-амилоид в свои лизосомы. Эти результаты показывают, что повторное ультразвуковое сканирование может быть неинвазивным методом для лечения БА. Но проведение этого метода на людях требует тщательного изучения из-за гораздо большего размера мозга человека, более толстых костей черепа и возможностей развития иммунных осложнений.

У 85–90% пациентов с БА в течение болезни развиваются психические (например, возбуждение, апатия, бред и расторможенность) и поведенческие симптомы (агрессия, раздражительность и т. д.), которые в отсутствие лечения могут привести к ухудшению состояния, более быстрому прогрессированию когнитивного дефекта и более высоким затратам на лечение [2, 4, 57, 58]. В качестве средств первого выбора следует использовать нефармакологические стратегии коррекции этих нарушений (отвлекающие мероприятия, музыка- и арт-терапия, психотерапия); монотерапия фармакологическими средствами имеет незначительную лечебную эффективность (например, только антипсихотические средства), связана с существенными побочными эффектами (развитием экстрапирамидной симптоматики) и повышенным риском смертельного исхода [2, 4, 57, 58].

Заключение

Использование биомаркеров становится центральным аспектом точной диагностики БА и может предоставить полезную информацию людям с ранним субъективным снижением когнитивных функций. Действительно, пациенты и лица, осуществляющие уход, выражают беспокойство только тогда, когда когнитивный дефицит очевиден, и это коррелирует с более поздними стадиями развития патологического процесса при БА. Ожидается, что к 2025 г. оценка биомаркеров вместе с использованием более чувствительных клинических инструментов станет стандартом медицинской помощи. Целью борьбы с любым заболеванием является первичная профилактика, и, в конечном итоге, мы ожидаем, что анализ на содержание амилоида в крови или другие лабораторные методы позволят проводить исследования в целях первичной профилактики БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. An analysis of prevalence, incidence, cost & trends. In: *Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia*. London; 2015.
2. Парфенов ВА, Кабаева АР. Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера. *Медсовет*. 2018;(1):6-11 [Parfenov VA, Kabaeva AR. Maintaining Alzheimer's patients. *Medsovet*. 2018;(1):6-11 (In Russ.)].
3. Белоусов ЮБ, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, Бекетов АС. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. *Качественная клиническая практика*. 2009;(1):3-28 [Belousov YuB, Zyryanov SK, Belousov DYU, Beketov AS. Clinical and economic aspects of Alzheimer's disease therapy in Russia. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2009;(1):3-28 (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014 [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.)].
5. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, et al. Monetary costs of dementia in the United States. *New Engl J Med*. 2013;368(14):1326-34. doi: 10.1056/NEJMsa1204629
6. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*. 2014;6:37-48. doi: 10.2147/CLEP.S37929
7. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2011;10:785-96. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70156-9
8. Liesinger AM, Graff-Radford NR, Duara R, et al. Sex and age interact to determine clinico-pathologic differences in Alzheimer's disease.

- Acta Neuropathol.* 2018;136:873-85. doi: 10.1007/s00401-018-1908-x
9. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM incidence research group and work groups. European studies of Dementia. *Neurology.* 1999;52:78-84. doi: 10.1212/WNL.52.1.78
10. Chene G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham heart study from mid-adult life. *Alzheimer's Dement.* 2015;11:310-20. doi: 10.1016/j.jalz.2013.10.005
11. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
12. Gauthier S, Zhang H, Ng KP, et al. Impact of the biological definition of Alzheimer's disease using amyloid, tau and neurodegeneration (ATN): what about the role of vascular changes, inflammation, Lewy body pathology. *Translat Neurodegenerat.* 2018;7:12. doi: 10.1186/s40035-018-0117-9
13. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016 Jul;53(5):3113-23. doi: 10.1007/s12035-015-9211-5. Epub 2015 May 17.
14. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One.* 2012;7:38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268
15. Mehta KM, Stewart AL, Langa KM, et al. «Below average» self-assessed school performance and Alzheimer's disease in the Aging, Demographics, and Memory Study. *Alzheimers Dement.* 2009;5:380-7. doi: 10.1016/j.jalz.2009.07.039
16. Snowden DA, Greiner LH, Markesbery WR. Linguistic ability in early life, the neuropathology of Alzheimer's disease, cerebrovascular disease Findings from the Nun Study. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;903:34-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06347.x
17. Snowden DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al. Linguistic ability in early life, cognitive function Alzheimer's disease in late life Findings from the Nun Study. *JAMA.* 1996; 275:528-32. doi: 10.1001/jama.1996.03530310034029
18. De Luca V, Orfei MD, Gaudenzi S, et al. Inverse effect of the APOE epsilon4 allele in late- and early-onset Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Oct;266(7): 599-606. doi: 10.1007/s00406-015-0663-4. Epub 2015 Dec 29.
19. Dean DC 3rd, Jerskey BA, Chen K, et al. Brain Differences in Infants at Differential Genetic Risk for Late-Onset Alzheimer Disease: A Cross-sectional Imaging Study. *JAMA Neurol.* 2014;71(1):11-22. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4544
20. Shaw P, Lerch JP, Pruessner JC, et al. Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *Lancet Neurol.* 2007;6:494-500. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70106-0
21. Valla J, Yaari R, Wolf AB, et al. Reduced posterior cingulate mitochondrial activity in expired young adult carriers of the APOE epsilon4 allele, the major late-onset Alzheimer's susceptibility gene. *J Alzheimers Dis.* 2010;22: 307-13. doi: 10.3233/JAD-2010-100129
22. Bloss CS, Delis DC, Salmon DP, Bondi MW. Decreased cognition in children with risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2008;64:904-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.004
23. Chartier-Harlin MC, Parfitt M, Legrain S, et al. Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet.* 1994;3:569-74. doi: 10.1093/hmg/3.4.569
24. Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry.* 2016;21(6):831-6. doi: 10.1038/mp.2015.121
25. Bralten J, Arias-Vasquez A, Makkinje R, et al. Association of the Alzheimer's gene SORL1 with hippocampal volume in young, healthy adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168: 1083-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10101509
26. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12: 957-65. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70194-7
27. Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997;41:17-24. doi: 10.1002/ana.410410106
28. 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).
29. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал.* 2018;23(6):309-15 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The effect of age, comorbid cardiovascular and emotional factors on a mild cognitive decline in middle, old and old age. *Nevrologicheskii Zhurnal.* 2018;23(6):309-15 (In Russ.)].
30. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on «The Preclinical State of AD»; July 23, 2015; Washington DC, USA. *Alzheimers Dement.* 2016;12:292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002
31. Sperling R, Mormino E, Johnson K. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron.* 2014; 84:608-22. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.038
32. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement.* 2011;7:386-95. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2243
33. 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;6:734-46. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3
34. Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, et al. (2014) Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med.* 2014;20:415-8. doi: 10.1038/nm.3466
35. Yerbury JJ, Poon S, Meehan S, et al. The extracellular chaperone clusterin influences amyloid formation and toxicity by interacting with prefibrillar structures. *FASEB J.* 2007;21: 2312-22. doi: 10.1096/fj.06-7986com
36. Schrijvers EMC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Plasma clusterin and the risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2011;305:1322-6. doi: 10.1001/jama.2011.381
37. Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12:207-16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0
38. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain.* 2016;139:1551-67. doi: 10.1093/brain/aww027
39. 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 workgroup. Synergistic effect of β -amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals. *JAMA Neurol.* 2014;71:1379-85. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2031
40. Onyike CU, Chaney G-AS. Alzheimer Disease at the Extremes of Age: Clinical Epidemiology, Diagnosis and Care. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
41. Giacobini E. Cholinesterases in human brain: the effect of cholinesterase inhibitors on Alzheimer's disease and related disorders. In: Giacobini E, Pepeu G, editors. The Brain Cholinergic System in Health and Disease. Oxon, UK: Informa Healthcare; 2006. P. 235-64.
42. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Researching Alzheimer's Medicines: Setbacks and Stepping Stones. 2012.
43. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1991;12:383-8. doi: 10.1016/0165-6147(91)90609-V
44. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J Biomed Sci.*

- 2017;24:47. doi: 10.1186/s12929-017-0355-7
45. Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, et al. An effector-reduced anti- β -Amyloid (A β) antibody with unique A β binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of A β . *J Neurosci*. 2012;32:9677-89. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4742-11.2012
46. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. (2014) Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370:311-21. doi: 10.1056/NEJMoa1312889
47. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. (2016) The antibody aducanumab reduces A plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50-6. doi: 10.1038/nature19323
48. Liang J, Li J, Jia R. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Intervent Aging*. 2018;13:2061-73. doi: 10.2147/CIA.S184968
49. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, et al. Drug development in Alzheimer's disease: The path to 2025. *Alzheimer's Res Ther*. 2016 Sep 20;8(1):39. doi: 10.1186/s13195-016-0207-9
50. Schmidt R, Ropele S, Ebenbauer B, et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):2526.
51. Inoue Y, Ueda M, Masuda T, et al. Memantine attenuates vascular amyloid β deposits and spontaneous hemorrhages in mouse models of cerebral amyloid angiopathy. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
52. Walker V, Davies N, Kehoe P, et al. What is the impact of regulatory guidance and expiry of drug patents on dementia drug prescriptions in England? A trend analysis in the Clinical Practice Research Datalink. *Alzheimer's Res Ther*. 2018 May 29;10(1):51. doi: 10.1186/s13195-018-0379-6
53. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010;75:1415-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f88359
54. Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, et al. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2013;172:666-8. doi: 10.1001/archinternmed.2012.379
55. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2010;68:521-34. doi: 10.1002/ana.22089
56. Leinenga G, Götz J. Scanning ultrasound removes amyloid- and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Transl Med*. 2015;7:278ra33. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa2512
57. Коберская НН. Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):81-7 [Koberskaya NN. Current views of the risk factors, diagnosis, and therapy of Alzheimer's disease (according to the proceedings of the Alzheimer's Association International Conference, London, 2017). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):81-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-81-87
58. Коберская НН. Ранняя диагностика болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2017;3(31):20-7 [Koberskaya NN. Early diagnosis of Alzheimer's disease. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2017;3(31):20-7 (In Russ.)].

Поступила 04.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Парфенов В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия)

Представлен обзор литературы, посвященный сосудистым когнитивным нарушениям (СКН) — диагнозу, широко используемому в зарубежной неврологической практике, а также хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) — распространенным в отечественной неврологической практике диагнозам. По этиологии, факторам риска и проявлениям ДЭП I и II стадий во многом соответствует умеренным СКН, ДЭП III стадии — выраженным СКН. Результаты собственных исследований показывают, что значительная часть пациентов, наблюдаемых с диагнозом ХИГМ, ДЭП, не имеют признаков хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ), а страдают первичной или вторичной головной болью, головокружениями различного генеза, эмоциональными расстройствами и другими заболеваниями. Диагностика ХИГМ, ДЭП должна основываться на наличии СКН, достоверных нейровизуализационных признаков хронического ЦВЗ и исключении других заболеваний. В лечении и профилактике СКН, ХИГМ, ДЭП ведущее значение отводится как нелекарственным методам (регулярная физическая активность, отказ от курения, рациональное питание), так и лекарственной терапии, направленной на нормализацию артериального давления и липидного спектра крови, предупреждение образования тромбов и улучшение когнитивных функций.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; хроническая ишемия головного мозга; дисциркуляторная энцефалопатия; болезнь Альцгеймера.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):61–67.

Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy)

Parfenov V.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

The paper reviews the literature on vascular cognitive impairment (VCI), the diagnosis widely used in foreign neurological practice, as well as chronic cerebral ischemia (CCI) and dyscirculatory encephalopathy (DEP), the common diagnoses in Russian neurological practice. According to the etiology, risk factors, and manifestations, Stages I and II DEP largely corresponds to moderate VCI; Stage III DEP does to severe VCI. The results of the author's studies show that a considerable proportion of patients followed up with a diagnosis of CCI, DEP, have no signs of chronic cerebrovascular disease (CVD), but suffer from primary or secondary headache, vertigo of various origins, emotional disorders, and other diseases. The diagnosis of CCI, DEP should be based on the presence of CCI, the reliable neuroimaging signs of chronic CVD, and the ruling out of other diseases. When treating and preventing VCI, CCI, and DEP, a premium is placed upon both non-drug (regular physical activity, smoking cessation, rational nutrition) and drug therapy aimed at normalizing blood pressure and blood lipid spectrum, preventing blood clots, and improving cognitive functions.

Keywords: vascular cognitive impairment; chronic cerebral ischemia; dyscirculatory encephalopathy; Alzheimer's disease.

Contact: Vladimir Anatolevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):61–67.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67

Хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП), — один из наиболее распространенных диагнозов в отечественной неврологической практике. В зарубежной неврологической практике эти диагнозы не используются, но выделяются сосудистые когнитивные нарушения (СКН), которые расценива-

ются как основное клиническое проявление хронического цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) [1–3].

Сосудистые когнитивные нарушения

Более 25 лет назад предложен термин «сосудистая деменция» [4], позднее — СКН [1]. В последней классифика-

ции синдромов и заболеваний (DSM-5) СКН определяются как умеренное сосудистое нейрокогнитивное нарушение (умеренное СКН) и большое сосудистое нейрокогнитивное нарушение (выраженное СКН, сосудистая деменция) [5]. Различные заболевания и состояния, приводящие к церебральной ишемии или кровоизлиянию, могут вызывать СКН [1, 3, 6]. По степени выраженности среди них выделяют субъективные КН, умеренные КН (УКН) и выраженные КН (деменцию). В настоящее время деменцией страдают около 50 млн человек, ее наиболее частая причина — болезнь Альцгеймера (БА), вторая по частоте — сосудистая деменция [7]. УКН встречаются значительно чаще — у 6% населения [8], они нарастают с увеличением возраста и определяются у одного из 5 человек в возрасте старше 65 лет [9].

На основании данных нейровизуализации и патологоанатомических исследований выделяют несколько возможных вариантов развития СКН: множественные инфаркты головного мозга, инфаркт в стратегической для когнитивных функций области мозга, внутримозговое кровоизлияние, гипоперфузия головного мозга и болезнь мелких церебральных артерий [1, 6]. В настоящее время болезнь мелких артерий рассценивается как наиболее частая причина СКН [6, 10]. Наследственные заболевания (CADASIL, CARASIL и др.) могут вызвать СКН; в рамках болезни мелких церебральных артерий выделяют патологические (вследствие артериальной гипертензии — АГ, сахарного диабета, амилоидной ангиопатии и др.) и генетические формы [10, 11].

К основным факторам риска (ФР) СКН относят перенесенный инсульт, увеличение возраста, курение, АГ, сахарный диабет, фибрилляцию предсердий (ФП) и другие заболевания, способные привести к ЦВЗ [1, 6]. Между многими ФР существует взаимное влияние, поэтому их сочетание повышает вероятность развития СКН.

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, представляет собой основной ФР развития КН [1, 2, 6]. Частота КН у больных, перенесших инсульт, существенно различается по данным разных исследований, что может быть связано как с различиями по возрасту и по сочетанным заболеваниям включенных в исследование пациентов, так и с применением разных критериев диагностики, наборов нейропсихологических тестов [12]. Проведенные в Швеции и Великобритании исследования показали, что по данным Краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) КН обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического опросника они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 мес с момента инсульта [13, 14].

В последние годы все большее внимание уделяется ФП, которая рассценивается как независимый ФР и СКН, и БА, по данным систематического обзора [15] и мнению экспертов [16]. При ФП возрастает частота «немых» инфарктов, поражения белого вещества (лейкоареоза) и микрокровоизлияний, что объясняет развитие СКН [17, 18].

Необходимо отметить, что у пациентов с СКН 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 [19]. В настоящее время сосудистая дисфункция рассценивается

как один из важных механизмов развития БА [20]. По данным аутопсии, в 50–70% случаев деменции обнаруживаются признаки существенного ЦВЗ [21]. Почти треть пожилых людей имеют характерные для БА патологические изменения, но сохраняют нормальные когнитивные функции, однако среди лиц, которые имеют сочетание сосудистых и дегенеративных изменений головного мозга, вероятность развития КН увеличивается в 2 раза [22].

Клинические проявления СКН не имеют специфичности [6]. В тех случаях, когда СКН развиваются после инсульта, они обычно сочетаются с двигательными и/или другими синдромами, а их особенности определяются локализацией очагового поражения головного мозга. Для болезни мелких церебральных артерий характерны нарушения функции программирования и контроля, исполнительных функций, замедленность умственной деятельности при относительно сохранной памяти; такие СКН на выраженной стадии часто сочетаются с неустойчивостью и акинетико-ригидным синдромом. В тех случаях, когда ЦВЗ сочетается с БА, в структуре КН часто преобладают нарушения памяти, характерные для БА.

В последние годы разрабатываются новые диагностические критерии СКН, которые основываются на клинических данных, результатах нейропсихологического исследования и методов нейровизуализации, а также на исключении других проявляющихся КН заболеваний, например БА (см. таблицу) [2, 23, 24].

В более простом варианте диагноз СКН основывается на: 1) наличии КН по данным нейропсихологического тестирования или клинического обследования; 2) наличии клинических, анамнестических, КТ- и МРТ-признаков ЦВЗ; 3) отсутствии данных, свидетельствующих о наличии других заболеваний, включая БА.

Недавно предложен термин «сосудистый компонент в развитии когнитивных нарушений и деменции, включая болезнь Альцгеймера» (Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease), который рассценивается как перспективное направление в практическом разрешении проблемы диагностики смешанных КН [25]. Сосудистые факторы потенциально обратимы, поэтому представляют большой практический интерес в лечении и профилактике КН.

Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии, хронической ишемии головного мозга

Более 60 лет назад (в 1958 г.) Г.А. Максудовым и В.М. Коганом был предложен термин «дисциркуляторная энцефалопатия» для диагностики хронических ЦВЗ; в 1985 г. ДЭП была включена в отечественную классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга [26]. В работах Е.И. Гусева и его сотрудников получило развитие представление о ХИГМ как основе хронических ЦВЗ [27–29]. ХИГМ, в отличие от ДЭП, выделяется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в разделе «Другие цереброваскулярные болезни». В работах Н.Н. Яхно и соавт. [30–32] среди проявлений ДЭП ведущее значение отводится КН, отмечается частое сочетание сосудистого и дегенеративного заболевания головного мозга.

В наиболее известной системе информации о научных работах в области медицины (PubMed) на февраль 2019 г. по запросу «дисциркуляторная энцефалопатия»

А. Наличие одной из следующих клинических особенностей

1. Развитие КН во временной связи с одним или несколькими ЦВЗ (возникновение КН 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 КН замедления скорости усвоения информации, внимания, нарушений лобных исполнительных функций (при отсутствии инсульта или транзиторной ишемической атаки).
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) один большой инфаркт (достаточен для развития умеренного СКН), два больших инфаркта (достаточно для развития выраженного СКН);
- 2) один обширный инфаркт или инфаркт в стратегических для когнитивных функций областях (преимущественно в области зрительного бугра, подкорковых ядер), что достаточно для развития выраженного СКН;
- 3) множественные (два и более) лакунарных инфаркта 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 СКН 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 инсульта в анамнезе;
 - б) раннее и выраженное проявление паркинсонизма (вероятна деменция с тельцами Леви);
 - в) по данным анамнеза вероятно другое неврологическое заболевание, позволяющее объяснить КН, 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 КН:
 - а) приводящие к КН заболевания, например опухоль головного мозга, рассеянный склероз, энцефалит;
 - б) выраженная депрессия;
 - в) токсические и дисметаболические расстройства.
4. Наличие биологических маркеров БА (типичные изменения содержания бета-амилоида и тау-протеина в цереброспинальной жидкости, повышение уровня бета-амилоида в головном мозге), что исключает вероятную сосудистую деменцию, при этом возможно сочетание БА и ЦВЗ.

(«dyscirculatory encephalopathy») имеется 156 работ (только из отечественных журналов), по запросу «хроническая ишемия головного мозга» («chronic cerebral ischemia») — 8222 работы. В отечественных работах ХИГМ обычно рассценивается как нозологическая форма, а в зарубежных — как патогенетическая основа различных состояний и заболеваний, которые клинически проявляются преимущественно СКН, однако имеют значение в развитии БА и других заболеваний.

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 [26].

Современные критерии ДЭП основываются на клинических, анамнестических и нейровизуализационных признаках хронического ЦВЗ: 1) признаки поражения головного мозга (клинические, анамнестические, инструментальные); 2) признаки острой или хронической дисциркуляции (клинические, анамнестические, инструментальные); 3) наличие причинно-следственной связи между п. 1 и 2 — связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейropsychологической, психиатрической симптоматики;

4) клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности [30–32].

К сожалению, во многих отечественных работах используются старые критерии ДЭП и ХИГМ, в которых наличие головной боли (цефалгический синдром), головокружения (вестибуло-атактический синдром) рассценивается как характерное проявление хронического ЦВЗ.

По нашим данным, среди пациентов, наблюдающихся с диагнозом ХИГМ или ДЭП, только у небольшой части имеются достоверные признаки хронического ЦВЗ с СКН; у остальных пациентов имеются другие заболевания, которые требуют иного лечения [33, 34]. Среди этих заболеваний преобладают первичная и вторичная головная боль [35], различные заболевания, сопровождающиеся вестибулярным головокружением [36], а также эмоциональные (тревожные и депрессивные) расстройства, часто сочетающиеся с нарушением сна [33, 34].

В тех случаях, когда у пациента с диагнозом ДЭП или ХИГМ имеются головная боль, вестибулярные головокружения, возможны два варианта [33, 34]. В первом имеется сочетание ДЭП, ХИГМ и первичной (мигрень, головная боль напряжения и др.) или вторичной головной боли (лекарственно индуцированная головная боль) либо различных за-

болеваний, проявляющихся вестибулярным головокружением. В таких случаях чаще всего головная боль или головокружения служат поводом для обращения к неврологу, а при обследовании выявляются КН и признаки ЦВЗ по данным КТ или МРТ. При втором варианте у пациента имеются только первичная или вторичная головная боль либо различные заболевания, проявляющиеся вестибулярным головокружением, а диагноз ДЭП или ХИГМ поставлен ошибочно.

