

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

На правах рукописи

УДК:616.831-005.2:615.21

Касимова Муштари Мирхамитовна

**КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТОЙ
ДЕМЕНЦИЕЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИХО-
ЛИНЭСТЕРАЗНОГО ПРЕПАРАТА**

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание академической степени
магистра**

5А 720 109 «Неврология»

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

Ташкент- 2013

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

СД – сосудистая деменция

ЦВП - цереброваскулярная патология

ЦКБ ГАЖК - центральная клиническая больница государственной акционерной железнодорожной компании

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Терминология, этиология и факторы риска СД.....	8
1.2. Патогенез когнитивных нарушений при СД.....	17
1.3. Клинические особенности и диагностика СД.....	20
1.4. Активность нейромедиаторных систем при КН.....	29
1.5. Современные подходы в лечении КР при СД.....	36
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Характеристика клинического материала.....	37
2.2. Методы клинического исследования.....	38
2.3. Методы статической обработки результатов.....	46
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
3.1. Клинико-неврологическая характеристика обследованных пациентов	48
3.2. Сравнительная нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у больных с сосудистой деменцией.....	55
3.3. Оценка нейропсихологических и экспериментально- психологических результатов в динамике лечения.....	61
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	74
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Хронические нарушения мозгового кровообращения являются одной из самых частых патологий в практике врача. Увеличение в популяции лиц пожилого и старческого возраста приводит к возрастанию значимости изучения распространенной у данной категории населения патологии – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) и одного из ее наиболее тяжелых проявлений – сосудистой деменции (СД). Несмотря на активную разработку этой проблемы, многие вопросы до настоящего времени остаются неясными. Это относится к факторам, определяющим характер течения и патогенетические особенности ДЭ; нередко возникают затруднения при трактовке результатов нейровизуализационных методов исследования. Имеются сложности дифференциальной диагностики хронических сосудистых и дегенеративных заболеваний головного мозга, в первую очередь, деменции альцгеймеровского типа (ДАТ), что обусловлено нередким феноменологическим сходством этих состояний. Представление о том, что для ДАТ характерна церебральная атрофия, а для сосудистой деменции – снижение мозгового кровотока, весьма условно разграничивает эти состояния. При ДАТ развивается вторичное снижения мозгового кровотока в зонах выраженной церебральной атрофии, а при сосудистой деменции вследствие нарушений мозгового кровообращения прогрессирует церебральная атрофия. Кроме того, возможно наличие у пациента с когнитивными расстройствами как альцгеймеровских, так и сосудистых церебральных изменений (так называемая деменция смешанного типа). Все это имеет и чисто практический аспект, поскольку в конечном итоге может приводить к неадекватности и несвоевременности терапии.

ДЭ представляет собой хроническую прогрессирующую недостаточность кровоснабжения головного мозга, сопровождающуюся диффузными и мелкоочаговыми изменениями, возникающую вследствие различных рас-

стройств циркуляции. При этом с одной стороны, хроническая цереброваскулярная недостаточность является фактором риска развития ОНМК, а с другой — причиной постепенного нарастания различных неврологических и психических расстройств. Весьма велика и социальная значимость этой патологии, т.к. неврологические и психические расстройства при ДЭ могут быть причиной серьезного снижения качества жизни и тяжелой инвалидизации пациентов. [3,4,5].

Одним из наиболее частых неврологических симптомов при сосудисто-мозговой недостаточности являются нарушения когнитивных функций. Поскольку когнитивные функции связаны с интегрированной деятельностью головного мозга в целом, когнитивная недостаточность закономерно развивается при самых разнообразных очаговых и диффузных поражениях головного мозга. 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 относятся память, гнозис, речь, праксис и интеллект.

Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования. Они представляют собой различные тесты и пробы на запоминание и воспроизведение слов и рисунков, узнавание образов, решение интеллектуальных задач, исследование движений и т. д. Полное нейропсихологическое исследование позволяет выявить клинические особенности когнитивных нарушений и поставить топический диагноз.

Для клинической картины постинсультной деменции характерно острое или подострое начало с развитием когнитивных нарушений в течение первых 3—6 мес. после перенесенного инсульта [2—4]. Течение заболевания

может носить ступенеобразный характер, с периодами стабилизации и даже обратного развития симптоматики. Постинсультные когнитивные нарушения сочетаются с другой очаговой неврологической симптоматикой, вызванной очаговым поражением головного мозга. При мультиинфарктной поражении головного мозга характер когнитивных нарушений может быть разнообразным, что определяется локализацией инфарктов. Для сосудистой деменции (СД), возникающей при поражении «стратегических зон», например таламуса, характерны брадифрения (снижение психической активности), дефицит внимания в сочетании с апатией, агнозией, апраксией и афазией [2, 5, 6]. «Чистая» форма постинсультной деменции встречается редко; у пациентов с первым клинически значимым инсультом по данным нейровизуализации обычно выявляются другие очаговые изменения белого вещества и подкорковых образований, а также атрофические изменения, характерные для дегенеративного процесса [5, 7].

СД может возникать вследствие повторных мелких (лакунарных) инфарктов, в части случаев протекающих субклинически и развивающихся в связи с дисциркуляцией, обусловленной значительным подъемом или снижением артериального давления (АД) и приводящей к снижению мозгового кровотока. Возможны и иные механизмы ишемии головного мозга (эмболической, тромботической), приводящие к множественным очагам деструкции мозга [8].

Деменция может быть проявлением различных расстройств, включая дисметаболические, инфекционные, токсические и посттравматические состояния, а также эндокринные, аутоиммунные и онкологические заболевания, однако наиболее частой ее причиной являются нейродегенеративный процесс (50—60% случаев) и поражение головного мозга сосудистого генеза (10—30%) или их сочетание [7, 9, 10].

Лейкоареоз, развивающийся вследствие хронической гипоперфузии головного мозга, диффузно распространяясь в белом веществе, вовлекает в патологический процесс перивентрикулярный холинергические пути. Это

приводит к нарушению холинергической активности в коре лобной доли, субкортикальных участках лобной, теменной и височной долей, гиппокампе, хвостом ядра и базальном ядре Мейнерта, функции которых имеют отношение к когнитивным процессам. Поэтому важное место в патогенезе и динамике клинической картины сосудистой энцефалопатии отводится, в первую очередь, нарушениям в холинергической системе головного мозга [13].

Роль дефицита холинергических систем в развитии сосудистой энцефалопатии остается не до конца ясной. Восполнение дефицита холинергической активности может рассматриваться, как один из важнейших фармакологических подходов к коррекции когнитивных нарушений, не только при БА, но и когнитивных нарушений, развивающихся в рамках смешанной деменции и СД [14].

При деменции легкой и умеренной выраженности, связанной с сосудистой мозговой недостаточностью, или при смешанной, сосудисто-дегенеративной этиологии деменции препаратами первого выбора являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, одним из которых является Радалин. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы 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. Радалин широко применяется при заболеваниях периферической нервной системы. Центральный механизм действия препаратов недостаточно изучен, в связи с чем предпринято данное исследование.

Актуальность рассматриваемой проблемы не вызывает сомнений. Выбор препарата Радалин, обусловлен его фармакологическими свойствами. Важнейшее преимущество Радалина в том, что он не имеет побочных эффектов.

Цель: нашего исследования явилось изучение клинико-неврологической характеристики больных с сосудистой деменцией, а также эффективности Радалина в коррекции когнитивных нарушений.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить клинико-неврологическую характеристику у больных с сосудистой деменции.
2. Исследовать выраженность когнитивных нарушений при сосудистой деменции.
3. Разработать принципы терапевтических подходов к лечению сосудистой деменции с применением антихолинэстеразных препаратов.

Научная новизна работы заключается в том, что нами изучены когнитивные нарушения при сосудистой деменции, уточнен их характер, удельный вес среди клинических симптомов, и после чего разработана эффективная схема лечения их с применением современных антихолинэстеразных препаратов.

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

Структура и объём работы:

Диссертация изложена на 93 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, 23 таблиц, 13 рисунков. Для выполнения выше поставленных задач было обследовано 56 больных с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия II-III стадии с когнитивными нарушениями в отделении неврологии ЦКБ ГАЖК.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Терминология, этиология и факторы риска сосудистой деменции.

