

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

УДК:616.831-005.1:616-071

Назиров Шухрат Юлдашевич

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ
ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

**Диссертация на соискание академической степени
магистра**

5A510109 - Неврология

**Научный руководитель: доктор медицинских наук,
доцент Прохорова А.В.**

Ташкент- 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АГ- артериальная гипертензия

АД-артериальное давление

АДФ –аденозиндифосфат

БА – болезнь Альцгеймера

ДЭ - дисциркуляторная энцефалопатия

КН- когнитивные нарушения

КР- когнитивные расстройства

КТ - компьютерная томография

МИ - мозговой инсульт

МРТ - магнитно-резонансная томография

НИИ - научно-исследовательский институт

РАМН - Российская Академия Медицинских наук

ПИКН-постинсультные когнитивные нарушения

ЦВП-цереброваскулярнаяпатология

КШОПС -краткая шкала оценки психического статуса

ЧМТ –черепно-мозговая травма

СД - сахарный диабет

ЦДФ - цитидин-5-дифосфохолин

ХНМК - хронической недостаточности мозгового кровообращения

СОДЕРЖАНИЕ:

Введение.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Терминология, этиология и факторы риска ПИКН.....	8
1.2. Патогенез когнитивных нарушений при ПИКН.....	22
1.3. Клинические особенности и диагностика ПИКН.....	25
1.4. Современные подходы в лечения ПИКН.....	35
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Характеристика клинического материала.....	38
2.2. Методы клинического исследования.....	39
2.3. Методы статической обработки результатов.....	46
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Клинико-неврологическая характеристика обследованных пациентов	47
3.2. Сравнительная нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений	52
3.3. Оценка нейропсихологических и экспериментально-психологических результатов в динамике лечения.....	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	70
ВЫВОДЫ.....	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	75
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	76

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире. Заболевания головного мозга – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидности. Следует подчеркнуть, что у значительного числа лиц заболевание развивается в возрасте высокой профессиональной и творческой активности, что обуславливает не только чрезвычайную медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы (Файзулина Е.В. 2009, Spector A. et al., 2010). Высокий процент постинсультных осложнений продолжает оставаться основной причиной снижения длительности и качества жизни больных, что является весьма актуальным для современной неврологии и смежных дисциплин (Lai С.К. et al., 2009, Скворцова В.И. и соавт., 2011).

Одним из социально значимых постинсультных осложнений является формирование когнитивного дефицита. Постинсультные когнитивные нарушения (КН) различной степени выраженности существенно нарушают мотивацию и адекватное поведение больного, значительно затрудняют его реабилитацию на всех этапах, являясь причиной высокой частоты социально-трудовой дезадаптации, снижая продолжительность и качество жизни, что имеет не только медико-биологический, но и социально значимый аспект (Graesse E. et al., 2011).

Исключительно широкое распространение имеют хронические расстройства мозгового кровообращения. Больные с данными расстройствами составляют значительную часть контингента как неврологического стационара, так и амбулаторного приема. Расстройства в познавательной сфере представляют одну из важнейших проблем современной неврологии и нейрогериатрии, имеющие как медицинское, так и социальное значение. Психические расстройства, прежде всего когнитивные и эмоциональные нарушения, являются одним из наиболее частых проявлений органических заболеваний головного мозга. Когнитивные нарушения - это синдром, обусловленный

органическим поражением головного мозга и характеризующийся нарушениями в мнестической и других когнитивных сферах, включая речь, ориентировку, абстрактное мышление, праксис.

Постинсультные когнитивные нарушения – прогрессирующее многоочаговое расстройство функций головного мозга, обусловленное недостаточностью его кровообращения. Клинически она проявляется неврологическими, эмоциональными, когнитивными, психическими нарушениями, имеющими в большинстве случаев прогрессирующий характер.

Широкая популярность концепции постинсультные когнитивные нарушения среди практических неврологов в нашей стране и отсутствие четких критериев диагностики привели к явной гипердиагностике постинсультные когнитивные нарушения, особенно у пожилых пациентов. Следует признать, что истинная распространенность хронической прогрессирующей цереброваскулярной патологии остается неизвестной. Поскольку основным проявлением постинсультные когнитивные нарушения является когнитивная дисфункция, ориентировочную оценку распространенности постинсультные когнитивные нарушения можно сделать на основании проведенных в западных странах исследований распространенности сосудистых когнитивных расстройств. По данным различных авторов, когнитивные нарушения сосудистого генеза выявляются у 5-22% пожилых лиц [12]. При аутопсии те или иные сосудистые изменения, чаще всего микроваскулярной природы, обнаруживают примерно у трети пожилых лиц. Таким образом, кумулятивная распространенность хронической цереброваскулярной патологии может составлять около трети пожилых лиц. Хотя сосудистая деменция, возникающая как в рамках ДЭП, так и после инсультов, уступает по распространенности болезни Альцгеймера, преддементные когнитивные нарушения сосудистого генеза легкой и умеренной выраженности, по-видимому, встречаются чаще, чем амнестический вариант умеренного когнитивного расстройства, рассматриваемый как продромальная фаза

болезни Альцгеймера. Таким образом, если рассматривать весь спектр когнитивных нарушений (а не только деменцию), то цереброваскулярные заболевания, прежде всего ДЭП, могут быть их наиболее частой причиной по крайней мере у пожилых [13,19].

При когнитивные нарушения, связанной с сосудистой мозговой недостаточностью, или при смешанной,сосудисто-дегенеративной этиологии когнитивные нарушенияпрепаратами первого выбора являются ноотропные одним из которых является Цераксон. Применение цитиколин оказывает несомненное положительное влияние на память и другие когнитивные функции, способствует нормализации поведения, повышает адаптацию к повседневной жизни и в целом повышает качество жизни пациентов и их родственников. По некоторым данным, применение данных препаратов способствует также снижению темпа прогрессирования когнитивных нарушений. Актуальность рассматриваемой проблемы не вызывает сомнений. Выбор препарата Цераксон, обусловлен его фармакологическими свойствами. Важнейшее преимущество Цераксон в том, что он не имеет побочных эффектов.

Целью нашего исследование: изучить динамику клинических и психометрических показателей у больных с ПИКН на фоне лечения препаратом цитиколин (цераксон).

Задачи исследования:

- 1.Изучение клинико-неврологического статуса больных с постинсультных когнитивных нарушений.
- 2.Оценка выраженности когнитивных нарушений и параметров когнитивной сферы у больных с постинсультных когнитивных нарушений по данным экспериментально – психологических исследований.
- 3.Оценка эффективности препарата цитиколин (цераксон) в лечении когнитивных расстройств у больных с постинсультных когнитивных нарушений.

Научная новизна работы заключается в том, что нами изучены когнитивные нарушения при постинсультных когнитивных нарушениях уточнен их характер, удельный вес среди клинических симптомов и после чего разработана эффективная схема лечения их с применением современных ноотропного препарата.

Практическая значимость работы в уточнении структуры постинсультных когнитивных нарушений разработке оптимальных этиопатогенетических методов коррекции.

Структура и объём работы:

Диссертация изложена на 87 страницах машинописного текста (шрифт текста TimesNewRoman, размер шрифта 14, межстрочный интервал 1,5), включает введение, литературный обзор, материал и методы обследования, результаты и обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, 14 таблиц, 11 рисунков. Для выполнения выше поставленных задач было обследовано 50 больных с диагнозом Последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в отделении неврологии ЦКБ ГАЖК.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Терминология, этиология и факторы риска ПИКН

Инсульт – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем [4,32]. В России живёт более миллиона лиц, перенёсших инсульт, при этом ежегодно происходит более 450 тыс. новых случаев инсульта [5]. Инсульт служит не только одной из основных причин смерти (наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями), но и часто является причиной инвалидизации больных. Даже если больные выживают, то более чем у 50 % из них не происходит восстановления бытовой независимости [5]. Традиционно в клинике инсульта основное влияние уделяют очаговому неврологическому дефициту, связанному с физической инвалидизацией, прежде всего параличам. Между тем психические расстройства, возникающие у значительного числа пациентов после инсульта, оказывают на бытовую, социальную и профессиональную адаптацию едва ли не больший эффект, чем моторный дефицит [72,96].

Терминология.

Под постинсультными когнитивными нарушениями (ПИКН) следует понимать любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, т. е. выявляются в первые 3 месяца после инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздние ПИКН). Трехмесячный интервал введён в критериях сосудистой деменции как одно из доказательств причинно-следственной связи между цереброваскулярным заболеванием и деменцией [91]. Чем позднее после инсульта выявляются когнитивные нарушения, тем проблематичнее их прямая связь с инсультом. В случаях развития когнитивных нарушений спустя год и более после инсульта, как правило, следует исключать другие их причины, тем не менее, и в этих случаях инсульт можно рассматривать как один из факторов развития когнитивных нарушений. Традиционно основное внимание у пациентов, перенесших инсульт, уделяют таким выраженным формам когнитивного дефицита, как

деменция или тяжёлая афазия. Между тем, гораздо чаще встречаются более лёгкие и умеренные формы когнитивного дефицита, раннее выявление которых (и принятие соответствующих лечебных мер) может способствовать предупреждению дальнейшего нарастания когнитивного дефицита и улучшению прогноза восстановления [94]. В целом, по степени и распространённости когнитивного дефицита можно выделить три варианта когнитивных нарушений, возникающих после инсульта:

- **фокальные (монофункциональные) когнитивные нарушения**, как правило, связанные с очаговым поражением мозга и захватывающие только одну когнитивную функцию (афазия, амнезия, апраксия, агнозия); в подобных случаях со временем возможна та или иная степень компенсации когнитивного дефицита за счет пластичности мозга и сохранных когнитивных функций;
- **множественные когнитивные нарушения**, не достигающие степени деменции (постинсультное умеренное когнитивное расстройство);
- **множественные когнитивные нарушения**, вызывающие нарушение социальной адаптации (независимо от имеющегося двигательного или иного очагового неврологического дефицита) и соответственно позволяющие диагностировать деменцию (постинсультная деменция).

Эпидемиология постинсультных когнитивных нарушений.

В целом ПИКН различной степени тяжести выявляются у 40-70 % пациентов, перенёвших инсульт, в среднем – примерно у половины пациентов [48]. Распространённость деменции в первые 3-6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32 %, а спустя 12 месяцев – от 8 до 26 % [52,57]. Большинство исследований показывают, что наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта [72]. Более того, в первые 3 месяца после инсульта в некоторых исследованиях распространённость деменции оказывалась выше, чем через год, что, по-видимому, объясняется не столько тенденцией к восстановлению, сколько высокой летальностью этой категории больных [74,92]. Вместе с тем, более лёгкий когнитивный

дефект после инсульта часто имеет тенденцию к восстановлению. Так, нарушения памяти в отсутствие деменции отмечаются у 23-55 % больных в первые 3 месяца после инсульта, тогда как к концу первого года доля их распространённости снижается до 11-31 % [95]. С другой стороны, повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенёвших инсульт, сохраняется, по крайней мере, в течение нескольких лет после инсульта. В популяционных исследованиях доля пациентов с деменцией среди общего числа лиц, перенёвших инсульт, составляла 7 %, после 3-х лет – 10 %, после 25 лет – 48 % [73]. В клинических исследованиях доля пациентов с деменцией спустя год после инсульта варьирует от 9 до 17 %, после трёх лет – от 24 до 28 %, спустя 5 лет – 32 % [72,73,97]. Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенёвших инсульт, оказывается примерно в 4-5 раз выше, чем в общей популяции [73]. В связи с уменьшением смертности после инсульта и увеличением доли пожилых лиц в общей популяции, которая происходит не только в развитых западных странах (на фоне увеличения средней продолжительности жизни), но и в нашей стране (на фоне относительно низкой средней продолжительности жизни), можно ожидать увеличения распространённости ПИКН, в т. ч. и постинсультной деменции, что придаёт данной проблеме особую актуальность.

Когнитивные нарушения, связанные с поражением «стратегических зон» В сравнительно небольшом числе случаев развитие ПИКН можно связать с моноочаговым поражением мозга, затрагивающим те мозговые структуры, которые особенно тесно связаны с регуляцией когнитивной деятельности. В этом случае характерно острое или подострое развитие когнитивного дефицита, последующая его стабилизация и полное или частичное обратное развитие нейропсихологических расстройств.

Разные авторы упоминают отличающиеся списки стратегических зон, однако чаще всего в качестве стратегических называют зоны, входящие в бассейн передней и задней мозговых артерий (префронтальная кора, медиальные

отделы височных долей, таламус), базальные ганглии (прежде всего хвостатое ядро, в меньшей степени – бледный шар), прилегающее белое вещество, а также область стыка затылочной, височной и теменной коры (особенно угловая извилина) [91,73,12]. Клиническая картина при поражении каждой из стратегических зон может быть относительно специфична. Хотя концепция «стратегических зон» остаётся популярной, следует признать, что основывается она на весьма немногочисленных клинических доказательствах, полученных главным образом в прошлые десятилетия с помощью не столь совершенных методов нейровизуализации. Современные методы нейровизуализации способны обнаружить в части случаев с распространённым когнитивным дефицитом, ранее рассматривавшихся как следствие поражения стратегических зон, дополнительные изменения в мозге как сосудистого, так и дегенеративного генеза, которые усугубляют эффект цереброваскулярного поражения и определяют тенденцию к прогрессированию [72]. Постинсультные когнитивные нарушения как мультифакториальное состояние

Факторы риска. Причины инсульта.

Риск развития когнитивных нарушений после инсульта зависит от большого числа факторов. По данным поперечных и проспективных исследований, к подобным факторам относятся: возраст, низкий уровень образования, когнитивные нарушения до инсульта, артериальная гипертензия, сахарный диабет, кардиальная патология, дополнительные повреждения мозга по данным нейровизуализации [5,73,12,36,44,49]. Частота и тяжесть ПИКН, в т. ч. деменции, увеличиваются при повторных инсультах, а также зависят от тяжести инсульта, обширности и локализации поражения мозга [73]. Пожилой возраст – один из главных факторов развития ПИКН [7]. Так, в Нью-Йоркском исследовании у пациентов, перенёсших инсульт в возрасте 60-69 лет, деменция развилась в 15 % случаев, в возрасте 70-79 лет – в 26 % случаев, а у лиц старше 80 лет – в 36 % случаев [73]. В то же время риск деменции не зависел от пола. Прединсультные когнитивные нарушения, не

достигающие уровня деменции, коррелировали с высоким риском развития деменции как в первые три месяца, так и спустя три года после инсульта [57,69]. Влияние гиперлипидемии, употребления алкоголя, курения на риск развития ПИКН остается не доказанным [74,75]. Большинство исследований не отметили зависимости риска ПИКН от характера инсульта (ишемический, геморрагический). По некоторым данным риск ПИКН выше после атеротромботического инсульта, чем после лакунарного или кардиоэмболического. В ряде исследований отмечена связь развития ПИКН с тяжестью инсульта и выраженностью неврологического дефицита [73,79]. Тем не менее, в клинической практике нередки случаи, когда тяжёлый когнитивный дефицит развивается у пациента со сравнительно мягким двигательным дефектом. По данным большинства исследований повторные инсульты и множественные (мультифокальные) поражения ассоциируются с более высоким риском ПИКН [73,85]. Определённую роль имеет и локализация поражения. Когнитивные нарушения чаще развиваются при супратенториальных повреждениях, инфарктах в бассейне передней и задней мозговых артерий [83]. В ряде исследований показано, что поражение левого полушария вызывает более частый и выраженный когнитивный дефект, чем поражение правого полушария [72].

Ведущей причиной инсульта, как мы уже отмечали, является гипертония, поэтому следует постоянно контролировать колебания артериального давления и своевременно принимать адекватные меры. Мировой опыт последних десятилетий показывает, что благодаря лишь одному контролю за артериальным давлением удалось снизить случаи инфаркта миокарда у людей, предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям, на 20%, а инсульта на 50%!

Увеличивает риск возникновения инсульта мерцание предсердий. Мерцание предсердий - это нерегулярные сердечные сокращения, нарушающие сердечную функцию и позволяющие крови застаиваться в некоторых отделах

сердца. Кровь, которая не движется по телу, может сворачиваться и превращаться в тромбы. Затем сокращения сердца могут отделить часть тромба в общий кровоток, что может привести к закупорке мелких сосудов и соответственно к нарушению мозгового кровообращения. Мерцание предсердий может быть диагностировано посредством электрокардиографии. Врач может установить диагноз и просто при тщательном исследовании вашего пульса. При наличии у вас мерцания предсердий врач может предложить вам приём препаратов, уменьшающих свёртываемость крови (наиболее часто для этого используются аспирин или варфарин).

Еще одно заболевание, которое может завершиться инсультом, - это атеросклероз. Увеличение содержания в крови холестерина повышает риск развития инсульта, и соответственно снижение уровня холестерина (если он был повышен) снижает вероятность возникновения этого страшного недуга. Риск появления инсульта растёт и при других заболеваниях, связанных с нарушениями кровообращения, например при анемии или тромбозе. Проблемы кровообращения обычно лечатся медикаментозно. Если врач рекомендует вам аспирин, варфарин, дипиридамол или другие лекарства, принимайте их как вам предписывают. Иногда для устранения проблем с кровообращением даже требуется оперативное вмешательство.