Пациентам, имеющим диагноз ДЭП и жалобы на головную боль, головокружение, нарушение сна, обычно проводятся МРТ или КТ головы, дуплексное сканирование сосудов шеи, при этом у большинства пациентов среднего и тем более пожилого возраста при этих обследованиях обнаруживаются изменения, которые расцениваются как подтверждение ДЭП, ХИГМ. Ошибочная интерпретация результатов дополнительных обследований и природы происхождения головной боли, вестибулярного головокружения приводит к назначению неэффективного лечения. У пациентов с диагнозом ДЭП или ХИГМ, у которых выявляются истинные причины головной боли или головокружения и проводится их адекватное лечение, в большинстве случаев удается добиться улучшения состояния [35, 36].

При выраженной степени хронического ЦВЗ у многих больных отмечаются проявления неустойчивости (диспраксии ходьбы), акинетико-ригидного синдрома (паркинсонизма), эмоциональных и поведенческих нарушений, расстройств мочеиспускания. Эти нарушения отмечаются, как правило, при выраженных СКН (ДЭП III стадии) и не характерны для умеренных СКН (ДЭП I–II стадии).

По мнению автора, наличие СКН служит основанием для диагностики ДЭП, ХИГМ, при этом требуется дифференциальная диагностика с БА и другими дегенеративными заболеваниями, проявляющимися КН. Головная боль, вестибулярные нарушения не характерны для СКН, ДЭП, ХИГМ. СКН по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям в определенной степени соответствуют ДЭП: ДЭП I–II стадии – умеренным СКН, ДЭП III стадии – выраженным СКН (сосудистой деменции). В целом, диагностика ХИГМ, ДЭП должна основываться на наличии СКН, достоверных нейровизуализационных признаках хронического ЦВЗ и исключении других заболеваний.

Лечение и профилактика

При выраженных КН (деменции) основу лечения составляют психосоциальные и поведенческие направления, которые должны использоваться как можно раньше после установления диагноза. Стратегия лечения исходит из реальной ситуации самого пациента, его семьи и близких ему лиц. В идеальном варианте члены семьи, ухаживающие лица и лечащие врачи (семейные врачи, неврологи, психиатры), а также психологи образуют единую команду, обеспечивающую различные нелекарственные методы лечения [37]. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например при приготовлении пищи, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Различные аспекты поведения пациента обсуждаются с врачами, при этом рекомендуется поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать конфликтных ситуаций. При появлении агрессивно-

сти, опасного для окружающих поведения требуются консультация психиатра и изменение лечения. Психологическая и психотерапевтическая помощь часто требуется не только пациенту, но и членам его семьи.

Профилактика инсульта — ведущее направление предупреждения развития и прогрессирования не только СКН, но и БА [20, 38]. Контроль основных сосудистых ФР предупреждает сердечно-сосудистые заболевания, ЦВЗ и КН, включая БА [38]. Среди нелекарственных методов ведущее значение имеют отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки, эффективное лечение АГ, сахарного диабета и ФП. Примерно треть случаев деменции можно предупредить путем коррекции основных ФР [39].

В исследовании FINGER 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 [40]. Через 2 года отмечено достоверное преимущество интенсивной нелекарственной профилактики в отношении улучшения когнитивных функций, оцениваемых по данным нейропсихологического тестирования.

Регулярные физические упражнения снижают риск развития как инсульта, так и КР [41]. Положительный эффект от регулярных физических нагрузок может быть вызван снижением массы тела и артериального давления (АД), повышением толерантности к глюкозе, снижением содержания холестерина в сыворотке крови, улучшением настроения. Метаанализ 7 исследований, включивший 943 пациента с КН в возрасте 65 лет и старше, показал, что регулярные физические упражнения в течение как минимум 3 мес дома или в группах улучшают функциональное состояние пациентов, показатели ежедневной активности, поддержания равновесия и уменьшают количество падений [42]. Эффективность регулярных аэробных физических нагрузок у пациентов с СКН отмечена по данным рандомизированного контролируемого исследования [43]. Увеличение физической активности ассоциируется со снижением на 10% риска развития деменции по данным метаанализа [44].

Правильное питание играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Вероятно, введение в рацион большого количества фруктов и овощей, растительного масла, морских продуктов и ограничение потребления продуктов, богатых холестерином, снижает риск развития инсульта. Содержащиеся в свежих фруктах и овощах антиоксиданты могут ослабить процессы оксидативного стресса, имеющего большое значение в развитии нейродегенеративного процесса. Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты), ассоциируется со снижением прогрессирования КН [45, 46].

Длительное 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 КН и снижением риска развития деменции [1].

Нормализация АД, требующая в большинстве случаев у пациентов с АГ постоянного приема антигипертензивных средств, представляет собой одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта и КН; при этом необходимо избегать быстрого и значительного снижения АД, которое может привести к снижению мозгового кровотока и ухудшению когнитивных функций [47, 48]. У пожилых пациентов антигипертензивная терапия, вероятно, не столь эффективна в отношении снижения КН [49]. 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 КН [50].

Применение антитромботических средств и статинов составляет основу ведения больных, перенесших ишемический инсульт [51]. При СКН, вызванных болезнью мелких артерий вследствие церебральной амилоидной ангиопатии, применение антитромботических средств и статинов обоснованно только в случае сочетанных заболеваний (перенесенный инфаркт миокарда, ФП и др.); использование антитромботических средств у пациентов, перенесших ишемический инсульт и имеющих множественные церебральные микрокровоизлияния, остается предметом дискуссий [52].

Для лечения депрессии у пациентов с СКН в качестве препаратов первого выбора рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [53]. 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 [54]. Применения трициклических антидепрессантов у пациентов с выраженными КН следует избегать из-за высокого риска ухудшения когнитивных функций при их использовании [55].

При выраженных психотических расстройствах у пациентов с СКН можно использовать антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, арипипразол), при этом во всех случаях следует соотносить риск/пользу от их применения, учитывая, что их назначение повышает риск прогрессирования ЦВЗ и смертельного исхода [55].

Противодементные средства (ингибитор ацетилхолинэстераз, мемантин) эффективны при деменции альцгеймеровского типа, а также при сочетании СКН и БА [55, 56]. На основании систематического анализа противодементные средства расцениваются как препараты выбора для улучшения когнитивных функций при СКН, при этом отмечается положительное влияние акатинола мемантина в отношении функционального состояния пациентов [57].

В рекомендациях, подготовленных экспертами США, ноотропные, вазоактивные и метаболические средства, ан-

тиоксиданты не расцениваются как эффективные при СКН [2]. Однако во многих современных обзорах по лечению СКН встречаются данные о положительном действии церебролизина при выраженных СКН по результатам метаанализа [58], препарата EGB 761 — по данным систематического обзора [59], актовегина при постинсультных КН — по результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [60].

В нашей стране у пациентов с ДЭП, ХИГМ используется большое число ноотропных и вазоактивных средств, антиоксидантов, однако лишь часть из них (кавинтон, актовегин, нимодипин, церебролизин, цитиколин, EGB 761 и др.) были исследованы в многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях у пациентов с КН и вызывали улучшение когнитивных функций, продемонстрировав хороший профиль безопасности.

Винпоцетин (кавинтон, кавинтон форте, кавинтон комфорте), по данным экспериментальных и клинических исследований, улучшает усвоение глюкозы и кислорода в головном мозге, повышает кровоснабжение мозга, оказывает нейропротективное действие в условиях ишемии и гипоксии [61]. Эффективность и безопасность винпоцетина при хронических ЦВЗ, сопровождающихся КН, отмечены в плацебоконтролируемом исследовании [62]. Кокрановский анализ эффективности винпоцетина при умеренных КН и деменции основан на результатах лечения 583 пациентов, принимавших винпоцетин или плацебо [63]. По данным анализа, отмечены улучшение когнитивных функций при приеме винпоцетина (30–60 мг/сут) в сравнении с плацебо, а также хорошая переносимость винпоцетина. В одном из наиболее крупных многоцентровых исследований КАЛИПСО, проведенном в нашей стране, показана высокая эффективность кавинтона при ДЭП [64]. В одном из многоцентровых исследований, проведенном в Китае и включившим 610 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, показано, что применение винпоцетина ассоциируется с уменьшением выраженности неврологического дефицита и инвалидности (по шкале Бартел), улучшением когнитивного статуса (по КШОПС) на 90-й день с момента развития инсульта [65].

Таким образом, СКН — одно из распространенных расстройств, диагностика которого основывается на клинических, нейропсихологических и нейровизуализационных данных. Если у пациента с диагнозом ДЭП, ХИГМ отсутствуют СКН, вероятно ошибка в диагнозе. В лечении и профилактике СКН ведущее значение отводится как нелекарственным методам (регулярная физическая активность, отказ от курения, рациональное питание), так и лекарственной терапии, направленной на нормализацию АД и липидного спектра крови, предупреждение образования тромбов и улучшение когнитивных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003;2:89-98. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00305-3
2. 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. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496
3. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(1):147-64. doi: 10.1212/CON.0000000000000684
4. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology.* 1993;43:2159-61. doi: 10.1212/WNL.43.10.2159-a
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.

6. Dichgans M, Leys D. Vascular cognitive impairment. *Circ Res*. 2017;120:573-91. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308426
7. WHO Dementia (2017). Available from: <http://www.who.int/media/centre/factsheets/fs362/en/>. Accessed 3 Mar 2018.
8. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. *PLoS One*. 2015;10:e142388. doi: 10.1371/journal.pone.0142388
9. Lopez OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol*. 2007;64:416-20. doi: 10.1001/archneur.64.3.416
10. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *J Stroke*. 2018;20(3):302-20. doi: 10.5853/jos.2017.02922
11. Markus HS, Schmidt R. Genetics of vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2019;50:00-00. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020379
12. Sun J-H, Tan L, Yu J-T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014;2(8):80.
13. 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. doi: 10.1002/gps.2573
14. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke*. 2013;44:138-45. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670844
15. Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial fibrillation, cognitive decline and dementia. *Eur Cardiol*. 2016;11(1):49-53. doi: 10.15420/ecr.2016:13:2
16. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):612-9. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.077
17. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline – the role of subclinical cerebral infarcts: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2014;45:2568-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005243
18. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074
19. 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.
20. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction – The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2019;15:158-67. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.222
21. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*. 2013;136:2697-706. doi: 10.1093/brain/awt188
22. Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, et al. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimer's Dement*. 2018;14:148-56. doi: 10.1016/j.jalz.2017.07.755
23. 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. doi: 10.1097/WAD.0000000000000034
24. Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the vascular impairment of cognition classification consensus study. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.007
25. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(6):710-7. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.008
26. Шмидт ЕВ. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии. 1985;85(9):1281-8 [Shmidt EV. Classification of vascular lesions of the brain and spinal cord. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii*. 1985;85(9):1281-8 (In Russ.)].
27. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2001 [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2001 (In Russ.)].
28. Гусев ЕИ, Боголепова АН. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 180 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Kognitivnye narusheniya pri tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh* [Cognitive impairment in cerebrovascular diseases]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 180 p. (In Russ.)].
29. 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 [Gusev EI, Chukanova EI. Modern pathogenetic aspects of the formation of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(3):4-8 (In Russ.)].
30. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Со-поставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001;6(3):10 [Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data with dyscirculatory encephalopathy. Message 2: Cognitive Impairment. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2001;6(3):10 (In Russ.)].
31. Яхно НН. Когнитивные нарушения в неврологической практике. Неврологический журнал. 2006;11(Прил. 1):4-12 [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological practice. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2006;11(Suppl. 1):4-12 (In Russ.)].
32. Яхно НН, Захаров ВВ, Локишина АБ и др. Деменции. Москва: Медпресс-информ; 2011 [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii* [Dementia]. Moscow: Medpress-inform; 2011 (In Russ.)].
33. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014 [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.)].
34. Парфенов ВА. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017 [Parfenov VA. *Distirkulyatornaya entshefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva* [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017 (In Russ.)].
35. 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 [Golovacheva VA, Parfenov VA, Tabeeva GR, et al. Optimizing the management of patients with chronic daily headache. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(2):4-9 (In Russ.)].
36. Антоненко ЛМ, Парфенов ВА. Специализированный подход к диагностике и лечению головокружения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):56-60 [Antonenko LM, Parfenov VA. A specialized approach to diagnosing and treating vertigo. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1):56-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-56-60
37. 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. doi: 10.1001/jama.290.15.2015
38. Sposato LA, Kapral MK, Fang J, et al. Declining incidence of stroke and dementia: Coincidence or prevention opportunity? *JAMA Neurol*. 2015;72:1529-31. doi: 10.1001/jama-neurol.2015.2816
39. De Bruijn RFAG, Bos MJ, Portegies MLP, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med*. 2015;13:132. doi: 10.1186/s12916-015-0377-5
40. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon AA. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5

41. Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ.* 2015;39(2):55-62. doi: 10.1152/advan.00101.2014
42. 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. doi: 10.1016/j.jphys.2016.11.005
43. Liu-Ambrose T, Best JR, Davis JC, et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2016;87(20):2082-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000003332
44. Xu W, Wang HF, Wan Y, et al. Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open.* 2017;7:e014706. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014706
45. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1094-103. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1668
46. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep.* 2017;7:41317. doi: 10.1038/srep41317
47. 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. doi:10.1097/HJH.0b013e3283603f53
48. 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. doi: 10.1016/j.jamda.2014.07.005
49. 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. doi: 10.1002/14651858.CD004034.pub3
50. Spinelli C, Fara De Caro M, Schirosi G. Impaired cognitive executive dysfunction in adult treated hypertensives with a confirmed diagnosis of poorly controlled blood pressure. *Int J Med Sci.* 2014;11(8):771-8. doi: 10.7150/ijms.8147
51. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke.* 2014;45:2160-236. doi: 10.1161/STR.0000000000000024
52. Wang Z, Soo YOY, Mok VCT. Cerebral microbleeds. *Stroke.* 2014;45:2811-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004286
53. 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. doi: 10.1177/1533317511402051
54. 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. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.017
55. 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. doi: 10.1186/alzrt201
56. Hausner L, Frölich L. Antidementia drug therapy of Alzheimer's dementia: Status 2018 and Outlook. *Dtsch Med Wochenschr.* 2019;144(3):156-60.
57. Jin BR, Liu HY. Comparative efficacy and safety of cognitive enhancers for treating vascular cognitive impairment: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Neural Regen Res.* 2019;14(5):805-16. doi: 10.4103/1673-5374.249228
58. Chen N, Yang M, Guo J, et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD008900. doi: 10.1002/14651858.CD008900.pub2
59. 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. doi: 10.3389/fnagi.2016.00276
60. Guekht A, Skoog I, Edmondson S, et al. ARTEMIDA Trial (a randomized trial of efficacy, 12 months international double-blind actovegin). *Stroke.* 2017;48:1262-70. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014321
61. Nicholson CD. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. *Psychopharmacology (Berl).* 1990;101:147-59. doi: 10.1007/BF02244119
62. 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. doi: 10.1111/j.1532-5415.1987.tb04664.x
63. Szatmari SZ, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003119. doi: 10.1002/14651858.CD003119
64. 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 [Chukanova EI. The effectiveness of Cavinton in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency. Russian multicenter clinical and epidemiological program «Calypso». *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2010;110(12):49-52 (In Russ.)].
65. 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;36(9):697-704. doi: 10.1007/s40261-016-0415-x

Поступила 10.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Гедеон Рихтер Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Преображенская И.С., Фанталис Д., Абдышова С.А., Киндарова А.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений

В обзоре рассмотрены основные методы нелекарственной коррекции когнитивных расстройств, а также комбинированный подход, включающий использование лекарственных средств и когнитивно-моторного тренинга в реабилитации пациентов с нарушениями познавательных функций. Представлены собственные данные об эффективности нелекарственных методов терапии у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: нелекарственные методы лечения; нефармакологические методы лечения; базисная терапия; антагонисты NMDA-рецепторов; акатинол мемантин; умеренные когнитивные нарушения; сосудистые когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; когнитивный тренинг; когнитивная стимуляция; когнитивно-моторный тренинг; физические упражнения; психотерапевтическое лечение; медитация; йога; нормализация сна; музыкотерапия; арт-терапия; диета.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Преображенская ИС, Фанталис Д, Абдышова СА, Киндарова АА. Нелекарственные методы терапии когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):68–77.

Non-drug therapies for cognitive impairment

Preobrazhenskaya I.S., Fantalis D., Abdysheva S.A., Kindarova A.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

The review considers basic methods for non-drug correction of cognitive disorders, as well as a combined approach, including the use of drugs and cognitive-motor training in the rehabilitation of patients with impaired cognitive functions. The authors present their own data on the efficiency of non-drug therapies in patients with Alzheimer's disease.

Keywords: non-drug treatments; non-pharmacological treatments; basic therapy; NMDA receptor antagonists; akatinol memantine; moderate cognitive impairment; vascular cognitive impairment; Alzheimer's disease; cognitive training; cognitive stimulation; cognitive-motor training; physical exercises; psychotherapeutic treatment; meditation; yoga; sleep normalization; music therapy; art therapy; diet.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@ya.ru

For reference: Preobrazhenskaya IS, Fantalis D, Abdysheva SA, Kindarova AA. Non-drug therapies for cognitive impairment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):68–77.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-68-77

Когнитивные нарушения (КН) широко распространены в популяции, и частота их, в том числе и больших нейрокогнитивных расстройств (термин, который сейчас, согласно классификации DSM-Y, рекомендовано использовать вместо термина «деменция»), продолжает нарастать с каждым годом. Согласно результатам эпидемиологических исследований, в 2050 г. число пациентов с большими нейрокогнитивными расстройствами составит 115,4 млн человек (для сравнения: в 2006 г. — 26,6 млн человек) [1–4]. Распространенность умеренных КН (УКН; согласно классификации DSM-Y — малых нейрокогнитивных расстройств) в целом неизвестна; в зависимости от типа исследования и популяции, этот показатель колеблется от 7 до 41% включенных в исследование пациентов; однако практически все исследователи сходятся во мнении, что пациентов с УКН больше, чем пациентов с деменцией, и такое соотношение сохранится и в будущем [5, 6].

Столь высокая распространенность КН диктует необходимость максимально раннего их выявления, а также создания эффективных методов патогенетической и симптоматической терапии. Как в лечении, так и в профилактике КН оптимально сочетать лекарственные и нелекарственные методы терапии.

К нелекарственным методам профилактики и лечения КН относятся:

- диета,
- физические упражнения,
- когнитивный тренинг (КТ), в том числе когнитивная стимуляция,
- психологические и поведенческие методы коррекции (отдельное внимание уделяется нормализации сна, духовным практикам, арт-терапии, музыкотерапии),
- психотерапевтические подходы, медитация и йога.

Предположительными механизмами действия нелекарственных методов лечения являются нейрогенез, синап-

тогенез, переобучение нейронов (англ. neural networking), ангиогенез [7]. В исследованиях, проводимых сотрудниками Beckman Institute for Advanced Science and Technology Университета Иллинойса, было показано, что эти процессы активируются при когнитивной деятельности, особенно при обучении новым навыкам [6, 8–10]. Таким образом, повседневная когнитивная деятельность и обучение способствуют созданию новых и сохранению уже существующих нейрональных сетей, увеличивая когнитивный резерв человека и предотвращая развитие КН.

Различают когнитивный и церебральный резерв [11, 12]. Церебральный резерв представляет собой анатомические особенности вместимости черепа, размеры мозга, плотность нейронов и плотность синапсов между ними. Под когнитивным резервом подразумевают потенциальную возможность повышения эффективности работы мозга вследствие увеличения объема нейрональных сетей. Таким образом, церебральный резерв — относительно неизменяемая величина, в то время как когнитивный резерв может быть существенно увеличен. На объем когнитивного резерва могут оказывать влияние высокая интеллектуальная активность в течение жизни (образование, умственная работа, активный образ жизни в свободное от работы время), а также нелекарственные методы терапии, в частности, КТ [3, 13].

Рассмотрим подробнее различные нелекарственные методы терапии КН.

Когнитивный тренинг

Самым часто используемым и рекомендуемым методом является КТ, который также часто называют «фитнес для мозга» (англ. brain fitness). КТ с каждым годом становится все более популярным методом; сейчас различные способы тренировки познавательных функций довольно широко используются пожилыми людьми многих стран. Активно разрабатываются различные методики КТ для пациентов с УКН, деменцией, как при болезни Альцгеймера (БА), так и при других заболеваниях, приводящих к снижению когнитивных функций.

КТ представляет собой специальные программы и методики, позволяющие тренировать память, внимание и другие когнитивные функции, поддерживать существующие когнитивные способности, а также развивать те познавательные функции, которые находятся на низком уровне. Отдельное направление КТ — обучение родственников или ухаживающего персонала стратегиям, позволяющим компенсировать утраченные познавательные способности пациентов с деменцией.

Выделяют два типа КТ — компенсаторный и восстановительный [14]. Основной задачей компенсаторного КТ является поддержание или улучшение существующего уровня познавательных функций в целом, без упора на какую-либо отдельную когнитивную функцию. Чаще всего используются методики, облегчающие запоминание и воспроизведение информации (визуализация, подсказки, распределение по категориям), а также методы, способные повысить уровень произвольного внимания и мотивации (например, выполнение заданий с поощрением за определенное время). Основная задача восстановительного КТ — возвращение утраченной или нормализация сниженной когнитивной функции. Компенсаторный КТ пациент часто выполняет само-

стоятельно или с помощью родственника либо ухаживающего лица. Восстановительный КТ разрабатывается индивидуально для каждого пациента после проведения нейропсихологического исследования. Чаще всего восстановительный КТ выполняет врач или нейропсихолог.

Эффективность как компенсаторного, так и восстановительного КТ была доказана во многих исследованиях. Так, D.I. Sitzer и соавт. [15] провели метаанализ 17 опубликованных исследований, посвященных КТ у пациентов с БА. Проведенное исследование показало, что КТ эффективен у пациентов на начальных стадиях БА, в сочетании с лечением препаратами базисной симптоматической терапии. Сравнительный анализ восстановительного и компенсаторного КТ показал, что лучшей эффективности при БА можно достичь при применении восстановительного КТ.