Термин «сосудистая деменция» (СД) представляет гетерогенную группу дементных синдромов, возникающих вследствие различных васкулярных причин, проявляющихся разнообразными изменениями в мозге и, как результат – своеобразными клиническими симптомами. Тем не менее, лежащие в основе СД этиопатогенетические механизмы находят свое отражение в формировании синдромологии данного страдания. Это, в свою очередь, позволяет выделить СД из группы других дементирующих заболеваний и проводить соответствующее лечение. Учитывая существенных медицинские и социальные последствия СД, мультидисциплинарность подходов к ее изучению, привлечение внимания к данной проблеме в виде обзора современной литературы представляется актуальным.

Историческая справка

Подробное изложение истории изучения СД можно найти в основательной работе G.C. Roman (2002) [57]. Мы же остановимся на основных вехах данного процесса. Одно из первых описаний СД относится к концу XVII столетия. Оно принадлежит Томасу Уиллису (Thomas Willis), который в 1672 г. описал постапоплектическую деменцию [48]. Среди симптомов болезни были отмечены «притупление ума и забывчивость с исходом в полное оглушение». К этому времени терапевты уже могли различать клинические проявления ишемического и геморрагического инсульта. Им было известно, что постинсультная СД чаще является следствием менее фатальных ишемических поражений мозга, нежели тяжелых геморрагий [57].

В 1894 г. О. Бинсвангер (O.Binswanger) и Альцгеймер (A.Alzheimer) независимо друг от друга описали различные формы СД [3, 9]. Бинсвангер представил патологоанатомический вариант СД, основные проявления которого – поражение субкортикального белого вещества и увеличение боковых желудочков головного мозга. В настоящее время он носит название «болезнь Бинсвангера». Атеросклеротическая мозговая атрофия, описанная Альцгеймером, была отнесена к следствиям мелких апоплексий, под которыми, очевидно, подразумевались лакунарные инфаркты. Данный вид мозговой атрофии мог быть отграничен при аутопсии от часто встречающейся в те времена сифилитической деменции. В 1907 г. Альцгеймер выделил еще одну форму деменций, которая впоследствии названа «болезнью Альцгеймера» (БА)[4].

В 1910 г. Эмиль Крепелин (EmilKraepelin), базируясь на клинико-патологоанатомических исследованиях Бинсвангера и Альцгеймера, предложил термин «атеросклеротическая деменция» как основную форму сенильных деменций, а БА отнес к пресенильным деменциям [34, 50]. Термин «атеросклеротическая деменция» стал синонимом термина «сенильная деменция» и употреблялся более пятидесяти лет до конца 60-х гг. прошлого века, когда группа исследователей установила, что потеря вещества мозга вследствие инсульта от 50 до 100 мл приводит к развитию деменции[56].

В 1974 г., основываясь на этих данных, другие исследователи ввели в обиход термин «мультиинфарктная деменция» (МИД) для обозначения форм СД, развивающихся в результате перенесенных больших и малых инсультов [26]. Использование визуализационных мозговых технологий привело к осознанию того, что СД гораздо шире, нежели МИД, так как СД может быть также результатом единичного инсульта в стратегической для когнитивных функций зоне, множественных лакунарных инсультов, незавершенной ишемии белого вещества [54]. В апреле 1991 г. Национальный институт здоровья (США) организовал рабочую группу по изучению СД,

результатом работы которой стал консенсус Национального института неврологических расстройств и инсульта (NINDS) и Международной ассоциации по нейронаукам (AIREN), определивший критерии СД [52,55]. Данные критерии признали подлинность СД как обособленного этиологического состояния и вызвали огромную волну исследовательского интереса, что привело к увеличению числа международных эпидемиологических исследований.

Контролируемых клинических исследований по лечению СД, внедрению нейровизуализации и нейропсихологических методов для установления раннего диагноза, открытию генов, ассоциированных с семейными формами болезни, а в последнее время – к признанию влияния цереброваскулярной патологии на развитие БА [50].

Эпидемиология СД

СД – второе по частоте после БА дементирующее заболевание. Ее удельный вес среди деменций у пациентов пожилого возраста составляет около 15-20% [22, 29, 46, 48]. Среднемировые показатели заболеваемости СД в Европе и Северной Америке – 1,2-3,3 случая на 1 тыс. населения в год по сравнению с 9,0-12,2 случаями в Японии [44]. Результаты популяционных исследований, проведенных во многих европейских и североамериканских странах, показывают, что количество случаев СД растет с увеличением возраста [22]. Такая тенденция характерна и для показателя распространенности [36]. В целом, СД чаще встречается среди мужчин, чем женщин, особенно в возрасте до 85 лет.

Нейробиологические аспекты СД

Основными этиологическими факторами СД являются цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) как результат поражения сосудов или расстройств гемодинамики [41]. Причинные факторы поражения вещества мозга могут быть геморрагическими или ишемическими. Геморрагические поражения возникают как следствие гипертонической болезни, церебраль-

ной амилоидной ангиопатии, гематологических заболеваний, субарахноидальных кровоизлияний, постгеморрагической обструктивной гидроцефалии, субдуральной гематомы. Среди ишемических поражений выделяют завершённую ишемию вследствие окклюзии церебральной артерии (тромбоз, эмболия), разжижение, кавитацию и завершённую ишемию в результате гипоперфузии на фоне стеноза мозговых артерий и кардиогенных циркуляторных нарушений. Среди ишемических форм СД принято выделять два основных патогенетических варианта: макроангиопатической и микроангиопатической, которые зачастую сочетаются. Среди клинических форм макроангиопатического варианта наиболее частой есть постинсультная деменция (СД с острым началом). Особое значение в данном случае имеют инфаркты в зонах мозговых артерий, кровоснабжающих стратегически важные для когнитивных функций регионы. Термин «мульти инфарктная деменция» употребляется в случаях, когда деменция развивается после нескольких инсультов в бассейне крупных мозговых сосудов: кортико-субкортикальных тромботических или эмболических [41].

Не менее часты формы микроангиопатического варианта СД. Среди них встречаются поражения, вызывающие СД с острым началом: единичная лакуна в колоне внутренней капсулы, интраламинарных ядрах таламуса, головке хвостатого ядра. Более характерным для микроваскулярного поражения головного мозга является медленное, подострое развитие СД – субкортикальная ишемическая СД. К ее вариантам относят деменцию при лакунарном состоянии и болезнь Бинсвангера. При первом варианте имеют место множественные, преимущественно подкорковые лакуны. Вторым вариантом характеризуется перивентрикулярная лейкоэнцефалопатией, которая отражает ишемическое поражение бассейна U-образных субкортикальных пенетрирующих артерий [43]. К этой же группе принадлежит церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) [32].

Среди других менее распространенных этиологических факторов СД выделяют аутоиммунные и инфекционные васкулиты, неспецифические васкулопатии [25]. Аутоиммунные васкулиты могут быть проявлением системных заболеваний, таких как системная красная волчанка (обычно с наличием антикардиолипидных антител), или ограниченных только центральной нервной системой (гранулематозный ангиит). Инфекционные васкулиты могут быть проявлением нейросифилиса или болезни Лайма. Неспецифическая васкулопатия включает сенильный артериосклероз, наблюдающийся при болезни Бинсвангера [25].

Хорошо известно, что частота БА, коронарной болезни, СД драматически возрастает после 65 лет. Естественно, что цереброваскулярные поражения в этих возрастных группах часто сочетаются с БА и другими нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона (БП) и деменция с тельцами Леви (ДТЛ). Поэтому термин «смешанная деменция» для обозначения этих случаев нельзя считать точным, так как он нечетко обозначает сочетающиеся компоненты. Таких пациентов правильнее было бы классифицировать, как имеющих БА плюс СД, БП плюс СД, ДТЛ плюс СД [60]. На практике же редко бывает, что пациентам с развернутыми стадиями БА и сосудистым поражением мозга устанавливают диагноз БА в сочетании с СД. Нужно отметить, что и больные с постинсультной деменцией зачастую могут не иметь «чистого» варианта СД. С помощью тщательного опроса родственников или ухаживающих за больным можно выявить наличие тяжелых нарушений памяти или даже явной деменции, предшествующих инсульту, примерно в 10-15% наблюдений. Такие пациенты, страдают БА, течение, которое ухудшилось инсультным поражением (БА плюс СД). В этих случаях предлагается термин «прединсультная деменция» [30, 31].