Итак, можно говорить о повышенном риске возникновения инсульта, если:

- один (или более) из ваших кровных родственников перенёс инсульт или инфаркт миокарда;
- у вас диагностирована склонность к микротромбообразованию;
- вы страдаете артериальной гипертонией, стенокардией, дисциркуляторной энцефалопатией;
- вы больны сахарным диабетом;
- вы курите или злоупотребляете алкоголем;
- у вас нарушен липидный обмен, вес тела значительно больше нормы;

-у вас уже были или есть сейчас нарушения мозгового кровообращения: нейроциркуляторная дистония, транзиторные ишемические атаки, - гипертонический церебральный криз.

К факторам риска возникновения постинсультные когнитивные нарушения относятся:

1. Демографические:

-возраст;

-определенные расовые/этнические характеристики (в частности, постинсультная деменция чаще отмечается у афро-американцев);

-мужской пол;

-низкий уровень образования.

2. Атерогенные

-артериальная гипертензия;

-курение;

-инфаркт миокарда в анамнезе;

-сахарный диабет;

-гиперхолестеринемия;

-кардиальная патология, ожирение и др.(значение этих факторов требует дальнейших исследований).

3. Генетические

-аутосомно-доминантная наследственная церебральная геморрагия с амилоидозом(исландский тип, датский тип);

-семейные сосудистые энцефалопатии —"наследственная мультиинфарктная деменция", церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией;

-наличие аполипопротеина E ε4.

4. Связанные с инсультом факторы

-количество, локализация и объем очагов;

-наличие выраженной церебральной атрофии;

-наличие диффузных изменений белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз).

К факторам риска возникновения постинсультные когнитивные нарушения кроме пожилого возраста относят низкий уровень образования и низкий когнитивный уровень до инсульта, наличие в анамнезе указаний на ранее перенесенный инсульт, а также фибрилляцию предсердий. Кроме того, среди пациентов с постинсультной деменцией больше курящих, а также лиц, имеющих низкое артериальное давление и ортостатическую гипотензию. Артериальная гипертензия у лиц среднего возраста считается неблагоприятным фактором возникновения в последующем - в старческом возрасте — когнитивных нарушений, однако повышенное артериальное давление во время инсульта рассматривается как один из защитных механизмов, снижающих риск возникновения постинсультные когнитивные нарушения. Наличие нефропатии примерно в 3 раза увеличивает риск возникновения когнитивных нарушений после инсульта. К потенциальным факторам риска возникновения постинсультные когнитивные нарушения относят наличие сопутствующих заболеваний, которые могут сопровождаться гипоксемией, — эпилепсию, кардиальные аритмии, пневмонию.

Имеется определенная связь когнитивных нарушений и сахарного диабета. У пациентов, у которых возникла когнитивных нарушений после первого инсульта, чаще встречается сахарный диабет. Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом хуже протекает процесс восстановления когнитивных функций после инсульта.

До настоящего времени нет единого мнения о факторах, увеличивающих риск развития когнитивных нарушений после инсульта. Лишь возраст может считаться доказанным и наиболее значимым фактором риска, другие факторы требуют изучения [20]. Весьма вероятным представляется то, что возникновение постинсультные когнитивные нарушения определяется, как

правило, сочетанным действием нескольких факторов. К факторам риска возникновения постинсультных когнитивных нарушений помимо пожилого возраста относят низкий уровень образования и низкий когнитивный уровень до инсульта, наличие в анамнезе указаний на ранее перенесенный инсульт, а также фибрилляцию предсердий [12,19,15,23]. Кроме того, среди пациентов с постинсультной деменцией больше курящих, а также лиц, имеющих низкое артериальное давление (АД) и ортостатическую гипотензию. К потенциальным факторам риска возникновения постинсультных когнитивных нарушений относят наличие сопутствующих заболеваний, которые могут сопровождаться гипоксемией (эпилепсия, кардиальные аритмии, пневмония) [23].

У пациентов, у которых возникла когнитивная нарушения после первого инсульта, чаще встречается сахарный диабет (СД) [24]. Кроме того, у пациентов с СД хуже протекает процесс восстановления когнитивных функций после инсульта. Причиной этого может быть характерное для СД поражение мелких церебральных сосудов, что ухудшает восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевый ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу инсульта [24]. Помимо ишемического инсульта когнитивные нарушения могут приводить геморрагический инсульт и субарахноидальное кровоизлияние. Как считается, характер инсульта (ишемический или геморрагический), а также механизм ишемического инсульта существенного влияния на риск возникновения постинсультных когнитивных нарушений не оказывают [19]. Однако в литературе высказываются и иные суждения. В частности, отмечается несколько большая связь тромботического (при атеросклеротических поражениях магистральных артерий головы) и кардиоэмболического (особенно при фибрилляции предсердий) инсульта с последующим возникновением постинсультных когнитивных нарушений [12,23]. Кроме того, определенная роль отводится поражению мелких церебральных сосудов, приводящему к лакунарному состоянию и

когнитивные нарушения [23].

Среди факторов, связанных с инсультом, которые влияют на возникновение постинсультные когнитивные нарушения, выделяют количество очагов, суммарный объем церебрального инфаркта (или инфарктов) и объем периинфарктной ткани мозга с функциональными нарушениями, а также локализацию очагов (таламус в доминантной полушарии, угловая извилина, глубинные отделы лобных долей) [12,19,15,23]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время нет ясности в отношении порогового значения объема инфарктов, которое может приводить к когнитивные нарушения. Несмотря на то что возникновение когнитивные нарушения после инсульта в значительной мере определяется объемом пораженной ткани, у части пациентов с когнитивные нарушения объем инфарктов довольно небольшой. Помимо локализации инфарктов в стратегических зонах, это может отмечаться и при выраженном церебральном поражении (сосудистом или несосудистом по своему характеру), непосредственно не связанном с инсультом. Так, примерно у трети больных с постинсультные когнитивные нарушения имеются иные, не сосудистые заболевания, при которых может поражаться головной мозг [19]. По данным, полученным Т. Tatemichi и соавт. [13], имеется связь постинсультные когнитивные нарушения с локализацией ишемических инфарктов в затылочных, височно-затылочных и височно-теменных отделах мозга, наличием корковой атрофии и расширением желудочков головного мозга. Следует заметить, что более частое возникновение когнитивные нарушения после перенесенного обширного инсульта в левом полушарии головного мозга нельзя объяснить наличием у этой категории больных афазии [23]. Так называемые тихие (клинически бессимптомные) церебральные инфаркты визуализируются у 20% клинически здоровых лиц пожилого возраста, и эта цифра возрастает до 40%, если имеются сосудистые факторы риска, однако их связь с постинсультные когнитивные нарушения до настоящего времени является предметом дискуссий.

В качестве причины постинсультные когнитивные нарушения упоминаются лакунарные инфаркты, связанные с липогиалинозом и сегментарной фибриноидной дегенерацией стенок глубоких перфорирующих артерий. Так, в течение 4 лет после первого перенесенного лакунарного инфаркта у 23,1% больных возникает когнитивные нарушения, что в 4–12 раз выше, чем в контрольной группе. Основными факторами риска развития этого типа васкулопатии являются возраст и артериальная гипертензия. Повторные лакунарные инфаркты приводят к формированию лакунарного состояния, одним из проявлений которого и являются когнитивные нарушения. Следует подчеркнуть малую вероятность каузальной связи небольших инфарктов субкортикальной локализации и постинсультной деменции. Даже при лакунарном состоянии не во всех случаях имеется выраженный когнитивный дефект [23].

Диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз) часто связаны с инсультом и его факторами риска – возрастом, артериальной гипертензией, кардиальной патологией и СД. У больных с лейкоареозом нередко выявляются когнитивные и поведенческие расстройства [25,33]. Этот нейровизуализационный феномен чаще выявляется у пациентов с сосудистой деменцией (когнитивные нарушения), чем при других типах деменции и при нормальном старении [33,30]. Предполагается, что потенциальной первичной основой возникновения выраженного когнитивного дефекта у больных с лейкоареозом является гипоперфузия белого вещества полушарий головного мозга [23]. При этом фактором, который может иметь значение в патогенезе постинсультных когнитивных нарушений у пожилых пациентов с атеросклеротическим поражением перфорирующих артерий, является ятрогенная артериальная гипотензия, обусловленная либо передозировкой гипотензивных препаратов, либо использованием лекарственных средств, побочным действием которых является снижение АД [23]. У пациентов с инсультом, у которых выявляется выраженный лейкоареоз, выше риск возникновения в последующем

постинсультные когнитивные нарушения. Таким образом, значение лейкоареоза в генезе постинсультные когнитивные нарушения следует принимать во внимание. При этом для возникновения постинсультные когнитивные нарушения более важным является не само по себе наличие лейкоареоза, а его выраженность. В случае возникновения когнитивные нарушения после одиночного инфаркта большее значение имеет не столько его объем, сколько локализация (инфаркт в стратегической зоне) [23,33,37]. Считается, что частота встречаемости инфарктов в стратегических зонах составляет примерно 5% от общего числа инсультов у пациентов, находящихся в сознании и не имеющих афазии. Инфаркты в стратегических зонах могут приводить к возникновению когнитивные нарушения у пациентов с преморбидно до инфаркта-сохранным когнитивным статусом. В этих случаях когнитивный дефект возникает сразу, а его выраженность, как правило, в дальнейшем не нарастает. Среди подобных стратегических зон следует отметить гиппокамп, таламус, угловую извилину и хвостатое ядро. Для обозначения этого типа постинсультные когнитивные нарушения иногда используется термин “фокальная форма сосудистой деменции”, который акцентирует внимание на том, что когнитивные нарушения в этом случае обычно возникает вследствие окклюзии только одной из церебральных артерий.

Симптоматика когнитивные нарушения вследствие инфарктов в стратегических зонах определяется их локализацией, с возникновением в клинической картине заболевания симптомов поражения тех или иных участков головного мозга, а также нарушением кортикально-кортикальных и кортикально-субкортикальных связей (феномен разобщения) [35,36]. J.Cummings [39] отмечает, что при двусторонних таламических очагах отмечается замедление психических процессов, апатия, нарушение внимания, агнозия, апраксия, афазия. Несоответствие между относительно небольшим объемом таламических очагов и значительной симптоматикой

при таламическом подтипе когнитивные нарушения вследствие инфарктов в стратегических зонах может быть связано с анатомическими предпосылками – нарушением связей таламуса с лобными и теменными отделами, структурами ретикулярной формации либо с недооценкой имеющихся у данной категории больных изменений белого вещества полушарий головного мозга.

Следует заметить, что постинсультные когнитивные нарушения вследствие единичного инфаркта в стратегической зоне в практике встречается редко, описания подобных случаев, приводимые в литературе, в основном основаны на случаях, наблюдаемых в крупных академических центрах, куда избирательно госпитализируются эти больные. Тот факт, что раньше, до внедрения в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, подобные случаи встречались чаще, может быть обусловлен тем, что в ранних работах для прижизненной визуализации инфарктов использовалась компьютерная томография (КТ) головного мозга, поэтому не исключено, что множественные очаги у значительной части этих больных прижизненно просто не диагностировались [23].

Сам по себе инсульт может рассматриваться как непосредственная причина деменции лишь у 50% больных с постинсультными когнитивными нарушениями. У остальных пациентов характер когнитивного дефекта и его последующее прогрессирующее течение заставляет предполагать первично-дегенеративную (чаще – альцгеймеровскую) природу деменции либо сочетание сосудистых и альцгеймеровских изменений [20,23]. Такие случаи более правильно рассматривать как смешанную деменцию. Постинсультная когнитивная нарушения чаще возникает у пациентов, имеющих атрофию височных долей – один из нейровизуализационных маркеров болезни Альцгеймера. Эти случаи расцениваются как преclinически существующая болезнь Альцгеймера [23,33]. В настоящее время не вызывает сомнений, что инсульт может играть важную роль в клинической реализации болезни Альцгеймера, приводя к более быстрому

нарастанию характерного для этого заболевания дефекта. Болезнь Альцгеймера и инсульт имеют общий генетический фактор риска – наличие гена апополипротеина E ε4 [20,23], что, впрочем, подтверждается не всеми авторами.

Помимо ишемического инсульта к постинсультным когнитивным нарушениям могут приводить геморрагический инсульт и субарахноидальное кровоизлияние. Как считается, характер инсульта (ишемический или геморрагический), а также механизм ишемического инсульта существенного влияния на риск возникновения постинсультных когнитивных нарушений не оказывают. Однако в литературе высказываются и иные суждения. В частности, отмечается несколько большая связь тромботического (при атеросклеротических поражениях магистральных артерий головы) и кардиоэмболического (особенно при фибрилляции предсердий) инсульта с последующим возникновением постинсультных когнитивных нарушений. Кроме того, определенная роль отводится поражению мелких церебральных сосудов, приводящему к лакунарному состоянию и когнитивным нарушениям (так называемая болезнь Бинсвангера).

Постинсультных когнитивных нарушений может возникать и при некоторых наследственных заболеваниях. Наследственная амилоидная ангиопатия (наследственные церебральные геморрагии с амилоидозом) характеризуется повторными церебральными кровоизлияниями, возникающими в возрасте до 40 лет, и может приводить к когнитивным нарушениям. На аутопсии выявляются паренхиматозные кровоизлияния, распространенный гиалиноз стенок мелких артерий, выраженное отложение амилоида в стенках церебральных и лептоменингеальных артерий, — при отсутствии характерных для болезни Альцгеймера изменений.

1.2. Патогенез когнитивных нарушений при ПИКН.

Механизмы развития постинсультных когнитивных нарушений. Учитывая мультифакториальность ПИКН, выяснение механизма их развития в каждом конкретном случае является трудной задачей. Особые трудности связаны с тем, что причиной ПИКН может быть БА или смешанная деменция [13,26]. По данным D. Leys и соавт. (2005), БА или смешанная деменция обнаруживается у 19-61 % (в среднем примерно в трети случаев постинсультной деменции) [73]. Взаимоотношения инсульта и БА сложны. С одной стороны, у пациентов с БА зафиксирован более высокий риск инсульта, чем в среднем по популяции, что, возможно, объясняется совпадением факторов риска инсульта и БА (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и т. д.) или механизмов повреждения мозга. Так, N. Purandare и соавт. [86] обнаружили с помощью транскраниальной доплерографии высокую частоту спонтанной церебральной эмболии как при сосудистой деменции, так и при БА. С другой стороны, клинический опыт показывает, что инсульт может способствовать клиническому проявлению скрыто протекавшей до того БА или ухудшению уже развившихся, но остававшихся сравнительно лёгкими, симптомов этого заболевания. Не случайно, что при внимательном расспросе родственников, по крайней мере, у части таких больных выявляется, что те или иные признаки когнитивной дисфункции отмечались и до инсульта. По данным H. Nenon и соавт. [65], прединсультные когнитивные нарушения, не достигающие уровня деменции, у многих пациентов связаны именно с дегенеративным поражением головного мозга и ассоциируются с высоким риском постинсультной деменции. По данным разных исследований, примерно у 7-16 % лиц с диагнозом «постинсультная деменция» выявляется ранее (до инсульта) существовавшее слабоумие [72]. Наличие когнитивных нарушений до инсульта значительно повышают риск развития постинсультной деменции. Более того, у большинства пациентов имевших прединсультные когнитивные нарушения, клинические проявления деменции

были ближе к БА, что иногда более очевидно не в ранние сроки, а спустя длительный промежуток времени [74].

Существуют две гипотезы, объясняющие данный клинический феномен. Первая исходит из возможности суммации эффекта поражений различных звеньев церебральных систем, вызванных двумя конкурирующими, но независимо протекающими заболеваниями. Соответственно инсульт, вызывая дополнительный когнитивный дефицит (как правило, в иной когнитивной сфере), всего лишь способствует более раннему клиническому проявлению скрыто протекавшей, но остававшейся «компенсированной» БА, однако не сказывается на дальнейшем её течении. Аналогичный «срыв компенсации» в результате инсульта возможен и у пациентов со скрыто протекающим цереброваскулярным заболеванием, вызывающим «немые» инфаркты или диффузное поражение белого вещества. Другая гипотеза предполагает возможность двух заболеваний взаимодействовать на патогенетическом уровне, взаимно отягощая (ускоряя) течение друг друга по механизму порочного круга. Хотя вторая гипотеза представляется более умозрительной, тем не менее, её подтверждают некоторые экспериментальные факты и клинические наблюдения, свидетельствующие о возможности ишемии мозга (вероятно, при определенной предрасположенности субъекта) инициировать или ускорять дегенеративный процесс, характерный для БА и сопровождающийся формированием нейрофибриллярных клубочков и амилоидных бляшек. Таким образом, можно полагать, что ПИКН по своему происхождению гетерогенны. Более того, термин «постинсультная деменция», хотя и означает развитие деменции после инсульта, не обязательно предполагает её развитие вследствие инсульта [73]. По крайней мере, в части подобных случаев основной вклад в развитие деменции вносят скрыто развивающиеся нейродегенеративное заболевание (прежде всего БА) или прогрессирующая микроваскулярная патология, сопровождающаяся диффузным поражением белого вещества и множественными лакунарными инфарктами [34]. В

подобных случаях инсульт выполняет роль «последней капли», приводящей к манифестации уже сформированного когнитивного дефицита. По данным D. Desmond [57], на долю сосудистого поражения мозга можно отнести лишь 57 % случаев постинсультной деменции, тогда как на долю БА и смешанной деменции – по меньшей мере треть её случаев. Суммируя данные о факторах риска и клинико-нейровизуализационных корреляций при постинсультных когнитивных нарушениях, можно выделить следующие формы ПИКН, имеющие неодинаковый механизм развития:

- ПИКН, вызванные одиночным инфарктом (как правило, поражающим «стратегическую зону»);
- ПИКН, вызванные мультиинфарктным состоянием (у таких пациентов возможен единственный клинический эпизод инсульта, но при КТ или МРТ выявляются множественные «немые» инфаркты, лакунарные или территориальные);
- ПИКН вследствие одиночного или множественного инфарктов, возникших на фоне лейкоэнцефалопатии;
- ПИКН, связанные с ухудшением ранее проявившейся БА или с её клиническим дебютом;
- ПИКН, вызванные одиночным или множественным внутримозговыми кровоизлияниями.