R. Kawashima и соавт. [16] оценили возможности КТ у пациентов с БА в сравнении с таковыми у пациентов с сосудистой деменцией (СД). Задания были одинаковыми для пациентов с БА и СД и касались преимущественно так называемой «рабочей» памяти: пациент должен был прочитать рассказ, пересказать его и решить арифметические задачи. Все включенные в исследование пациенты получали препараты базисной симптоматической терапии в стабильных дозах. Пациенты основной группы, помимо лекарственной терапии, занимались по описанному выше алгоритму около 15 мин в день, 3–5 дней в неделю. Проведенное исследование показало, что даже столь недолгие занятия полезны для пациентов с деменцией: через 6 мес у пациентов основной группы сумма баллов по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС; англ. mini-mental state examination, MMSE) увеличилась с 15,8 до 18,2, в то время как у пациентов контрольной группы, получавших только лекарственную терапию, отмечалось снижение общего среднего балла КШОПС на 2,5 по сравнению с исходным уровнем. Различия между выраженностью КН у пациентов основной и контрольной групп достигали статистической достоверности, в то время как при включении в исследование пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по тяжести КН. В группе КТ положительный результат был достигнут как в отношении тех функций, которые подвергались тренировке, так и в отношении тех когнитивных функций, которые не тренировали целенаправленно. Эту особенность динамики КН у пациентов после восстановительного КТ авторы сочли чрезвычайно полезной для реабилитации пациентов с КН разной степени выраженности и назвали «эффектом переноса».

Проведенные нейробиологические исследования показывают, что систематический КТ не только стимулирует нейрогенез, синаптогенез, нейрональное обучение, но и приводит к ряду других изменений функциональной активности мозга [17]. Так, исследование, проведенное K.I. Erickson и соавт. [18], показало, что у пациентов во время проведения КТ и после него отмечается увеличение метаболизма глюкозы, в большей степени доминантной вентролатеральной префронтальной коры. Похожие результаты были получены J. van Raastchen и соавт. [19]. В исследование было включено 19 человек. Все пациенты страдали БА и получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии в стабильной дозе не менее 3 мес. Пациенты основной группы, помимо лечения препаратами базисной симптоматической терапии, получали КТ. Длительность КТ у

пациентов основной группы составила 1 ч несколько раз в неделю в течение 8 нед. Пациенты контрольной группы получали релаксационную терапию такой же схемы и длительности. Сравнительный анализ, проведенный через 8 нед, показал, что у пациентов основной группы при выполнении функциональной нейровизуализации с когнитивной нагрузкой (пациентам показывали фотографии известных людей с правильно и неправильно подписанными именами) отмечается усиление активности нейронов левой средней лобной извилины, островка, угловой извилины и префронтальной лобной коры с двух сторон, базальных ганглиев слева, а также правой поясной извилины. Пациенты контрольной группы выполняли задание достоверно хуже, при этом у них отмечалось снижение активности всех отделов коры, что также отличало их от пациентов основной группы.

Согласно проведенным исследованиям, КТ эффективен у пациентов с УКН. Так, S. Boripuntakul и соавт. [20] провели исследование эффективности КТ у пациентов с начальными стадиями БА. В исследование были включены 10 пациентов с амнестическим вариантом УКН. Диагноз БА был подтвержден изменением биомаркеров цереброспинальной жидкости [амилоидный белок, тау-протеин, гиперфосфорилированный тау-протеин (фосфо-тау-протеин)], а также атрофией преимущественно теменных, височных и затылочных отделов головного мозга, согласно результатам нейровизуализации. Затем пациенты были случайным образом рандомизированы в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы получили 18 сессий КТ в течение 6 нед. Сравнительный анализ, выполненный через 6 нед, показал, что у пациентов основной группы отмечалось достоверное улучшение памяти, внимания, а также управляющих функций. Уровень когнитивных функций у пациентов контрольной группы не изменился.

Сходные результаты при оценке эффективности КТ у пациентов с УКН показывают и другие исследования [12–16, 21]. Таким образом, можно предположить, что КТ может быть полезен не только для улучшения познавательных функций пациентов, но и как метод снижения скорости прогрессирования заболевания.

Библиотекой Cochrane было опубликовано исследование, выполненное M. Martin и соавт. [22] и посвященное анализу эффективности КТ у пациентов с УКН и у здоровых пожилых лиц. В анализ были включены исследования, посвященные оценке эффективности КТ, выполненные с января 1970 г. по сентябрь 2007 г. Проведенный метаанализ показал, что КТ, включающий задания на тренировку памяти, положительно влияет на состояние когнитивных функций как у пациентов с УКН, так и у здоровых пожилых. Вместе с тем исследование выявило основную проблему общей оценки результатов эффективности КТ: почти в каждом исследовании используется свой набор методик, включая как методы оценки тяжести КН, так и методы КТ, в результате чего качественно оценить результаты КТ, обобщив результаты различных исследований в один метаанализ, в настоящее время практически невозможно. Именно поэтому одно из направлений исследований возможностей КТ при КН различной этиологии и степени тяжести — создание общего унифицированного протокола тренинга или хотя бы использование похожих методик.

Когнитивная стимуляция

Один из вариантов КТ — когнитивная стимуляция. Своими истоками когнитивная стимуляция восходит к методу «ориентирования в реальности» (Reality orientation — RO), который возник в 50-х годах прошлого века в Северной Америке. Целями RO были улучшение качества жизни (КЖ), уменьшение дезориентации пациентов во времени, пространстве и собственной личности, а также улучшение поведения у пациентов с деменцией. В RO также принимали участие медсестры, осуществлявшие уход, и родственники пациента [23–25].

Когнитивная стимуляция — метод, который выполняет врач или нейропсихолог [26, 27]. В сессии участвует пациент с деменцией, его родственник или ухаживающее лицо. Обсуждаются проблемы ориентации в месте, времени, собственной личности, особенности поведения пациента. Далее врач объясняет родственнику пациента или ухаживающему лицу, с чем могут быть связаны проблемы поведения пациента, и вместе с пациентом исследует возможности и стратегии их преодоления. Так, одной из частых причин развития агрессии у пациентов с БА является систематическое напоминание родственниками пациентам об имеющихся у них нарушениях памяти («ты опять положил эту вещь сюда, хотя я столько раз просила тебя этого не делать, но ты опять забыл»), что, учитывая сохранность критики пациента к имеющимся у него расстройствам памяти, приводит к попытке защитить себя через неприятие или агрессию по отношению к лицу, осуществляющему уход. Таким образом, одна из задач когнитивной стимуляции — создание для пациента оптимального КЖ, исходя из имеющегося у него когнитивного уровня.

Вторая задача когнитивной стимуляции — создание достаточной социальной активности для пациента, с учетом выраженности его познавательных расстройств. Пациенту и ухаживающему за ним лицу предлагают выполнять различные неспецифические задания: отгадывание кроссвордов, чтение книг, газет, журналов, совместный просмотр кинофильмов, игра в домино, карты, вязание, шитье, туризм, посещение выставок и т. д. Обсуждаются возможности выполнения той или иной активности, преодоление потенциальных трудностей, выбираются варианты, оптимальные для пациента.

Пациенты и ухаживающие лица, прошедшие курс когнитивной стимуляции, в основном подчеркивают ее важность, в том числе в отношении понимания трудностей, возникающих при выполнении простых бытовых заданий и действий, и создания эффективной стратегии их преодоления. Проведенные исследования показывают, что результатом когнитивной стимуляции является улучшение КЖ пациента, а также его настроения и памяти [23, 27].

Сходные результаты демонстрируют и другие исследователи. Так, B. Woods и соавт. [28] опубликовали в библиотеке Cochrane анализ 15 исследований, посвященных эффективности когнитивной стимуляции. В исследованиях суммарно приняли участие 718 пациентов с деменцией легкой и умеренной степени тяжести, при этом 407 пациентов составили основную группу и 311 пациентов — группу контроля. Все пациенты получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии в стабильных дозах. Проведенный метаанализ показал, что, помимо влияния на КЖ, когнитивная стимуляция также благоприятно влияет на память

и мыслительные функции пациентов. Возможно, положительная динамика когнитивных функций — результат снижения тревоги пациента вследствие улучшения его взаимодействия с ухаживающим лицом и родственниками.

Регулярная двигательная активность

Второе, часто используемое вместе с КТ, направление нелекарственных методов терапии — регулярная двигательная активность. Как и при КТ, различают два важных аспекта двигательной активности, влияющих на состояние познавательных функций пациентов. Во-первых, регулярная двигательная активность, как и регулярная умственная активность, оказывает благотворное влияние на состояние познавательных функций человека. Многочисленные проведенные исследования показали, что регулярные физические упражнения позволяют пожилому человеку дольше сохранять умственную и социальную активность, а также предупреждают развитие КН. Помимо стимуляции нейрогенеза, синаптогенеза и нейронального обучения, регулярные физические нагрузки стимулируют ангиогенез и артериогенез, т. е. способствуют развитию новой капиллярной сети и увеличению диаметра уже существующих сосудов и, таким образом, улучшают мозговой кровоток и формируют большее потребление питательных веществ и кислорода мозгом [29].

S. Colcombe и соавт. [30] провели метаанализ 18 исследований, посвященных влиянию физических упражнений на состояние когнитивных функций у пожилых пациентов. Всех участников исследований разделили на три группы: молодые пожилые (55–65 лет), пожилые среднего возраста (66–70 лет) и старые (старше 71 года). Включенные в исследование добровольцы выполняли как аэробные, так и силовые упражнения. Проведенный метаанализ показал, что наилучший эффект в отношении когнитивных функций был достигнут у пожилых пациентов среднего возраста (66–70 лет), регулярно выполняющих аэробные упражнения. При этом длительная и регулярная физическая активность оказалась более эффективной, в то время как кратковременные и эпизодические физические упражнения не оказывали существенного влияния на состояние когнитивных функций пациентов.

Следует отметить, что в библиотеке Cochrane также опубликован метаанализ 12 исследований, посвященных оценке влияния физической активности на состояние познавательных функций у пациентов, не имеющих когнитивного снижения [31]. В исследование были включены 754 пациента старше 55 лет. Проведенный метаанализ показал, что регулярная физическая активность никак не связана с когнитивным уровнем испытуемых. Следует отметить, что сами авторы, публикуя выводы исследования, предполагают, что эти результаты могут быть следствием особенностей выборки и у пациентов с когнитивным снижением, или же более старшего возраста, или же при больших физических нагрузках могут быть получены другие результаты.

Помимо профилактики развития КН, регулярная двигательная активность используется с целью уменьшения выраженности уже имеющихся у пациента познавательных расстройств (так называемый «моторный тренинг» — МТ). Оценка эффективности МТ у пациентов с КН различной степени тяжести посвящено множество исследований. Так, L. Baker и соавт. [32] провели исследование оценки эффективности аэробного МТ в терапии пациентов с БА. В исследова-

ние были включены 33 пациента в возрасте от 55 до 85 лет с амнестическими УКН. Диагноз БА был подтвержден изменением биомаркеров в цереброспинальной жидкости (амилоидный белок, тау-протеин), а также наличием атрофии коры преимущественно височных, теменных, затылочных долей и гиппокампов при нейровизуализации. Далее пациенты были рандомизированы в две группы. Пациенты основной группы выполняли высокоинтенсивные аэробные упражнения. Пациенты контрольной группы выполняли преимущественно упражнения на растяжение. Занятия проходили под руководством фитнес-тренера; график занятий у пациентов основной и контрольной групп был одинаковым.

Проведенное исследование показало, что 6-месячное выполнение аэробных упражнений оказывало зависимый от пола эффект на когнитивные функции, метаболизм глюкозы, состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. У женщин аэробные упражнения улучшали выполнение множества тестов на функции регуляции и контроля когнитивной деятельности; улучшалась утилизация глюкозы клетками, снижался уровень инсулина натощак в плазме крови, изменялась концентрация кортизола и мозгового нейротрофического фактора (BDNF). У мужчин аэробные упражнения увеличивали уровень инсулиноподобного фактора роста I в плазме и благоприятно влияли только на выполнение теста слежения части В (англ. trial making test, TMT, part B). Независимо от пола и возраста пациентов, влияние аэробных нагрузок на познавательные функции было достоверно большим по сравнению с другими типами физической активности.

Сходные результаты приводят и другие исследователи. Так, T. Suzuki и соавт. [33], оценив влияние мультикомпонентных физических упражнений на состояние когнитивных функций у пациентов с начальными проявлениями БА, показали, что физические упражнения повышают или, по крайней мере, поддерживают когнитивные функции пациентов. Так, у пациентов основной группы не было отмечено прогрессирования КН в течение 12 мес наблюдения. Вместе с тем исследование T. Suzuki и соавт. поставило перед медицинским сообществом очень важный вопрос — необходимость оценивать эффективность МТ и КТ в зависимости от приверженности ему пациентов. Несмотря на относительно невысокую двигательную активность (продолжительность одного занятия 90 мин, 2 раза в неделю, в течение 12 мес), приверженность МТ у включенных в исследование пациентов составила 79,2%. Проведенный авторами анализ показал, что положительная динамика когнитивных функций прямо зависит от того, насколько пациенты готовы выполнять задания МТ.

Результаты собственных исследований

На кафедре нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено исследование эффективности когнитивно-моторного тренинга (КМТ) в отношении когнитивных функций пациентов с УКН и легкой деменцией [34]. В исследование включили 41 пациента, из них 15 женщин и 26 мужчин. Средний возраст пациентов составил $73,59 \pm 6,3$ года, средний уровень образования (число лет, затраченных на получение образования) $15,6 \pm 1,53$ года. Состояние 32 пациентов соответствовало диагнозу БА, 9 пациентов — сосудистым КН (СКН). Пациенты с БА и СКН были сопоставимы по полу, возрасту

и уровню образования. Основные характеристики пациентов с БА и СКН представлены в табл. 1.

Все включенные в исследование пациенты получали лечение препаратами базисной симптоматической терапии (антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы — АХЭС-И). Дозы препаратов базисной симптоматической терапии были стабильны в течение 3 мес до включения пациентов в настоящее исследование и далее на всем протяжении исследования.

Включенным в исследование пациентам проводились оценка соматического и неврологического статуса, нейропсихологическое исследование с использованием количественных нейропсихологических шкал, оценка тревоги, депрессии, апатии. Пациенты с выраженной тревогой и депрессией [≥ 14 баллов по шкале депрессии Гамильтона (ШДГ) ≥ 20 баллов по личностной шкале проявлений тревоги J. Teylor (ЛШПТ)] из исследования исключались.

Далее пациенты были рандомизированы в одну из трех групп. Пациенты первой группы получали индивидуальный когнитивно-моторный тренинг (ИКМТ), пациенты второй группы — групповой когнитивно-моторный тренинг (ГКМТ), пациенты третьей группы — сначала индивидуальный, а затем групповой КМТ (группа «смешанного» тренинга — СКМТ). Во всех группах КТ включал как восстановительную (восстановление утраченной когнитивной функции), так и компенсаторную (улучшение сохранных когнитивных функций) части.

Программа КМТ была разработана нами. МТ включал в себя аэробные упражнения, упражнения на сопротивление, растяжение, силовые, баланс-упражнения. КТ состоял из периода обучения (1 мес), когда пациент выполнял задания 1 раз в неделю вместе с исследователем, а в промежутке между визитами в клинику — назначенные занятия дома. Одновременно ухаживающие лица проходили обучение поддержке пациента при выполнении КТ на дому. После периода обучения пациент выполнял задания самостоятельно на дому в течение 5 мес. Рекомендуемая частота и длительность занятий — 3–5 раз в неделю по 20–30 мин.

Пациенты группы ГКМТ после периода обучения занимались в группе вместе с другими пациентами. Пациенты, составившие группу СКМТ, занимались дома в течение 4 мес и затем в группе вместе с другими пациентами в течение 1 мес. Частота и длительность занятий у пациентов исследуемых групп были сопоставимы.

Через 1,5; 3 и 6 мес после включения в исследование пациентам проводилось количественное нейропсихологическое исследование, а также оценка выраженности тревоги, депрессии, апатии, КЖ. Оценивалась приверженность пациентов КМТ, влияние приверженности на результаты тренинга, а также влияние выраженно-

Таблица 1. Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	БА	СКН
Общее число пациентов	32	9
Возраст, годы	74,94 $\pm$ 5,15	72,31 $\pm$ 4,98
Длительность получения образования, годы	15,5 $\pm$ 1,4	14,8 $\pm$ 2,1
Средняя длительность заболевания, годы	5,0 $\pm$ 2,0	3,2 $\pm$ 1,5
Деменция, n	15	0
Тяжесть КН, баллы (Montreal Cognitive Assessment scale — МОСА-тест)	22,8 $\pm$ 5,1	24,1 $\pm$ 3,9

Таблица 2. Динамика показателей шкал апатии, депрессии, тревоги, а также МОСА у включенных в исследование пациентов, $M \pm m$

Характеристики	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Шкала апатии, общий балл	56,51 $\pm$ 11,32	0,44 $\pm$ 10,63*	50,78 $\pm$ 13,75	47,66 $\pm$ 9,93**
ШДГ, общий балл	7,46 $\pm$ 5,05	6,41 $\pm$ 5,60*	6,22 $\pm$ 5,18	6,12 $\pm$ 4,87**
ЛШПТ, общий балл	8,12 $\pm$ 7,23	7,51 $\pm$ 7,68*	7,37 $\pm$ 7,35	6,44 $\pm$ 6,48**
МОСА, общий балл	16,24 $\pm$ 4,95	17,46 $\pm$ 5,49*	17,12 $\pm$ 5,41	17,71 $\pm$ 5,87**

* — $p < 0,05$, сравнение визита 1 и визита 2; ** — $p < 0,05$, сравнение визита 1 и визита 4.

сти когнитивных, поведенческих, эмоциональных расстройств у пациентов на приверженность тренингу. Выполнение $>90\%$ тренинга расценивалось как оптимальная приверженность, 70–90% — как хорошая, 40–70% — как средняя приверженность, $<40\%$ — как плохая приверженность.

Основные результаты проведенного нами исследования представлены в табл. 2.

Проведенное нами исследование показало, что на фоне КМТ отмечается достоверное уменьшение выраженности апатии, тревоги и депрессии, а также положительная динамика когнитивных функций. Указанные различия достигали степени статистической достоверности через 1,5 мес от включения в исследование (визит 2) и сохранялись на всем протяжении наблюдения пациентов ($p < 0,05$).

Оценка влияния апатии на другие симптомы у пациентов исследуемых групп, а также на эффективность терапии показала, что апатия была несколько более выражена у пациентов с СКР ($R = 0,282$; $p < 0,05$) и в целом оказывала негативное влияние на выраженность КН у всех включенных в исследование пациентов ($p < 0,05$). Отмечалась несильная статистически достоверная взаимосвязь между уровнем апатии и приверженностью пациентов КМТ ($R = -0,326$; $p < 0,05$). На приверженность КМТ негативное влияние оказывали наличие и выраженность сопутствующей соматической патологии ($R = -0,252$; $p < 0,05$).

Динамика депрессивных расстройств различалась у пациентов исследуемых групп. Так, максимальная положительная динамика была отмечена у пациентов группы ГКТ через 1,5 мес от начала исследования, различия достигали

степени статистически достоверных ($p < 0,05$). В дальнейшем различия между группами ГКТ и СКТ сглаживались, и к 3-му месяцу наблюдения динамика эмоциональных расстройств у пациентов этих групп была сопоставима. Пациенты группы ИКТ демонстрировали наименьшую положительную динамику эмоциональных расстройств.

Тем не менее, несмотря на лучшую динамику эмоциональных нарушений у пациентов в группах ГКТ и СКТ, наибольшая приверженность КМТ отмечалась при индивидуальных занятиях (группа ИКТ, $R = -0,193$; $p < 0,05$).

У пациентов с высокой приверженностью КМТ отмечалась как достоверно большая динамика КН, так и снижение выраженности апатии и тревоги ($p < 0,05$). При этом максимальная динамика тревожных расстройств и апатии отмечалась у пациентов через 1,5 мес исследования, и далее выраженность тревоги и апатии существенно не менялась. В то же время максимальная положительная динамика когнитивных симптомов была отмечена через 3 и 6 мес.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что сочетание базисной симптоматической терапии и нелекарственных методов лечения, а именно — КМТ у пациентов с БА и СКН на стадии УКН и легкой деменции — оптимально.

Особенностью проведенного нами исследования является совместная оценка динамики как когнитивных, так и эмоциональных и поведенческих расстройств у включенных в исследование пациентов. Было показано, что через 1,5 мес КМТ одновременно снижается как выраженность депрессии, так и выраженность тревоги и нарушений познавательных функций. В таком случае можно предположить, что изначально выраженность КН у включенных в исследование пациентов зависела от тяжести сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств и наибольшее влияние КМТ оказывал именно на эмоциональное состояние пациентов. Однако дальнейшая положительная динамика когнитивных функций через 3 и 6 мес у пациентов исследуемых групп, без выраженной сопутствующей динамики эмоциональных симптомов, позволяет предположить, что КМТ оказывает непосредственное положительное влияние на когнитивные функции, а не только на сопутствующие им тревожно-депрессивные расстройства.

Проведенное нами исследование показывает, что эффективность КМТ прямо связана с приверженностью пациентов лечению. При этом у пациентов без выраженных сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств может быть предпочтителен ИКМТ, в то время как у пациентов с высоким уровнем тревоги и депрессии лучших результатов можно добиться при ГКМТ.

Психотерапия

Из других нефармакологических методов лечения КН следует отдельно упомянуть о психотерапии. Исходя из того что тревога и депрессия обязательно оказывают негативное влияние на познавательные функции пациентов, вне зависимости от тяжести КН, можно предположить, что психотерапия — один из обязательных методов для улучшения состояния пациентов с нарушением познавательных функций. Однако следует отметить, что эффективность психотерапии была доказана только у пациентов с УКН; по результатам пилотных рандомизированных контролируемых исследований не получено достоверных дока-

зательств эффективности этого метода у пациентов с деменцией [35, 36].