Факторы риска развития СД

Результаты изучения факторов риска у пациентов с СД показали некоторое их своеобразие в зависимости от клинического варианта заболевания. Так, к факторам риска субкортикальной СД относят:

- Возраст
- Артериальная гипертензия
- Сахарный диабет
- Курение
- Гипергомоцистеинемию
- Гиперфибриногенемию

и другие расстройства, которые могут вызвать гипоперфузия мозга, такие как обструктивные сонные апноэ, застойная сердечная недостаточность, кардиальные аритмии, ортостатическая гипотензия, а также генетически обусловленные (CADASIL) амилоидные ангиопатии [53]. Причины, благодаря которым может развиваться деменция после инсульта, изучены в сравниваемых группах постинсультных больных с деменцией и без [16, 53, 54,62]. К факторам риска постинсультной деменции были отнесены пожилой возраст, низкий уровень образования и доходов, курение, низкое артериальное давление или ортостатическая гипотензия, обширные размеры очага инсульта и повторные инсульты, большие поражения подкоркового белого вещества, поражение левой гемисферы, осложнения острого инсульта, такие как гипоксические и ишемические события.

До сих пор мы говорили о заболеваниях, при которых гибель нейронов вызывается формированием внутри нервной системы токсичных отложений. Теперь пришло время обратиться к случаям, при которых гибель нервных клеток и следующие за ней тяжелые нарушения когнитивных способностей человека (памяти, мышления, речи) вызваны проблемами кровообращения в головном мозге. Такие нарушения в тяжелой форме

называются деменцией сосудистого генеза (происхождения), или простосудистой деменцией.

При поражении сосудов в отдельных участках мозга нервные клетки не получают необходимых для их нормальной работы кислорода и питательных веществ, что приводит к их гибели. Пока мозг справляется с компенсацией происходящих нарушений, они не проявляются внешне. Когда потенциал истощен, негативные изменения начинают влиять на состояние когнитивных функций: ухудшается работа памяти, снижается качество речи и мышления. На фоне когнитивных расстройств меняется и поведение больного, а также снижается его самостоятельность.

Сосудистая деменция в чистом виде составляет примерно 10–15% всех случаев деменции у пожилых. Однако, кроме этого, распространены случаи смешанной деменции, в основе которых лежит сочетание сосудистой деменции с болезнью Альцгеймера. Кстати, ученые утверждают, что по мере старения риск постановки диагноза «сосудистая деменция» у пожилых людей снижается, а вот риск развития болезни Альцгеймера, напротив, возрастает. Поэтому особенно опасным сосудистый фактор признается в России (до 50%), где значительная часть населения просто не доживает до наступления деменции другого типа. Кроме России к странам, в которых статистически сосудистая деменция преобладает над болезнью Альцгеймера, относятся страны Юго–Восточной Азии (Япония, Китай), а также скандинавские страны (Швеция, Финляндия).

Долгое время считалось, что основная причина сосудистой деменции – острые нарушения мозгового кровообращения (инсульт). Инсульт возникает вследствие закупорки артерии тромбом либо эмболом (ишемический инсульт) или при ее разрыве и кровоизлиянии в мозг (геморрагический инсульт). Оба вида поражения приводят к необратимым последствиям – к гибели лишенных питания клеток мозга.

Установлено, что перенесенный инсульт увеличивает в разы риск возникновения сосудистой деменции. В течение первого года после пере-

несенного инсульта сосудистая деменция развивается у 20–30% больных. Вероятность появления симптомов и характер их проявления зависят от локализации инсульта. Обычно сосудистая деменция развивается при поражении более 50 мл мозга. Но если нарушение кровообращения происходит в ключевой для когнитивных функций зоне (к таковым относят, например, зрительные бугры, гиппокамп, префронтальную лобную кору и другие), то даже меньший по объему инфаркт может привести к развитию сосудистой деменции. В иных случаях (при поражении других зон) возникают двигательные расстройства и прочие постинсультные осложнения.

Со временем ученые выяснили, что сосудистая деменция не обязательно связана с острыми нарушениями. Она также возникает по причине хронической церебральной ишемии – закупорки более мелких сосудов, которая может протекать незаметно для больного (такое явление называют «субкортикальная сосудистая деменция»). Сегодня эти нарушения обнаруживаются благодаря распространению цифровой техники и внедрению в практику методов нейровизуализации. Приборы позволяют наблюдать «немые» сосудистые поражения головного мозга, которые оставались прежде незамеченными, так как протекали не в острой форме (не приводили к инсульту).

Сосудистая деменция также может развиваться вследствие снижения кровотока в головном мозге. Это явление развивается на фоне острой сердечной недостаточности, уменьшения объема циркулирующей крови, сильного понижения артериального давления. Ослабление кровотока приводит к недостаточному кровоснабжению в периферийных зонах сосудистых бассейнов и, как следствие, – к гибели нервных клеток.

Таким образом, сосудистая деменция возникает в результате двух патогенетических механизмов: острых нарушений мозгового кровообращения и хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. Поскольку в основе сосудистой деменции – в какой бы форме она ни протекала – лежат общие для всех ее проявлений причины (факторы развития сердеч-

но–сосудистых заболеваний), дисциркуляторная проблемы могут носить комбинированный характер, усиливать друг друга при взаимном влиянии и приводить к более выраженным клиническим симптомам.

1.2. Патогенез когнитивных нарушений при СД

Феномен разобщения в патогенезе психических нарушений при СД

Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при СД 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 артериолосклероз 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 [9,23,26,37].

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 [25,29]. Помимо повторных острых нарушений, предполагается и наличие хронической ишемии в

зонах терминального кровообращения. Маркером последней является разрежение перивентрикулярного или субкортикального белого вещества лейкоареоз, который патоморфологический представляет собой зону демиелинизации, глиоз и расширение периваскулярных пространств [9,23,26,32]. В некоторых случаях неблагоприятного течения артериальной гипертензии возможно подострое развитие диффузного поражения белого вещества головного мозга с клиникой быстро прогрессирующей деменции и других проявлениях разобщения, что иногда обозначается в литературе термином *болезнь Бинсвангера* [30].

Нейропсихологические проявления феномена разобщения

Ведущую роль в формировании когнитивных нарушений при сосудистой мозговой недостаточности играет разобщение лобных долей и подкорковых образований, что приводит к возникновению вторичной дисфункции лобных долей головного мозга. Лобные доли имеют очень существенное значение в когнитивной деятельности. Согласно теории А.Р. Лурия, которая разделяется в настоящее время подавляющим большинством нейропсихологов, лобные доли отвечают за регуляцию произвольной деятельности: формирование мотивации, выбор цели деятельности, построение программы и контроль за ее достижением [10,12]. При этом дорсолатеральная лобная доля коры и ее связи с стриарным комплексом обеспечивают переключаемость внимания, что необходимо для смены алгоритма деятельности. Орбитофронтальные отделы участвуют в подавлении нерелевантных цели побуждений, обеспечивая таким образом устойчивость внимания и адекватность поведенческих реакций. Кроме того, орбитофронтальная лобная кора находится в тесной взаимосвязи с гиппокампом, обеспечивая устойчивость внимания в мнестической деятельности [13,37].

Дисфункция лобных долей головного мозга приводит к формированию *дисрегуляторного синдрома*. При этом сохраняются операциональ-

ные механизмы памяти, восприятия, двигательные и языковые навыки, но нарушается программирование деятельности: развивается патологическая инертность, связанная с недостаточностью переключаемости внимания либо, напротив, избыточная импульсивность вследствие неустойчивости произвольного внимания, либо различные их сочетания [10,12].