Разные варианты ПИКН могут иметь различное течение. Отставленное прогрессирование ПИКН может быть связано с повторными ишемическими эпизодами, нарастанием микроваскулярной патологии (в нашей стране традиционно рассматриваемой в рамках дисциркуляторной энцефалопатии) или нейродегенеративным заболеванием. По мнению некоторых авторов, временной интервал между инсультом и развитием деменции может быть одним из критериев, позволяющих уточнить причину когнитивных нарушений. Проведённое исследование показало, что при развитии деменции спустя 15-20 месяцев после инсульта она имеет несомненные черты смешанной деменции, развившейся в результате

взаимодействия сосудистого повреждения мозга и прогрессирующей БА[73,58].

1.3. Клинические особенности и диагностика ПИКН.

Клиническая значимость постинсультных когнитивных нарушений
Клиническая значимость ПИКН, прежде всего, заключается в ухудшении прогноза у пациентов, перенёсших инсульт [80]. Для пациентов с постинсультной деменцией характерна более высокая смертность, более высокий риск повторного инсульта [58]. По некоторым данным, деменция, диагностируемая через 3 месяца после инсульта, ассоциируется с 3-х кратным увеличением риска повторного инсульта [73]. Менее благоприятный прогноз может объясняться рядом факторов: более обширной сосудистой патологией мозга, большей соматической отягощённостью, в частности более частыми и тяжёлыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, более низкой комплаентностью и т. д. [72].

У пациентов с деменцией более выражены функциональные нарушения (нарушения самообслуживания, бытовой активности) [96,48,97,86,80,84], что подтверждается и проведёнными нами исследованиями. По нашим данным, наличие когнитивных нарушений, даже не достигающих степени деменции, – неблагоприятный прогностический фактор, предвещающий более плохое восстановление неврологических функций и функционального статуса.

В зависимости от тяжести когнитивные нарушения разделяются на легкие, умеренные и тяжелые. Легкие когнитивные нарушения выявляются только с помощью наиболее чувствительных нейропсихологических тестов и не оказывают влияния на повседневную активность, однако, как правило, субъективно осознаются и вызывают беспокойство.

При умеренной выраженности когнитивных расстройств нарушения не только выявляются с помощью специальных методик, но и заметны в повседневном общении с больным. При этом могут возникать затруднения в наиболее сложных видах профессиональной или социальной деятельности, хотя в целом пациенты сохраняют независимость и самостоятельность.

Наконец, если вследствие когнитивных расстройств возникает частичная или полная зависимость от посторонней помощи, речь идет о тяжелых когнитивных нарушениях или деменции[40,16].

Причины когнитивных нарушений многообразны. В пожилом возрасте когнитивные расстройства чаще всего являются симптомом дегенеративного или сосудистого заболевания головного мозга. У пожилых лиц клинические и патоморфологические признаки нейродегенеративного процесса и сосудистой мозговой недостаточности часто сосуществуют, что принято обозначать термином «смешанная деменция» или «смешанные когнитивные нарушения». Помимо нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, причинами когнитивных нарушений могут быть черепно-мозговая травма (ЧМТ), нейроинфекция, опухоли головного мозга, нормотензивная гидроцефалия, демиелинизирующие заболевания и другие органические поражения головного мозга. Кроме того, когнитивные нарушения нередко имеют дисметаболическую природу, связанную с различными соматическими, эндокринными заболеваниями или внешними интоксикациями [24].

Наряду с очаговой неврологической симптоматикой, клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространенностью. Расстройства в познавательной сфере представляют одну из важнейших проблем современной неврологии и нейрогериатрии, имеющие как медицинское, так и социальное значение (Иллариошкин С.Н., 2005; Roman G.C., 2004). Предложены специальные термины «сосудистые когнитивные нарушения» (vascular cognitive impairment) и «сосудистые умеренные когнитивные нарушения» (Roman G.C., 2004). Умеренные когнитивные нарушения диагностируются почти у 50% больных с окклюзией внутренней сонной артерии и транзиторными ишемическими атаками, у 30-70% больных, перенесших инсульт (Bakker F.C. et al., 2003).

Сосудистые умеренные когнитивные нарушения (УКН) рассматриваются как предметная форма при хронической цереброваскулярной недостаточности (Бугрова С.Г., 2005.). Однако их выраженность при сосудистом поражении головного мозга определяется целым рядом до конца не изученных факторов, включая возраст больных и происхождение (Дамулин И.В., 2005; Desmond D.W., 2004). В научной литературе недостаточно освещены особенности предметных нарушений при хронической ишемии мозга, что обусловлено ее механизмами и поиском специфических неврологических, нейропсихологических, радиологических и биохимических маркеров (Alladi S. et al., 2006).

Психические расстройства, прежде всего когнитивные и эмоциональные нарушения, являются одним из наиболее частых проявлений органических заболеваний головного мозга. В тех случаях, когда нарушения памяти и других когнитивных функций выражены настолько, что препятствуют осуществлению профессиональной и социальной деятельности в прежнем объеме и качестве, принято говорить о деменции. Особенно часто деменция отмечается в пожилом возрасте. Согласно популяционным исследованиям от 5 до 20% пожилых лиц имеют когнитивные нарушения.

Нейропсихологический профиль.

Хотя ПИКН могут проявляться весьма широким спектром когнитивных нарушений, «ядром» когнитивного дефицита как на стадии умеренного когнитивного расстройства, так и на стадии деменции, чаще всего это – нарушения регуляторных функций, связанные с дисфункцией лобных долей [94]. Именно нарушение регуляторных функций, отражающих поражение фронто-стриарных, фронто-лимбических и таламо-кортикальных кругов, наилучшим образом коррелирует с состоянием повседневной активности и качеством жизни пациентов. Вместе с тем, дизрегуляторный когнитивный дефект может сопровождаться и нарушением операциональных функций (речи, праксиса, гнозиса), связанным с дополнительным вовлечением корковых или подкорковых отделов мозга, сосудистым или дегенеративным

процессом.

Выявление когнитивных нарушений.

Необходимость раннего выявления когнитивных нарушений должна диктовать высокую настороженность врача в отношении возможной когнитивной дисфункции у пациента, перенёсшего инсульт. Сам по себе факт перенесения инсульта должен быть обязательным основанием для оценки когнитивных функций, даже если пациент внешне производит впечатление «сохранного». По нашему опыту, любой врач может (и должен!) провести быструю скрининговую оценку когнитивных функций с помощью простых тестов, которые оценивают различные когнитивные функции, в т. ч. обязательно – регуляторные (тест «рисование часов», тест на свободные и направленные словесные ассоциации, серийный счёт, повторение цифр в прямом и обратном порядке, тест на запоминание серии слов или изображений с оценкой как свободного воспроизведения, так и узнавания). Одновременно необходимо оценить и аффективный статус пациента. Депрессия развивается примерно у трети пациентов, перенёсших инсульт, нередко сопровождается когнитивным дефицитом и в этом случае является предвестником его дальнейшего прогрессирования. Важное значение может иметь установление причин когнитивного снижения на основе клинических, нейропсихологических, нейровизуализационных данных. В пользу первичного сосудистого механизма ПИКН могут свидетельствовать: сравнительно молодой возраст, острое/подострое начало когнитивного дефицита (в первые 3 месяца после инсульта), наличие очагового поражения «стратегических» зон, преобладание в нейропсихологическом статусе дизрегуляторных нарушений, связанных с дисфункцией лобных долей мозга (признаки очагового нарушения корковых функций, например, в форме афазии, агнозии или амнезии обычно отмечаются при наличии соответствующих очаговых повреждений мозга, выявляющихся при МРТ). Нарушение памяти по гиппокампальному типу с нарушением не только свободного воспроизведения, но также узнавания

запомненного материала и опосредованного запоминания, низкая семантическая речевая активность могут указывать на возможный альцгеймеровский компонент когнитивного дефицита (в отсутствие очагового сосудистого поражения височно-лимбических структур по данным МРТ).

Диагностика

Постановка диагноза ПИКН должна осуществляться с учетом как клинических, неврологических и нейропсихологических аспектов, так и данных дополнительных исследований. Важную роль, несомненно, играет оценка анамнеза заболевания, которая позволяет определить наличие факторов риска цереброваскулярной патологии и, следовательно, сосудистых когнитивных нарушений; характер течения заболевания; временную связь когнитивных расстройств и сосудистой патологии головного мозга. Одним из значимых диагностических инструментов, позволяющих уточнить природу когнитивных расстройств с учетом данных аспектов, является ишемическая шкала Хачинского [46]. К ее преимуществам относятся простота использования и достаточно высокая информативность в отношении мультиинфарктных вариантов ПИКН. Тем не менее, ее использование не позволяет различить ПИКН и состояния, обусловленные различным сочетанием сосудистого и нейродегенеративного процессов [53,76].

За последние десятилетия для диагностики ПИКН было предложено несколько вариантов критериев, однако большая часть из них учитывает лишь когнитивные нарушения, этиологические связанные с инфарктами головного мозга.

Одни из самых популярных критериев такого рода предложены в 1993 г. рабочей группой NINDS-AIREN [2]. Согласно этим критериям диагноз ПИКН возможен в том случае, если у пациента одновременно выявляются деменция, признаки цереброваскулярного заболевания и между ними

существует причинно-следственная связь (т.е. острое развитие деменции в первые 3 мес. после инсульта).

Что касается диагноза подкорковой деменции, то в 2000 г. Т. Erkinjuntti и соавт. [63] предложили следующие критерии, которые мы приводим ниже.

I. Обязательные критерии.

A. Синдром когнитивных нарушений:

— нарушения дизрегуляторного характера: нарушение формирования цели, абстрагирования, инициации, планирования, организации и поддержания деятельности;

— нарушения памяти (могут быть умеренными), заключающиеся в нарушении воспроизведения, при относительно сохранном узнавании и эффективности подсказок.

При постановке диагноза ПИКН должно иметься ухудшение данных когнитивных функций по сравнению с их исходным состоянием до заболевания, приводящее к нарушению повседневной и социальной активности, не связанному с соматическим или неврологическим дефицитом.

B. Наличие цереброваскулярного заболевания:

— по данным нейровизуализации (выраженные гипоинтенсивные нерегулярные, «пятнистые», очаги, расположенные перивентрикулярно и в глубоких отделах белого вещества или диффузные симметричные изменения низкой плотности в проекции семиовального центра в сочетании с хотя бы одним лакунарным очагом; отсутствие не лакунарных кортикальных и кортикально-субкортикальных инфарктов и признаков поражения головного мозга другой этиологии);

— наличие в неврологическом статусе очаговой симптоматики или указания на нее в анамнезе (гемипарез, слабость нижней части мимических мышц, симптом Бабинского, чувствительные нарушения, дизартрия, нарушения ходьбы, экстрапирамидная симптоматика), которая может быть объяснена наличием очагов подкорковой локализации.

II. Поддерживающие критерии:

- а) эпизодическое возникновение пирамидной недостаточности (уменьшение объема активных движений, асимметрия рефлексов, неловкость движений);
- б) раннее нарушение ходьбы (ходьба мелкими шажками — *marshapetitpas*, апраксия—атаксия ходьбы или паркинсоническая походка);
- в) указание на постуральную неустойчивость в анамнезе и частые падения, возникающие вне провоцирующих факторов;
- г) раннее нарушение тазовых функций (учащение мочеиспускания, императивные позывы), не связанное с сопутствующими урологическими расстройствами;
- д) дизартрия, дисфагия, экстрапирамидная симптоматика (гипокинезия, ригидность);
- е) поведенческие и психологические отклонения (депрессия, личностные расстройства, эмоциональная несдержанность, психомоторная заторможенность).

III. Критерии, исключающие и ограничивающие диагноз:

- а) раннее присоединение мнестических нарушений постепенно прогрессирующим ухудшением памяти и других когнитивных функций, таких как речь (с формированием сенсорной афазии), праксис и гнозис при отсутствии очаговых изменений, способных объяснить подобную симптоматику, по данным нейровизуализации;
- б) отсутствие признаков цереброваскулярного заболевания по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Наиболее важным представляется вопрос о взаимоотношениях сосудистых когнитивных нарушений и БА, а также других нейродегенеративных заболеваний. В нескольких патоморфологических исследованиях было показано, что сочетание выраженного сосудистого и нейродегенеративного процессов обнаруживается у большинства пациентов. Так, у больных с ПИКН сопутствующий нейродегенеративный процесс являлся в 77% случаев [64,68]. При длительном наблюдении за больными, перенесшими инсульт, установлено, что через 4 года деменция имела место в 21,5% случаев, причем

в 37% из них развивалась типичная клиническая картина БА [98]. Общеизвестно, что сосудистый процесс может приводить к эксцелерации или демаскированию нейродегенеративного процесса. Присоединение сосудистого компонента более чем в 2 раза ускоряет степень прогрессирования БА [18,99,81]. Важным моментом является общность факторов риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, генотип АПОЕ, уровень гомоцистеина и сердечная недостаточность) при БА и ПИКН [76,38,59,23,25]. При БА очень часто выявляются церебральная амилоидная ангиопатия, дегенеративная микроангиопатия, инфаркты и внутримозговые кровоизлияния, патологические изменения перивентрикулярного белого вещества [50,7,30]. Т. Matsui и соавт. [23] показано, что при наблюдении 143 пациентов с БА «немые» инфаркты головного мозга отмечались в 32,9% случаев, причём образованию в большей степени, чем артериальная гипертензия, способствовала гипергомоцистеинемия [23]. Как было сказано выше, микроангиопатия способствует формированию микрогеморрагий, развитие которых связано не только с клинической манифестацией БА, но и с выраженными отклонениями нейрорхимических биомаркеров нейродегенеративного процесса, что позволило сделать вывод об участии микрогеморрагий в патогенезе БА [30]. Также установлено, что амилоидная ангиопатия способствует геморрагической трансформации ишемического инсульта [7].

Таким образом, можно предполагать, что нейродегенеративный процесс также в свою очередь способствует усугублению и кумуляции цереброваскулярных изменений. Подтверждением этого являются результаты экспериментальных исследований на трансгенных мышцах с моделированием ишемического инсульта, в которых было показано, что у особей с морфологическими проявлениями БА (сенильные бляшки и нейрофибриллярные сплетения) объём инфаркта головного мозга был статистически значимо

больше, чем у мышей без признаков нейродегенеративного процесса. Эти результаты также совпадают с данными клинических исследований, направленных на выявление количества амилоидных бляшек (при помощи позитронно-эмиссионной томографии с питсбургским соединением В) у пациентов, перенесших ишемический инсульт [41].

Принимая во внимание, что воздействие большинства сосудистых факторов риска может быть нивелировано адекватной терапией, считается, что развитие сосудистых когнитивных нарушений, а также сосудистой экзацербации БА потенциально может быть предотвращено или отсрочено.

Этим подчеркивается значение как можно более ранней постановки точного нозологического диагноза. К сожалению, по традиции при выявлении деменции врачи в первую очередь отталкиваются от критериев, составленных для болезни Альцгеймера, и лишь затем учитывают критерии сосудистых когнитивных нарушений. Это зачастую приводит к гипердиагностикой сосудистых когнитивных нарушений и включению в их число смешанных форм деменции. В 2006 г. группой ученых Национального института неврологических заболеваний и инсульта (NINDS) были составлены согласованные стандарты обследования больных с сосудистым поражением головного мозга, направленные на выявление сосудистых когнитивных расстройств, не достигающих степени деменции [67]. В этих стандартах акцентируется внимание на необходимости тщательного анализа данных анамнеза, собранных со слов как пациента, так и его ближайших родственников; факторов риска и мер их коррекции; неврологического статуса с прицельным выявлением очаговой симптоматики, свидетельствующей о сосудистом поражении головного мозга; эмоционально-психического статуса (подчеркивается, что субъективная оценка эмоционально-психических отклонений не может считаться достаточной). Перечисляется минимальный набор лабораторных и диагностических исследований, включающий: определение уровня СРБ, липидного спектра, гомоцистеина, глюкозы, гемоглобина А1С, инсулина,

коагулограммы и уровня фибриногена, исследование мочи; выполнение ЭКГ, Эхо-КГ, доплерографии магистральных артерий головы и МРТ головного мозга. Также были составлены протоколы нейропсихологического обследования продолжительностью от 5 до 60 мин, в зависимости от целей, преследуемых данным обследованием. Самая короткая, 5-минутная, версия рассчитана на применение врачами амбулаторной практики, а также в качестве скринингового инструмента у постели больного. В то же время данный протокол составлен таким образом, чтобы его можно было применять в масштабных эпидемиологических исследованиях, требующих, с одной стороны, высокой чувствительности, а с другой — простоты исполнения.