Медитация, йога

Техники медитации или йога, по данным ряда исследователей, также оказывают положительное влияние на состояние познавательных функций. Так, исследование R.E. Wells и соавт. [37] было посвящено оценке влияния медитативных техник на состояние познавательных функций у пожилых пациентов. В исследование были включены 14 пациентов в возрасте от 55 до 90 лет, продолжительность исследования составила 8 нед. Проведенное исследование показало, что на фоне регулярных медитаций у включенных в исследование пациентов было зафиксировано увеличение функциональных связей между корой задней части поясной извилины, билатеральной медиальной префронтальной корой и левым гиппокампом.

Исключение из исследований, посвященных когнитивным функциям и функциональному состоянию мозга, пациентов, активно практикующих медитацию, основано на результатах нескольких исследований — так, согласно проведенным исследованиям, снятие стресса путем медитативного сосредоточения, а также стандартные медитации осознанности и интервенция йогой положительно коррелируют с плотностью серого вещества гиппокампа у здоровых взрослых [38–40]. Более того, у длительно медитирующих отмечается достоверно больший объем гиппокампа в сравнении с таковым у пациентов сходного возраста, входящих в контрольную группу [41, 42].

Качество сна

Отдельного обсуждения заслуживает качество сна пациентов с КН. Известно, что пациенты, длительное время страдающие бессонницей, имеют достоверно более высокий риск развития КН, при этом недостаточное качество или количество сна оказывает неблагоприятное влияние на развитие как нейродегенеративных КН, так и СКН. Во время сна отмечается снижение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыханий, уровня сахара, а также увеличение клиренса амилоидного белка. Таким образом, недостаток сна будет приводить к развитию обратных процессов, к повышению скорости амилоидогенеза и формированию сосудистых ФР либо усугублению выраженности уже имеющихся сердечно-сосудистых расстройств [43–48].

Музыкотерапия

Одним из направлений нелекарственной терапии КН является музыкотерапия. Согласно обзору A.C. Vink и соавт. [49], в работе с пациентами, страдающими КН, целесообразно использовать как активную, так и рецептивную музыкотерапию. В первом случае пациент вовлекается в музыкальную деятельность (поет, играет на музыкальном инструменте, импровизирует, танцует), во втором — слушает (композиции исполняются или отбираются терапевтом). Музыкотерапия обладает высокой эффективностью при когнитивной стимуляции [50]. Следует отметить и влияние музыки на выраженность тревоги и депрессии — так, анализ влияния хорового пения на состояние когнитивных и эмоциональных функций показал, что этот вид хобби снижает выраженность депрессии, тревоги и одновременно увели-

чивает уровень мотивации, целеустремленность и КЖ у пациентов с деменцией [48, 49, 51, 52].

Арт-терапия

Отдельного внимания заслуживает такой широко распространенный и продолжающий набирать популярность метод воздействия, как арт-терапия — метод психотерапии, основанный на искусстве и творчестве. Эффективность арт-терапии описана у пациентов с хроническими заболеваниями [38, 53], в лечении посттравматического стрессового расстройства [54], у пациентов с онкологической патологией [55, 56]. По данным некоторых авторов, арт-терапия оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций и поведения у пациентов с деменцией [57–61], улучшает самооценку, способность к общению [62], уменьшает тревогу и депрессию [35, 58, 63].

Питание

Многочисленно описана взаимосвязь питания и КН. Так, известно, что положительное влияние на состояние когнитивных функций оказывает диета с низким содержанием животных жиров и достаточным количеством рыбы, овощей, фруктов и оливкового масла [64, 65]. Предполагаются различные механизмы действия этой диеты — антиоксидантный эффект, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, положительное влияние на амилоидогенез и т. д. При уже развившейся деменции, в частности при БА, влияние диетических предпочтений на состояние когнитивных функций спорно. Так, согласно исследованию, выполненному М.С. Morris и соавт. [65] и включившему 3700 пожилых людей, было отмечено достоверное снижение риска развития КН при соблюдении диеты у пациентов с БА, напротив, богатое антиоксидантами питание не оказало какого-либо эффекта на скорость прогрессирования и выраженность нарушений познавательных функций [66, 67].

Комбинация с лекарственной терапией

При деменции нелекарственные методы лечения и коррекции КН обязательно должны сочетаться с лекарственной терапией. Используется два подхода к лечению — патогенетическая и базисная симптоматическая терапия. Патогенетическим лечением для БА является уменьшение скорости амилоидогенеза [2, 68]. Патогенетическое лечение СКН состоит из своевременного выявления и лечения сердечно-сосудистой патологии и сосудистых ФР. При выявлении у пациента СКН основными и главными методами лечения КН являются нормализация артериального давления, уровня глюкозы крови, коррекция гиперлипидемии, нарушений сердечного ритма, назначение препаратов, улучшающих показатели свертываемости крови, отказ от курения и т. д. Многочисленные проведенные клинические исследования показали, что адекватная коррекция сердечно-сосудистой и иной соматической патологии, даже без дополнения схемы лечения препаратами базовой симптоматической терапии, позволяет достичь существенной положительной динамики когнитивных функций, а также отсрочить риск дальнейшего развития КН и наступления деменции [20, 50, 69–72].

Базовая симптоматическая терапия как сосудистых, так и нейродегенеративных КН включает два класса лекарственных препаратов — АХЭС-И и антагонисты NMDA-рецепторов.

Применение АХЭС-И у пациентов с СКН, достигающими степени деменции, спорно; исследователями высказываются разные точки зрения. Большинство исследователей отмечают, что преимущественный эффект АХЭС-И отмечается у пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени выраженности при наличии сопутствующего нейродегенеративного заболевания [2, 73]. Использование препаратов этой фармакотерапевтической группы у пациентов с УКН любой этиологии не рекомендуется. Таким образом, основной точкой приложения препаратов из группы АХЭС-И является деменция, в патогенезе которой существенное значение имеет снижение уровня церебрального ацетилхолина. К таким деменциям относятся БА, смешанная (сосудистая и БА) деменция, деменция с тельцами Леви.

Для анализа эффективности второй группы препаратов базовой симптоматической терапии — антагонистов NMDA-рецепторов — следует более подробно остановиться на строении и функции глутаматергической системы. Глутаматергической синапс включает два типа ионных каналов: быстрые и медленные. Медленные ионные каналы снабжены NMDA-рецепторами и открываются только при активации быстрых ионных каналов, снабженных AMPA-рецепторами. Результатом этого процесса является изменение мембранного потенциала нервной клетки [19, 56, 74]. В состоянии покоя ионы магния держат «закрытыми» кальциевые каналы. При открытии кальциевых каналов происходит поступление ионов натрия в клетку и выход ионов кальция из клетки. Мемантин — обратимый блокатор NMDA-рецепторов — фактически выполняет функцию ионов магния, но с большим сродством к белкам мембраны нейрона [75–77]. При отсутствии последующей активации мембранный потенциал клетки длительно находится в «отклоненном» состоянии, в связи с чем повторное возбуждение постсинаптической мембраны достигается существенно легче, что дает основание для развития так называемого феномена «проторения пути» (облегчение прохождения импульсов по активным и функционально значимым нейрональным сетям).

В условиях нарушения синаптической передачи в глутаматергических синапсах постсинаптическая потенциация развивается как в функционально значимых, так и в функционально незначимых синапсах, тем самым затрудняя процессы восстановления и обучения. В таком случае акатинол мемантин способствует нормализации синаптической передачи, дозированно повышая порог чувствительности постсинаптической мембраны [78].

Препарат хорошо переносится и обладает сравнительно малым числом побочных эффектов и противопоказаний. Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали эффективность акатинола мемантина в лечении сосудистой, смешанной и нейродегенеративной деменции любой степени выраженности (легкой, умеренной и тяжелой). Все выполненные исследования были рандомизированными двойными слепыми плацебоконтролируемыми. На фоне лечения в большинстве исследований было показано не только достоверное улучшение когнитивных функций на фоне лечения мемантином, но и положительный эффект лечения в отношении поведения пациентов, а также улучшения КЖ и адаптации к повседневной деятельности [79, 80].

Ввиду мультимодального эффекта антагонистов NMDA-рецепторов на ацетилхолинергические, дофаминергические, норадренергические, глутаматергические ме-

диаторные системы эффект может быть достигнут у пациентов с различной нейродегенеративной деменцией (БА, болезнь Паркинсона, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви).

Проведенные клинические исследования показали также хороший эффект акатинола мемантина в лечении недементных (умеренных) КН [81–83]. Так, препарат показал свою эффективность как средство базисной симптоматической терапии у пациентов с СКН, амнестическими УКН, у пациентов с болезнью Паркинсона, в раннем и позднем восстановительном периоде черепно-мозговой травмы. Исследования, посвященные оценке эффективности акатинола мемантина у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта, показали, что на фоне лечения этим пре-

паратом отмечается не только положительная динамика когнитивных функций, но и уменьшение инвалидизации пациента в целом [84, 85]. Анализ эффективности применения акатинола мемантина в остром периоде ишемического инсульта показал достоверное положительное влияние терапии как на скорость и качество восстановления когнитивных функций, так и на качество реабилитации пациентов [86]. Эти результаты делают акатинол мемантин средством выбора в терапии УКН, в том числе развившихся в остром и восстановительном периоде инсульта.

На стадии УКН и легкой деменции, по данным большинства исследователей, наибольшего эффекта можно достичь при комбинации лекарственных и нелекарственных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менделевич Е.Г. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):65–70 [Mendelevich EG. Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):65–70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-65-70
2. Науменко АА, Вахнина НВ. Болезнь Альцгеймера под маской инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):100–6 [Naumenko AA, Vakhnina NV. Alzheimer's disease under the mask of stroke. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):100–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-100-106
3. Науменко АА, Громова ДО, Трофимова НВ, Преображенская ИС. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):91–7 [Naumenko AA, Gromova DO, Trofimova NV, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: Diagnosis and treatment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):91–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-91-97
4. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:1911–20. doi: 10.1212/01.wnl.0000271087.67782.cb
5. Старчина ЮА. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(2):71–6 [Starchina YuA. Cognitive impairment without dementia: A current view of the problem. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(2):71–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-2-71-76
6. Bherer L, Kramer AF, Peterson MS, et al. Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control. *Acta Psychol*. 2006;123:261–78. doi: 10.1016/j.actpsy.2006.01.005
7. Kolb B, Gibb R. Principles of neuroplasticity and behavior. In: Stuss D, Winocur G, Robertson I, eds. *Cognitive Neurorehabilitation: Evidence and Application*. 2nd ed. NY, USA: Cambridge University Press, 2008. P. 6–21.
8. Bherer L, Kramer AF, Peterson MS, et al. Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging*. 2005;20:695–709. doi: 10.1037/0882-7974.20.4.695
9. Bherer L, Kramer AF, Peterson M, et al. Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Exp Aging Res*. 2008;34:1–32. doi: 10.1080/03610730802070068
10. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *PERFORM Centre and Psychology Department, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada. Ann N Y Acad Sci*. 2015;1337:1–6. doi: 10.1111/nyas.12682
11. Коберская НН, Табеева ГР. Современная концепция когнитивного резерва. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(1):96–102 [Koberskaya NN, Tabeeva GR. The modern concept of cognitive reserve. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):96–102 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-96-102
12. Brickman AM, Siedlecki KL, Stern Y. Cognitive and Brain reserve. In: Depp CA, Jeste D, eds. *Successful Cognitive and Emotional Aging*. Arlington, USA: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2010. P. 157–72.
13. Stern Y, Habeck C, Moeller J, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*. 2005;15(4):394–402. doi: 10.1093/cercor/bhh142
14. Rodakowski J, Saghaei F, 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. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003:1–16
15. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatry Scand*. 2006;114(2):75–90. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00789.x
16. Kawashima R. Mental Exercises for Cognitive Function: Clinical Evidence. *J Prev Med Public Health*. 2013;46:522–7. doi: 10.3961/jpmph.2013.46.S.S22
17. Belleville S, Bherer L. Biomarkers of cognitive training effects in aging. *Curr Transl Geriatric Exp Gerontol Rep*. 2012;1:104–10. doi: 10.1007/s13670-012-0014-5
18. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwani R, et al. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging*. 2007;28:272–83. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.12.012
19. Van Paasschen J, Clare L, Yuen KS, et al. Cognitive rehabilitation changes memory-related brain activity in people with Alzheimer disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27(5):448–59. doi: 10.1177/1545968312471902
20. Boripuntakul S, Kothan S, Methapattara P, et al. Short-Term Effects of Cognitive Training Program for Individuals with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. 2nd ed. Taylor & Francis, UK; 2012. P. 138–49.
21. Palmer K, Wang H-X, Backman L, et al. Differential evolution of cognitive impairment in non-demented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002;159:436–42. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.436
22. Martin M, Clare L, Altgassen AM, et al. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1:CD006220. doi: 10.1002/14651858.CD006220.pub2
23. Менделевич Е.Г. Болезнь Альцгеймера: фармакологические и нефармакологические подходы к коррекции психоневрологических расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):129–34 [Mendelevich EG. Alzheimer's disease: some pharmacological and non-pharmacological approaches to correcting neuropsychiatric dis-

- orders. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):129-34 (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-129-134
24. Patton D. Reality orientation: its use and effectiveness within older person mental health care. *J Clin Nurs*. 2006 Nov;15(11):1440-9. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01450.x
25. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. WITHDRAWN: Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3): CD001119.
26. Cruz TJP, Sa SPC, Lindolpho MC, Caldas CP. Cognitive stimulation for older people with Alzheimer's disease performed by the caregiver. *Rev Bras Inform*. 2015;68(4):450-6. doi: 10.1590/0034-7167.2015680319i
27. Yates L, Orrell M, Spector A, Ortega V. Service users' involvement in the development of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) for dementia: a qualitative study. *BMC Geriatrics*. 2015;15(4):1-10. doi: 10.1186/s12877-015-0004-5
28. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2
29. Schmidt W, Endres M, Dimeo F, Jungehulsing GJ. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(4):303-12. doi: 10.1159/000347061
30. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003;14(2):125-30. doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430
31. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub4
32. Baker L, Frank L, Foster-Schubert K, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial. *Arch Neurol*. 2010;67(1):71-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.307
33. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2012;12:128. doi: 10.1186/1471-2377-12-128
34. Науменко АА, Преображенская ИС. Когнитивно-моторный тренинг у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):81-7 [Naumenko AA, Preobrazhenskaya IS. Cognitive and motor training for patients with moderate cognitive impairment and mild dementia. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):81-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-81-87
35. Волеель БА, Петелин ДС, Ахупкин РВ, Малютин АА. Когнитивные нарушения при тревожных расстройствах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):78-82 [Volel BA, Petelin DS, Akhupkin RV, Malyutina AA. Cognitive impairment in anxiety disorders. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):78-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-78-82
36. Stanley MA, Calleo J, Bush A, et al. The peaceful mind program: a pilot test of a cognitive-behavioral therapy-based intervention for anxious patients with dementia. *Am J Geriatric Psychiatry*. 2013;21(7):696-708. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.007
37. Wells RE, Yeh GY, Kerr CE, et al. Meditation's impact on default mode network and hippocampus in mild cognitive impairment: a pilot study. *Neurosci Lett*. 2013;556:15-9. doi: 10.1016/j.neulet.2013.10.001
38. Hogan S. Healing Arts: The history of art therapy. London: Jessica Kingsley Publishers; 2001.
39. Kabat-Zinn J. Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness. New York: Random House; 1990.
40. Lazar SW, Bush G, Gollub RL, et al. Functional brain mapping of the relaxation response and meditation. *Neuro Report*. 2000;11:1581-5. doi: 10.1097/00001756-200005150-00042
41. Luders E, Toga AW, Lepore N, et al. The underlying anatomical correlates of long-term meditation: Larger hippocampal and frontal volumes of gray matter. *Neuroimaging*. 2009;45:672-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.061
42. Wells RE, Kerr CE, Wolkin J, et al. Meditation for adults with mild cognitive impairment: a pilot randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(4):642-5. doi: 10.1111/jgs.12179
43. Боголепова АН. Нарушения сна и болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):74-7 [Bogolepova AN. Sleep disorders and Alzheimer's disease. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):74-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-74-77
44. Alfano CA, Zakem AH, Costa NM, et al. Sleep problems and their relation to cognitive factors, anxiety, and depressive symptoms in children and adolescents. *Depress Anxiety*. 2009;26:503-12. doi: 10.1002/da.20443
45. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:46. doi: 10.3389/fnsys.2014.00046
46. Goder R, Baier PC, Beith B, et al. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 2013;144:153-4. doi: 10.1016/j.schres.2012.12.014
47. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93:681-766. doi: 10.1152/physrev.00032.2012
48. Wiks A, Kumar K, Anand K. Non Pharmacological Cognitive Enhancers – Current Perspectives. *J Clin Diagnost Res*. 2015 Jul;9(7):VE01-VE06.
49. Vink AC, Bruinsma MS, Scholten RJPM. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD003477. doi: 10.1002/14651858.CD003477.pub2
50. Wan CY, Schlaug G. Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span. *Neuroscientist: Rev J Bring Neurobiol Neurol Psychiatry*. 2010;16(5):566-77. doi: 10.1177/1073858410377805
51. Chu H, Yang CY, Lin Y, et al. The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study. *Biol Res Nurs*. 2014;16:209-17. doi: 10.1177/1099800413485410
52. Robertson-Gillam K. Hearing the voice of the elderly: The potential for choir work to reduce depression and meet spiritual needs. In: McKinley E, ed. Ageing, Disability and Spirituality: addressing the challenge of disability in later life. London: Jessica Kingsley; 2008.
53. Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A. Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias. *J Alzheimer's Dis*. 2014;39:1-11. doi: 10.3233/JAD-131295
54. Stuckey HL, Nobel J. The connection between art, healing, and public health: A review of current literature. *Am J Public Health*. 2010;100:254-63. doi: 10.2105/AJPH.2008.156497
55. Geue K, Goetze H, Buttstaedt M, et al. An overview of art therapy interventions for cancer patients and the results of research. *Complement Ther Med*. 2010;18:160-70. doi: 10.1016/j.ctim.2010.04.001
56. Lomo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1432):617-20. doi: 10.1098/rstb.2002.1226
57. Kahn-Denis KB. Art therapy with geriatric dementia clients. *Art Ther J Am Art Ther Assoc*. 1997;14:194-9. doi: 10.1080/07421656.1987.10759281
58. Peisah C, Lawrence G, Reutens S. Creative solutions for severe dementia with BPSD: A case of art therapy used in an inpatient and residential care setting. *Int Psychogeriatric*. 2011;23:1011-3. doi: 10.1017/S1041610211000457
59. Safar LT, Press DZ. Art and the brain: Effects of dementia on art production in art therapy. *Art Therapy*. 2011;28:96-103. doi: 10.1080/07421656.2011.599734
60. Stewart EG. Art therapy and neuroscience blend: Working with patients who have dementia. *Art Ther J Am Art Ther Assoc*. 2004;21:148-55. doi: 10.1080/07421656.2004.10129499
61. Wald J. Art therapy and brain dysfunction in a patient with a dementing illness. *Art Ther J Am Art Ther Assoc*. 1993;10:88-95. doi: 10.1080/07421656.1993.10758987
62. Stallings JW, Emporia KS. (2010) Collage as a therapeutic modality for reminiscence in patients with dementia. *Art Ther J Am Art Ther Assoc*. 2010;27:136-40.

- doi: 10.1080/07421656.2010.10129667
63. Hattori H, Hattori C, Hokao C, et al. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11:431-7. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00698.x
64. Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, et al. Diet intervention and cerebrospinal fluid biomarkers in amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2011 Jun;68(6):743-52. doi: 10.1001/archneurol.2011.125
65. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*. 2006;67:1370-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000240224.38978.d8
66. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Группа Ремедиум; 2014. С. 1-106 [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium Grupp; 2014. P. 1-106 (In Russ.)].
67. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain Res Bull*. 2006;69:1-19. doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.09.020
68. Skoog I, Gustafson D. Clinical trials for primary prevention in dementia. In: Rockwood K, Gauthier S, eds. *Dementia therapeutic research*. London, New York: Taylor & Francis, 2006. P. 189-212.
69. Абдураимова СК, Захаров ВВ, Кабаева АР. Когнитивные и эмоционально-поведенческие расстройства у пациентов с артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):116-22 [Abduraimova SK, Zakharov VV, Kabaeva AR. Cognitive, emotional, and behavioral disorders in hypertensive patients. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):116-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-116-122
70. Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):32-6 [Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):32-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36
71. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Сосудистые и нейродегенеративные когнитивные нарушения: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):55-61 [Zakharov VV, Vakhnina NV. Vascular and neurodegenerative cognitive impairments: a clinical case report. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):55-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-55-61
72. Остроумова ОД, Каравашкина ЕА. Комбинированная терапия когнитивных и эмоциональных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):84-9 [Ostroumova OD, Karavashkina EA. Combination therapy for cognitive and emotional impairments in patients with arterial hypertension. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):84-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-84-89
73. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Intervent Aging*. 2007;2(3):327-35.
74. Butefisch CM. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. *Neuroscientist*. 2004;10:163-73. doi: 10.1177/1073858403262152
75. Захаров ВВ. Глутаматергическая терапия в восстановительном периоде после ишемического инсульта. Эффективная фармакотерапия. *Неврология*. 2014;42(4):6-14 [Zakharov VV. Glutamatergic therapy in the recovery period after ischemic stroke. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2014;42(4):6-14 (In Russ.)].
76. Parson CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist — a review of preclinical data. *Neuropharmacology*. 1999;38:735-67. doi: 10.1016/S0028-3908(99)00019-2
77. 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. doi: 10.2147/CIA.S6666
78. Sastre A, Sheriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154. pub.4
79. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller 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(7):1834-9. doi: 10.1161/01.STR.0000020094.08790.49
80. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of Memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(6):297-305. doi: 10.1097/00004850-200211000-00005
81. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при депрессии. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия*. 2015;(1):18-27 [Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in depression. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya*. 2015;(1):18-27 (In Russ.)].
82. Левин ОС, Юнищенко НА, Дударова МА. Эффективность акатинола мемантина при умеренно выраженном когнитивном расстройстве. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2009;(7):36-42 [Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. The effectiveness of acatinol memantine with moderate cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii*. 2009;(7):36-42 (In Russ.)].
83. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;15(2):52-8 [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitarian EA. Efficacy of memantine in patients with non-degraded cognitive disorders. The results of a multicenter clinical observation. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2010;15(2):52-8 (In Russ.)].
84. Захаров ВВ, Вахнина НВ. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):8-16 [Zakharov VV, Vakhnina NV. Stroke and cognitive disorders. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-141
85. Парфенов ВА, Вахнина НВ, Никитина ЛЮ. Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином. *Клиническая геронтология*. 2005;11(8):49-52 [Parfenov VA, Vakhnina NV, Nikitina LY. Cognitive impairment after stroke and their treatment with memantine. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2005;11(8):49-52 (In Russ.)].
86. Kleiser B, Diepers M, Geiger S, et al. Combined therapy with flunarizine and Memantine of experimental intracerebral hematoma in rats. *Neurol Psych*. 1995;3:219-24.