Клиническая характеристика когнитивных нарушений при СД

Когнитивные нарушения (КН) являются одним из основных видов неврологических расстройств у больных с ДЭ. В 1994 году группа авторитетных мировых ангионеврологов предложила термин «сосудистые **когнитивные** расстройства» (англ. Vascularcognitiveimpairment) для обозначения **нарушений** высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии. Это понятие объединяет как сосудистую деменцию, так и менее тяжелые нарушения **когнитивных** функций сосудистой этиологии (табл. 1). Подчеркивается, что сосудистые **когнитивные** нарушения, даже не достигающие выраженности деменции, развиваются в результате длительного течения патологического процесса и знаменуют собой значительное по выраженности цереброваскулярное поражение. Они свидетельствуют о существенном неблагополучии в отношении кровоснабжения головного мозга и поэтому должны рассматриваться в качестве индикатора высокого риска развития инсульта и/или сосудистой деменции [23,24]. В исследовании, выполненном в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, было показано, что на I и II стадии ДЭ **когнитивные** нарушения присутствуют в 88% случаев. При этом у 56% обследованных пациентов симптоматика соответствовала общепринятым диагностическим критериям синдрома умеренных когнитивных нарушений [30]. В 32% случаев когнитивные нарушения были легкими по выраженности, то есть присутствовали отдельные когнитивные симптомы, не образующие целостного клинического синдрома [16].

Таким образом, когнитивные нарушения определяются у подавляющего большинства пациентов с ДЭ, причем уже на ранних ее стадиях. Обычно развитие когнитивных нарушений предшествовало формированию других объективных неврологических расстройств, таких как нарушения походки, другие двигательные пирамидные, экстрапирамидные и атактические нарушения. Другими словами, цереброваскулярное заболевание, в том числе достаточно выраженное, может долгое время проявляться только когнитивными расстройствами. Поэтому оценке состояния когнитивной сферы следует уделять особое внимание в диагностике хронической цереброваскулярной недостаточности [13,14].

1.3. Клинические особенности и диагностика сосудистой деменции

В отличие от некоторых других причин деменции, когда вначале развиваются нарушения памяти, при сосудистых поражениях головного мозга собственно мнестические расстройства редко доминируют в клинической картине. Причиной социальной дезадаптации, как правило, является сочетание двигательных, в первую очередь постуральных нарушений, и когнитивных расстройств (праксис, гнозис и т.д.). Ключевым звеном, лежащим в основе сосудистой деменции у подавляющего большинства больных, следует признать не первичное поражение тех или иных корковых зон. Нарушение связей между различными корковыми отделами, а также корковыми образованиями и субкортикальными структурами, приводящее к их разобщению. Ведущая роль при этой патологии в большинстве случаев принадлежит поражению белого вещества головного мозга, особенно связей лобных отделов с другими структурами центральной нервной системы. Клиническим выражением патологического процесса является возникновение не изолированного синдрома, что на практике встречается редко, а комплекса неврологических и нейропсихологических синдромов, часть из которых до определенного момента, возможно, протекают суб-

клинически, выявляясь лишь при использовании специальных тестов и проб.

Клинические проявления и течение заболевания весьма переменны, определяющее значение имеет локализация и выраженность повреждения головного мозга. Ядром клинической картины сосудистой деменции и ее отличительной особенностью являются двигательные и специфические когнитивные нарушения. Спектр двигательных расстройств довольно широк — от минимально выраженных признаков пирамидной недостаточности до грубейшей атаксии либо пlegии[57,62].

Особенности двигательных нарушений при сосудистой деменции у пожилых составляют 3 группы расстройств: пирамидный синдром, атаксия и экстрапирамидные нарушения.

Пирамидный синдром чаще бывает асимметричным и является следствием перенесенного инсульта; у больных без инсульта в анамнезе он преимущественно рефлекторный, больше в ногах.

Атаксия развивается вследствие поражения афферентного, регуляторного или исполнительного уровней. Нередко она может не укладываться в рамки одного строго очерченного синдрома, а носит более разнообразный характер.

Экстрапирамидные нарушения характеризуются превалированием акинезии и постуральных расстройств, преимущественным вовлечением нижних конечностей, частым сочетанием с пирамидными, псевдобульбарными, мозжечковыми нарушениями, возможностью улучшения на фоне назначения препаратов леводопы.

Важно отметить, что и когнитивные расстройства, и двигательные нарушения при наиболее часто встречающихся вариантах хронической сосудистой (и первично дегенеративной) патологии головного мозга могут рассматриваться в рамках ретрогенеза — процесса, при котором патологические (в оригинале — дегенеративные) механизмы носят обратное нормальному онтогенезу направление [33].

Эта теория, которая до настоящего времени рассматривалась применительно к болезни Альцгеймера [33], имеет ряд клинических неврологических, нейропсихологических, электрофизиологических и морфологических подтверждений. Клинически прогрессирующее когнитивное нарушение вне зависимости от их причины в большинстве случаев сопровождается появлением рефлексов орального автоматизма (сосательный, хватательный рефлексы) и патологического рефлекса Бабинского. Столь характерный для пациентов с сосудистой деменцией феномен поворотов всем телом («enblock») может представлять собой аналог растормаживания шейной выпрямляющей реакции, проявляющейся на одном из этапов созревания статолокомоторной системы, а феномен «магнитной ходьбы» — аналог растормаживания и патологического усиления одного из самых ранних постнатальных рефлексов — рефлекса опоры.

Выраженность когнитивных нарушений при сосудистом поражении головного мозга определяется целым рядом до конца не изученных факторов, в том числе и возрастом больных. При этом когнитивные нарушения на ранних стадиях сосудистой деменции могут быть сходными с нарушениями при болезни Альцгеймера. Сосудистая деменция проявляется нарушениями памяти по типу повышенной тормозимости следов, замедлением и быстрой истощаемостью когнитивных процессов, нарушением процессов обобщения понятий, апатией, нередко в сочетании с депрессией. Возможно наличие в клинической картине первичных расстройств высших психических функций (апраксии, агнозии и т.д.), что встречается гораздо реже — при локализации ишемических очагов в соответствующих отделах коры больших полушарий головного мозга (теменных, затылочных, височных, лобных).

Диагностика

Постановка диагноза СД 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 [37]. К ее преимуществам относятся простота использования и достаточно высокая информативность в отношении мультиинфарктных вариантов СД. Тем не менее, ее использование не позволяет различить СД и состояния, обусловленные различным сочетанием сосудистого и нейродегенеративного процессов [10, 31].

За последние десятилетия для диагностики СД 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 [34]. Согласно этим критериям диагноз СД 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. [38] 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 СД 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.

Б. 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 СД сопутствующие нейродегенеративные процессы являлись в 77% случаев [39, 40]. 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 [41]. Общеизвестно, что сосудистый процесс может приводить к эксацербации или демаскированию нейродегенеративного процесса. Присоединение сосудистого компонента более чем в 2 раза ускоряет степень прогрессирования БА [29, 42, 43]. Важным моментом является общность факторов риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, генотип

АПОЕ, уровень гомоцистеина и сердечная недостаточность) при БА и СД [7, 23, 31, 44, 45]. При БА очень часто выявляются церебральная амилоидная ангиопатия, дегенеративная микроангиопатия, инфаркты и внутримозговые кровоизлияния, патологические изменения перивентрикулярного белого вещества [27, 28, 46]. Т. Matsui и соавт. [44] 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 [44]. Как было сказано выше, микроангиопатия способствует формированию микрогеморрагий, развитие которых связано не только клинической манифестацией БА, но и с выраженными отклонениями нейрохимических биомаркеров нейродегенеративного процесса, что позволило сделать вывод об участии микрогеморрагий в патогенезе БА [46]. Также установлено, что амилоидная ангиопатия способствует геморрагической трансформации ишемического инсульта [28].

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 мышах 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 [47].

Принимая во внимание, что воздействие большинства сосудистых факторов риска может быть нивелировано адекватной терапией, считается, что

развитие сосудистых когнитивных нарушений, а также сосудистой экзакербации 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 гипердиагностической 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 [48]. 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 нейropsychологического 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 тоже 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 за рубежом 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 [4, 31, 32, 35, 49].

Особую важность для постановки диагноза сосудистых когнитивных нарушений и СД 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 [48, 23].