Нейропсихологическое тестирование играет важную роль в диагностике синдрома сосудистых когнитивных нарушений. Подчеркивается, что краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), широко используемая для выявления когнитивной дисфункции, связанной с БА, при когнитивных нарушениях сосудистой этиологии менее информативна и не может быть методом выбора. С этой целью на рубеже разработан ряд скрининговых шкал, не получивших пока повсеместного распространения. В России в качестве скрининговой оценки в дополнение к шкале КШОПС применяется батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов [76, 21, 77, 3, 87].

Особую важность для постановки диагноза сосудистых когнитивных нарушений и ПИКН приобретают методы нейровизуализации. При этом КТ является менее предпочтительной методикой, чем МРТ, так как способствует выявлению лишь тяжелых сосудистых изменений. При оценке данных нейровизуализации следует учитывать выраженность атрофических изменений головного мозга, лейкоареоза (локализация и объем гиперинтенсивных изменений белого вещества), локализацию и объем ишемических и геморрагических очагов с проведением дифференциации лакунарных инфарктов от расширенных периваскулярных пространств. По

возможности следует указывать острый, подострый или хронический характер геморрагических изменений. Отдельно следует отмечать другие патологические изменения, такие как опухоли, сосудистые мальформации, способные затруднить оценку вклада сосудистой патологии в клиническую картину [59,67].

1.4. Лечение постинсультные когнитивные нарушения.

Лечение ПИКН должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается ПИКН (атеросклероз, артериальная гипертония, васкулиты и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебральной циркуляции и метаболических процессов. Учитывая, что большая часть больных с ПИКН находится в пожилом и старческом возрасте, необходимо проводить адекватную терапию сопутствующих соматических заболеваний, течение которых оказывает существенное влияние на нервно-психический статус больных.

Наличие повышенного уровня липидов в крови является показанием для назначения соответствующих препаратов, обладающих гиполипидемическим действием. Для профилактики острых нарушений мозгового кровообращения используются дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамола, клопидогрель), по показаниям (при наличии соответствующих корональных нарушений) – антикоагулянты. Дезагрегирующее действие дипиридамола (Курантила) обусловлено блокированием фосфодиэстеразы, что приводит к торможению агрегации тромбоцитов. Также этот препарат усиливает коронарное кровообращение, улучшая кровоснабжение миокарда кислородом. Эффективность одновременного назначения дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты в два раза превышает эффективность приема этих препаратов по отдельности. Полученные данные свидетельствуют о различиях в дезагрегационных механизмах действия препаратов. Снижение агрегации тромбоцитов под влиянием ацетилсалициловой кислоты происходит вследствие ингибирования синтеза тромбоксана А₂ из

арахидоновой кислоты, индуцирующего тромбообразование, а дипиридамола уменьшает тромбообразование, ингибируя обратный захват аденозина. Таким образом, комбинированное использование дипиридамола и ацетилсалициловой кислоты представляется более предпочтительным. При этом риск возникновения кровотечений не возрастает.

Наличие стенозирующего поражения магистральных артерий головного мозга может служить основанием для рассмотрения вопроса о необходимости оперативного лечения. У 20–30 % больных с ишемическим инсультом в бассейне внутренней сонной артерии имеется гемодинамически значимый стеноз этого сосуда. Однако примерно у 20 % больных с повторным ишемическим инсультом и стенозом возникновение повторных инсультов не связано с имеющимся стенозом. При этом показания для каротидной эндартерэктомии имеются лишь у 8 % больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой).

С целью улучшения мозгового кровотока и метаболизма используют препараты различных групп. В качестве вазоактивных препаратов назначаются инстенон, циннаризин, пентоксифиллин, ницерголин, винпоцетин, препараты гинкго билоба, производные никотиновой кислоты. Среди антагонистов кальциевых каналов предпочтение имеет нимодипин, который действует преимущественно на церебральном уровне. В качестве метаболических средств применяются церебролизин, пирацетам, энцефабол, актовегин, милдронат и др. Ноотропные средства оказывают благоприятное воздействие на наиболее «подвижные» составляющие когнитивной деятельности: концентрацию внимания, скорость обработки информации и память.

Одним из наиболее перспективных направлений в коррекции когнитивных нарушений является применение Ноотропных препаратов цитиколин (Цераксон).

По мнению специалистов [11,35], именно когорты пожилых лиц с синдромом МСІамнестического типа должны быть целевой популяцией для проведения клинических исследований эффективности предлагаемых методов превентивной терапии БА. В качестве одной из таких возможностей рассматривается применение препарата Цераксон.

Цераксон (цитиколин) — цитидин-5-дифосфохолин, CDP-холин (ЦДФ-холин) — является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Структурная формула препарата цитидин-5-дифосфохолин, CDP-холин (ЦДФ-холин) во многом объясняет его многочисленные фармакологические эффекты, так как в ней присутствуют и нуклеотидная составляющая, и CH_3 -группы, и двойные мостики связей, и многое другое [1,22].

Фармакологические эффекты Цераксона изучались в многочисленных экспериментальных исследованиях, проводившихся *in vivo* и *in vitro* в различных странах в течение более чем 20 лет [78,93,88,89,45].

К основным эффектам Цераксона относят: активацию биосинтеза фосфатидилхолина (цитидин-5-дифосфохолина); поддержание нормального уровня кардиолипина и сфингомиелина; прямое участие в синтезе ацетилхолина; стимуляцию синтеза глутатиона; ингибирование процессов перекисного окисления липидов; восстановление активности Na^+ - K^+ -АТФ-азы; угнетение активности фосфолипазы А₂; снижение глутаматиндуцированного апоптоза; активацию энергетических процессов в нейронах; активацию цитохромксидаз в митохондриях нейронов (нормализацию процессов тканевого дыхания). Указанные фармакологические эффекты позволили успешно применять цераксон для защиты и восстановления нервной ткани при ее ишемии вследствие нарушения мозгового кровообращения при инсультах и ПИКН.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала.

Обследовали 50 пациентов, (37мужчины и 13 женщин), в возрасте 45-75 лет (в среднем $62,3 \pm 1,8$), страдающих постинсультных когнитивных нарушений. Пациенты с постинсультных когнитивных нарушений в зависимости от лекарственной терапии были произвольно распределены на основную и контрольную группы.

Все пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу включены 25 больных, принимающих базовую терапию и препарат цераксон. В группе контроля, вошли 25 больных, получавших только базовую терапию. Пациентам основной группы был назначен препарат Цераксон (цитиколин-цитидин-5-дифосфохолин) по 1000 мг 2 раза в сутки паренттерально в течение 10 дней, затем по 300 мг 2 раз в сутки перорально в течение 20 дней. В базовую терапию входили антиагреганты, антигипертензивные средства, вазопротективные препараты.

В исследование были включены пациенты, удовлетворяющие следующим условиям:

Таблица 2.1.

Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст: от 45 до 75 лет включительно; Пол: любой; Пациенты, получающие лечение стационарно или по типу дневного стационара; Больные, страдающие хронической ишемией головного	Возраст больных менее 45 и более 75 лет; Другие вероятные причины когнитивные нарушения (достоверная болезнь Альцгеймера, лекарственная индуцированная деменция, нормотензивная гидроцефалия, заболевания щитовидной железы). Прием других препаратов из группы

<p>мозга в стадии субкомпенсации II стадия, декомпенсации III стадия;</p> <p>Шкала Хачинского > 6 балла.</p> <p>Пациенты, которые смогут, по мнению исследователя, соблюдать протокол исследования в течение необходимого времени (комплаентные больные).</p>	<p>ингибиторов АХЭ</p> <p>Тяжелые заболевания печени</p> <p>Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения</p> <p>Бронхиальная астма</p> <p>Синдром слабости синусового узла, склонность к брадикардии</p> <p>Почечная недостаточность</p> <p>Реакция гиперчувствительности на исследуемый препарат или его составляющие в анамнезе.</p>
--	--

2.2. Методы клинического исследования

В условиях стационара больные подвергались общеклиническому, неврологическому, инструментальному, клинико-лабораторному, биохимическому обследованию.

До и после лечения (на 1-ые сутки назначения препарата и 30-е сутки от начала протокола) больным обеих групп проводилось объективное клинико-неврологическое обследование по общепринятой схеме с детальным изучением неврологического статуса. Он включал определение функции черепно-мозговых нервов, двигательной сферы (активные и пассивные движения, мышечный тонус, наличие парезов и параличей, сухожильных, периостальных рефлексов, рефлексов со слизистых, патологических знаков), чувствительной сферы (поверхностная глубокая, сложная чувствительность), наличие координаторных нарушений, менингеальных знаков, нарушения высших корковых функций, расстройства сознания. В соматическом статусе исследовались состояние дыхательной, сердечно-сосудистой (артериальное давление, пульс, ЭКГ), пищеварительной и мочевыделительной систем.

Для оценки тяжести состояния больного использовалась формализованная балльная шкала по ведущим клиническим симптомам: снижение памяти, головокружения несистемного характера, снижение работоспособности, шаткость и неуверенность походки, шум в голове, нарушение сна, утомляемость, эмоциональная лабильность. Выраженность симптомов оценивается в баллах по следующей шкале: 0 – отсутствует, 1 – незначительная, 2 – умеренная, 3 – выраженная.

В нейропсихологическом тестировании использовались: тест «10 слов», таблица Шульте, шкала MMSE.

Алгоритм исследования пациентов на наличие расстройств когнитивных функций приведен в таблице 2.2.1. Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), (Англ.: MiniMentalStateExamination – MMSE). Данный тест позволяет оценить основные когнитивные нарушения, включая ориентировку в месте и времени, восприятие, концентрацию внимания, память. Также принимаются во внимание способности к чтению, письму, речи, возможность перерисовать рисунок на нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или не соединение линий, выполнение команды считается неправильным. За правильное выполнение каждой из команд дается один балл. Результат теста получается путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

Таблица 2.2.1.

Мини-исследование умственного состояния

MINI-MENTALSTATEEXAMINATION

Когнитивная сфера	Оценка (баллы)
-------------------	-------------------

<p>1 .Ориентировка во времени: Назовите (год), (время года), (число), (день недели), (месяц). Попросите больного полностью назвать год, время года, дату, день недели, месяц. Максимальный балл (5) дается, если больной самостоятельно и правильно называет число, месяц и год. Если приходится задавать дополнительные вопросы, ставится 4 балла. Дополнительные вопросы могут быть следующие: если больной называет только число спрашивают "Какого месяца?", "Какого года?", "Какой день недели?". Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.</p>	012345
<p>2.Ориентировка в месте: Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж) Задается вопрос: "Где мы находимся?". Если больной отвечает не полностью, задаются дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, этаж. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижает оценку на 1 балл.</p>	012345
<p>3.Восприятие: Повторение трех слов: яблоко, стол, монета Дается инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета". Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их</p>	0123

повторил (максимально до 5 раз), однако оценивается в баллах лишь первое повторение.	
<p>4. Восприятие: Повторение трех слов: яблоко, стол, монета</p> <p>Дается инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: яблоко, стол, монета". Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. Следует предъявлять слова столько раз, сколько это необходимо, чтобы испытуемый правильно их повторил (максимально до 5 раз), однако оценивается в баллах лишь первое повторение.</p>	012345
<p>5. Память: Припомните 3 слова (см. п.3)</p> <p>Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п.3.</p> <p>Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл.</p>	0123
<p>6. Речевые функции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Называние предметов (ручка, часы) 012 • Повторите предложение: "Никаких если, и или но" 01 • 3-этапная команда: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол" 0123 • Прочтите и выполните "Закройте глаза" 01 • Напишите предложение 01 	

- Срисуйте рисунок

Показывают ручку и спрашивают: "Что это такое?*", аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивается в 1 балл.

Просят больного повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу.

Правильное повторение оценивается в 1 балл.

Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий.

Каждое действие оценивается в 1 балл.

Дается письменная инструкция (например, "Закройте свои глаза"); больного просят прочитать ее и выполнить. Инструкция должна быть написана достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги. Больной должен самостоятельно написать осмысленное и грамматически законченное предложение.

Предложение должно содержать подлежащее и сказуемое, а также должно иметь смысл. При этом правильность грамматики и пунктуации не оценивается. Больному дается образец (два перекрещенных пятиугольника с равными углами и сторонами примерно 2,5 см), который он должен перерисовать на чистой нелинованной бумаге. Если при перерисовке возникают пространственные искажения или линии не соединены, выполнение команды считается неправильным. При этом не учитываются искажения фигур, обусловленные тремором.

Результат теста получается путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. По данным разных исследователей, результаты теста могут иметь следующее значение.

28 - 30 баллов - нет нарушений когнитивных функций

24 - 27 баллов - предметные когнитивные нарушения

20 - 23 балла - деменция легкой степени выраженности

11 - 19 баллов - деменция умеренной степени выраженности

0-10 баллов - тяжелая деменция

При выполнении теста заучивания 10 слов оценивалась кратковременная память при воспроизведении количества слов после первого предъявления, продуктивность запоминания по общему количеству слов на 5-м повторе, долговременная память по воспроизведению слов через 1 ч после последнего предъявления (Таблица 2.2.2.) .

Таблица 2.2.2.

Проба на запоминание 10 слов

Количество повторов	До лечения	После лечения
1-й повтор		
2-й повтор		
3-й повтор		
4-й повтор		
5-й повтор		
6-й повтор		
7-й повтор		
8-й повтор		
9-й повтор		
10-й повтор		

ТЕСТ «ТАБЛИЦЫ ШУЛЬТЕ»

ОПИСАНИЕ

Методика предназначена для оценки объема динамического внимания. Данная методика может быть использована для исследования психического темпа, точнее, для выявления скорости ориентировочно-поисковых движений взора, для исследования объема внимания (к зрительным раздражителям).

ОБОРУДОВАНИЕ.

Для проведения опыта нужно иметь пять таблиц размером 60х60 см с написанными на них в беспорядке числами от 1 до 25 (таблица 2.2.3.) На каждой из пяти таблиц числа расположены по-разному. Кроме того, нужен секундомер и небольшая, примерно в 30 см, указка. Опыт можно проводить с испытуемыми, имеющими не меньше 4 классов образования.

ИНСТРУКЦИЯ

Испытуемому мельком показывают таблицу, сопровождая этот показ словами: «Вот на этой таблице числа от 1 до 25 расположены не по порядку». Далее таблицу прикрывают, т. е. кладут на стол числами книзу и продолжают инструкцию: «Вы должны будете вот этой указкой показывать и называть вслух все числа по порядку от 1 до 25. Постарайтесь делать это как можно скорее, но не ошибаться, понятно?» (Если испытуемый не понял, ему объясняют снова, но не открывая таблицу). Затем экспериментатор одновременно ставит таблицу прямо перед лицом больного вертикально на расстоянии 70 – 75 см от него, и, включая секундомер, говорит: «Начинайте!»

Пока испытуемый показывает и называет числа, экспериментатор следит за правильностью его действий, а когда испытуемый называет число «25», экспериментатор останавливает секундомер. После первой таблицы без всяких дополнительных инструкций испытуемому

предлагают таким же образом отыскивать числа на 2-й, 3-й, 4-й и 5-й таблице.

При оценке результатов прежде всего становятся заметны различия в количестве времени, которые испытуемый тратит на отыскивание чисел одной таблицы. Психически здоровые молодые люди тратят на таблицу от 30 до 50 секунд, чаще всего 40-42 секунды. В норме на все таблицы уходит примерно одинаковое время. Методикой можно пользоваться для повторных проб. При этом нет необходимости менять таблицы можно пользоваться теми же пятью таблицами в первый, второй и, если нужно, в третий раз.

Таблица 2.2.3.

Таблица Шульте

14	18	7	24	21
22	1	10	9	6
16	5	8	20	11
23	2	25	3	15
19	13	17	12	4

2.3. Методы статической обработки результатов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на компьютере IBMPC при помощи программы MicrosoftExcel. Для оценки достоверности полученных результатов использовались общепринятые критерии (Лакин Б.Ф., 1990). При анализе материала рассчитывали средние величины (M), их средние стандартные ошибки ($M \pm m$). Гипотезу о равенстве средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-неврологическая характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены 50 пациентов (39 мужчин и 11 женщин), находящихся на стационарном лечении в неврологическом отделении ЦКБ ГАЖК (2011-2013гг), в возрасте от 45 до 76 лет (средний возраст $60,8 \pm 1,5$ лет) с ПИКН, которые были разделены на 2 группы: основную группу (1 группа) составили 25 пациентов, которым на фоне традиционной терапии был назначен препарат Цераксон, контрольную группу (2 группа) составили тоже 25 пациентов, которым проводилась традиционная терапия.

Всем больным проведено клинико-неврологическое исследование с изучением неврологического статуса, субъективных жалоб и когнитивных функций. В ходе исследований мы выяснили, что клиническая картина ПИКН во многом определяется давностью и выраженностью основного заболевания (артериальная гипертония, церебральный атеросклероз и др).

Больные 1 группы были в возрасте от 45 до 75 лет. Средний возраст обследованных – $61,3 \pm 1,8$ лет. Из них мужчин 21 (84 %), женщин – 4 (16%).

Больные 2 группы были в возрасте от 45 до 76 лет. Средний возраст обследованных – $60,3 \pm 1,7$ лет. Из них мужчин 18 (72 %), женщин – 7 (28 %).

И как видно из таблицы 3.1, количество мужчин преобладало над количеством женщин в обеих группах соответственно (Таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1.