Поступила 10.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Явелов И.С., Окшина Е.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России,
Москва, Россия
101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Атеротромботический инсульт при неклапанной фибрилляции предсердий

В обзоре анализируются данные о частоте выявления, возможностях прогнозирования и профилактики некардиоэмболических инсультов при неклапанной фибрилляции предсердий. Отмечено, что, согласно накопленным фактам, при неклапанной фибрилляции предсердий антагонисты витамина К уступают антиагрегантам в том, что касается эффективности профилактики некардиоэмболических (в частности, атеротромботических) инсультов, а широкое использование сочетания пероральных антикоагулянтов с антиагрегантами в целом не способствует снижению частоты неблагоприятных исходов, заметно увеличивая риск серьезных кровотечений. Тем не менее не исключено, что подобная комбинированная антитромботическая терапия сможет оказаться полезной отдельным категориям больных с наиболее высоким риском атеротромботического инсульта и относительно невысокой опасностью геморрагических осложнений. Контингенты больных, у которых разумно рассматривать подобный подход, пока не определены.

Ключевые слова: инсульт; ишемический инсульт; некардиоэмболический инсульт; атеротромботический инсульт; фибрилляция предсердий; пероральные антикоагулянты; ацетилсалициловая кислота.

Контакты: Игорь Семенович Явелов; yavelov@yahoo.com

Для ссылки: Явелов ИС, Окшина ЕЮ. Атеротромботический инсульт при неклапанной фибрилляции предсердий. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):78–81.

Atherothrombotic stroke in non-valvular atrial fibrillation

Yavelov I.S., Okshina E.Yu.

National Medical Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990

The review analyzes data on the detection rate of and the abilities to predict and prevent non-cardioembolic strokes in non-valvular atrial fibrillation. According to accumulated facts, vitamin K antagonists in non-valvular atrial fibrillation are noted to be inferior to antiplatelet drugs in efficiency in preventing non-cardioembolic (atherothrombotic in particular) strokes, and the widespread use of oral anticoagulants in combination with antiplatelet drugs does not generally reduce the incidence of poor outcomes, markedly increasing the risk of serious bleeding. Nevertheless, it is conceivable that this combination antithrombotic therapy may be useful for certain categories of patients at the highest risk for atherothrombotic stroke and at relatively low risk for hemorrhagic complications. Cohorts of patients, to whom such an approach should be reasonable considered to be applied, have not yet been identified.

Keywords: stroke; ischemic stroke; non-cardioembolic stroke; atherothrombotic stroke; atrial fibrillation; oral anticoagulants; acetylsalicylic acid.

Contact: Igor Semenovich Yavelov; yavelov@yahoo.com

For reference: Yavelov IS, Okshina EYu. Atherothrombotic stroke in non-valvular atrial fibrillation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):78–81.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-78-81

Для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) современные клинические рекомендации однозначно указывают на необходимость использовать монотерапию пероральными антикоагулянтами (ОАК) [1, 2]. Более того, после ишемического инсульта (ИИ) рекомендуется активный поиск ФП и, при положительном результате, переход с приема антиагрегантов на пожизненное использование ОАК [1]. В настоящее время несомненно, что антиагреганты — ацетилсалициловая кислота (АСК) и ее сочетание с клопидогрелом — заметно уступают ОАК по эффективности профилактики инсульта при неклапанной ФП. При этом, по имеющимся данным, рутинное добавление антиагрегантов (АСК) к ОАК не повышает действенность профилак-

тики, но приводит к заметному росту частоты серьезных кровотечений.

Вместе с тем известно, что далеко не все ИИ у больных с ФП являются кардиоэмболическими. Более того, очевидно, что сердечно-сосудистые факторы риска (ФР), входящие в состав шкалы CHA₂DS₂-VASc, могут указывать на повышенную опасность не только кардиоэмболических осложнений, но и последствий прогрессирования атеротромбоза. Насколько монотерапия ОАК способна предотвращать некардиоэмболические ИИ (НКЭ ИИ) при ФП, и не оправданно ли одновременное применение антиагрегантов хотя бы у отдельных больных с наиболее высоким риском тромботических осложнений каротидного атеросклероза — остается невыясненным.

Типы ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Оценить распространенность разных патогенетических подтипов ИИ при ФП трудно, поскольку большинство крупных регистров и клинических исследований их не дифференцируют.

По данным небольших регистров (включавших от 103 до 1014 больных) и клинических исследований (от 217 до 386 больных), частота ИИ при ФП, расцененных как кардиоэмболические, составляла от 52 до 89% [3–13]. Атеротромботическими считали от 2 до 24% из них, лакунарными — от 10 до 23%. Механизм ИИ оставался невыясненным в 10–23% случаев.

С учетом небольшого числа наблюдений очевидно, что столь выраженное несовпадение результатов отражает не только трудности в определении патогенетического варианта ИИ, но и различия в контингентах изученных больных. Так, по данным анализа данных о 938 больных с ФП, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), как НКЭ были расценены 17,4% случаев ИИ/ТИА. При этом частота НКЭ ИИ/ТИА, связанных с атеросклерозом крупных брахиоцефальных артерий, у больных с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 0–1 составляла 10,2%, с суммой баллов ≥ 5 — 25,4% (относительный риск 2,7; $p=0,002$) [14]. Для ИИ/ТИА, предположительно связанных с окклюзией мелких артерий, такой закономерности отмечено не было.

С другой стороны, есть свидетельства того, что при ФП сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc не различается у больных с кардиоэмболическим и НКЭ ИИ. Так, по данным S.J. Kim и соавт. [15], у 522 последовательно поступивших больных с ФП, обследованных в первые 7 дней после возникновения ИИ, связанными с ФП были признаны 81,2% ИИ, а НКЭ представлялись 17,3% ИИ (из них как возможно атеротромботические расценены 9,8%, возможно лакунарные — 7,3%, смешанные — 0,2%). При этом не было различий по сумме баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc между группами больных с ИИ, связанным и не связанным с ФП. При сравнении с НКЭ ИИ инсульты, связанные с ФП, независимо ассоциировались с женским полом, постоянной формой ФП, неадекватной антикоагуляцией при начале инсульта и дисфункцией левого желудочка.

При углубленном обследовании 860 последовательно поступивших больных с ИИ и неклапанной ФП потенциальный источник сердечной тромбоэмболии был найден у 38,8%, признаки, свидетельствующие в пользу возможного атеротромботического механизма ИИ, — у 27,3% [16]. Доля больных с факторами, predisposing и к тромбоэмболии, и к атеротромботической природе ИИ, увеличивалась с ростом числа баллов по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc. Аналогичное наблюдение было сделано P.-S. Yang и соавт. [17] при анализе ФР ИИ у 401 больного с неклапанной ФП, госпитализированного с ИИ.

Таким образом, очевидно, что существующий подход к стратификации риска ИИ при неклапанной ФП не позволяет с достаточной надежностью прогнозировать подтип возможного ИИ у конкретного больного. Необходимо создание более точных инструментов прогнозирования патогенетического варианта ИИ у больных с неклапанной ФП, без которого изменение подходов к оптимальным способам профилактики представляется невозможным.

С другой стороны, в целом, с учетом общего преобладания кардиоэмболических ИИ при неклапанной ФП, опасность данного типа ИИ окажется выше при любой сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Патогенетический подтип первичного ИИ является, по-видимому, важным предиктором наиболее вероятного механизма повторного инсульта. Так, по данным S.J. Kim и соавт. [15], у больных с повторным инсультом тип первоначального инсульта был важным предиктором патогенетического варианта второго — из 18 больных с кардиоэмболическим ИИ у 16 (88,9%) повторный инсульт тоже был кардиоэмболическим и у всех больных с исходным НКЭ ИИ, кроме одного (87,5%), повторный ИИ тоже был НКЭ. При этом только 11,8% повторных кардиоэмболических ИИ и 44,4% повторных НКЭ ИИ развилось на фоне достаточной антикоагуляции. В исследовании A. Evans и соавт. [10] у 10 из 14 (71%) больных с кардиоэмболическим ИИ повторный инсульт тоже был кардиоэмболическим, и у 8 из 11 (73%) больных с исходным лакунарным ИИ повторный ИИ тоже оказался лакунарным.

Частота выявления существенного каротидного атеросклероза у больных с фибрилляцией предсердий

Данные о частоте стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий и особенно о структуре атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных с ФП также ограничены.

В крупном популяционном исследовании ARIC у 724 больных (средний возраст — 63,3 года) в течение 5 лет после исходного ультразвукового исследования сонных артерий развилась ФП [18]. Атеросклеротические бляшки в сонной артерии выявлялись у 38,1% из них. При наблюдении в течение в среднем 8,5 года у 11,2% диагностирован ИИ. Наличие атеросклеротической бляшки сонной артерии было сопряжено с достоверным увеличением риска ИИ на 56%, и прогностическое значение этого показателя не уменьшалось при учете ФР, входящих в состав шкалы CHA₂DS₂-VASc.

По разным данным, у больных с ИИ на фоне ФП доля гемодинамически значимых (>50%) стенозов в сонных артериях составляет от 8 до 15% [3–6, 8, 19, 20]. Очевидно, что она зависит от возраста, наличия и выраженности ФР прогрессирования атеросклероза. Так, в цитирувавшемся выше исследовании 938 больных с ФП, перенесших ИИ или ТИА, большая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc была сопряжена с большей частотой выявления атеросклеротических стенозов в сонных артериях >50% [14].

При изучении 780 больных с неклапанной ФП, последовательно поступивших с инсультом (средний возраст — 69,5 года), церебральный атеросклероз (стенозы $\geq 50\%$) отмечен у 29,6% больных, и сумма баллов по шкале CHADS₂ 3–6 была независимым предиктором как церебрального атеросклероза, так и проксимального стеноза симптом-связанной артерии (отношение шансов 3,1 и 3,0, соответственно; в обоих случаях $p<0,01$) [3].

По данным проспективного исследования C. Becattini и соавт. [21], у 587 больных с ФП, получающих антикоагулянты (средний возраст — 74,5 года), каротидные стенозы $\geq 50\%$ были выявлены в 64,7% случаев, включая стенозирование внутренней сонной артерии у 7,7% больных. За время наблюдения в среднем 41 мес частота ИИ или ТИА в изу-

ченной группе больных составила 1,49% на человеко-год, смертность — 4,0% на человеко-год, и каротидный атеросклероз свидетельствовал о повышенном риске ИИ/ТИА или смерти независимо от суммы баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Данные об эффективности профилактики атеротромботического инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий

Согласно накопленным фактам, широкое добавление антиагрегантов к ОАК у больных с ФП не приводит к дальнейшему снижению частоты инсульта. Так, по данным метаанализа D.A. Lane и соавт. [22], включавшего 5 рандомизированных контролируемых исследований, 18 не рандомизированных сравнений и 18 обзоров, у больных 18 лет и старше с ФП и высоким риском сосудистых осложнений добавление антиагреганта (в основном АСК или клопидогрела) к ОАК (в основном антагонисту витамина К) не приводит к уменьшению частоты ИИ, ТИА и системных (артериальных) тромбоэмболий. Вместе с тем авторы подчеркивают недостаточность доказательной базы и необходимость специальных рандомизированных контролируемых исследований, особенно с использованием ОАК.

Аналогичные наблюдения были сделаны при метаанализе результатов 4 крупных рандомизированных контролируемых исследований ОАК при неклапанной ФП, в котором были сопоставлены исходы у больных, получавших монотерапию ОАК или варфарином, и больных, которым в дополнение к ОАК назначалась АСК. По совокупным данным, добавление к ОАК антиагреганта не приносило дополнительной клинической пользы в профилактике кардиоэмболических осложнений, но увеличивало риск кровотечений [23]. Вместе с тем следует учитывать, что, хотя за основу были взяты результаты рандомизированных контролируемых исследований, сопоставление этих ретроспективно выделенных подгрупп не было рандомизированным.

Отсутствие пользы от добавления АСК к ОАК и более высокая частота крупных кровотечений при таком подходе продемонстрированы и в повседневной врачебной практике в рамках регистров, выполненных в разных странах [24–26].

В национальном японском регистре Fukuoka, включавшем 1302 больных с неклапанной ФП, госпитализированных в первые 24 ч после начала ИИ, было отмечено, что, в отличие от кардиоэмболических ИИ, НКЭ ИИ (атеротромботические и лакунарные) достоверно чаще отмечаются у больных, получающих терапевтические дозы варфарина [27]. Соответственно, возникают сомнения в способности антагонистов витамина К достаточно эффективно защищать больных от НКЭ ИИ.

R.G. Hart и соавт. [7] проанализировали данные об ИИ, развившихся у 3950 больных с неклапанной ФП, включенных в исследования SPAF I–III по изучению профилактической эффективности варфарина и АСК. Среди 217 ИИ как вероятно кардиоэмболические были расценены 52%, как НКЭ — 24%. В остальных 24% случаев причина оставалась неясной. По сравнению с плацебо или отсутствием антиагреганта частота кардиоэмболических ИИ была достоверно ниже у получавших варфарин в дозе, подобранной по международному нормализованному отношению. По сравнению с АСК, варфарин оказался заметно

эффективнее и уменьшал риск кардиоэмболических ИИ на 86% ($p < 0,001$). АСК в первую очередь снижала частоту НКЭ ИИ. При этом большинство (56%) ИИ, развившихся в группе варфарина, были НКЭ, в то время как на фоне приема АСК НКЭ ИИ было всего 16%. Соответственно, эти данные дают основание полагать, что варфарин заметно уступает АСК в отношении эффективности профилактики НКЭ ИИ у больных с неклапанной ФП. С другой стороны, в исследовании A. Evans и соавт. [11] частота повторных ИИ у больных с ФП и лакунарным инсультом была аналогичной при использовании АСК и варфарина. Эти несоответствия могут быть связаны как с особенностями контингентов изученных больных, так и с преобладающими патогенетическими подтипами НКЭ ИИ (атеротромботический, лакунарный), которые не всегда подробно охарактеризованы.

Таким образом, очевидно, что в целом из-за преобладания кардиоэмболических ИИ при неклапанной ФП общий эффект от применения ОАК заметно перевешивает и способен замаскировать возможную недостаточную эффективность препаратов этой группы в профилактике атеротромботических ИИ. При этом возможная дополнительная польза от добавления к ОАК антиагреганта у больных с клинически (и прогностически) значимым каротидным атеросклерозом, очевидно, уменьшается (или нивелируется) за счет увеличения риска серьезных кровотечений. Соответственно, целесообразность подобного подхода (условия, при которых можно ожидать приемлемого баланса эффективности и безопасности) остается не выясненной.

Отличаются ли от варфарина современные ОАК по способности предотвращать НКЭ ИИ при неклапанной ФП, остается неясным. Вместе с тем результаты исследования одного из них — ривароксабана — у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза внушают определенный оптимизм. В крупное проспективное рандомизированное контролируемое исследование COMPASS были включены стабильные больные с высоким риском осложнений атеротромбоза, включая выраженный коронарный атеросклероз, симптомы атеросклероза артерий нижних конечностей, стенозирующий атеросклероз сонных артерий $\geq 50\%$, не имеющие явных показаний к длительному использованию антикоагулянтов для профилактики или лечения тромбоэмболических осложнений [28, 29]. Монотерапию АСК в дозе 100 мг 1 раз в сутки получали 9126 из них, монотерапию ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в сутки — 9117, сочетание АСК с ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки — 9162. По сравнению с монотерапией АСК, за период в среднем 23 мес риск инсульта в группе сочетания АСК и ривароксабана уменьшился на 42% ($p < 0,0001$), риск ИИ / инсульта неопределенного подтипа — на 49% ($p < 0,0001$), смертельного или инвалидизирующего инсульта — на 42% ($p = 0,01$). Статистически значимых различий по частоте инсульта между монотерапией АСК и монотерапией ривароксабаном не было. И хотя эти данные не имеют отношения к больным с ФП, есть надежда, что монотерапия прямыми ОАК может оказаться более полезной для больных с каротидным атеросклерозом, чем использование антагонистов витамина К.

Заключение

Таким образом, несомненно, при неклапанной ФП чаще развивается кардиоэмболический ИИ. Кроме того, он имеет наиболее неблагоприятные последствия и в сравне-

нии с другими подтипами ИИ вносит наиболее существенный вклад в общую смертность. Поэтому направленность усилий преимущественно на предотвращение кардиоэмболического инсульта вполне оправдана с точки зрения общего результата. Вместе с тем, по некоторым данным, антагонисты витамина К уступают антиагрегантам в отношении эффективности профилактики НКЭ (в частности, атеротромботических) инсультов. Очевидно, с этим приходится мириться, поскольку широкое использование сочетания антикоагулянтов в дозах, необходимых для профилактики

кардиоэмболических осложнений, с антиагрегантами в целом не способствует снижению частоты неблагоприятных исходов, заметно увеличивая риск серьезных кровотечений. Тем не менее не исключено, что подобная комбинированная антитромботическая терапия сможет оказаться полезной отдельным категориям больных с наиболее высоким риском атеротромботического инсульта и относительно невысокой опасностью геморрагических осложнений. Контингент больных, у которых разумно рассматривать подобный подход, пока не определены.

ЛИТЕРАТУРА

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011
- Kim YD, Cha MJ, Kim J, et al. Increases in cerebral atherosclerosis according to CHADS₂ scores in patients with stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2011;42:930-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.602987
- Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, et al. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol*. 2000;73:33-42. doi: 10.1016/S0167-5273(99)00214-4
- Benbir G, Uluduz D, Ince B, Bozluolcay M. Atherothrombotic ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:485-90. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.03.009
- Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology*. 1990;40:1046-50. doi: 10.1212/WNL.40.7.1046
- Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:39-43. doi: 10.1159/000047740
- Chang YJ, Ryu SJ, Lin SK. Carotid artery stenosis in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13:16-20. doi: 10.1159/000047740
- Park YS, Chung PW, Kim YB, et al. Small deep infarction in patients with atrial fibrillation: evidence of lacunar pathogenesis. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:205-10. doi: 10.1159/000353736
- Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Secondary stroke prevention in atrial fibrillation: lessons from clinical practice. *Stroke*. 2000;31:2106-11. doi: 10.1161/01.STR.31.9.2106
- Evans A, Perez I, Yu G, Kalra L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke*. 2001;32:2828-32. doi: 10.1161/hs1201.099520
- Katsi V, Georgiopoulos G, Skafida A, et al. Noncardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Angiology*. 2019;70:299-304. doi: 10.1177/0003319718791711
- Cano LM, Cardona P, Quesada H, et al. Ischaemic stroke in patients treated with oral anticoagulants. *Neurologia*. 2016;31:395-400. doi: 10.1016/j.nrl.2014.09.010
- Hwang J, Chung J-W, Lee MJ, et al. Implications of CHA₂DS₂-VASc Score in Stroke Patients with Atrial Fibrillation: An Analysis of 938 Korean Patients. *Eur Neurol*. 2017;77:307-15. doi: 10.1159/000475495
- Kim SJ, Ryoo S, Kwon S, et al. Is atrial fibrillation always a culprit of stroke inpatients with atrial fibrillation plus stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:373-82. doi: 10.1159/000355571
- Cha M-J, Kim YD, Nam HS, et al. Stroke mechanism in patients with non-valvular atrial fibrillation according to the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores. *Eur J Neurol*. 2012;19:473-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03547.x
- Yang P-S, Pak H-N, Park D-H, et al. Non-cardioembolic risk factors in atrial fibrillation-associated ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2018;13:e0201062. doi: 10.1371/journal.pone.0201062
- Bekwelem W, Jensen PN, Norby FL, et al. Carotid atherosclerosis and stroke in atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in Communities study. *Stroke*. 2016;47:1643-46. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013133
- Paciaroni M, Agnelli G, Ageno W, et al. Risk factors for cerebral ischemic events in patients with atrial fibrillation on warfarin for stroke prevention. *Atherosclerosis*. 2010;212:564-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.016
- Miller VT, Pearce LA, Feinberg WM, et al. Differential effect of aspirin versus warfarin on clinical stroke types in patients with atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. *Neurology*. 1996;46:238-40. doi: 10.1212/WNL.46.1.238
- Becattini C, Dentali F, Camporese G, et al. Carotid atherosclerosis and risk for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulant treatment. *Atherosclerosis*. 2018;271:177-81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.004
- Lane DA, Raichand S, Moore D, et al. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2013;17(30). doi: 10.3310/hta17300
- Kumar S, Danik SB, Altman RK, et al. Non-VKA Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy for Stroke Prevention in Patients with Atrial Fibrillation: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Rev*. 2016;24:218-23. doi: 10.1097/CRD.0000000000000088
- Masanaga N, Abe M, Ogawa H, et al. Current Status, Time Trends and Outcomes of Combination Therapy With Oral Anticoagulant and Antiplatelet Drug in Patients With Atrial Fibrillation. The Fushimi AF Registry. *Circ J*. 2018;82:2983-91. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0872
- Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, et al. Use and Associated Risks of Concomitant Aspirin Therapy with Oral Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ORBIT-AF Registry. *Circulation*. 2013;128:721-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002927
- Olesen JB, Lip GYH, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-49. doi: 10.1160/TH11-05-0364
- Nakamura A, Kuroda J, Ago T, et al. Causes of Ischemic Stroke in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2016;42:196-204. doi: 10.1159/000445723
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *NEJM*. 2017;377:1319-30. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
- Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019;139:1134-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035864

Поступила 15.04.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Янишевский С.Н.