1.4. Роль нейромедиаторов в патогенезе когнитивных расстройств

Общие понятия о нейромедиаторных системах головного мозга

В силу анатомо-физиологических особенностей кровоснабжения головного мозга наиболее уязвимым местом при цереброваскулярной недостаточности являются подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга. Вследствие данной локализации сосудистого процесса хроническая цереброваскулярная недостаточность сопровождается значительным усилением нейротрансмиттерной недостаточности и связанных с ней когнитивных нарушений. Возрастные изменения этой системы в значительной мере усугубляются при присоединении ассоциированных возрастом заболеваний, таких как хроническая сосудистая мозговая недостаточность и нейродегенеративный процесс. Вопрос о роли нейромедиаторов в патогенезе когнитивной дисфункции имеет большое значение с практической точки зрения, так как выявление нейробиохимического субстрата когнитивных расстройств открывает новые возможности фармакологической коррекции данных нарушений. Нейротрансмиттеры (НТ) – химические передатчики сигналов нейронов, их разделяют на нейромедиаторы и нейромодуляторы. Первые прямо передают нервные импульсы, вторые модифицируют действие медиаторов. НТ выделяются в синапс, взаимодействуют со своими специфическими рецепторами и меняют функции постсинаптической клетки. Главные медиаторы головного мозга – возбуждающие (глутамат, аспартат) и ингибирующие (ГАМК, глицин) аминокислоты, соотношение их концентраций и активности в основном определяет функциональное состояние большинства нейронов. Нейромодуляторы обычно действуют более локально, в определенных зонах мозга и создают дополнительные вариации, обогащающие спектр физиологического состояния нейронов. Эти функции выполняют как те же нейромедиаторы, так и специализированные нейромодуляторы (аденозин, катехоламины, индолилалкиламины, нейростероиды). Исследования последних лет показывают, что состояние когнитивных функций больных с самыми различными формами патологии связано с функцией нейромедиаторных систем.

Нейромедиаторы– биологически активные химические вещества, посредством которых осуществляется передача электрического импульса с нервной клетки через синаптическое пространство между нейронами. Нервный импульс, ступающий в пресинаптическое окончание, вызывает освобождение в синаптическую щель медиатора. Молекулы медиаторов реагируют со специфическими рецепторными белками клеточной мембраны, инициируя цепь биохимических реакций, вызывающих изменение трансмембранного тока ионов, что приводит к деполяризации мембраны и возникновению потенциала действия.

Выше изложенные представления носят упрощенный и схематичный характер. В действительности нейрохимические основы когнитивных функций на сегодняшний день еще недостаточно изучены.

Среди нейромедиаторов выделяют три группы веществ, сходных по химическому строению: аминокислоты, пептиды, моноамины (в том числе катехоламины) (табл. 1).

Таблица 1

Основные церебральные нейротрансмиттерные системы

Название	Локализация	Функции	
Дофамин	Черная субстанция, покрышка моста	Переключение когнитивных программ, воспроизведение информации	Когнитивная инертность, персеверации, нарушение воспроизведения
Ацетилхолин	Базальное ядро Мейнерта, педункулярные ядра моста	Устойчивость внимания, долговременное запоминание	Отвлекаемость, импульсивность поведения, нарушение запоминания

Норадреналин	Голубое пятно	Концентрация внимания	Снижение умственной работоспособности
Серотонин	Дорсальное ядро шва	+эмоции	Снижение фона настроения

На сегодняшний день установлено, что одним из наиболее важных медиаторов для когнитивных процессов является ацетилхолин. Недостаточность ацетилхолиновой трансмиссии отмечается при КР. различного происхождения, в том числе при болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, болезни Паркинсона и многих других заболеваниях. Считается, что психофизиологическая роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, а ацетилхолинергическая недостаточность приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации. Дофамин также играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Показано, что активация дофаминергической передачи необходима в процессе переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на следующий этап. Таким образом, недостаточность дофаминергической медиации приводит к повышенной инертности больного, что будет клинически проявляться замедленностью когнитивных процессов и персеверациями. Еще одним нейромедиатором, весьма важным для когнитивной деятельности, является норадреналин. Роль норадреналина в обеспечении когнитивных функций заключается в поддержании состояния активного бодрствования. Предполагается, что с увеличением активности норадренергической системы связано луч-

шее запоминание эмоционально окрашенных событий по сравнению с эмоционально нейтральными событиями. Кроме вышеперечисленных, в формировании когнитивных функций, как в норме, так и при патологических состояниях играют роль и другие нейромедиаторы. Наиболее известные из них: аминокислоты (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, глицин, глутаминовая кислота), другие моноамины (гистамин), пептиды (вазоактивный интестинальный пептид), глутамат, таурин.

Когнитивные расстройства затрагивают норадренергическую, дофаминергическую, ацетилхолинергическую, серотонинергическую, глутаматергическую и другие системы. Предполагают, что развитие ацетилхолинергической недостаточности является относительно поздним событием в патогенезе когнитивных расстройств, и менее тяжелые нарушения в большей степени обусловлены дисфункцией со стороны других нейротрансмиттерных систем – дофаминергической и норадренергической. В отличие от дофаминергической системы, число норадренергических нейронов голубого пятна с возрастом не уменьшается. Однако активность норадренергических нейронов у пожилых лиц значительно снижена по сравнению с лицами более молодого возраста.

Ацетилхолинергическая система

Ацетилхолин, ведущий нейротрансмиттер, имеет два предшественника: холин и ацетил-коэнзим А. Холин поступает в организм с пищей, а ацетил-коэнзим А синтезируется из глюкозы в митохондриях нейронов. Оба эти субстрата синтезируются в ацетилхолин под воздействием внутриклеточного фермента холинацетилтрансферазы. Ацетилхолин участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга, при этом малые концентрации облегчают, а большие – тормозят синаптическую передачу. Изменения в обмене ацетилхолина могут привести к нарушению функций мозга. Недостаток его во многом определяет клиническую картину болезни Альцгеймера. Ацетилхолин является химическим передатчиком (медиатором) нервного возбуждения; окончания нервных волокон, для которых он служит медиа-

тором, называются холинергическими, а рецепторы, взаимодействующие с ним, называют холинорецепторами. Холинорецептор(по современной зарубежной терминологии – «холинорецептор») является сложной белковой макромолекулой (нуклеопротеидом), локализованной на внешней стороне постсинаптической мембраны. При этом холинорецептор постганглионарных холинергических нервов (сердца, гладких мышц, желез) обозначают как М-холинорецепторы(мускарин чувствительные), а расположенные в области ганглионарных синапсов и в соматических нервно-мышечных синапсах – как Н-холинорецепторы (никотиночувствительные). Мускариночувствительные рецепторы делят на М1-,М2- и М3-рецепторы, которые по-разному распределяются в органах и разнородны по физиологическому значению. Такое деление связано с особенностями реакций, возникающих при взаимодействии ацетилхолина с этими биохимическими системами: мускариноподобных в первом случае и никотин подобных–во втором; М-и Н-холинорецепторы находятся также в разных отделах ЦНС.В наибольшей степени их пути проецируются в гиппокампе, базальных ганглиях, стриарной системе и кортексе.Ацетилхолин не оказывает строгого избирательного действия на разновидности холинорецепторов. В той или другой степени он действует на М - и Н-холинорецепторы и на подгруппы М-холинорецепторов. Периферическое никотиноподобное действие ацетилхолина связано с его участием в передаче нервных импульсов с преганглионарных волокон на постганглионарные в вегетативных узлах, а также с двигательных нервов на поперечнополосатую мускулатуру. В малых дозах он является физиологическим передатчиком нервного возбуждения, в больших дозах может вызвать стойкую деполяризацию в области синапсов и блокировать передачу возбуждения.