Распределение наблюдаемых больных ПИКН по полу

Пол пациентов	1 группа		2 группа	
	Абс. кол-во	Процент (%)	Абс. кол-во	Процент (%)
Мужчины	21	84	18	72
Женщины	4	16	7	28
Всего	25	100	26	100

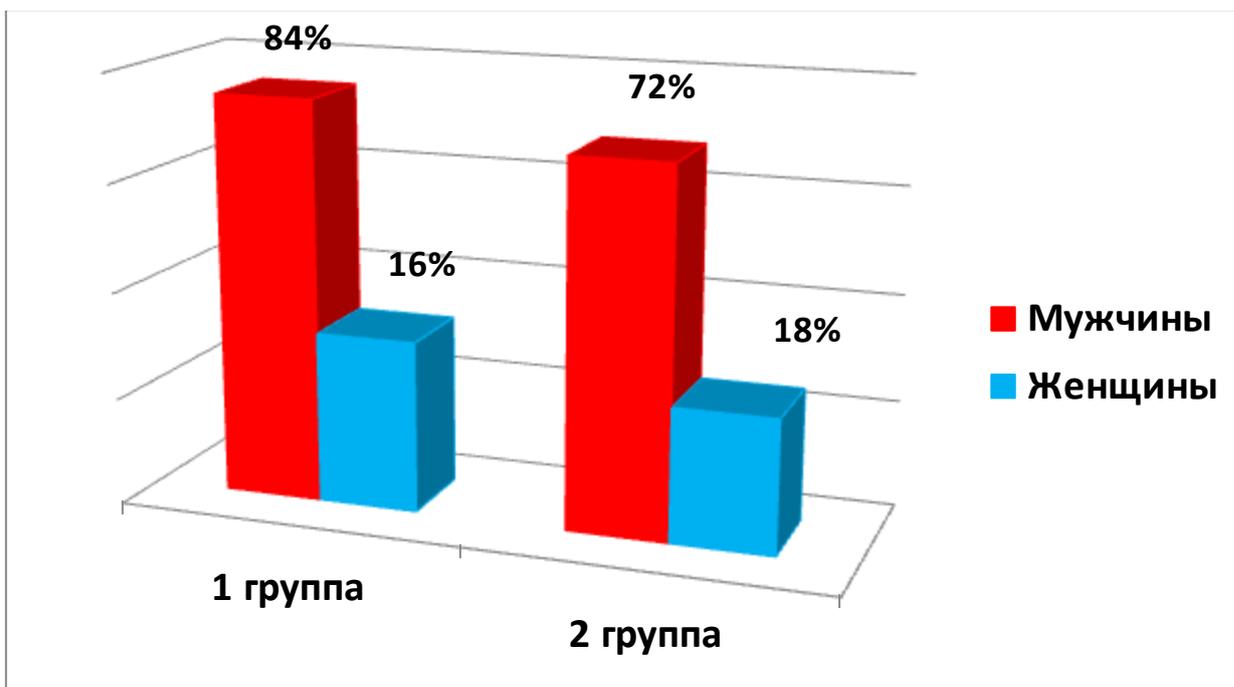


Рис. 3.1.1. Распределение наблюдаемых больных ППКН по полу

При анализе возрастной сетки больных видно (таб.3.1.2.) что преобладающее количество больных относилось к возрастной группе от 56-65 лет, как в первой, так и во 2ой группе (47% и 42% соответственно). Меньше всего преобладающее количество больных относилось к возрастной группе от 45-55 лет, как в первой, так и во 2ой группе (17% и 27% соответственно).

Таблица 3.1.2.

Распределение наблюдаемых больных ППКН по возрасту

Возраст	1 группа		2 группа	
	Абс. кол-во	Процент (%)	Абс. кол-во	Процент
45-55лет	11	44	4	16
56-65 лет	5	16	12	48
66-76 лет	10	40	9	36
Всего	25	100%	25	100%

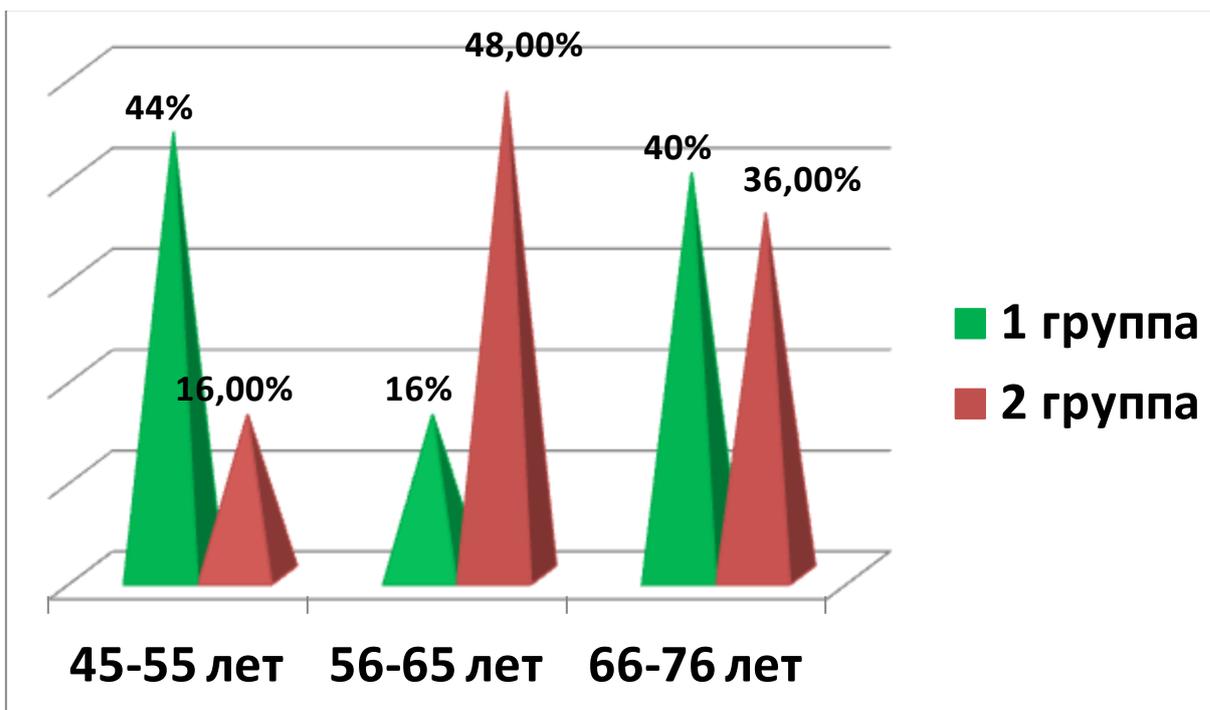


Рис. 3.1.2. Распределение наблюдаемых больных ПИКН по возрасту

Таблица 3.1.3.

Влияние препарата Цераксон на динамику субъективной симптоматики у обследованных больных, %

Субъективный симптом	Основная группа, n=25				Группа сравнения, n=25			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Головная боль	96,0±3,1	24	64,0±2,2**	16	96,0±2,9	24	80,0±2,5*	20
Головокружение	84,0±2,7	21	52,0±1,6**	13	76,0±2,6	19	60,0±2,2*	15
Шум в голове	60,0±2,5	15	28,0±1,5**	7	52,0±2,5	13	32,0±2,1*	8
Нарушение сна	72,0±2,7	18	44,0±1,6*	11	80,0±2,5	20	64,0±2,3	16

Утомляемость	76,0±2,9	19	40,0±1,8**	10	68,0±2,8	17	40,0±2,3*	10
Нарушение памяти	88,0±3,1	22	64,0±2,1*	16	84,0±2,8	21	72,0±2,3	18

* $p < 0,05$ между результатами до лечения и после лечения.

** $p < 0,01$ между результатами до лечения и после лечения.

Клинически наблюдение показали, что выше указанные субъективные симптомы имели непостоянный характер и возникали при напряженной, неравномерной по интенсивности и темпу работе, в условиях гипоксии (пребывание в душном помещении), после бессонной ночи и тому подобное.

Набор субъективных симптомов при ПИКН умеренной степени сходен с легкой степени, хотя нарастала частота головной боли, нарушение памяти, головокружения, шум в ушах (табл.3.1.3.). Головокружение было частым, длительного несистемного характера, которое существенно беспокоило больного. Иногда головокружение могло быть системного характера (до лечения 84,0%±2,7 после лечения 52,0%±1,6 1-я группа и до лечения 76,0%±2,6 после лечения 60,0% ±2,22-я группа). Шум в голове, ушах был частым, но не продолжительном (до лечения 60,0 %±2,5, после лечения 28,0 % ±1,51-я группа и до лечения 52,0 %±2,5, после лечения 32,0 % ±2,1 2-я группа). Нарушение сна существенно беспокоило больного и протекало в виде медленного засыпания с частым пробуждением. Больным приходилось принимать транквилизаторы и снотворное (до лечения 72,0 %±2,7, после лечения 48,0 % ±1,6 1-я группа и до лечения 80,0 %±2,5, после лечения 64,0 % 2,3 2-я группа).

Данные неврологического статуса обследованных пациентов с ПИКН представлены в таблице 3.1.4.

Неврологические расстройства у больных ПИКН проявлялись органического поражения головного мозга в виде оживления рефлексов

орального автоматизма (до лечения 68,0 %±9,34, после лечения 72,0 % ±8,93 1-я группа и до лечения 80,0 %±8,21, после лечения 64,0 %±9,61 2-я группа).

. Центральной недостаточности лицевого и подъязычного нерва (58,8 % и 60,0% соответственно), координаторных расстройств (47 % и 26,7% соответственно), экстрапирамидных расстройств (11,8% и 6,7% соответственно), нарушения чувствительности(11,7% и 6,7%соответственно).

Таблица 3.1.4.

Неврологические симптомы у больных ПИЖН

Неврологический статус	Основная группа (n=25)				Контрольная группа (n=25)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	Абс.
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Нистагм	32±9,31	8	28±8,92	7	28±8,92	7	20±8,34	5
Кортико-нуклеарная недостаточность VII, XII пары черепных нервов	96±3,93	24	76±8,51**	19	80±8,13	20	72±7,24*	18
Моторные нарушения	64±9,61	16	32±9,31**	8	64±9,61	16	56±9,93*	14
Чувствительные нарушения	92±5,42	23	68±9,34**	17	72±8,93	18	60±9,71*	15
Координаторных Нарушения	92±5,43	23	68±9,34**	17	80±8,13	20	68±9,34*	17
Анизорефлексия	96±3,93	24	72±8,9**	18	92±5,43	23	80±8,13*	20
Патологические рефлексy	84±7,31	21	56±9,9**	14	92±5,43	23	80±8,13*	20

Рефлексы орального автоматизма	68±9,34	17	36±9,61**	9	72±8,93	18	60±9,7*	15
Акинетико-ригидный синдром	44±9,92	11	28±8,91	7	36±9,61	9	28±8,91	7

* $p < 0,05$ между результатами до лечения и после лечения.

** $p < 0,01$ между результатами до лечения и после лечения.

Таким образом, субъективная и объективная характеристика больных с выраженности напрямую зависит от тяжести заболевания.

3.2. Сравнительная нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у больных с ПИКН.

Нарушение когнитивных функций (память, внимание, речь, праксис, гнозис, мышление) развивается при разных соматических, неврологических и психических заболеваниях.

Для решения поставленных задач нами были обследованы особенности когнитивных нарушений и изучены роли отдельных систем головного мозга в осуществлении когнитивной деятельности у больных с когнитивных нарушений.

Как было описано выше, исследование когнитивной сферы включало исследование MMSE, с последующим проведением таблицы Шульте, теста на запоминание 10 слов. Все выше перечисленные нейропсихологические исследования проведены нами с целью изучения степени и характера когнитивных нарушений при сосудистой деменции, с последующей разработкой оптимальных способов коррекции их.

Основные когнитивные нарушения, включая ориентировку в месте и времени, восприятие, концентрацию внимания, память исследовали с помощью тестом MMSE(табл.3.2.1.).Общий средний балл в основной группе составил у 1-ой подгруппе 22,5±0,12 балла, что согласна современным литературным данным соответствует деменция легкой степени выраженности;а у 2-ой подгруппе 18,46±0,18 балла ,что соответствует

деменция умеренной степени выраженности; а в контрольной группе у 1-ой подгруппе $22,3$; у 2-ой подгруппе $18,45 \pm 0,15$, что говорит о преобладании когнитивных расстройств во второй подгруппе, по сравнению с первой подгруппе. Кроме того, можно отметить, что относительно больше страдают восприятие и память по сравнению с первой подгруппе.

Таблица 3.2.1.

Характеристика когнитивных функций по MMSE в обеих группах.

Показатели	Основная группа, n=25		Группа сравнения, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
MMSE	$23,2 \pm 0,14$	$27,5 \pm 0,11^{**}$	$23 \pm 0,18$	$25,3 \pm 0,14^*$

* $p < 0,05$ между результатами до лечения и после лечения.

** $p < 0,01$ между результатами до лечения и после лечения.

Таким образом, снижение ориентировку в месте и времени, восприятие, концентрацию внимания, праксиса, гнозиса и речи у данных больных происходит за счет ослабления нейродинамических связей между корково-подкорковыми структурами, вследствие чего происходит дисфункция медиобазального отдела головного мозга.

Для анализа показателей памяти, полученные предъявлением 10 слов и с применением интерференции, были взяты результаты непосредственного (краткосрочная память) и отсроченного (долгосрочная память) воспроизведения (табл.3.2.3.). Исследование памяти по тесту на запоминание 10 слов показало, что у больных 1-ой группы до лечения кратковременная память равнялась $3,9 \pm 0,1$ слов (1-я подгруппа) и $3,5 \pm 0,1$ слов (2-я подгруппа), долговременная память $5,5 \pm 0,1$ слов и $5,1 \pm 0,1$ слов соответственно, а продуктивность запоминания составляла $53,5 \pm 0,3$ и $48,6 \pm 0,3$

У больных группы сравнения до лечения кратковременная память равнялась $3,7 \pm 0,1$ слов (1-я подгруппа) и $3,3 \pm 0,1$ слов (2-я подгруппа), долговременная память $5,6 \pm 0,1$ слов и $5,0 \pm 0,1$ слов соответственно, а продуктивность запоминания составляла $50,2 \pm 0,3$ и $45,1 \pm 0,3$.

Таблица 3.2.3.**Показатели пробы на запоминание 10 слов у больных с ПИКН**

Группы	Кратковременная память (КП), количество слов	Номер опыта										Долговременная память (ДП), количество слов	Продуктивность запоминания (ПЗ), количество слов
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1 группа	3,9±0,1	3,7	3,8	4,4	4,6	4,9	5,2	5,5	5,8	6,2	6,4	5,5±0,1	53,5±0,3
2 группа	3,7±0,1	3,6	3,8	4,2	4,8	5,0	5,3	5,6	5,8	6,1	6,3	5,6±0,1	50,2±0,3

Таким образом, на основании полученных данных со стороны памяти следует предположить, что у исследованных больных ослаблена нейродинамическая корково-подкорковая связь, вследствие чего возникает дисфункция височной доли и медиобазального отдела головного мозга. Можно сделать вывод, что у больных с сосудистой деменции наблюдается снижение как долговременной, так и кратковременной памяти. Внимание пациентов исследовали с помощью таблицы Шульте. Полученные данные таблицы Шульте показали выраженное снижение как у больных с ПИКН (основной группы - 73,52±1,51сек., а у контрольной группы 74,43±1,63 сек.). (табл.3.2.4.).

Таблица 3.2.4.**Характеристика когнитивных функций по таблицам Шульте в обеих группах.**

Показатели	Основная группа (n=25)	Группа сравнения (n=25)
------------	------------------------	-------------------------

	До лечения	После	До лечения	После
Таблицы Шульте (сек)	73,52±0,9	63,81,±0,7* *	74,43±0,2	70,14±0,6*

* $p < 0,05$ между результатами до лечения и после лечения.

** $p < 0,01$ между результатами до лечения и после лечения.

Таким образом, исследование объема внимания показало, что таблицы Шульте исследуемой категории больных доступна.

Когнитивные нарушения являются одним из основных видов неврологических расстройств у больных с ПИКН. Ведущую роль в патогенезе формирования когнитивной недостаточности при ПИКН играет поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга и базальных ганглиев, что приводит к нарушению связи лобных головного мозга и подкорковых структур (феномен разобщения). Механизм формирования разобщения связывается в первую очередь с артериальной гипертензией и представляется следующим. Хроническая неконтролируемая артериальная гипертензия приводит к вторичным изменениям сосудистой стенки липогиалинозу, который развивается преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Развивающийся вследствие этого артериосклероз приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В этих условиях снижение кровяного давления в результате присоединения сердечной недостаточности со снижением сердечного выброса или в результате избыточной гипотензивной терапии, или в результате физиологических циркадных изменений кровяного давления приводит к возникновению гипоперфузии в зонах терминального кровообращения. К последним относятся указанные выше глубинные церебральные структуры [10,42,57,70].

Острые ишемические эпизоды в бассейне глубоких пенетрирующих артерий приводят к возникновению небольших по диаметру лакунарных инфарктов в глубинных отделах головного мозга. При неблагоприятном течении

артериальной гипертензии повторные острые эпизоды приводят к возникновению т.н. лакунарного состояния, которое является одним из вариантов мультиинфарктной сосудистой деменции [18,17]. Помимо повторных острых нарушений, предполагается и наличие хронической ишемии в зонах терминального кровообращения. Маркером последней является разрежение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества лейкоареозис, который патоморфологический представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств [59,77,71,43]. Нейропсихологический анализ семиотики когнитивных и других нервно–психических расстройств при ПИКН свидетельствует о лобной дисфункции, как о ведущем патофизиологическом механизме развития данных расстройств. При этом в основе когнитивных нарушений лежит снижение активности психических процессов, трудности переключения когнитивных программ и недостаточность контроля текущей когнитивной деятельности [70,9,51,8,54]. .