Кафедра нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,
Санкт-Петербург, Россия
195027, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Внутричерепные кровотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии

Представлен обзор современных данных, касающихся возможностей оказания помощи пациентам со спонтанными нетравматическими внутричерепными кровотечениями (ВЧК), развивающимися у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне использования оральных антикоагулянтов. Показано, что частота ВЧК существенно ниже при использовании не-витамин-К-зависимых антикоагулянтов (НОАК), но сценарии эволюции гематомы не различаются между группами пациентов, получающих антагонисты витамина К или НОАК. Сравниваются результаты исследований, посвященных терапии артериальной гипертензии у пациентов с ВЧК. Также обсуждаются возможности использования различных реверсивных агентов для различных пероральных антикоагулянтов. Так как одной из основных проблем, ассоциированных с повышенной смертностью и выраженной инвалидизацией, является темп нарастания ВЧК, возможность применения специфического антагониста может определять выбор антикоагулянта при первичном назначении для профилактики ишемического инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; профилактика инсульта; внутричерепное кровотечение; оральные антикоагулянты; новые оральные антикоагулянты; прямые оральные антикоагулянты; антагонисты витамина К; специфический антагонист; дабигатран; идаруцизумаб.

Контакты: Станислав Николаевич Янишевский; stasya71@yandex.ru

Для ссылки: Янишевский С.Н. Внутричерепные кровотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):82–88.

Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy

Yanishevsky S.N.

M.I. Astvatsaturov Department of Nervous Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 195027

The paper reviews an update on the possibilities of providing care for patients with spontaneous non-traumatic intracranial hemorrhage (ICH) developing in patients with atrial fibrillation who use oral anticoagulants. The incidence of ICH is shown to be considerably lower when non-vitamin K-dependent anticoagulants (NOACs) are used, but the hematoma evolution scenarios do not differ between the groups of patients receiving vitamin K antagonists or NOACs. The results of studies assessing hypertension therapy in patients with ICH are compared. The possibilities of using various reversal agents for various oral anticoagulants are also discussed. Since one of the main problems associated with increased mortality and severe disabilities is the progression rate of ICH, the possibility of using a specific antagonist can determine the choice of an anticoagulant for the primary prevention of ischemic stroke in a patient with atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation; stroke prevention; intracranial hemorrhage; oral anticoagulants; new oral anticoagulants; direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists; specific antagonist; dabigatran; idarucizumab.

Contact: Stanislav Nikolaevich Yanishevsky; stasya71@yandex.ru

For reference: Yanishevsky S.N. Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(Suppl. 3):82–88.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-82-88

Проблема безопасности использования антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Среди всех инсультов на долю внутричерепных кровотечений (ВЧК) приходится около 15%, но при этом они характеризуются самой высокой частотой инвалидизации и смертельных исходов [1]. Они могут быть травматическими и нетравматическими. Первичные ВЧК развиваются в отсутствие сосудистых мальформаций или коагулопатии. Артериолосклероз как осложнение длительной артериальной

гипертензии (АГ), церебральная амилоидная ангиопатия ответственны за 80% первичных ВЧК [2]. Частота ВЧК увеличивается на фоне применения пациентами антитромботической терапии. Доказательства эффективности оральных антикоагулянтов (ОАК) в профилактике ишемических инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) значительно увеличивают долю пациентов, использующих данную технологию в первичной и вторичной профилактике инсульта. Предпосылки, говорящие об увеличении частоты ВЧК на фоне применения ОАК,

нашли подтверждение при проведении рандомизированных контролируемых исследований как антагонистов витамина К (ABK), так и не-витаминов-К-зависимых антикоагулянтов (НОАК). Но, несмотря на увеличившуюся долю пациентов с ОАК, пока недостаточно данных, описывающих возможные различия клинического течения, радиологических признаков, исходов ВЧК при использовании НОАК и АВК. Не известно, как связаны объем гематомы, темпы его увеличения и длительность госпитализации, инвалидизация пациентов и частота смертельных исходов. Данная статья посвящена обзору некоторых исследований в области изучения влияния ВЧК у пациентов, принимавших НОАК и АВК, а также определению возможностей повышения безопасности у пациентов, длительно принимающих ОАК.

Вопросы, выносимые на обсуждение в статье:

- Как часто развиваются ВЧК? Есть ли различия в зависимости от отношения к витамину К?
- Какова тяжесть ВЧК при использовании НОАК и АВК?
- Есть ли факторы (клинические, лабораторные), предсказывающие развитие ВЧК, его тяжесть?
- Можем ли мы улучшить профилактику ВЧК при использовании ОАК?
- Можно ли повысить безопасность пациентов, принимающих ОАК? Какие фармакологические возможности существуют для улучшения прогноза выживания и восстановления неврологических функций?

Клинические исходы у пациентов с антикоагулянт-ассоциированными внутричерепными кровотечениями

Пациенты, принимающие ОАК при ФП, имеют повышенные риски развития геморрагических осложнений: от носовых и желудочно-кишечных кровотечений до внутричерепных гематом. И если первые быстро диагностируются и хорошо поддаются лечению, то любые ВЧК на фоне применения ОАК первично имеют неблагоприятный прогноз для жизни и серьезно влияют на вероятность инвалидизации пациента [3–5]. По данным разных авторов, в реальной клинической практике частота ВЧК колеблется от 0,1 до 0,6% в год [6, 7]. Варфарин ассоциирован с 9–14% всех случаев ВЧК с ежегодным риском развития 0,3–3,7% при колебаниях международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–4,5. Пациенты, принимающие варфарин, имеют в 11 раз повышенный риск развития ВЧК в сравнении с группой, не получающей антикоагулянты. Возраст старше 70 лет, история длительной АГ, одновременный прием антитромбоцитарных препаратов, инсульт в анамнезе являются факторами риска (ФР) развития ВЧК на фоне приема варфарина [8, 9]. Частота ВЧК у пациентов, принимающих апиксабан, составляет 0,33% в год, ривароксабан — около 0,5% в год, дабигатран — около 0,23% в год для дозы 110 мг 2 раза в день и 0,3% в год для дозы 150 мг 2 раза в год [10]. Основными ФР являются сопутствующая патология, неотрегулированное артериальное давление (АД), совместный прием антитромбоцитарных препаратов. Поэтому при назначении пациенту ОАК требуется оценить ФР кровотечений, такие как возраст, нарушения функции почек, АГ, предыдущие ишемические инсульты или ВЧК. Из дополнительных ФР стоит выделить церебральную амилоидную ангиопатию.

Иногда бывает трудно определить основную причину ВЧК, потому что плохо контролируемая АГ часто выявляется у данной группы пациентов. Пациенты с систолическим АД (САД) >160 мм рт. ст. и диастолическим АД >110 мм рт. ст. имеют повышение риска ВЧК в 5,5 раза [11]. Пациенты с амилоидной ангиопатией чаще старше, объем ВЧК у них обычно >30 мл. Крайне редко развиваются ВЧК на фоне амилоидной ангиопатии в группе младше 60 лет. С точки зрения патофизиологических различий отмечено, что при длительно существующей АГ наблюдается дистрофия гладкомышечных клеток в коротких пенетрирующих артериях головного мозга, что в итоге приводит к ограниченному по объему кровоизлияниям в области базальных ганглиев головного мозга. Напротив, преимущественное отложение амилоида в сосудах мягкой мозговой оболочки и корковых артериях при церебральной амилоидной ангиопатии может объяснить причину больших лобарных кровоизлияний. Таких пациентов следует выявлять, поскольку риск повторных кровотечений слишком высок.

Большие метаанализы наблюдения и лечения пациентов с ФП демонстрируют существенное снижение риска развития смерти от ВЧК у пациентов, получающих НОАК, в сравнении с принимающими АВК [12]. Преимущества НОАК перед АВК описываются существенным снижением относительного риска (ОР) развития ВЧК, при этом ОР составляет 0,49 для всех НОАК [13–15].

Пациенты с ВЧК, получающие постоянную терапию ОАК, обычно имеют плохой прогноз в отношении выживаемости. Авторы указывают на высокие риски развития смертельных исходов (в диапазоне 45–67%) у пациентов, принимающих ОАК [6]. Но долгое время не было достоверной статистики сравнения исходов у пациентов, переносящих ВЧК на фоне применения НОАК или АВК. Недавно проведенное международное многоцентровое ретроспективное исследование не выявило различий в 3-месячной смертности от любых причин или в функциональном исходе между пациентами с НОАК- (n=97) и АВК-ассоциированными (n=403) ВЧК [16]. Систематический обзор и метаанализ 12 исследований, опубликованные в 2018 г. и включившие описание 393 случаев НОАК-ВЧК и 3482 случаев ОАК-ВЧК, также не выявили существенных различий в исходах к окончанию 30-дневного срока наблюдения [17]. Надо отметить, что есть и альтернативная точка зрения на данную проблему. Так, несколько исследований на популяции пациентов в Японии отмечают лучшую выживаемость пациентов с НОАК-ВЧК по сравнению с ОАК-ВЧК [18–20], в том числе одно мультицентровое исследование, включившее 227 пациентов с НОАК-ВЧК и 2018 пациентов с ОАК-ВЧК [21]. Более того, несколько небольших наблюдений указывают на низкие темпы увеличения гематомы у пациентов, принимающих НОАК, в сравнении с АВК [22, 23]. Правда, надо отметить, что в исследовании D. Wilson и соавт. [16] сравнение групп АВК-ВЧК и НОАК-ВЧК было признано некорректным по признаку неврологического состояния пациентов до эпизода ВЧК, оцененного по модифицированной шкале Ренкина (mRS): в группе АВК балл mRS был 0, а в группе НОАК — 1, и различия по этому признаку были статистически достоверными, что могло изменить статистику выживаемости. Другое наблюдательное исследование, проведенное в Великобритании, выявило лучшие функциональные исходы по окончании 3-месячного наблюдения после ВЧК у пациентов на НОАК в сравнении с ОАК [24]. В крупном национальном

исследовании Т. Apostolaki-Hansson и соавт. [25] определили основные функциональные исходы на 90-й день в группах пациентов, переносящих ВЧК на фоне использования НОАК или АВК. Так, среди пациентов, получавших НОАК, функциональная независимость (0–2 балла по mRS) наблюдалась у 13,7%, необходимость в уходе (3–5 баллов по mRS) зафиксирована у 27,3% пациентов, умерли 44,3% пациентов (остальные 14,7% были потеряны для наблюдения). В группе пациентов, принимавших АВК, 15,3% были независимыми, 28,9% требовали помощи и ухода, 42,6% умерли в течение 90 дней после развития ВЧК. Использование мультивариативного анализа регрессии Кокса позволило вычислить отношения рисков (hazard ratio – HR) для различных факторов, определяющих вероятность смерти в 90-дневный срок на фоне использования ОАК. Основными статистически значимыми факторами явились: возраст (HR=1,03; $p<0,001$), нарушение сознания уровня сопора при госпитализации (HR=3,50; $p<0,001$), нарушение сознания уровня комы при госпитализации (HR=12,15; $p<0,001$), а также факт ранее перенесенного инсульта (HR=1,21; $p=0,006$). Данные этого крупного исследования подтверждают, что после ВЧК среди принимающих ОАК только 1 из 5 пациентов остается относительно независимым, а 4 из 10 погибают в течение 90 дней.

Таким образом, на основании приведенных выше данных можно сформулировать четыре основных следствия:

1. Риск развития ВЧК на фоне применения НОАК существенно ниже, чем при использовании АВК.
2. Функциональные исходы в группах пациентов НОАК-ВЧК и ОАК-ВЧК, по данным реальной клинической практики, не различаются.
3. Смертельные исходы у пациентов с ВЧК на фоне использования ОАК часты в течение 90-дневного срока.
4. Основными ФР, влияющими на смертельный исход ВЧК при использовании ОАК, являются возраст, ранее перенесенный инсульт (немодифицируемые факторы), а также изменение уровня сознания.

Другие характеристики различий внутричерепного кровотечения на фоне приема НОАК и ОАК

Международная группа исследователей [26] проанализировала данные 196 пациентов, переносящих нетравматические ВЧК на фоне использования ОАК в течение 2016–2017 гг., не имевших ранее инвалидности (0–1 балл mRS до ВЧК). В наблюдательном исследовании принимали участие медицинские центры Северной Америки, Европы и Азии. При НОАК-ВЧК аписабан встречался в 47% случаев, ривароксабан – в 37% случаев, дабигатран – в 16% случаев. АВК-ВЧК чаще развивались у пациентов-мужчин (73,1% против 54,8%; $p=0,0011$) и чаще имели лобарное расположение (60,4% против 32,2%; $p<0,001$). Не было получено различий между основными группами НОАК-ВЧК и АВК-ВЧК по сосудистой коморбидности и риску кровотечений, оцененных с использованием шкал CHADS₂VASc и HAS-BLED. Интересно, что у пациентов с АВК-ВЧК обнаружено статистически достоверное повышение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) в сравнении с НОАК-ВЧК – $40,7\pm 12,4$ с против $33,4\pm 7,9$ с, хотя ранее не отмечалось возможного

значимого изменения этого показателя гемостаза на фоне использования АВК. Тяжесть ВЧК, оцененная по шкале ICH-score, была одинаковой.

Одним из важных предикторов неблагоприятного исхода является объем крови при ВЧК. Некоторые исследования показали, что объем гематомы 30 мл представляет собой некую стандартизованную величину, характеризующую значительное увеличение риска развития смертельного исхода [27]. При проведении нейровизуализации НОАК-ВЧК были меньшими по объему (средние показатели – 13,8 мл против 19,5 мл; $p=0,026$), имели меньшую тенденцию к увеличению объема (17% против 37,4%; $p=0,008$) и реже приводили к смещению срединных структур (30,6% против 47%; $p=0,031$). 63,4% пациентов с АВК-ВЧК получали в качестве терапии активированные концентраты протромбинового комплекса (аКПК). Субанализ сравнения в группах АВК-ВЧК, различавшихся по факту назначения аКПК, не выявил значимых различий в увеличении объема гематомы (40% против 31,4%; $p=0,382$). Данный факт не поддерживает мнение о необходимости назначения аКПК пациентам с АВК-ВЧК для уменьшения темпов нарастания гематомы. Пациенты с АВК-ВЧК чаще получали терапию прокоагулянтами, показатели частоты оперативных вмешательств (декомпрессия, дренирование желудочков) были сравнимыми с группой НОАК-ВЧК. Показатели внутрибольничной смертности, продолжительности госпитализации и балла по mRS при выписке в исследуемых группах не различались. Только по одному пациенту получали реверсивные агенты в случае использования НОАК (идаруцизумаб и андексанет-альфа), и оба случая продемонстрировали значительное уменьшение темпов развития объема ВЧК. Однако ввиду малого числа пациентов авторы не смогли сделать определенных выводов. Исследователями была осуществлена попытка определить зависимость коморбидности и объема ВЧК в исследуемых группах пациентов. Оценивали возраст, пол, индекс массы тела, наличие АГ, сахарного диабета 2-го типа, гиперлипидемии, хронической сердечной недостаточности, ишемической коронарной болезни сердца, статус курильщика, заболевания почек, анамнез ишемического или геморрагического инсульта, лечение статинами, прием антиагрегантов, в том числе двойной антиагрегантной терапии. Ни по одному из исследуемых показателей статистически достоверных различий получено не было. Таким образом, не обнаружено существенного различия влияния коморбидности на объем ВЧК при использовании НОАК или АВК.

Обобщенными результатами данного проспективного мультицентрового исследования стали следующие положения:

1. Объемы ВЧК статистически достоверно меньше при использовании НОАК, чем АВК.
2. ВЧК на фоне приема АВК чаще имеет лобарную локализацию, что ограничивает рестарт ОАК в периоде раннего восстановления.
3. Увеличение объема ВЧК происходит медленнее у пациентов, получавших НОАК, что, скорее всего, связано с более быстрой элиминацией и снижением антикоагулянтной активности в случае НОАК.
4. Использование пациентами НОАК реже ассоциировано с обнаружением смещения срединных структур при компьютерной томографии головного мозга.

5. Несмотря на наличие п. 1–4, возможно, предсказывающих лучшие исходы в случае НОАК-ВЧК, по-прежнему не обнаружено различий в длительности госпитализации, доле инвалидизированных пациентов и смертности (как госпитальной, так и в течение 90 дней). Таким образом, существенная выгода НОАК перед АВК сохраняется в снижении риска ВЧК, но если ВЧК произойдет, то далее клинический сценарий не различается в группах пациентов с НОАК или АВК.

6. В данном исследовании не было достаточно данных для определения пользы применения реверсивных агентов (идаруцизамаб, андексанет-альфа) с точки зрения помощи пациентам с НОАК-ВЧК. Эта информация нужна тем более, что в исследованиях этих препаратов в свое время не были оценены некоторые важные позиции, такие как время прекращения нарастания ВЧК, процент нарастания гематомы при повторных КТ-исследованиях головы, определение особых групп пациентов, которым применение реверсивных агентов приносило бы большую пользу (пожилые люди, пациенты с заболеваниями печени, почек и т. д.).

Лечение пациентов с внутричерепными кровотечениями

Снижение артериального давления. АГ является одним из основных ФР развития спонтанного ВЧК, поэтому интенсивная нормализация делает снижение АД возможной (и иногда интуитивной) терапевтической стратегией в лечении пациентов с ВЧК. С другой стороны, значительное и быстрое снижение АД может быть ассоциировано с нарушением перфузии ткани мозга и приводит к вторичным ишемическим повреждениям. Клинические исследования последнего десятилетия показали, что такие опасения необоснованны. В исследовании М.Р. Kate и соавт. [28] пациенты с ВЧК были рандомизированы в две разные группы по признаку достижения целевого САД — «агрессивная» терапия с целью достижения САД <150 мм рт. ст. и «консервативная» терапия с достижением САД <180 мм рт. ст. Через 2 ч после рандомизации пациентам проводилось КТ-перфузионное исследование, при котором рассчитывались показатели церебрального кровотока, максимальная фракция извлечения кислорода (OEF_{max}) и максимальная скорость метаболизма кислорода в головном мозге ($CMRO_2$). Несмотря на значительную разницу в уровнях САД между исследуемыми группами (140,5±18,7 мм рт. ст. против 162,0±10,6 мм рт. ст., $p<0,001$) показатели мозгового кровотока, OEF_{max} и $CMRO_2$ в области вокруг гематомы не имели существенных различий [28]. В исследовании INERACT пациентов со спонтанными ВЧК в течение 6 ч после начала лечения рандомизировали в две группы с разными целевыми цифрами снижения САД — либо ≤140 мм рт. ст., либо ≤180 мм рт. ст. Данное исследование показало, что агрессивное снижение АД безопасно и сопровождается уменьшением прироста гематомы (на 1,7 мл) [29]. В последующее исследование INTERACT2 включили 2794 пациента. Цели рандомизации были такими же, как и в первом исследовании. Оценивали риски смертельных исходов и выраженной инвалидизации (>3 баллов по mRS). Различий в первичном совокупном исходе получено не было (52% против 55,6%; $p=0,06$). Интересно, что в исследовании INTERACT2 быстрое и выраженное снижение АД не сопровождалось значимым уменьшением скорости нарастания гематомы, что, как предполагалось, могло

быть фактором, улучшающим исходы. Как указывают авторы анализа исследования, отсутствие различий в степени нарастания объема гематомы могло сформироваться вследствие долгого времени достижения целевых значений АД — в среднем около 10 ч, и за это время объемы гематом в обеих группах были примерно одинаковы. Субанализ данных показал, что в подгруппе быстрого достижения САД <140 мм рт. ст. в течение 1 ч чаще встречались пациенты, имеющие ≤3 баллов по mRS. Данная находка позволила сформулировать вывод, что быстрое снижение АД может быть безопасным в остром периоде ВЧК и более низкая цель АД может повлиять на долгосрочный результат [30]. Как обычно случается в медицинских исследованиях, в недавно закончившемся исследовании, также посвященном быстрому снижению АД при ВЧК (ATACH2), были получены несколько другие результаты. Так, не было достоверных различий в рисках смертельного исхода и тяжелой инвалидизации (>3 баллов по mRS) в сходных группах пациентов по достижению целевого уровня АД (использовались диапазоны 110–139 и 140–179 мм рт. ст.), но в группе с низким АД чаще наблюдались нарушения выделительной функции почек в течение 7 дней (9% против 4%, $p=0,002$, большинство пациентов имели АД <130 мм рт. ст.) [31]. В данном контексте следует отметить, что существовали некоторые принципиальные различия в процессе достижения целевых значений АД в этих двух исследованиях: временное окно набора пациентов в INTERACT2 составляло 6 ч против 3,5 ч в ATACH2, среднее САД при поступлении в исследование ATACH2 было больше (200 мм рт. ст. против 179 мм рт. ст.), сравнимые уровни САД (141 мм рт. ст. против 139 мм рт. ст.) наблюдались через 2 ч после начала терапии в исследовании ATACH2 против 6 ч в исследовании INTERACT соответственно, средний объем гематомы при поступлении в ATACH2 был существенно меньше. При анализе этих двух исследований следует признать, что быстрое снижение АД до 140 мм рт. ст. безопасно, но не улучшает функциональный исход, достижение значений <130 мм рт. ст. может сопровождаться нежелательными явлениями [32].