1.5. Лечение сосудистой деменции

Лечение СД должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается СД (атеросклероз, артериальная гипертония, васкулиты и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебральной циркуляции и метаболических процессов. Учитывая, что большая часть больных с СД 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, дипиридамол, клопидогрель), по показаниям (при наличии соответствующих кардиальных 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 дипиридамол 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 назначают инстенон, циннаризин, пентоксифиллин, ницерголин, винпоцетин, препараты гинкго билоба, производные никотиновой кислоты. Поскольку в патогенезе ДЭ определенная роль принадлежит оксидантному стрессу, патогенетическим оправданным представляется проведение антиоксидантной терапии. Считается перспективным использование антагониста глутаматных N-метил-D-аспарат-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 коррекции когнитивных нарушений является **применение ацетилхолинергических препаратов.**

Как известно, ацетилхолин является одним из основных медиаторов для процессов памяти и внимания. В работах ряда авторов [21—25]

было показано, что снижение ацетилхолинэстеразы коррелирует с когнитивными нарушениями, а активность ацетилхолинергической системы необходима для поддержания памяти, внимания, регуляции уровня бодрствования и активности человека. Использование этой группы препаратов для лечения когнитивных нарушений началось с середины 80-х годов прошлого столетия. С того времени было проведено несколько исследований по изучению эффективности антихолинэстеразных препаратов при различных видах деменции. Доказана эффективность этих препаратов при болезни Альцгеймера, у больных с сосудистой деменцией, в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности [26—30].

К антихолинэстеражным препаратам относится Радалин (действующее вещество галантамин). Последний представляет собой селективный, конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы. Препаратоблегчает проведение нервных импульсов в области нервно-мышечных синапсов; усиливает процессы возбуждения в рефлекторных зонах спинного и головного мозга, хорошо проникает через ГЭБ.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала.

Обследовали 56 пациентов, (40 мужчины и 16 женщин), в возрасте 45-75 лет (в среднем $61,3 \pm 0,17$), страдающих дисциркуляторной энцефалопатией 2-3 степени.

Пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией II-III стадии в зависимости от лекарственной терапии были произвольно распределены на основную и контрольную группы. В свою очередь каждая из этих групп была разделена на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли пациенты с легкой деменцией, во 2-ю подгруппу с умеренной деменцией.

В группе контроля, состоявшей из 26 пациентов, проводилось базисное лечение, включающее антиагреганты, антигипертензивные средства, антиоксиданты, вазо- и нейропротекторы, сахароснижающие препараты.

Основную группу составили 30 пациентов, которые на фоне базисной терапии была назначена препарат Радалин 5 мг по 1 таблетке 2 раза в день в течение 20 дней. Пациенты 1ой и 2ой групп были сопоставимы по возрасту, структуре заболеваемости.

В исследование были включены пациенты, удовлетворяющие следующим условиям:

Таблица 2.1.

Критерии включения и исключения пациентов

Критерии включения	Критерии исключения
1. Возраст: от 45 до 75 лет включительно;	1. Возраст больных менее 45 и более 75 лет;
2. Пол: любой;	2. Другие вероятные причины деменции (достоверная болезнь Альцгеймера, лекарственная индуцированная
3. Пациенты, получающие лечение стационарно или	

<p>по типу дневного стационара;</p> <p>4. Больные, страдающие хронической ишемией головного мозга в стадии субкомпенсации II стадия, декомпенсации III стадия;</p> <p>5. Шкала Хачинского > 6 балла.</p> <p>6. Пациенты, которые смогут, по мнению исследователя, соблюдать протокол исследования в течение необходимого времени (комплаентные больные).</p>	<p>деменция, нормотензивная гидроцефалия, заболевания щитовидной железы).</p> <p>3. Прием других препаратов из группы ингибиторов АХЭ</p> <p>4. Тяжелые заболевания печени</p> <p>5. Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки в стадии обострения</p> <p>6. Бронхиальная астма</p> <p>7. Синдром слабости синусового узла, склонность к брадикардии</p> <p>8. Почечная недостаточность</p> <p>9. 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 20-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, а также симптомов отека мозга.

Для оценки тяжести состояния больного использовалась формализованная балльная шкала по 11 ведущим клиническим симптомам: снижение памяти, головокружения несистемного характера, снижение работоспособности, шаткость и неуверенность походки, шум в голове, нарушение сна, утомляемость, эмоциональная лабильность, потери сознания.

При отсутствии симптома по шкале присваивалось «0» баллов, при незначительно выраженном симптоме – «1» балл, умеренно выраженном симптоме – «2» балла, значительно выраженном симптоме – «3» балла.

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 и 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 повторил (максимально до 5 раз), однако оценивается в баллах лишь первое повторение.</p>	0123
<p>4. 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 повторил (максимально до 5 раз), однако оценивается в баллах лишь первое повторение.</p>	012345
<p>5. Память: Припомните 3 слова (см. п.3). Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в п.3. Каждое правильно названное слово оценивается в 1 балл.</p>	0123

6.Речевые функции:	
• 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	

<p>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.</p>	
---	--

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 2.3.) .

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		
Через 1 час		

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 продол-

жают 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 с СД

Больные 1 группы были в возрасте от 45 до 75 лет. Средний возраст обследованных – $62,7 \pm 0,304$ лет. Из них мужчин 21 (70 %), женщин – 9 (30%). Больные 2 группы были в возрасте от 45 до 75 лет. Средний возраст обследованных – $59,6 \pm 0,378$ лет. Из них мужчин 19 (73 %), женщин – 7 (27 %). И как видно из таблицы 3.1, количество мужчин преобладало над количеством женщин в обеих группах соответственно (Таблица 3.1.).

Таблица 3.1.1.

Распределение наблюдаемых больных СД по полу

Пол пациентов	1 группа		2 группа	
	Абс. кол-во	Процент (%)	Абс. кол-во	Процент (%)
Мужчины	21	70	19	73
Женщины	9	30	7	27
Всего	30	100	26	100

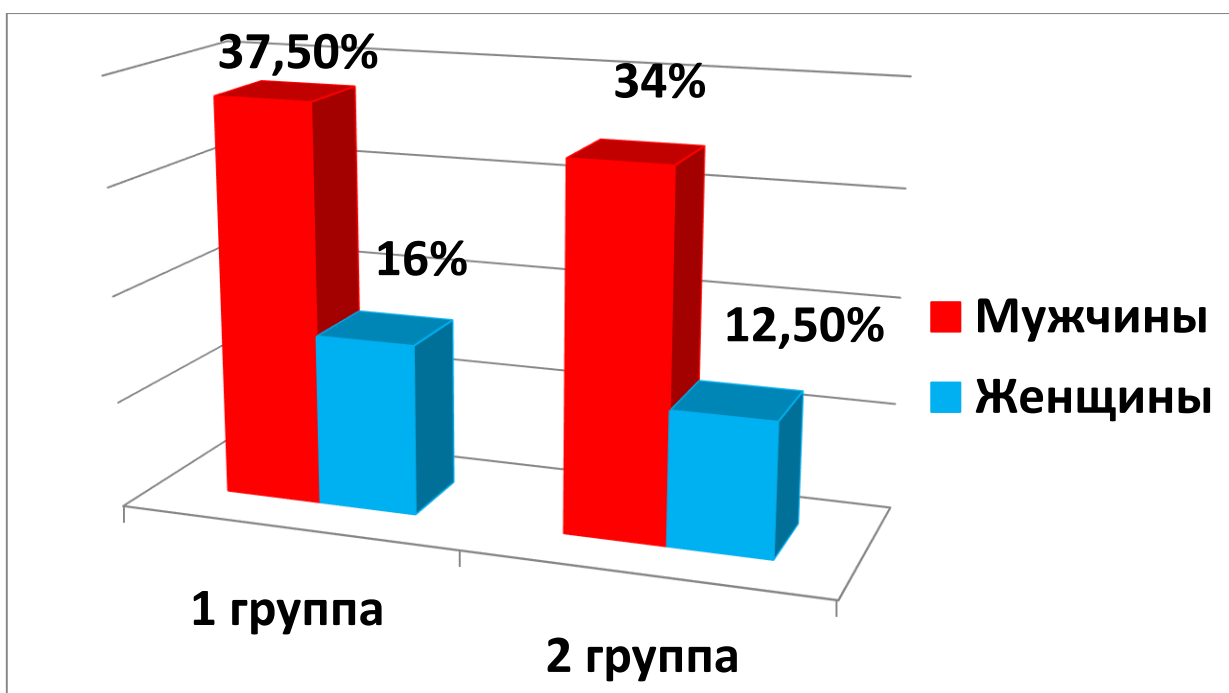


Рис. 3.1.1. Распределение наблюдаемых больных СД по полу

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 СД по возрасту

Возраст	1 группа		2 группа	
	Абс. кол-во	Процент (%)	Абс. кол-во	Процент
45-55лет	5	17	7	27
56-65 лет	14	47	11	42
66-75 лет	11	36	8	31
Всего	30	100%	26	100%