Наличие расстройств когнитивных функций мы исследовали по тесту MMSE. (табл. 3.2.5.). ПИКН сопровождается затруднениями во всех когнитивных сферах, но в наибольшей степени страдают внимание, интеллектуальные операции, пространственный праксис и гнозис. Память в большинстве случаев ПИКН страдает вторично из-за недостаточной активности и избирательности воспроизведения при относительной сохранности запоминания и хранения информации. Однако у части пациентов с ПИКН определяется более выраженное расстройство памяти с признаками первичной недостаточности запоминания поступающей информации. У таких пациентов нейропсихологические методы исследования свидетельствуют о так называемом «гиппокампальном» типе мнестических расстройств: отмечается значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением, вплетения постороннего материала, подсказки при воспроизведении малоэффективны. По нашим наблюдениям, «гиппокампальный» тип нарушений памяти является прогностически

неблагоприятным признаком в отношении развития когнитивных нарушений. Когнитивных нарушений у таких пациентов носит смешанный (сосудисто–дегенеративный) характер. Таким образом, специфический характер мнестических расстройств может служить ранним признаком присоединения дополнительного дегенеративного процесса.

3.3. Оценка нейропсихологических и экспериментально-психологических результатов в динамике лечения.

Лечение ПИКН должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается ПИКН (атеросклероз, артериальная гипертония, инсульты, васкулиты и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебральной циркуляции и метаболических процессов. Учитывая, что большая часть больных с ПИКН находится в пожилом и старческом возрасте, необходимо проводить адекватную терапию сопутствующих соматических заболеваний, течение которых оказывает существенное влияние на нервно-психический статус больных.

С целью улучшения мозгового кровотока и метаболизма используют препараты различных групп. В качестве вазоактивных препаратов назначаются инстенон, циннаризин, пентоксифиллин, ницерголин, винпоцетин, препараты гинкго билоба, производные никотиновой кислоты. Поскольку в патогенезе ПИКН определенная роль принадлежит оксидантному стрессу, патогенетически оправданным представляется проведение антиоксидантной терапии. Считается перспективным использование антагониста глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов – мемантина, действующего на оксидантный стресс и процессы эксайтотоксичности. Среди антагонистов кальциевых каналов предпочтение имеет нимодипин, который действует преимущественно на церебральном уровне. В качестве метаболических средств применяются церебролизин, пирацетам, энцефабол, актовегин, милдронат и др. Ноотропные средства оказывают благоприятное воздействие на наиболее «подвижные»

составляющие когнитивной деятельности: концентрацию внимания, скорость обработки информации и память.

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении когнитивных нарушений является — цитидин-5-дифосфохолин. Цитидин-5-дифосфохолин CDP-холин (ЦДФ-холин) — является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Структурная формула препарата цитидин-5-дифосфохолин, CDP-холин (ЦДФ-холин) во многом объясняет его многочисленные фармакологические эффекты, так как в ней присутствуют и нуклеотидная составляющая, и CH_3 -группы, и двойные мостики связей, и многое другое [1,22].

Фармакологические эффекты Цераксона изучались в многочисленных экспериментальных исследованиях, проводившихся *in vivo* и *in vitro* в различных странах в течение более чем 20 лет [89,46,51,8,16].

К основным эффектам Цераксона относят: активацию биосинтеза фосфатидилхолина (цитидин-5-дифосфохолина); поддержание нормального уровня кардиолипина и сфингомиелина; прямое участие в синтезе ацетилхолина; стимуляцию синтеза глутатиона; ингибирование процессов перекисного окисления липидов; восстановление активности Na^+ - K^+ -АТФ-азы; угнетение активности фосфолипазы А₂; снижение глутаматиндуцированного апоптоза; активацию энергетических процессов в нейронах; активацию цитохромксидаз в митохондриях нейронов (нормализацию процессов тканевого дыхания). Указанные фармакологические эффекты позволили успешно применять цераксон для защиты и восстановления нервной ткани при ее ишемии вследствие нарушения мозгового кровообращения при инсультах, после черепно-мозговых травм, при дисциркуляторной энцефалопатии различного генеза. Цераксон входит в стандарты лечения ишемического инсульта в ряде стран Европы [55,56] в связи с доказанными дозозависимыми эффектами в виде уменьшения зоны пенумбры. Он комплексно воздействует на ЦНС:

оказывает поддерживающее и восстанавливающее (регенераторно-репаративное) структурное воздействие, оптимизирует метаболические и энергетические процессы и нейромедиаторный обмен, улучшает синаптическую передачу, тормозит каскадные процессы и уменьшает образование свободнорадикальных соединений. Цераксон рекомендован для применения на всех этапах лечения (включая острейший период) травмы головного мозга и инсульта. Наличие пероральной и парентеральной форм делает удобным использование препарата как в амбулаторной практике, так и у стационарных больных. Биологическая доступность препарата практически равна 100%. Будучи аналогом эндогенного цитиколина, препарат на 84% включается в обменные процессы, прежде всего в нервной ткани [46,61].

Имеются доказательства того, что цитиколин влияет на отложение β -амилоида — нейротоксичного белка, который играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера (БА). Доказано, что степень когнитивной дисфункции и нейродегенерации при экспериментальной БА пропорциональна накоплению β -амилоида [82]. На модели БА было показано, что цитиколин уменьшает количество дегенерированных нейронов в гиппокампе крыс, нейродегенерация у которых была вызвана инъекцией β -амилоидного белка [47]. Высказываются предположения о том, что цитиколин может стимулировать регенерацию нейронов у пациентов с БА, но подтверждение этой гипотезы нуждается в целенаправленных клинических исследованиях.

При ПИКН назначать препарат Цераксон (цитиколин -цитидин-5-дифосфохолин) по 1000 мг 2 раза в сутки парентерально в течение 10 дней, затем по 300 мг 2 раз в сутки перорально в течение 20 дней.

Переносимость препарата хорошая, что позволяет рекомендовать Цераксон в базовую терапию больных ХНМК.

Когнитивные нарушения являются одним из наиболее ранних клинических проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения, их выраженность и темп прогрессирования в значительной степени определяют

прогноз заболевания и его исход. Своевременный и адекватный выбор терапевтической тактики при данных видах поражения мозга, способствует сдерживанию прогрессирующего характера нарастания нейропсихологических нарушений, положительной динамике в интеллектуально–мнестической и эмоционально–мотивационной сферах. Считается, что применение препаратов, обладающих нейротрофическим и нейропротективным действием, может иметь очень существенное значение в лечебной тактике.

Оценивая неврологические симптомы у больных ПИКН обеих групп после лечения и процент динамики. Мы видим, что неврологические симптомы и процент динамики в первой группе улучшились по сравнению со второй группой, это касается уменьшение особенно таких симптомов как нистагм, моторных нарушений, координаторных нарушений, анизорефлексия, рефлексов орального автоматизма (см. рисунок 3.3.3.).



Рис.3.3.1.Динамика клинико-неврологического статуса на фоне проведённой терапии у больных основной группы.

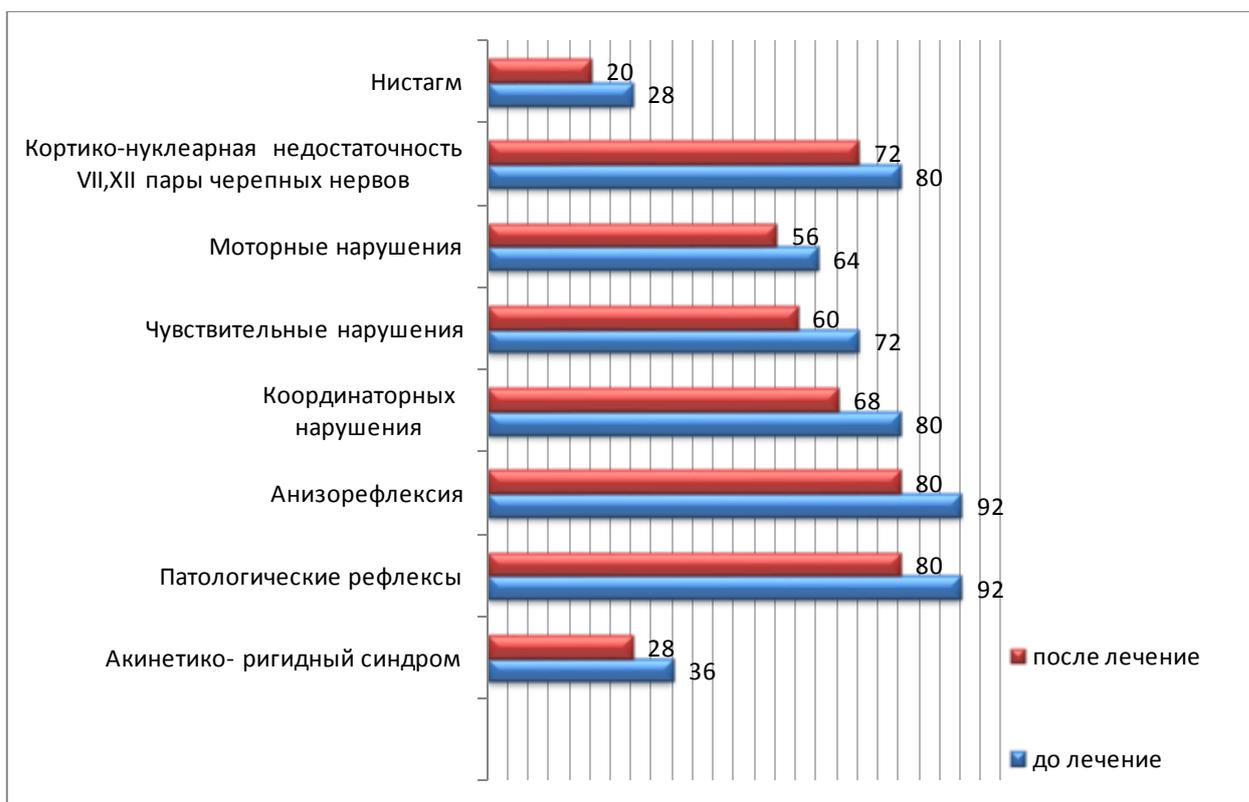


Рис.3.3.2.Динамика клинико-неврологического статуса на фоне проведённой терапии у больных контрольной группы.

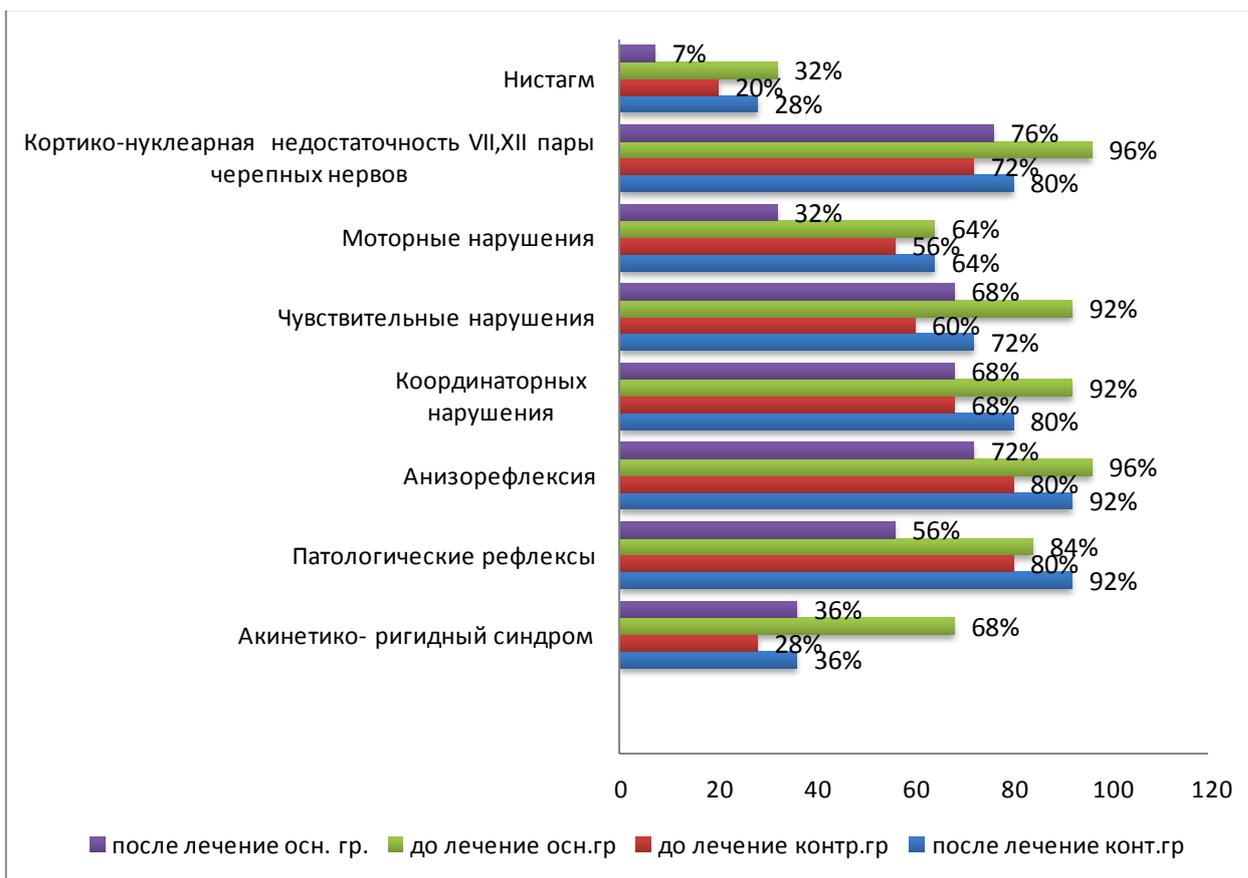


Рис.3.3.3 Динамика клинико-неврологического статуса на фоне проведённой терапии у больных с ПИКН основной и контрольной группы.

Субъективно оценивая действие препарата, пациенты указывали на уменьшение выраженности и частоты головных болей, головокружений, ощущение тяжести в голове, снижение утомляемости, эмоциональной лабильности (рисунок 3.3.4). Отдельно исследуемые отмечали улучшения аппетита, ощущение легкости, появление желания работать, жить, двигаться. Субъективный клинический эффект терапии у большинства пациентов начинал проявляться к 10-14-му дню лечения и стабилизировался в среднем к 18-20-м суткам.

Как видно из таблицы 3.3.1. у больных основной групп уменьшился ($P < 0,01$) средний рейтинговый балл оценки выраженности субъективных симптомов.

У больных контрольной группы головная боль, головокружение, утомляемость на момент осмотра уменьшилась, но без достоверных различий по сравнению с показателями до лечения (табл. 3.2.8. и 3.2.9.).

Таблица 3.3.1.

Влияние препарата Цераксон на динамику субъективной симптоматики у обследованных больных, %

Субъективный симптом	Основная группа, n=25				Группа сравнения, n=25			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
Головная боль	96,0±3,1	24	64,0±2,2**	16	96,0±2,9	24	80,0±2,5*	20
Головокружение	84,0±2,7	21	52,0±1,6**	13	76,0±2,6	19	60,0±2,2*	15
Шум в голове	60,0±2,5	15	28,0±1,5**	7	52,0±2,5	13	32,0±2,1*	8
Нарушение сна	72,0±2,7	18	44,0±1,6*	11	80,0±2,5	20	64,0±2,3	16
Утомляемость	76,0±2,9	19	40,0±1,8**	10	68,0±2,8	17	40,0±2,3*	10
Нарушение памяти	88,0±3,1	22	64,0±2,1*	16	84,0±2,8	21	72,0±2,3	18

Примечание: *p<0,05 между результатами до лечения и после лечения.