Лечение нарушенного гемостаза у пациентов с внутричерепным кровотечением. В основе принципа помощи пациентам с ВЧК, получающим антикоагулянтную терапию, лежат возможности восполнения недостающих факторов свертывания крови, применения реверсивных агентов, возвращающих показатели гемостаза к нормальным значениям за счет инактивации действия антикоагулянта или использования антидотов. Против АЧК существует антидот — витамин К, но показания к применению этого препарата у человека в нашей стране не зарегистрированы. Тем не менее в мире существуют рекомендации о применении медленной, в течение 30 мин, инфузии 5–10 мг витамина К, после которой быстро восстанавливаются значения МНО. Но, к сожалению, такая процедура не приводит к уменьшению скорости нарастания гематомы и на сегодняшний день не рекомендована для использования у пациентов с АВК-ВЧК [32]. Другими вариантами воздействия на нарушенный гемостаз при АВК-ВЧК являются использование свежезамороженной плазмы (СЗП) и концентратов протромбинового комплекса (КПК). СЗП содержит все факторы свертывания, но ее трансфузии могут иметь нежелательные последствия, в частности — аллергические реакции, ассоциированные с трансфузиями острые поражения легких и циркуляторные

расстройства. Что еще более важно, потери времени, необходимые для оттаивания необходимого объема плазмы (10–40 мл на 1 кг массы тела), не позволяют использовать СЗП в качестве экстренного реверсивного агента у пациентов с АВК-ВЧК, и в этом отношении СЗП проигрывает КПК. Последние содержат либо три фактора свертывания — II, IX и X, либо четыре фактора (добавляется VII фактор), доза рассчитывается либо по массе тела пациента (минимум 20 ЕД/кг), либо по показателю МНО. В исследовании M. Hickey и соавт. [33] было показано, что среднее время достижения нормальных значений МНО при использовании четырехфакторных КПК достоверно меньше, чем у СЗП, но все равно оно исчислялось часами — 5,7 ч против 11,8 ч, ($p < 0,0001$). Авторы описывают частое развитие сердечной недостаточности (у 19,5% пациентов) как нежелательное явление при использовании СЗП. В исследовании IIb фазы R. Sarode и соавт. [34] рандомизировали 202 пациентов с АВК-ассоциированными кровотечениями и получили более обнадеживающие данные о времени нормализации значений МНО ($< 1,3$) — у 62% пациентов удалось добиться эффекта в течение 1 ч при использовании КПК. Доля успешной нормализации МНО у пациентов с СЗП была значительно меньшей — только 9,6% в течение ближайшего часа. Использование рекомбинантного VII фактора свертывания не показало необходимой эффективности в нормализации значений МНО, и, учитывая короткий период нахождения препарата в плазме и его высокую стоимость (в 15 раз дороже СЗП и в 3–4 раза дороже КПК), использование рекомбинантного VII фактора не рекомендовано у пациентов с ВЧК [10]. Таким образом, у пациентов с АВК-ВЧК рекомендовано в первую очередь применять трех- или четырехфакторные КПК в дозе 20 ЕД на 1 кг массы тела; если КПК недоступны, то следует использовать СЗП в дозе 10–40 мл на 1 кг массы тела, рекомбинантный VII фактор при ВЧК не рекомендован для использования.

Рандомизированные контролируемые исследования показали достоверно лучшую безопасность использования НОАК, в частности за счет уменьшения частоты геморрагических осложнений, хотя, как было показано выше, если у пациента происходит ВЧК, то прогнозы на выживание и восстановление утраченных функций статистически не различаются с группой пациентов на АВК. В основе этой ситуации лежит понимание того, что гематома обычно увеличивается в объеме за то время, пока происходит индуцированное терапией восстановление нормальных показателей гемостаза. В случае применения ингибиторов X фактора (ривароксабан, апиксабан) рекомендовано применение КПК в дозе 50 ЕД на 1 кг массы тела. Каких-либо данных по использованию возможного реверсивного агента андексанета-альфа у пациентов с ВЧК не существует, основные клинические исследования описывают изменение кровопотери у животных или изменение показателей теста генерации тромбина у пациентов, принимающих ривароксабан или апиксабан с последующим использованием андексанета-альфа. В исследованиях отмечено: в части случаев через 2 ч после введения андексанета-альфа анти-X-активность нарастала, что требовало повторных введений антидота [35]. Препарат разрешен к использованию в США, в соответствии с обновленными рекомендациями АНА/ASA по ведению пациентов с ФП имеет класс рекомендации IIa, уровень доказательности B-NR (нерандомизированные исследова-

ния) применения у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями на фоне использования ингибиторов X-фактора.

Идаруцизумаб является специфическим антагонистом прямого ингибитора фактора II (тромбина) дабигатрана. Идаруцизумаб представляет собой фрагмент моноклонального антитела, связывающего дабигатран в 350 раз сильнее, чем дабигатран связывается с тромбином. Одной из важных черт препарата является возможность связывания как со свободным, так и с тромбин-связанным дабигатраном. Учитывая высокоаффинную и специфическую связь с дабигатраном, отсутствие влияния на факторы свертывания крови и тромбоциты, на сегодняшний день имеется средство быстрой инактивации действия дабигатрана с нормализацией показателей гемостаза [36]. В исследовании RE-VERSE AD исследовали время восстановления основных показателей гемостаза у пациентов с кровотечениями или нуждающихся в экстренных оперативных вмешательствах. В течение 4 ч измененные показатели тромбинового времени и эукаринового времени свертывания нормализовались у 100% пациентов, хотя надо отметить, что уже через 15 мин после введения идаруцизумаба у подавляющего большинства пациентов эти показатели также были нормальными. Кроме того, по прошествии 24 ч после введения у 90% пациентов сохранялись референсные значения изучаемых показателей гемостаза [37]. В настоящее время идаруцизумаб одобрен для нейтрализации действия дабигатрана у пациентов с жизнеугрожающими кровотечениями и при необходимости проведения неотложных процедур/вмешательств (класс рекомендации I, уровень доказательности B-NR). Опыт клинического применения идаруцизумаба постепенно накапливается во всем мире. В Германии ведется регистр пациентов, получивших специфический антагонист при кровотечениях и в неотложных ситуациях. R. Kettner и соавт. [38] обобщили данные о 12 пациентах с ВЧК, развившихся на фоне применения дабигатрана в период с января по август 2016 г. Восемь пациентов поступили с внутримозговой гематомой, у трех была диагностирована субдуральная гематома, у одного — субарахноидальное кровоизлияние. Четверым пациентам было необходимо экстренное хирургическое вмешательство. Все пациенты принимали дабигатран для профилактики инсульта на фоне ФП, 5 из 12 получали его в дозе 150 мг 2 раза в день. Средний возраст составлял 77 лет, средний балл при поступлении по шкале NIHSS равнялся 8, клиренс креатинина был > 50 мл/мин у 9 пациентов. Тромбиновое время при поступлении было увеличено во всех исследуемых случаях, показатели АЧТВ были либо нормальными, либо слегка повышенными. Все пациенты получили идаруцизумаб. При контрольных КТ-исследованиях у 10 из 12 пациентов не отмечено увеличения объема гематомы, что на самом деле является очень хорошей новостью, так как в большинстве исследований различных реверсивных агентов именно увеличение гематомы было камнем преткновения и определяющим моментом в прогнозе выживания или восстановления утраченных функций. Один пациент умер, у него при поступлении объем гематомы составлял 135 мл и наблюдались признаки стволового вклинения. Уменьшение суммы баллов по шкале NIHSS составило 5,5, а доля пациентов с числом баллов по шкале mRS от 0 до 3 при выписке составила 67% (2 из 3), что является очень хорошим результатом лечения пациентов с ВЧК на фоне применения антикоагулянта. В данном

наблюдении были продемонстрированы некоторые важные моменты. Так, удалось снизить смертность у пациентов с ВЧК, хотя, по данным рандомизированных контролируемых исследований, основная выгода НОАК состоит в уменьшении частоты ВЧК, но смертность в этих подгруппах оставалась высокой: по данным исследования RE-LY, у пациентов с ВЧК на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 раза в день она составляла 35%, а в группе 110 мг 2 раза в день — 40% [7]. По сути, смертность в данном наблюдении сравнялась со смертностью у пациентов с внемозжечковым кровоотечением. По данным J. Purrucker и соавт. [39], у пациентов с НОАК-ВЧК смертность была высокой и составила 28%. Другим важным результатом использования идаруцизумаба у пациентов с ВЧК, получающих дабигатран, явилось значительное снижение доли пациентов с увеличением объема гематомы, что тоже сказывается на показателях выживаемости и уменьшении степени инвалидизации.

Заключение

Число пациентов, нуждающихся в длительной терапии ОАК, будет расти вслед за улучшением диагностики ФП и увеличением продолжительности жизни. Риски развития ВЧК при использовании ОАК определены. На сегодняшний день четко показано, что НОАК-ассоциированные ВЧК встречаются значительно реже, чем АКВ-ассоциированные ВЧК. Однако большинство наблюдений указывают, что клинические сценарии любых нетравматических ВЧК схожи и мало зависят от того, применялся НОАК или АВК. Исключением пока что являются пациенты с ВЧК, принимающие дабигатран, так как есть клинические примеры и опыт применения специфического антагониста идаруцизумаба, показывающие хорошие результаты в отношении предотвращения увеличения объема гематомы и как следствие обнадеживающие итоги по уменьшению смертности и

регрессу неврологического дефицита в этой непростой клинической ситуации. Основной тактикой действий медицинской службы при поступлении пациента с ВЧК на фоне применения ОАК являются следующие положения:

1. Немедленная отмена антикоагулянта.
2. Оценка системы гемостаза (МНО, тромбиновое время).
3. В случае использования АВК или ингибиторов Х-фактора рекомендовано применение КПК, если такой возможности нет — препараты СЗП. При этом время нормализации показателей гемостаза может составлять часы, может наблюдаться нарастание прокоагулянтной активности.
4. В случае развития ВЧК на фоне применения дабигатрана рекомендовано использование специфического антагониста идаруцизумаба. Время нормализации показателей гемостаза при этом составляет десятки минут и сохраняется долгое время. Прокоагулянтная активность не нарастает. Как альтернативу, в случае отсутствия идаруцизумаба, также можно использовать КПК.

В качестве профилактических мероприятий следует тщательнее регулировать модифицируемые ФР кровотечений, приводить АД к целевому уровню, избегать необоснованного дополнительного назначения препаратов, повышающих кровоточивость, мониторировать показатели МНО в случае использования АВК (1 раз в месяц), скорости клубочковой фильтрации (частота зависит от первично оцененного клиренса креатинина и рассчитывается по формуле: период в месяцах = КК/10). Отдельно следует отметить, что наличие возможности применения специфического антагониста дабигатрана — идаруцизумаба повышает потенциальную безопасность терапии, обеспечивая проведение любых неотложных мероприятий вне зависимости от режима приема дабигатрана, и может оказывать влияние на процесс выбора антикоагулянта для длительной терапии пациентов с ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qureshi AI, Mohammed YM, Yahia AM, et al. A prospective multi-center study to evaluate the feasibility and safety of aggressive anti-hypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med*. 2005;20:34-42. doi: 10.1177/0885066604271619
2. Sutherland GR, Auer RN. Primary intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2006; 13:511-7. doi: 10.1016/j.jocn.2004.12.012
3. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2016;73:169-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3682
4. Roquer J, Vivanco-Hidalgo RM, Capellades J, et al. Ultra-early hematoma growth in antithrombotic pretreated patients with intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2018;25: 83-9. doi: 10.1111/ene.13458
5. Melmed KR, Lyden P, Gellada N, Moheet A. Intracerebral hemorrhagic expansion occurs in patients using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants comparable with patients using warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26: 1874-82. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovas-dis.2017.04.025
6. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: The rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke*. 2014;45:1304-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004506
7. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: The rely trial. *Stroke*. 2012;43:1511-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.650614
8. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke*. 2006;37(1):256-62. doi: 10.1161/01.STR.0000196989.09900.f8
9. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170:1433-41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.271
10. Ray B, Keyrouz SG. Management of anti-coagulant-related intracranial hemorrhage: an evidence-based review. *Crit Care*. 2014;18(3): 223-3. doi: 10.1186/cc13889
11. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007 Oct; 38(10):2718-25. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487090
12. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
13. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
14. Granger CB, Alexander JH, McMurray J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2009;361:

- 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
16. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C, et al; and the CROMIS-2 Collaborators. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017;88:1693-700. doi: 10.1212/WNL.0000000000000386
17. Boulouis G, Morotti A, Pasi M, et al. Outcome of intracerebral haemorrhage related to non-vitamin K antagonists oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:263-70. doi: 10.1136/jnnp-2017-316631
18. Saji N, Kimura K, Aoki J, et al. Intracranial hemorrhage caused by non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) – multicenter retrospective cohort study in Japan. *Circ J*. 2015;79:1018-23. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1209
19. Hagii J, Tomita H, Metoki N, et al. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment. *Stroke*. 2014;45:2805-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006661
20. Kawabori M, Niiya Y, Iwasaki M, et al. Characteristics of symptomatic intracerebral hemorrhage in patient receiving direct oral anticoagulants: Comparison with warfarin. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(5):1338-42. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020
21. Kurogi R, Nishimura K, Nakai M, et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. *Neurology*. 2018;90(13):e1143-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000005207
22. Komori M, Yasaka M, Kokuba K, et al. Intracranial hemorrhage during dabigatran treatment; case series of eight patients. *Circ J*. 2014;78:1335-41. doi: 10.1253/circj.CJ-13-1534
23. Adachi T, Hoshino H, Takagi M, Fujioka S. Volume and characteristics of intracerebral hemorrhage with direct oral anticoagulants in comparison with warfarin. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7:62-71. doi: 10.1159/000462985
24. Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, et al. Volume and functional outcome of intracerebral hemorrhage according to oral anticoagulant type. *Neurology*. 2016;86:360-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000002310
25. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Norrving B, Petersson J. Prognosis for intracerebral hemorrhage during ongoing oral anticoagulant treatment. *Acta Neurol Scand*. 2019;00:1-7. doi: 10.1111/ane.13068
26. Lioutas V-A, Goyal N, Katsanos AH, et al. Clinical outcomes and neuroimaging profiles in nondisabled patients with anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2018;49:2309-16. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021979
27. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001 Apr;32(4):891-7. doi: 10.1161/01.STR.32.4.891
28. Kate MP, Hansen MB, Mouridsen K, et al. Blood pressure reduction does not reduce perihematoma oxygenation: a CT perfusion study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Jan;34(1):81-6. doi: 10.1038/jcbfm.2013.164
29. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008 May;7(5):391-9. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3
30. Anderson CS, Heeley E, Huang Y. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2355-65. doi: 10.1056/NEJMoa1214609
31. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1033-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603460
32. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069
33. Hickey M, Gatién M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*. 2013;128(4):360-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001875
34. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013;128(11):1234-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283
35. Crowther MA, Kittl E, Lorenz T, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial of PRT064445, a novel, universal antidote for direct and indirect factor Xa inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2013;11(Suppl 2):OC20.1.
36. Becker RC. The biochemistry, enzymology and pharmacology of non-vitamin K anticoagulant drug reversal agents and antidotes. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:273-8. doi: 10.1007/s11239-015-1286-3
37. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. 2015;373:511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000
38. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener H-C, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *Int J Stroke*. 2017;12(4):383-91. doi: 10.1177/1747493017701944
39. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al. Early clinical and radiological course, management, and outcome of intra-cerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol*. 2016;73:169-77. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3682

Поступила 23.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Берингер Ингельхайм». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Старчина Ю.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт

Ведущее значение в ведении пациента, перенесшего ишемический инсульт, имеет вторичная профилактика повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендован прием лекарственных препаратов (антигипертензивных, антитромбоцитарных средств или антикоагулянтов, статинов) и, небольшой части пациентов, — хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия), большое значение имеют нелекарственные методы (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, приверженность средиземноморской диете, увеличение физической активности). Двигательные нарушения наблюдаются у 80% пациентов после инсульта и являются ведущей причиной инвалидизации. При постинсультных двигательных расстройствах большое значение имеет лечебная гимнастика, направленная на тренировку движений в паретичных конечностях и предотвращение развития контрактур. Обсуждается использование цитиколина с целью улучшения восстановления двигательных функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт; вторичная профилактика инсульта; постинсультные двигательные нарушения; парез; лечебная гимнастика; цитиколин.

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА. Восстановление двигательных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(Прил. 3):89–94.

Motor function recovery in patients after ischemic stroke

Starchina Yu.A.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021

Secondary prevention of recurrent stroke and other cardiovascular diseases is of key importance for the management of a patient after ischemic stroke. Medications (antihypertensive, antiplatelet, or anticoagulant drugs and statins) are recommended for use; and a small proportion of patients should undergo surgical treatment (carotid endarterectomy); non-drug treatments (smoking cessation and alcohol abstinence, adherence to the Mediterranean diet, and increased physical activity) are of great importance. Movement disorders are seen in 80% of patients after a stroke and are the leading cause of disability. Therapeutic exercises aimed at training movements in the paretic limbs and at preventing the development of contractures are of utmost importance in post-stroke movement disorders. The use of citicoline to improve motor function recovery is discussed.

Keywords: ischemic stroke; secondary stroke prevention; post-stroke movement disorders; paresis; therapeutic exercises; citicoline.

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA. Motor function recovery in patients after ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):89–94.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-89-94

Ишемический инсульт (ИИ) занимает второе место среди причин развития инвалидности во всем мире после ишемической болезни сердца [1]. В России проживает более 1 млн человек, перенесших инсульт [2]. Считается, что 90% всех случаев инсульта обусловлены десятью изменяемыми факторами риска (ФР): это артериальная гипертензия (АГ), низкий уровень физической активности, высокий уровень аполипопротеина, нездоровая диета, повышение коэффициента талия/бедра, психологический стресс, курение, заболевания сердца, потребление алкоголя и сахарный диабет (СД) [3], поэтому вторичная профилактика является основой ведения пациента, перенесшего инсульт. Двигательные нарушения наблюдаются примерно у 80% пациентов, перенесших инсульт, и служат, наряду с нарушениями речи и

когнитивными расстройствами, ведущей причиной инвалидности [4]. Реабилитация после инсульта — комплексный процесс с применением медицинских, социальных, образовательных мероприятий и максимальным использованием физического, социального и психологического потенциала пациента.

Вторичная профилактика ишемического инсульта

Реабилитационные мероприятия должны осуществляться параллельно с профилактикой повторного инсульта, которая основывается на коррекции ФД, лечении АГ, СД и заболеваний сердца, особенно сопровождающихся риском кардиальной эмболии.

Одно из наиболее эффективных направлений профилактики повторного инсульта — снижение артериального давления (АД) на основе постоянной антигипертензивной терапии. Снижение повышенного АД ассоциируется с уменьшением риска развития инсульта при различной степени АГ во всех возрастных группах, причем степень снижения АД напрямую связана со степенью уменьшения риска развития инсульта [5]. Однако у пациентов, перенесших ИИ, стратегия значительного снижения систолического АД (ниже 125 мм рт. ст.) не имеет преимуществ в отношении когнитивных функций над его умеренным (ниже 140 мм рт. ст.) снижением [6]. Необходимо соблюдать осторожность при снижении АД при наличии выраженного стеноза или окклюзии сонной артерии [7]. Для снижения АД могут быть использованы различные группы антигипертензивных средств, а также их комбинации.

Антитромбоцитарная терапия занимает одно из ведущих направлений во вторичной профилактике некардиоэмболического ИИ. Для вторичной профилактики ИИ могут быть использованы ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, комбинация дипиридамола и АСК. Метаанализ исследований, посвященных оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), показал, что длительный (в течение 3 лет) прием антитромбоцитарных средств достоверно снижает риск развития повторного инсульта, инфаркта миокарда и острой сосудистой смерти [8].

Для вторичной профилактики ИИ в настоящее время рекомендуется АСК в дозе от 75 до 325 мг/сут [8]; регулярный прием АСК снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда или сосудистой смерти в среднем на 13%, риск развития нефатального инсульта — на 28% и фатального инсульта — на 16% [8, 9]. Клопидогрел используется в дозе 75 мг/сут, он незначительно превосходит по эффективности аспирин в случаях клинических проявлений мультифокального атеросклероза [10]. Комбинация дипиридамола с АСК (200 мг дипиридамола замедленного высвобождения и 25 мг АСК 2 раза в сутки) несколько эффективнее монотерапии аспирином во вторичной профилактике инсульта [11]. Применение клопидогрела или комбинации аспирина с дипиридамолом обоснованно, когда у больного развиваются повторные ишемические события (ТИА, ИИ) на фоне предшествующего приема аспирина, что указывает на необходимость усиления антитромбоцитарной терапии.

Варфарин (антагонист витамина К) рекомендуется для профилактики ИИ у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, внутрисердечным тромбом, искусственным клапаном сердца и другой патологией, связанной с риском развития кардиальной эмболии [12]. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно под контролем международного нормализованного отношения (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3,5. У пациентов после ИИ или ТИА, принимающих варфарин и поддерживающих МНО на уровне 2,0–3,5, ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3% в год) значительных кровотечений. Новые (прямые) пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики повторного инсульта и других системных эмболий, при этом они имеют преимущество в виде более низкого риска внутричерепных кровотечений [12].

Регулярное использование статинов снижает риск развития повторного инсульта, других сердечно-сосудистых заболеваний и смертельного исхода. Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, который рекомендуется достигнуть в результате терапии статинами, составляет 1,8–2,5 ммоль/л [13].

Хирургическое лечение (каротидная эндартерэктомия или стентирование) рекомендуется небольшой части пациентов со значительной степенью стеноза (сужение 70–99% диаметра) сонной артерии, которые имеют высокий риск ИИ на стороне стеноза и низкий риск других заболеваний. Проведение операции целесообразно в ранние сроки (оптимально в первые 2 нед), но не позднее 6 мес с момента ишемического события [7].

Большое значение в профилактике повторного инсульта играет изменение образа жизни пациента: отказ от курения или уменьшение количества выкуриваемых сигарет [14]; прекращение злоупотребления алкоголем; регулярная физическая активность, положительно влияющая на другие модифицируемые ФР (АГ, СД, избыточную массу тела, депрессию) [15]; правильное питание (приверженность средиземноморской диете) [16]; нормализация массы тела [17].