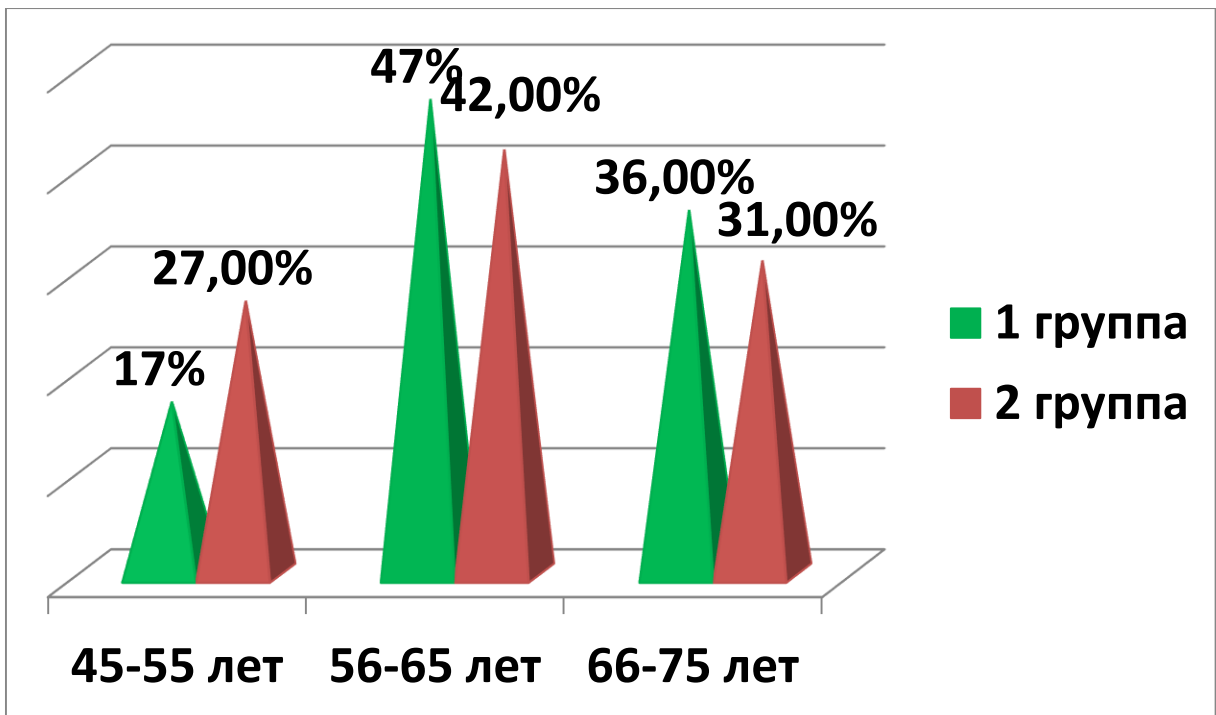


Рис. 3.1.2. Распределение наблюдаемых больных СД по возрасту

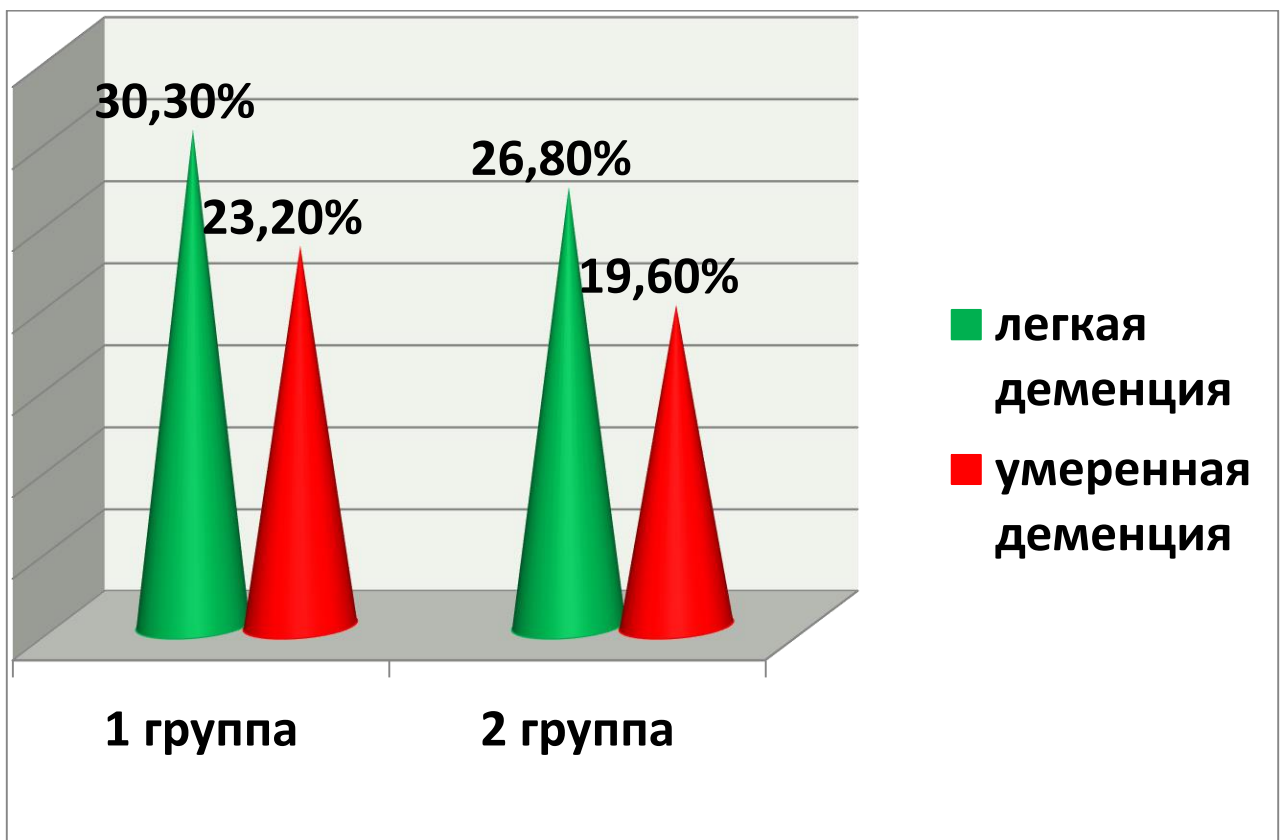


Рис.3.1.3. Распределение наблюдаемых больных СД по степени выраженности когнитивных расстройств

В клинической картине СД с легкой степени выраженности в обеих группе доминировали субъективные расстройства в виде головной боли и ощущение тяжести в голове, головокружение, а также выраженный астенический синдром (табл.3.1.3.). Головная боль была средней интенсивности, наблюдающаяся большую часть времени ($2,2 \pm 0,1$ балла основная группа и $2,5 \pm 0,13$ балла контрольная группа). Кроме того, больные жаловались на раздражительность, рассеянность, снижение памяти, которые приводили к затруднению профессиональной деятельности. Ослабление памяти 3 балла в обеих группы. Нарушение сна зависело от эмоционального состояния и проявлялось в виде удлиненного времени засыпания, поверхностного сна с частыми пробуждениями, возникающие на фоне определенного психоэмоционального, физического, умственного напряжения ($2,4 \pm 0,12$ балла 1-я группа и $2,4 \pm 0,16$ балла 2-я группа). Головокружение возникало спонтанно, при психоэмоциональных нагрузках, при поворотах головы, в большинстве случаев имел несистемный характер и не сопровождается тошнотой, рвотой, иногда с признаками атаксии ($2,4 \pm 0,12$ балла 1-я группа и $2,3 \pm 0,12$ балла 2-я группа). Шум в ушах, голове беспокоили как при нагрузках, так и спонтанно, но отсутствовал большую часть времени ($2,4 \pm 0,12$ балла 1-я группа и $2,5 \pm 0,13$ балла 2-я группа).