**p<0,01 между результатами до лечения и после лечения.

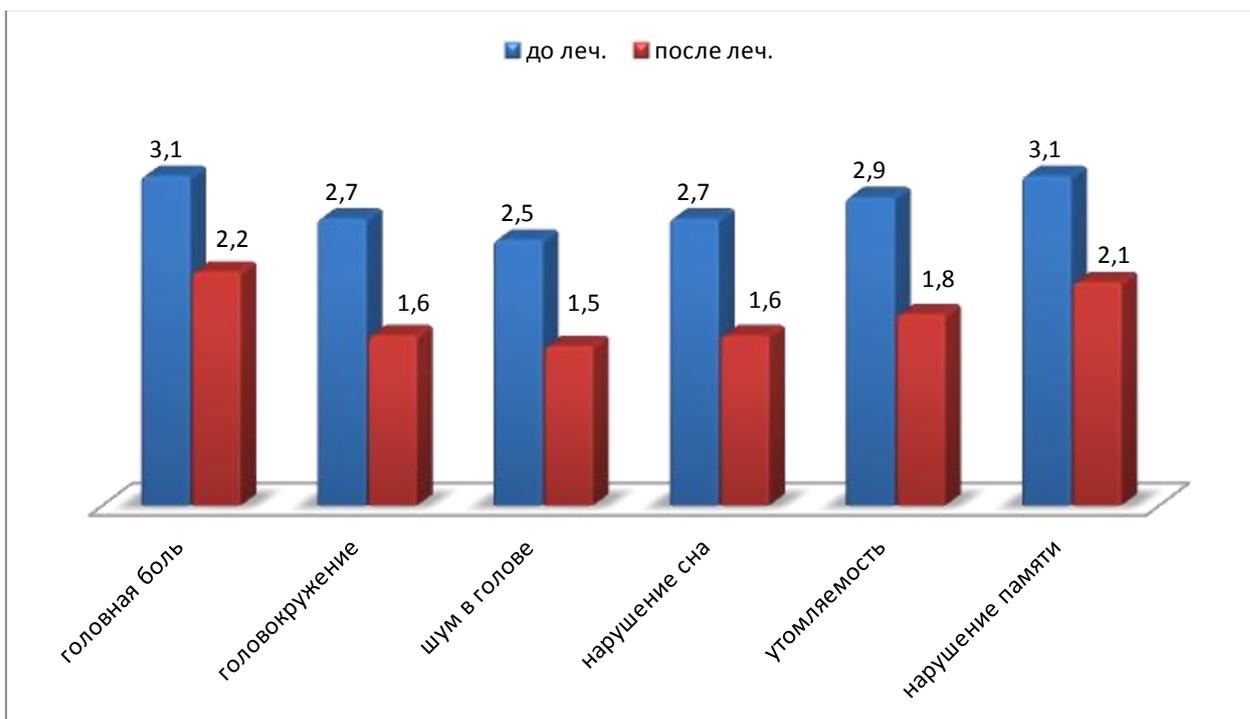
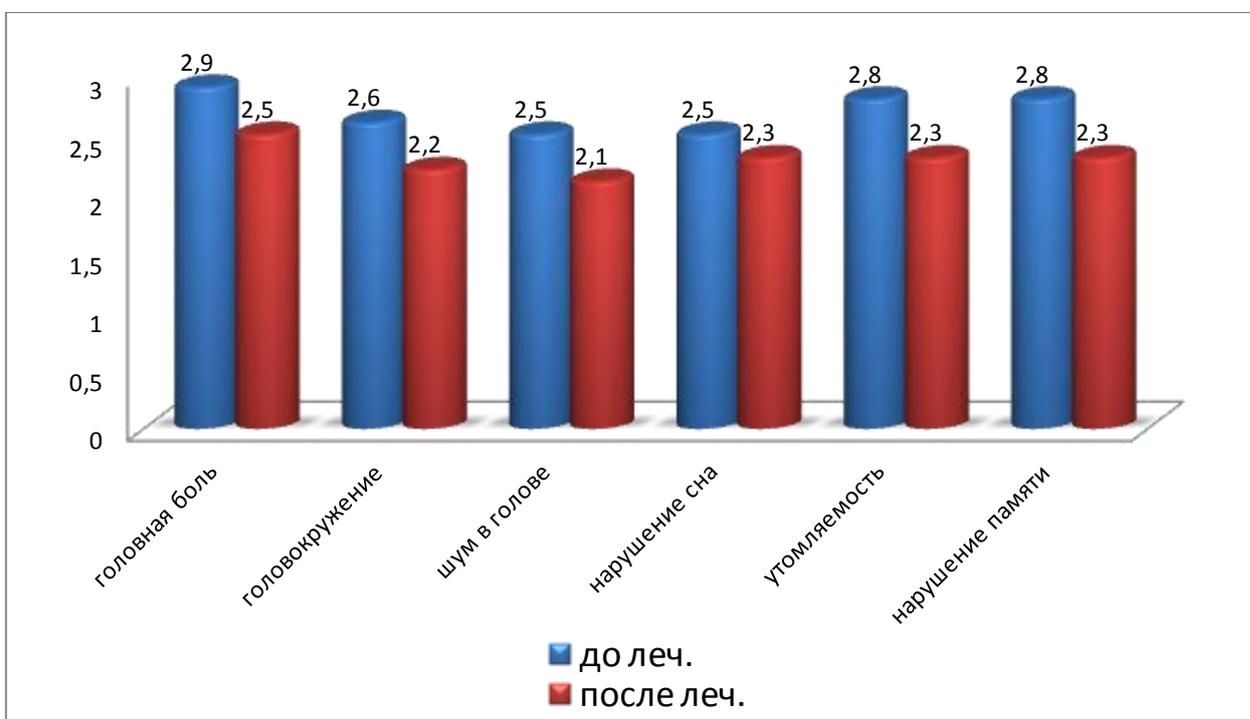


Рис.3.3.4. Влияние препарата Цераксон на динамику субъективной симптоматики у обследованных больных основной группы.



Влияние препарата Цераксон на динамику субъективной симптоматики у обследованных больных контрольной группы.

Анализ клинических данных показал, что наиболее заметный лечебный эффект Цераксон, сравнении со второй группой больных наблюдался в отношении таких проявлений цереброваскулярной недостаточности, как астенический и цефалгический синдромы, головокружения, нарушение памяти, эмоциональная лабильность, снижение работоспособности. Несколько меньше влиял на нарушение слуха, речи, неустойчивость при ходьбе, потери сознания. Суммарные данные по влиянию Цераксон на отдельные клинические симптомы представлены в табл. 3.3.1.

Нами проведена оценка нейропсихологических и экспериментально-психологических результатов в динамике лечения. Проведённое нейропсихологическое тестирование показало положительное влияние курса Цераксон на динамику когнитивных функций. Препарат влиял на объём непосредственного запоминания, улучшал внимания, память, мышление.

Таблица 3.3.2.

Средние показатели умственного состояния больных по шкале MMSEу больных основной группы и группы сравнения на фоне комплексной терапии с включением Цераксон.

Показатели	Основная группа, n=25		Группа сравнения, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
MMSE	23,2±0,14	27,5±0,11**	23,1±0,18	25,3±0,14*

Примечание: * $p < 0,05$ между результатами до лечения и после лечения.

** $p < 0,05$ между результатами до лечения и после лечения.

Так общий балл по шкале MMSE у больных основной группы составил до лечения 23,2±0,14 балла, после лечения 27,5±0,11 балла ($P < 0,01$). У больных группы сравнения до лечения составило до лечения 23,1±0,18 балла, после лечения 25,3±0,14 балла ($P < 0,05$) Процент динамики составил 15% у первой группе. У больных группы сравнения соответственно 8,6% (таблица 3.3.2.).

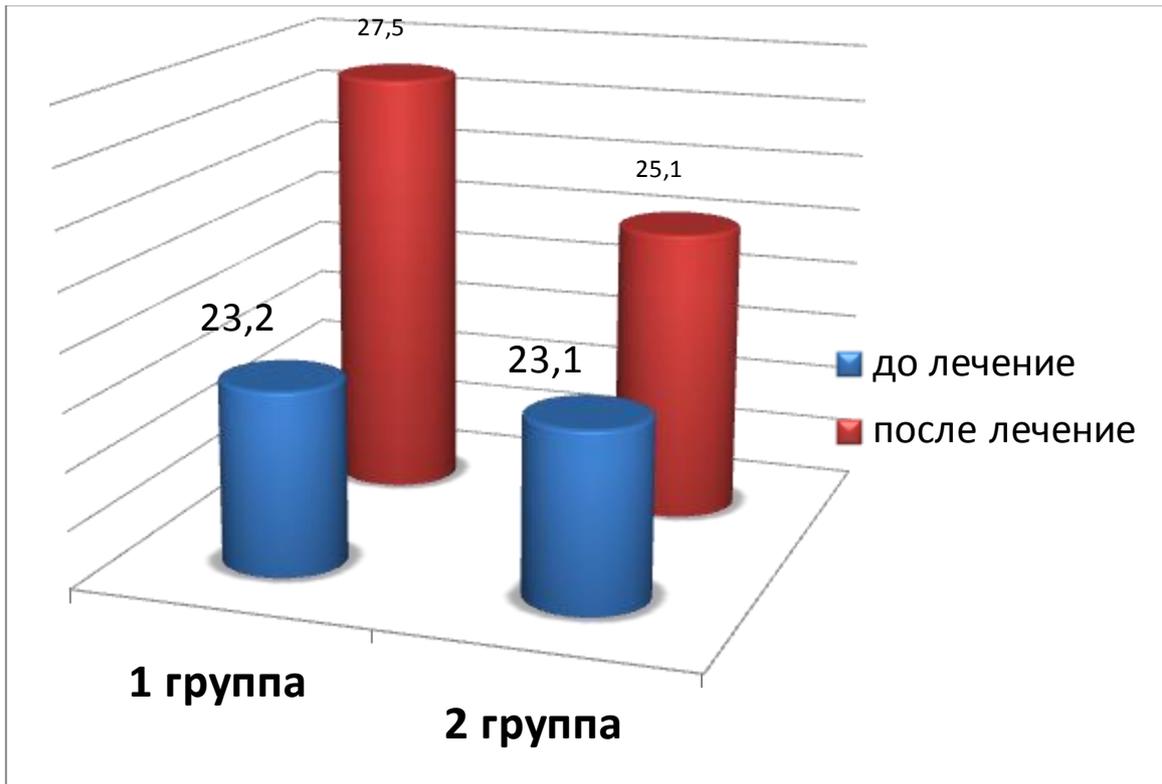


Рис.3.3.5.Динамика когнитивных нарушений по шкале MMSE у больных основной группы и группы сравнения на фоне лечения.

Как видно из выше приведенных результатов на фоне лечения Цераксоном отмечается улучшение показателей шкалы MMSE (рис.3.3.5).

Нами проведен анализ темпа сенсомоторных реакций и внимания по таблицам Шульте у больных обеих групп на фоне лечения Цераксоном. Анализ выявил, что у больных основной группы затраченное время составило до лечения $73,52 \pm 0,85$ сек. и после лечение $63,81 \pm 0,45$ сек. ($P < 0,01$). У больных группы сравнения затраченное время составило до лечения $74,43 \pm 0,49$ сек. и после лечения $70,0 \pm 0,54$ сек. ($P < 0,05$).

Таблица 3.3.3.

Динамика средних показателей таблицы Шульте у больных основной группы и группы сравнения на фоне комплексной терапии с включением Цераксон

Показатели	Основная группа (n=25)		Группа сравнения (n=25)	
	До лечения	После	До лечения	После
Таблицы Шульте (сек)	73,52±0,85	63,81±0,45* *	74,43±0,49	70,0±0,54*

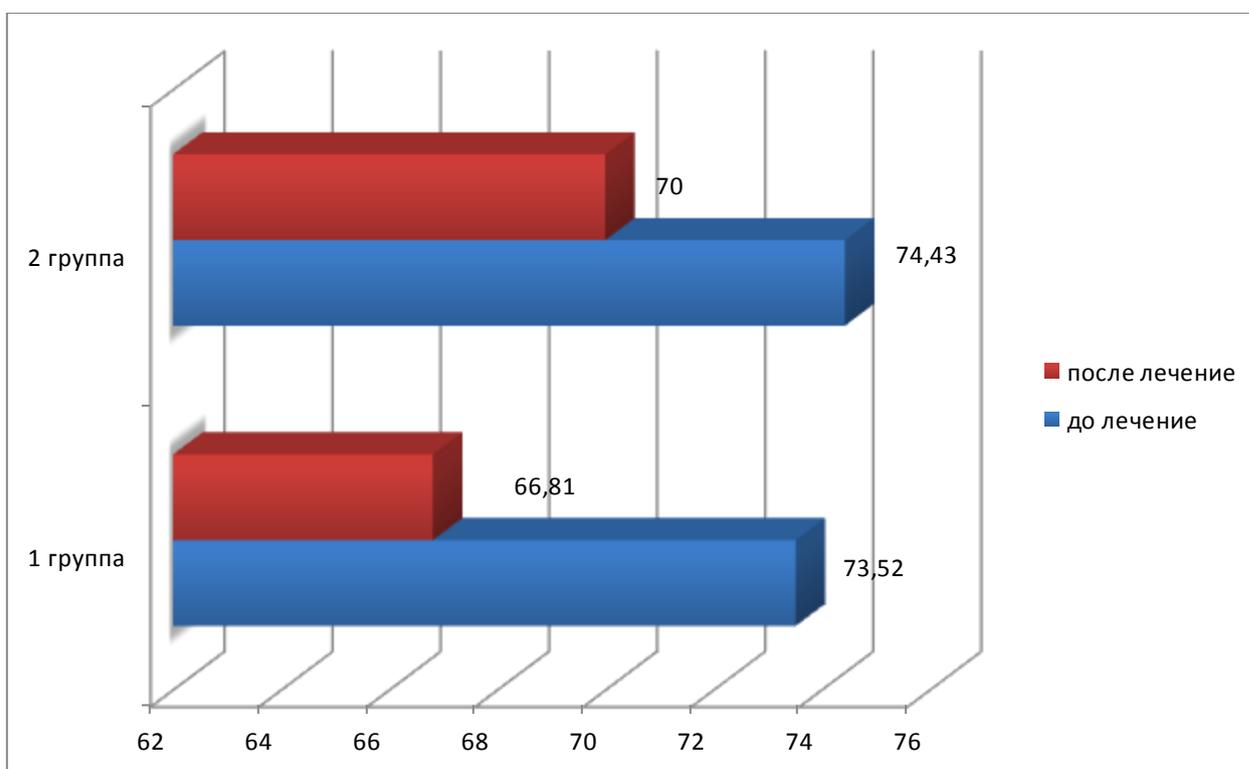


Рис. 3.3.6. Динамика средних показателей таблицы Шульте у больных основной группы и группы сравнения на фоне комплексной терапии с включением Цераксон.

Нами проведен анализ кратковременной и долговременной памяти по тесту на запоминание 10 слов у больных обеих групп на фоне лечения Цераксоном(рисунок3.3.6. и 3.3.7.).

Анализ выявил, что у больных основной группы кратковременная память равнялось, в группе до лечения $3,3 \pm 0,12$ слов и после лечение $5,7 \pm 0,12$ слов ($P < 0,01$). У больных группы сравнения кратковременная память составило подгруппе до лечения $3,1 \pm 0,10$ слов и после лечения $4,2 \pm 0,10$ слов ($P < 0,05$).

Долговременная память у больных основной группы составило группе до лечения $4,5 \pm 0,1$ слов и после лечение $7,1 \pm 0,1$ слов ($P < 0,01$). У больных группы сравнения долговременная память составило группе до лечения $4,8,0 \pm 0,1$ слов и после лечения $6,1 \pm 0,1$ слов ($P < 0,05$).

Продуктивность запоминания у больных основной группы составила в первой подгруппе до лечения $49,3 \pm 0,4$ и после лечения $71,5 \pm 0,3$ ($P < 0,05$).

Контрольной группе продуктивность запоминания составила группе до лечения $47,3 \pm 0,3$ и после лечения $63,5 \pm 0,3$ ($P < 0,05$).



Рис.3.3.6. Показатели пробы на запоминание 10 слов у больных основной группы и группы сравнения на фоне комплексной терапии с включением Цераксон (кратковременная память)

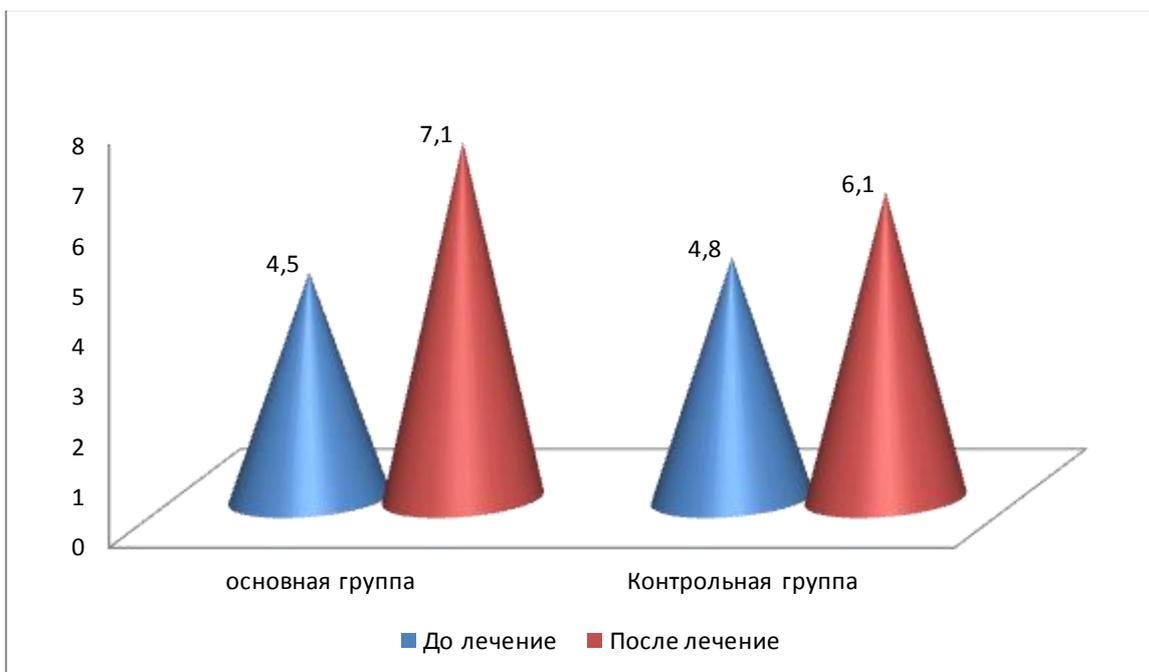


Рис.3.3.7. Показатели пробы на запоминание 10 слов у больных основной группы и группы сравнения на фоне комплексной терапии с включением Цераксон (долговременная память)

За время проведённой терапии наблюдались следующие побочные эффекты: гипотония, сухость во рту, головная боль. Однако эти жалобы были в начале лечения и проходили самостоятельно. Протокола исследования не приводили. В целом Цераксон хорошо переносится больными. Доля нежелательных реакций минимальна (2%), и в большинстве случаев не требовалось отмены препарата.