Теоретическое обоснование эффективности реабилитационных мероприятий

Физическая реабилитация, включая лечебную гимнастику, является наиболее эффективным подходом к восстановлению двигательных функций после инсульта. Более 2/3 пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в реабилитационных мероприятиях. Многие исследования показывают, что активная реабилитация после инсульта может улучшить функциональные возможности даже у коморбидных или престарелых пациентов, которые имеют выраженный неврологический и функциональный дефицит. Важно обеспечить раннее начало, непрерывность и последовательность реабилитационных мероприятий. Постоянная повторяющаяся оценка состояния пациента во время реабилитации позволяет отслеживать прогресс восстановления и оценивать полученный результат. Первоначальная оценка проводится сразу же после развития инсульта, в течение 2–7 дней, а затем — неоднократно через определенные промежутки времени. Хотя наибольшая степень моторного восстановления наблюдается в первые 3 мес после инсульта, а после 6 мес происходит лишь незначительное дополнительное улучшение, у некоторых пациентов восстановление может продолжаться в течение более длительного периода времени, с достижением значительного восстановления произвольных движений [18, 19]. Критерии назначения пациенту комплексной реабилитационной программы включают: стабильность неврологического статуса, стабильный неврологический дефицит, инвалидность, затрагивающая по крайней мере 2–5 функций, включая двигательные, достаточная степень сохранности когнитивных функций, достаточная сохранность коммуникативных возможностей для взаимодействия со специалистом по реабилитации, физические возможности для осуществления активной программы упражнений и занятий, достижимые терапевтические цели реабилитации [18, 19].

Теории восстановления нарушенных функций после инсульта предполагают активацию спящего не пострадавшего нейрона в ишемизированную область либо актива-

цию нейронных путей и синапсов, которые обычно не используются, но могут быть задействованы, когда доминирующая нейронная система гибнет. Первый механизм восстановления основан на постепенном устранении повреждающих местных факторов и объясняет раннее спонтанное улучшение после инсульта (обычно в течение первых 3–6 мес). Эти процессы включают в себя разрешение местного отека, уменьшение концентрации локальных токсинов, улучшение местного кровообращения и восстановление частично поврежденных ишемией нейронов. Второй механизм восстановления, который может действовать в течение многих месяцев, обеспечивается ранней и поздней нейропластичностью. Нейропластичность мозга — это способность нервной системы изменять свою структурно-функциональную организацию [20]. Две наиболее вероятные формы нейропластичности — коллатеральный спраунтинг с образованием новых синаптических связей и активизация ранее скрытых функциональных путей. Другие механизмы пластичности включают передачу утраченной функции неповрежденным резервным нервным путям, обратимость дишиза (нарушение функции нервных центров, расположенных на расстоянии от первичного основного очага поражения, но функционально связанных с ним системой проводящих путей; вследствие внезапного прекращения притока физиологических импульсов к нервным структурам функциональной системы появляется очаговая неврологическая симптоматика, анатомически не соответствующая локализации первичного очага поражения), денервационную сверхчувствительность и регенеративный проксимальный спраунтинг поврежденных аксонов. Экспериментальные данные показывают, что нейропластичность может быть изменена воздействием нескольких внешних факторов, включая фармакологические агенты, электрическую стимуляцию и стимуляцию со стороны окружающей среды. Ключевой аспект нейропластичности, который имеет важные последствия для реабилитации, состоит в том, что изменения в нейрональных сетях зависят от степени их стимуляции. В настоящее время признается, что многократное участие пациентов в активных реабилитационных программах оказывает непосредственное влияние на процесс функциональной реорганизации в головном мозге и улучшает восстановление двигательных функций.

Лечение постинсультных двигательных нарушений

Лечение постинсультных двигательных нарушений направлено на уменьшение имеющихся нарушений, предупреждение возможных осложнений и максимально возможное улучшение функциональных возможностей. Лечение проводится поэтапно, начиная с первых суток с момента инсульта, продолжается все время пребывания в больнице и затем, при наличии показаний, в специализированных реабилитационных центрах, с участием мультидисциплинарной бригады специалистов, включающей невролога, кардиолога, реабилитолога, специалиста по лечебной гимнастике, кинезиотерапевта, логопеда и медицинского психолога. Окончание формальной реабилитации (обычно через 3–4 мес после инсульта) не должно означать конец реституционного процесса [18, 19]. В настоящее время во многих областях постинсультной реабилитации сохраняются неудовлетворенные потребности, включая социальную реин-

теграцию, связанное со здоровьем качество жизни, поддержание повседневной деятельности. Апатия проявляется более чем у 50% выживших через 1 год после инсульта [21]; повышенная утомляемость является частым и изнурительным симптомом [22]; ежедневная физическая активность пациентов, перенесших инсульт, остается низкой [23]; частота выявления депрессии и когнитивных нарушений очень высока [24, 25]. Через 4 года после развития инсульта свыше 30% пациентов имеют выраженные ограничения (например, сложности с самообслуживанием, двигательной активностью или выполнением социальных ролей) [26].

Реабилитационные мероприятия должны включать методики, направленные на тренировку конкретных навыков и общее улучшение функциональных возможностей. Основные теории реабилитации включают: традиционную терапию, Бобат-терапию, терапию Бруннстрём, проприоцептивную нейромышечную фасилитацию, лечение движением, индуцированным ограничением, функциональную электрическую стимуляцию, электромиографическую биологическую обратную связь, использование роботизированных устройств, зеркальную терапию и некоторые другие виды [18, 19].

Ежедневная двигательная активность — ведущее направление поддержания хорошего функционального состояния двигательных функций, включая ходьбу. Использование ортопедических устройств (ортезов) на область голеностопного сустава увеличивает скорость ходьбы, длину шага и улучшает походку [27]. Рекомендовано постепенно расширять навыки ходьбы, используя сначала ходунки, трость с четырьмя точками опоры или обычную трость, при возможности постепенно отказываясь от пользования этими устройствами. В настоящее время существуют различные ортопедические приспособления, которые помогают пациенту, перенесшему инсульт, самостоятельно питаться, одеваться, производить гигиенические процедуры и пользоваться туалетом.

Регулярная лечебная гимнастика, включающая упражнения на свежем воздухе (аэробные тренировки, пешие прогулки), ходьбу, упражнения на тренировку различных групп мышц, способна улучшить и функциональные возможности паретичных конечностей, походку, поддержание баланса, а также нормализовать сон, эмоциональное состояние, снизить риск развития и прогрессирования когнитивных нарушений, тревожности и депрессии [28].

В течение первых 30 дней после инсульта у части пациентов нарастает спастичность. Если повышение мышечного тонуса значительно ухудшает двигательные функции и затрудняет процесс реабилитации, могут быть использованы антиспастические средства: баклофен, тизанидин, дантролен и диазепам. Снижая мышечный тонус, миорелаксанты могут улучшить двигательные функции, уменьшить болевые ощущения, вызванные мышечными спазмами, позволят пациенту более активно участвовать в реабилитационных мероприятиях и предупредить развитие контрактур. Применение больших доз миорелаксантов при выраженной спастичности должно осуществляться с осторожностью из-за вероятности развития нежелательных побочных эффектов. Лечение миорелаксантами начинают с минимальной дозы, затем постепенно ее титруют до достижения клинического эффекта. Используют также интратекальное введение баклофена [29].

Пациентам, имеющим локальную спастичность, можно рекомендовать введение ботулинического токсина типа А, или ботулотоксина [30–32], клинический эффект которого развивается в течение нескольких дней и сохраняется в среднем 2–6 мес, после чего может потребоваться повторная инъекция. Введение ботулинического токсина особенно оправданно в случае развития эквиноварусной деформации стопы, вызванной спастичностью задней группы мышц голени, или высокого тонуса мышц-сгибателей запястья и пальцев, ухудшающего моторику паретичной руки.

В систематическом обзоре с анализом 96 исследований (10 401 участник), более половины (50/96) из которых проведены в Китае, было показано, что реабилитационные мероприятия оказывают положительный эффект, по сравнению с их отсутствием, на функциональное восстановление после инсульта, восстановление двигательных нарушений, координации движений и скорости походки и этот эффект сохраняется даже после окончания периода активного вмешательства [19]. Оптимальный эффект, как представляется, обеспечивается при занятиях продолжительностью от 30 до 60 мин 5–7 раз в неделю и при раннем начале реабилитационных мероприятий после инсульта. Авторы делают акцент на том факте, что ни один из методов физической реабилитации не превосходит другой в эффективности и реабилитация не должна ограничиваться фрагментарным подходом, но должна включать четко определенные, хорошо изученные и основанные на доказательной медицине методы. При выборе комплекса физиотерапевтических и реабилитационных мероприятий следует оценивать не только возможность восстановления двигательных функций, но и все потенциальные преимущества по отношению к пациенту, выжившему после инсульта, такие как влияние на качество жизни, психологический настрой, участие в общественной жизни, возможность вернуться к профессиональной деятельности и приемлемость для опекуна. Прогнозы неблагоприятного прогноза в отношении функциональной независимости следующие: преклонный возраст, большое количество сопутствующих заболеваний, инфаркт миокарда, сахарный диабет, тяжелый инсульт, выраженная степень пареза, постуральные нарушения в положении сидя, зрительно-пространственный дефицит, психические изменения, недержание мочи, низкий первоначальный балл по шкале ADL (Activities of Daily Living – активность в повседневной жизни), задержка начала реабилитационных мероприятий.

Хотя низкий уровень физической активности является известным корригируемым ФР, который должен подвергаться самостоятельному мониторингу со стороны пациентов, и экономически эффективным методом улучшения состояния здоровья у людей любого возраста, гиподинамия приобрела формы глобальной пандемии [33]. P.M. Rist и соавт. [34] на основе анализа 1374 пациентов, перенесших инсульт, показали, что более высокий уровень физической активности до инсульта ассоциировался с большей функциональной независимостью через 3 года после перенесенного инсульта, а M. Reinholdsson и соавт. [35] на основе анализа 2233 пациентов показали, что физическая активность до инсульта обладает нейропротективным свойством и пациенты, которые были более активны до инсульта, демонстрировали меньшую тяжесть инсульта по шкале NIHSS и меньший остаточный неврологический дефицит, причем

легкий и умеренный уровни физической активности оказывали одинаковое благотворное действие. Авторы предполагают, что механизм этой ассоциации заключается в уменьшении процессов воспаления или увеличении синтеза факторов роста, которые стимулируют нейрогенез и ангиогенез [36, 37].

В отношении лекарственных препаратов, которые способны улучшить восстановление двигательных функций после инсульта, четких рекомендаций не существует. В исследовании N. Firth и соавт. [38] были проанализированы 50 рандомизированных контролируемых испытаний с использованием 28 лекарственных препаратов, и 18 из них продемонстрировали статистически значимые результаты в отношении способности улучшать восстановление двигательных функций после инсульта по сравнению с группой контроля. Потенциальная польза была особенно заметна при применении леводопы и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако авторы отмечают высокий риск систематической ошибки.

Таким образом, поиск препарата для улучшения двигательных функций после инсульта, оптимальной дозы и продолжительности его применения, в сочетании с наиболее эффективной адъювантной физиотерапией, остается весьма актуальной задачей.

Цитиколин (Цераксон®) представляет собой моноклеотид (цитидин-5'-дифосфохолин), состоящий из рибозы, цитозина, пирофосфата и холина. При острой и хронической ишемии цитиколин оказывает мембраностабилизирующий эффект за счет восстановления активности Na^+/K^+ -АТФазы клеточной мембраны, снижения активности фосфолипазы А2 и активации синтеза фосфатидилхолина. Кроме того, цитиколин оказывает влияние на метаболизм свободных жирных кислот, синтез ацетилхолина, увеличивает содержание норадреналина и дофамина в нервной ткани, обладает активностью в ингибировании глутамат-индуцированного апоптоза и активирует механизмы нейропластичности [39]. Таким образом, цитиколин может влиять сразу на несколько звеньев ишемического каскада [40]. Помимо вышеуказанного, есть предположения о положительном влиянии цитиколина на церебральную перфузию [41]. Инъекционная форма ЦДФ-холина – цитиколин – была разработана в 1967 г. с целью лечения нарушений сознания после черепно-мозговых травм или операций на головном мозге. В целом ряде исследований и нескольких метаанализах был показан достоверный положительный эффект препарата в отношении исходов острого инсульта [42], но сфера его использования не ограничивается острым периодом. С 70-х годов прошлого века несколько клинических исследований продемонстрировали способность цитиколина улучшать восстановление нарушенных двигательных функций после инсульта, функцию верхней конечности при гемиплегии, и с 1978 г. его стали использовать в качестве адъювантного препарата во время реабилитации, основываясь на результатах двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований [43, 44]. В исследовании T. Hazama и соавт. [44] принимало участие 165 пациентов, перенесших ИИ в течение 12 мес до начала участия (в основном менее 3 мес назад). Пациенты получали цитиколин в дозе 1,0 или 0,25 г/сут внутривенно или плацебо (ПЛ) на протяжении 8 нед параллельно со стандартной программой двигательной реабилитации. В обеих группах введения

цитиколина отмечалось более выраженное восстановление силы верхней конечности по сравнению с группой ПЛ, и эффект проявлялся уже в течение первых 4 нед лечения.

В 1991–1993 гг. японскими авторами с учетом полученных ранее результатов было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование среди 258 пациентов с гемипарезом после ишемического или геморрагического инсульта, перенесенного в срок 4 мес – 1 год до включения в исследование, с целью оценить влияние цитиколина на восстановление функции руки при гемиплегии на фоне комплекса реабилитационных мероприятий [45]. Пациентам в группе активного лечения (127 человек) проводились внутривенные инфузии цитиколина 1000 мг (4 мл); сила в руке оценивалась по 12-балльному функциональному тесту гемиплегии до начала применения препарата, через 4 и 8 нед лечения. Полностью закончили 8-недельный период лечения 112 пациентов в группе лечения и 112 пациентов в группе ПЛ; 15 пациентов из группы лечения и 19 пациентов из группы ПЛ досрочно прекратили участие в исследовании из-за развития побочных эффектов, перевода в другую больницу, выписки из больницы, отзыва согласия и т. п. Улучшение подвижности верхней конечности по 12-балльному методу оценки при финальном обследовании наблюдалось в 67,8% случаев (82 из 121 пациента) в группе лечения и в 55,4% (67 из 121 пациента) – в группе ПЛ ($p=0,047$). При анализе степени улучшения функции нижних конечностей по той же 12-балльной системе фактически не было получено различий между группами, что коррелировало с данными предыдущих исследований, показавших, что цитиколин улучшает

функции преимущественно руки, но не ноги. Частота развития побочных эффектов и нежелательных явлений практически не различалась в обеих группах (14,4% в группе лечения и 12,3% в группе ПЛ), не было отмечено серьезных нежелательных явлений. Эффект цитиколина отмечался в том числе у пациентов с длительно существующей гемиплегией (>5 мес от момента развития инсульта, т. е. в позднем восстановительном периоде при неэффективности первичных реабилитационных мероприятий) [45].

Заключение

Двигательные нарушения в виде центрального гемипареза – наиболее частая причина инвалидизации пациентов после инсульта. Рекомендуются ранняя активизация пациента, проведение последовательных, непрерывных реабилитационных мероприятий, эффективность которых особенно высока при раннем их начале. Лечебная гимнастика – одно из наиболее эффективных направлений ведения пациентов с гемипарезом, она направлена на тренировку движений и предотвращение развития контрактур в паретичных конечностях. Цитиколин является одним из наиболее хорошо изученных нейропротективных препаратов, эффективность которого показана не только в остром, но и в раннем и позднем восстановительном периоде ИИ. Результаты нескольких клинических исследований свидетельствуют, что применение цитиколина параллельно с реабилитационными мероприятиями улучшает их эффективность и способствует лучшему функциональному восстановлению верхней конечности после ИИ.

ЛИТЕРАТУРА

- Feigin V. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HLE), 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603–58. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p. (In Russ.)].
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761–75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2
- Meijer R, Plotnik M, Zwaafink EG, et al. Markedly impaired bilateral coordination of gait in post-stroke patients: Is this deficit distinct from asymmetry? A cohort study. *J Neuroeng Rehabil*. 2011;8:23. doi: 10.1186/1743-0003-8-23
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009;374:525–33. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61340-4
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0164608
- 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. doi: 10.1161/01.STR.0000094424.38761.56
- 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. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71
- Diener HC, Weimar C. Update of secondary stroke prevention. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1718–24. doi: 10.1093/ndt/gfp068
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–39. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09457-3
- 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. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00308-5
- 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;37(5):e1–e88.
- Amarencu 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. doi: 10.1161/01.STR.0000147965.52712.f
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995;274:155–60. doi: 10.1001/jama.1995.03530020073035
- Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ*. 2015;39(2):55–62. doi: 10.1152/advan.00101.2014
- Canevelli M, Lucchini F, Quarata F, et al. Nutrition and Dementia: Evidence for Preventive Approaches? *Nutrients*. 2016;8(3):144. doi: 10.3390/nu8030144
- Baumgartner R, Oesch L, Sarikaya H. Obesity Paradox and Stroke. *Praxis (Bern)*. 2016;105(14):835–41. doi: 10.1024/1661-8157/a002408
- Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47:e98–e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098

19. Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database System Rev.* 2014; (4):Art. No. CD001920. doi: 10.1002/14651858.CD001920.pub3
20. Дамулин ИВ, Екушева ЕВ. Процессы нейропластичности после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):69-74 [Damulin IV, Ekusheva EV. Poststroke neuroplasticity processes. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;6(3):69-74 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-69-74
21. Mayo NE, Fellows LK, Scott SC, et al. A longitudinal view of apathy and its impact after stroke. *Stroke.* 2009;40:3299-307. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.554410
22. Duncan F, Kutlubaev MA, Dennis MS, et al. Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness. *Int J Stroke.* 2012;7:157-62. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00741.x
23. Gebruers N, Vanroy C, Truijien S, et al. Monitoring of physical activity after stroke: a systematic review of accelerometry-based measures. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91:288-97. doi: 10.1016/j.apmr.2009.10.025
24. Lincoln NB, Brinkmann N, Cunningham S, et al. Anxiety and depression after stroke: a 5 year follow-up. *Disabil Rehabil.* 2013;35:140-5. doi: 10.3109/09638288.2012.691939
25. Вербицкая СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37-42 [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2018;10(1):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
26. Gadidi V, Katz-Leurer M, Carmeli E, Bornstein NM. Long-term outcome poststroke: predictors of activity limitation and participation restriction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011; 92:1802-8. doi: 10.1016/j.apmr.2011.06.014
27. Kim JH, Sim WS, Won BH. Effectiveness of elastic band-type ankle-foot orthoses on postural control in poststroke elderly patients as determined using combined measurement of the stability index and body weight-bearing ratio. *Clin Intervent Aging.* 2015;10:1839-47. doi: 10.2147/CIA.S92888
28. Tiozzo E, Youbi M, Dave K, et al. Aerobic, resistance, and cognitive exercise training post-stroke. *Stroke.* 2015;46:2012-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006649
29. Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1194-9. doi: 10.1016/S0003-9993(03)00134-5
30. Shaw LC, Price CIM, van Wijck FMJ, et al. Botulinum Toxin for the Upper Limb After Stroke (BoTULS) Trial: Effect on Impairment, Activity Limitation, and Pain. *Stroke.* 2011; 42:1371-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582197
31. Ward AB, Wissel J, Borg J, et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med.* 2014;46:504-13. doi: 10.2340/16501977-1817
32. Толмачева ВА. Постинсультная спастичность, индивидуализированный подход к лечению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):71-6 [Tolmacheva VA. Poststroke spasticity: An individualized approach to treatment. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(4):71-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-71-76
33. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, et al. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet.* 2016;388:1311-24. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30383-X
34. Rist PM, Capistrant BD, Mayeda ER, et al. Physical activity, but not body mass index, predicts less disability before and after stroke. *Neurology.* 2017;88:1718-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000003888
35. Reinholdsson M, Palstam A, Sunnerhagen KS. Prestroke physical activity could influence acute stroke severity (part of PAPSIGOT). *Neurology.* 2018 Oct 16;91(16):e1461-e1467. Epub 2018 Sep 19.
36. Wang Y, Li M, Dong F, et al. Physical exercise-induced protection on ischemic cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:19859-66.
37. Middleton LE, Corbett D, Brooks D, et al. Physical activity in the prevention of ischemic stroke and improvement of outcomes: a narrative review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:133-7. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.011
38. Firth N, Barker RN, Hayward KS, et al. Safety and efficacy of recovery-promoting drugs for motor function after stroke: A systematic review of randomised controlled trials. *J Rehabil Med.* 2019 Feb 25 [Epub ahead of print].
39. Bustamante A, Giralt D, Garcia-Bonilla L, et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. *J Neurochem.* 2012;123(2):217-25. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x
40. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int.* 2012;60:310-7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015
41. Пирадов МА, Сергеев ДВ, Кротенкова МВ. Применение цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;(3):31-6 [Piradov MA, Sergeev DV, Krotchenkova MV. Application of ceraxon in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT perfusion assessment. *Annaly Klinicheskoi i Eksperimental'noi Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2012;(3):31-6 (In Russ.)].
42. Secades JJ, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(8):1984-96. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010
43. Kan T, et al. Drug effect evaluation of CDP-choline in after-effects of stroke by the multicenter double-blind method – Centering on a study by the hemiplegia function recovery 12-grade evaluation method. *Jap J Clin Exper Med.* 1976;53:3781.
44. Hazama T, Hasegawa T, Ueda S, Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia. *Int J Neurosci.* 1980; 11:211. doi: 10.3109/00207458009147587
45. Ueda S, Hasegawa T, Ando K, et al. Evaluation of the pharmacological effect of CDP-choline injection in post-stroke hemiplegia. Double-blind comparative study using the Hemiplegia Function Test (12-grade evaluation method). *Strides Med.* 1994;170:297-314.

Поступила 19.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Такеда Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

**Читайте журнал
«Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика»
на сайте:**

<http://nnp.ima-press.net>