Заключение.

Более чем у половины пациентов, перенёвших инсульт, развиваются когнитивные нарушения, которые могут быть связаны не только с самим инсультом, но и с сопутствующим сосудистым или дегенеративным поражением мозга. Нейропсихологические нарушения замедляют процесс функционального восстановления после инсульта и могут служить неблагоприятным прогностическим признаком. Раннее распознавание и адекватная коррекция нейропсихологических нарушений с помощью нейротрофических средств и других препаратов, усиливающих когнитивные функции, может повысить эффективность процесса реабилитации и замедлить отставленное прогрессирование когнитивных нарушений.

Таким образом, когнитивные и эмоциональные нарушения являются закономерной составной частью клинической картины постинсультной деменции. В основе психических расстройств при ПИКН лежит поражение глубоких отделов полушарий головного мозга (базальных ганглиев и глубоких отделов белого вещества), связанное как с хронической гипоперфузией, так и с повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения. Поражение глубоких церебральных отделов ведет к разобщению связей лобных отделов и подкорковых структур, что и приводит к возникновению вторичной дисфункции лобных долей головного мозга, проявлением которой являются когнитивные расстройства «подкорково-лобного» характера и симптомы депрессии.

Современная тенденция к увеличению продолжительности жизни и соответственно к увеличению числа пожилых лиц в популяции делает проблему когнитивных нарушений крайне актуальной для неврологов и врачей других специальностей.

Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. К когнитивным функциям относится память, гнозис, речь, праксис и интеллект.

Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования.

Лечение ПИКН должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается ПИКН (атеросклероз, инсульт, артериальная гипертония, васкулиты и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебральной циркуляции и метаболических процессов. Учитывая, что большая часть больных с ПИКН находится в пожилом и старческом возрасте, необходимо проводить адекватную терапию сопутствующих соматических заболеваний, течение которых оказывает существенное влияние на нервно-психический статус больных.

С целью улучшения мозгового кровотока и метаболизма используют препараты различных групп. В качестве вазоактивных препаратов назначаются инстенон, циннаризин, пентоксифиллин, ницерголин, винпоцетин, препараты гинкго билоба, производные никотиновой кислоты. Поскольку в патогенезе ПИКН определенная роль принадлежит оксидантному стрессу, патогенетически оправданным представляется проведение антиоксидантной терапии. Считается перспективным использование антагониста глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов – мемантина, действующего на оксидантный стресс и процессы эксайтотоксичности. Среди антагонистов кальциевых каналов предпочтение имеет нимодипин, который действует преимущественно на церебральном уровне. В качестве метаболических средств применяются церебролизин, пирацетам, энцефабол, актовегин, милдронат и др. Ноотропные средства оказывают благоприятное воздействие на наиболее «подвижные» составляющие когнитивной деятельности: концентрацию внимания, скорость обработки информации и память.

К настоящему времени имеются результаты нескольких исследований, в которых было показано положительное влияние Цераксона на когнитивные функции у ПИКН [66,62,29]. Эти исследования

были проведены на относительно небольших группах пациентов, поэтому весьма целесообразно дальнейшее расширение опыта применения данного препарата, в связи, с чем и было проведено наше исследование.

В ходе нашего исследования мы изучили клинико-неврологическую характеристику цереброваскулярных нарушений у больных с ПИКН, степень выраженности когнитивных нарушений у больных с ПИКН, влияние Цераксона на субъективный, клинико-неврологический статус больных, влияние Цераксона на уровень когнитивных нарушений больных с ПИКН. В ходе нашего исследования мы сделали следующие выводы: у больных с ПИКН присутствуют как жалобы общемозгового характера, так и очаговая неврологическая симптоматика. Большинство обследованных нами пациентов при поступлении предъявляли жалобы на головные боли, шум в голове, ушах, головокружение, снижение памяти, нарушение слуха, эмоциональная лабильность, снижение работоспособности, неустойчивость при ходьбе. Данные неврологического статуса обследованных пациентов с ранними формами ПИКН выявило, что у больных преобладали поражения пирамидного тракта - центральный парез лицевого и подъязычного нервов, моторные нарушения, анизорефлексия, встречались нарушения чувствительности, координаторные нарушения, патологические рефлексии, рефлексии орального автоматизма. Когнитивные нарушения являются одним из основных видов неврологических нарушений при ПИКН. Когнитивные нарушения определяются у подавляющего большинства пациентов с ПИКН, причем уже на ранних ее стадиях. У больных с ранними формами ПИКН наблюдается снижение такой когнитивной функции как внимание, наблюдается снижение как концентрации так и устойчивости внимания. У больных с ранними формами ПИКН наблюдается снижение как долговременной, так и кратковременной памяти. Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность Цераксона в комплексной терапии у больных с хронической ишемией мозга. Положительная динамика неврологического статуса чаще всего касалась цефалгического,

астенического, вестибуло-мозжечкового и кохлео-вестибулярного синдромов, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере.

Результаты нейропсихологического тестирования зафиксировали положительное влияние Цераксона на когнитивно-мнестические функции больных с ПИКН. Препарат улучшал концентрацию, внимание, качество кратковременной и долговременной памяти.

Цераксон хорошо переносится больными. Доля нежелательных реакций минимальна (2%) и в большинстве случаев не требовалось отмены препарата. Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования, можно рекомендовать применения Цераксона для коррекции клинических проявлений ПИКН в условиях неврологических и терапевтических отделений стационаров, а также в амбулаторно-поликлинической практике.

Выводы

1. У пациентов после инсульта самым распространенным последствием являются когнитивные нарушения, которые проявлялись снижением кратковременной и долговременной памяти, мышления, ориентации, а также определялось значительное расстройство очаговых и общих неврологических симптомов.
2. Нейропсихологические тесты: запоминание 10 слов, Таблица Шульте, шкала MMSE являются объективным и дифференциальным видом исследования для пациентов после инсульта с когнитивными нарушениями.
3. При применении препарата Цераксон наблюдалось значительное снижение когнитивных расстройств и субъективных жалоб у пациентов перенесших инсульт.

Практические рекомендации

1. Всем пациентам после инсульта с когнитивными нарушениями необходимо проводить клиника-неврологические и нейропсихологические исследования.
2. Всем пациентам после инсульта с когнитивными нарушениями в комплексном лечении можно рекомендовать Цераксон. Цераксон 1000 мг в сутки 2 раза парентерально 10 дней, затем по 300 мг в сутки 2 раза перорально 20 дней.

Список литературы

1. Амчславский В.Г. Особенности мониторинга и интенсивной терапии критических состояний при острых церебральных повреждениях // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 7. — С. 48–61.
2. Букатина Е. Е., Григорьева И. В., Сокольник Е. И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Журнал невропатол. и психиатр. — 2001; С. 53—58
3. Букатина Е. Е., Смирнов О. Р., Григорьева И. В. Эффективность амиридина при мультиинфарктной деменции // Социальная и клиническая психиатрия. — 2003; С. 126—133.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001;С. 327.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии, Инсульт, 2003; С. 4-9.
6. Головкова М. С, Захаров В. В., Лифшиц М. Ю., Яхно Н. Н. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности //Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107. — С. 20—26.
7. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — С.109—115.
8. Гусев Е. И., Виленский Б. С, Скоромец А. А. и др. Основные факторы, влияющие на исходы инсультов // Журнал неврологии и психиатрии. — 1995, № 1. — С. 4—8.
9. Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001. С.328.
10. Головкова М. С, Захаров В. В., Лифшиц М. Ю., Яхно Н. Н. Применение нейромидина в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной выраженности //Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107. — С. 20—26.

11. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И. Прогноз мягкого когнитивного снижения (Mildcognitiveimpairment) по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 1. — С. 4–10.
12. Дамулин И.В. Сосудистая деменция. //Неврологический Ж. 2004. Т.3. - №.4. С.411.
13. Дамулин И.В., Захаров В.В., Левин О.С., Елкин М.Н. Использование церебролизина в нейрогериатрической практике. //В сб.: Н.Н.Яхно, И.В.Дамулин (ред): Достижения в нейрогериатрии. Москва, 2000. Ч.1. С.100-115.
14. Дамулин И.В., Орышич Н.А., Иванова Е.А. Нормотензивная гидроцефалия. //Неврол. Ж. 2005. Т.4. -№.6.-С.51-56.
15. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. Т.1. М.:Медицина,2001.С.231–302.
16. Дамулин И. В. Легкие когнитивные нарушения// Consiliummedicum. — 2004. — Т. 6. — № 2. — С. 149—153.
17. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2002. С.54.
18. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Применение танакана при нарушении мозгового и периферического кровообращения. //Русский Медицинский Журнал. 2001. Т.9. -№ 15. С.645-649.
19. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций. Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т.3. -№ 4. С.6975.
20. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под.ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. М.: Интермедика, 2002. С.208.

21. Конант Р., Шаусс А.Ж. Терапевтическое применение цитиколина при инсульте и когнитивных дисфункциях у пожилых пациентов // *Consilium medicum*. — 2008. — № 7. — С. 81–88.
22. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Москва : издательство МГУ, 2000. С.45.
23. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз) и проблема сосудистой деменции. // В кн. под ред. Н.Н.Яхно, И.В.Дамулина: Достижения в нейрогеронтологии. 2005. Ч.2. С.189-231.
24. Лурия.А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М., Изд-во Московского Университета, 2000. с.65
25. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дисс.... канд. мед наук. М.:2001.С.84.
26. Левин О.С. // *Рус. мед. журн.* 2008. № 26. С. 17-72.
27. Пилипонич А.А., Захаров В.В., Дамулин И.В. Лобная дисфункция при сосудистой деменции. // *Клиническая геронтология*. 2001. Т.5. -№ 6. С.3541.
28. Суслина З.А., Варакин Ю.А., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: Медпресс-информ, 2006. С.62.
29. Соловьев О.И. Нейротропное действие церебролизина по данным компьютеризированной топографии и визуального анализа ЭЭГ. // В кн.: Третий Международный Симпозиум по Церебролизину. 2001. Москва. -с.61-70.
30. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Губский Л.В. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии, Инсульт*, 2003.С. 51-55.
31. Федорова Я.Б. Синдром мягкого когнитивного снижения (обзор литературы) // *Научно-практический журнал «Психиатрия»*. — 2007. — № 6. — С. 45–55.
32. Хендерсон А.С. Деменция. Женева: ВОЗ, 1995; С. 77.

33. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. //Ж. Невропатологии и Психиатрии. 2002. Т.85. С.192-203.
34. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под.ред. А.Н Беловой, О.Н Щепетовой. М.: Антидор, 2002. С. 205-224.
35. Янакаева Т.А. Эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и болезни Паркинсона. //Автореферат дисс... канд.мед.наук. М.2006. С.104.
36. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. //Неврол. Ж. 2001. Т.6. -№.3. С.10-19.
37. Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Захаров В. В. Нарушения памяти в неврологической практике // Неврологический журнал. — 2004. — № 4. — С. 4—9.
38. Andersen G., Vestergaard K., Ostergaard R.J., Irigemen-Nielsen M. Intellectual impairment in the first year following stroke compared to an age-matched population sample // Cerebrovasc Dis 2003; 6: 363-369.
39. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // J. Neurosci. Res. — 2003. — Vol. 73. — P. 308–315.
40. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 80, № 1. — P. 12–23.
41. Alvarez X.A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 21. — P. 535–540.
42. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment / Erkinjuntti T., Gauthier S., eds. Vascular cognitive impairment. Martin Dunitz 2002; P. 9-26.

43. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E., Pondal M. et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors // *Stroke* 2000; P. 1494-1501.
44. Barba R., Castro M. D., Morin M. M. et al. Prestrokedementia // *Cerebrovasc. Dis.* — 2001. — V. 11. — P. 216—224.
45. Brainin M., Olsen T.S., Chamorro A. et al. Organization of stroke care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation // *Ibid.* — 2004. — V. 17 (Suppl 2). — P. 1—14.
46. Censori B., Mariara O., Agostinis C. et al. Dementia after first stroke // *Stroke* 2006; P. 1205-1210.
47. Chertkow H., Massoud F., Nasreddine Z. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ* 2008; P. 73—85.
48. Chen C. P., Tham W., Auchus A. P. et al. Risk factor for progression of cognitive impairment after stroke: a longitudinal study in Singaporean stroke patients // *Cerebrovasc. Dis.* — 2002. — V. 13 (Suppl 3). — P. 69.
49. Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // *Neurology.* — 2005. — P. 671—678.
50. Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E. Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology.* — 2001. P. 1595—1602.
51. Desmond D.W., Moroney J.T., Paik M.C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology* 2000; P. 1124-1131.
52. Del Ser T., Hachinski V., Merskey H. et al. Alzheimer's disease with and without cerebral infarcts // *J NeurolSci* 2005; P. 3-11.
53. D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr. Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // *Neurol. Res.* — 2005. P. 281—284.
54. Davalos A., Secades J. // *Stroke.* 2011. P. 36.

55. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., Mini-mental status // *J. Psychiatr. Res.* – 2002. P. 189-196.
56. Galluzi S., Sheu C/-F., Znetti O. et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with sub cortical cerebrovascular disease // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2005. P. 196-203.
57. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline // *Neurology* 2001. P. 1216-1222.
58. Hurtado O. et al. // *Stroke*. 2011. P. S33.
59. Inzitari D., Di Carlo A., Pracucci G et al. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke*. 2004; P. 87–93.
60. Jong G.I., De Vos R.A., Steur E.N. et al. Cerebrovascular hypoperfusion: a risk factor for Alzheimer's disease? Animal model and postmortem human studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005; P. 56–74.
61. Kalaria R.N. Vascular dementia: neuropathological features / Burns A. et al, eds. *Dementia*. Arnolds 2005; P. 565-573.
62. Kaste M., Forgelholm R., Rissanen A. Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies // *Public Health*. — 2006. P. 103—112
63. Leys D., Pasquier F. Post-stroke dementia // *VASCOG*, San Antonio, 2007; P. 21.
64. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia // *Lancet Neurol* 2005; P. 752-759..
65. Lin J.H., Lin R.T., Tai C.T. et al. Prediction poststroke dementia // *Neurology* 2003; P. 343-348.
66. Linden T., Skoog I., Fagerberg B. et al. Cognitive impairment and dementia 20 months after stroke // *Neuroepidemiology* 2004; P. 45-52.
67. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. — London: Martin Dunitz, 2001. P. 124.
68. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006; P. 17.

69. Lopez-Coviella I., Agut J., Savci V. et al. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipids composition by increasing choline and cytidine plasma levels // *J. Neurochem.* — 2005. P. 889–894.
70. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke // *Eur J Neurol* 2001;P. 621-627.
71. Moessler H. Treatment of Alzheimer's disease: new insight into pharmacology and clinical profile of the neurotrophic compound cerebrolysin // *Research and Practice in Alzheimer's disease.* Paris, Springer, 2003; P. 266-275.
72. Moreno M. et al. Cognitive impairment in mild to moderate Alzheimer dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled trial. // *Clin Ther.*-2001-Oct-P.178-193.
73. Nitta A., Fukuta T., Hasegawa T., Nabeshima T. Continuous infusion of beta-amyloid protein into the rat cerebral ventricle induces learning impairment and neuronal and morphological degeneration // *Jpn. J. Pharmacol.* — 2001. P. 51–57.
74. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurology* 2003; P. 89-98.
75. O'Brien J.T. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors // *VASCOG*, San Antonio, 2007; P. 31.
76. Prencipe M., Ferretti C., Casini A.R. et al. Stroke, disability, and dementia: results of a population survey // *Stroke* 2003; P. 531-536.
77. Purandare N., Burns A., Daly K.J. et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia // *BMJ* 2006; P. 1136.
78. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R et al. Clinical determinants of poststrokedementia. *Stroke.*2003. P.75–81.
79. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* — 2004. P. 303–308.

80. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Does DPcholine modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? // Brain Res. — 2001. № 893. — P. 268–272.
81. Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Does DPcholine modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? // Brain Res. — 2001. P. 268–272.
82. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // Neurology 2003;P.250-260.
83. Rasquin S.M., Lodder J., Ponds R.W. et al. Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study // Dement GeriatrCognDisord 2004; P. 138-144.
84. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J. et al. The global deterioration scale (GDS). An instrument for the assessment of primary degenerative dementia // Am. J. Psychiatry. — 2002. P. 1136–1139.
85. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients // Neurology 2004; P. 912-919.
86. Snaphaan L., De Leeuw E. Poststroke memory function in nondemented patients // Stroke 2007; P.192-203.
87. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Mayeux R. et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort // Neurology 2002; P.1185-1193.
88. Tang W.K., Chan S.S., Chiu H.F. et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese // Stroke 2004; P. 930-935.
89. Wakita H., Tomimoto H., Akiguchi L. et al. Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: an immunohistochemical study. Acta Neuropath.2004; P. 484–492.
90. Waxman S.G., Black A., Stys P.K. et al. Ultrastructural concomitants of anoxic injury and early post-anoxic recovery in rat optic nerve. BrainRes. 2002;P. 105–119

ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

<http://medinfo.ru/article/22/116795/>

<http://www.eurolab.ua/encyclopedia/Neurology.patient/6851/>

http://doctorspb.ru/articles.php?article_id=481

<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1164762>