Таблица 3.1.3

Субъективные симптомы больных с сосудистой деменцией легкой степени выраженности (основная и контрольная группа)

№	Субъективные симптомы	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=15)	P
1	Головная боль	$2,2 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,13$	>0.05
2	Головокружение	$2,4 \pm 0,12$	$2,3 \pm 0,12$	>0.05
3	Шум в ушах	$2,4 \pm 0,12$	$2,5 \pm 0,13$	>0.05
4	Снижение памяти	3	3	

5	Нарушение сна	2,4±0,12	2,4±0,16	>0.05
6	Утомляемость	2,5±0,12	2,4±0,13	<0.05
7	Шаткость при ходьбе	2,2±0,17	2,5±0,13	>0.05

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 СД умеренной степени сходен с легкой степени, хотя нарастала частота головной боли, нарушение памяти, головокружения, шум в ушах (табл.3.1.4.). Головокружение было частым, длительного несистемного характера, которое существенно беспокоило больного. Иногда головокружение могло быть системного характера (2,5±0,14 балла 1-я группа и 2,4±0,15 балла 2-я группа). Шум в голове, ушах был частым, но не продолжительном (2,5±0,14 балла 1-я группа и 2,5±0,15 балла 2-я группа). Нарушение сна существенно беспокоило больного и протекало в виде медленного засыпания с частым пробуждением. Больным приходилось принимать транквилизаторы и снотворное (2,6±0,14 балла 1-я группа и 2,4±0,15 балла 2-я группа). Повышенная утомляемость приводило к снижению работоспособности, то есть к быстрой утомляемости при обычных нагрузках и снижению переносимости повышенных нагрузок. Это приводило к астенизации нервной системы – раздражительность, тревожность, эмоциональная неустойчивость (2,7±0,13 балла 1-я группа и 2,3±0,20 балла 2-я группа). Головная боль и другие проявления астенического симптомокомплекса наблюдалось большую часть времени (2,9±0,07 балла 1-я группа и 2,7±0,14 балла 2-я группа).

Таблица 3.1.4.

Субъективные симптомы больных с сосудистой деменцией умеренной степени выраженности (основная и контрольная группа)

№	Субъективные симптомы	Основная группа (n=13)	Контрольная группа (n=11)	P
1	Головная боль	2,9±0,07	2,7±0,14	>0.05
2	Головокружение	2,5±0,14	2,4±0,15	>0.05
3	Шум в ушах	2,5±0,14	2,5±0,15	>0.05
4	Снижение памяти	3	3	
5	Нарушение сна	2,6±0,14	2,4±0,15	>0.05
6	Утомляемость	2,7±0,13	2,3±0,20	<0.05
7	Шаткость при ходьбе	2,3±0,17	2,7±0,14	>0.05

Данные неврологического статуса обследованных пациентов с сосудистой деменции представлены в таблице 3.1.5.

Неврологические расстройства у больных легкой деменцией проявлялись органического поражения головного мозга в виде оживления рефлексов орального автоматизма (82,3% у основной группы и 66,7% контрольной группы). 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 3.1.5.

Неврологические симптомы у больных СД с легкой степени выраженности

Неврологический статус	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нистагм	4	23,5	5	33,3
Кортико-нуклеарная недостаточность VII, XII пары черепных нервов	10	58,8	9	60,0
Моторные нарушения	8	47,0	9	60,0
Чувствительные нарушения	2	11,7	1	6,6
Координаторных нарушения	8	47,0	4	26,7
Анизорефлексия	7	41,2	6	40,0
Патологические рефлексy	14	82,3	10	66,7
Рефлексy орального автоматизма	14	82,3	10	66,7
Акинетико-ригидный синдром	2	11,8	1	6,7

У больных СД с умеренной степени тяжести отчетливой становилась очаговая симптоматика в виде оживления рефлексy орального автоматизма (92,3% основная группа и 81,8% контрольная группа), центральной недостаточности лицевого и подъязычного нерва (92,3 % и 90,9% соответственно), координаторных расстройств (69,2% и 63,6% соответственно),

экстрапирамидных расстройств (15,4% и 18,2% соответственно), встречались нарушения чувствительности (15,4% и 18,2% соответственно).

Таблица 3.1.6.

Неврологические симптомы у больных СД с умеренной степени выраженности

Неврологический статус	Основная группа (n=13)		Контрольная группа (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нистагм	4	30,8	4	30,8
Кортико-нуклеарная недостаточность VII, XII пары черепных нервов	12	92,3	10	90,9
Моторные нарушения	9	69,2	8	72,7
Чувствительные нарушения	2	15,4	2	18,2
Координаторных нарушения	9	69,2	7	63,6
Анизорефлексия	8	61,5	7	63,6
Патологические рефлексy	12	92,3	9	81,8
Рефлексy орального автоматизма	12	92,3	9	81,8
Акинетико-ригидный синдром	2	15,4	2	18,2

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

3.2. Сравнительная нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у больных с сосудистой деменцией.

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 сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести. Из них 32 (57%) больных с легкой деменции и у 24 (43%) пациентов с умеренной деменции.

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 $22,5 \pm 0,12$ балла, что согласна современным литературным данным соответствует деменция легкой степени выраженности; а у 2-ой подгруппе $18,46 \pm 0,18$ 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.

Параметры	Основная группа		Контрольная группа	
	1 подгруппа	2 подгруппа	1 подгруппа	2 подгруппа
До лечения	22,5±0,12	18,46±0,18	22,3±0,2	18,45±0,15

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 медулобазального 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 3,7±0,1 слов (1-я подгруппа) и 3,3±0,1 слов (2-я подгруппа), долговременная память 4,9±0,1 слов и 4,5±0,1 слов соответственно, а продуктивность запоминания составляла 50,5 и 45,6.

У больных группы сравнения до лечения кратковременная память равнялась 3,6±0,1 слов (1-я подгруппа) и 3,2±0,1 слов (2-я подгруппа), долговременная память 5,0±0,1 слов и 4,4±0,1 слов соответственно, а продуктивность запоминания составляла 50,5±0,3 и 45,4±0,3 (табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.3.

Показатели пробы на запоминание 10 слов у больных с легкой деменции

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	3,7±0,1	3,7	3,8	4,4	4,6	4,9	5,2	5,5	5,8	6,2	6,4	4,9±0,1	50,5±0,3
2 группа	3,6±0,1	3,6	3,8	4,2	4,8	5,0	5,3	5,6	5,8	6,1	6,3	5,0±0,1	50,5±0,3

Таблица 3.2.4.

Показатели пробы на запоминание 10 слов у больных с умеренной деменции

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	3,3±0,1	3,3	3,5	3,9	4,2	4,5	4,8	5,0	5,2	5,5	5,7	4,5±0,1	45,6±0,3
2 группа	3,2±0,1	3,2	3,4	3,8	4,2	4,4	4,7	5,0	5,3	5,6	5,8	4,4±0,1	45,4±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 легкой деменцией (основной группы - $65,53 \pm 0,9$ сек., а у контрольной группы $66,5 \pm 0,5$ сек.), так и с умеренной деменцией соответственно $74,2 \pm 0,8$ сек. и $74,5 \pm 0,6$ сек. (табл.3.2.5.).

Таблица 3.2.5.

Характеристика когнитивных функций по таблицам Шульте в обеих группах.

Параметры	1-я группа		2-я группа	
	1 подгруппа	2 подгруппа	1 подгруппа	2 подгруппа
До лечения	$65,53 \pm 0,9$	$74,2 \pm 0,8$	$66,5 \pm 0,2$	$74,5 \pm 0,6$

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 СД. Ведущую роль в патогенезе формирования когнитивной недостаточности при СД играет поражение глубоких 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, кото-

рый развивается преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла. Развивающийся вследствие этого артериолосклероз 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 [9,23,26,37].

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 [25,29]. 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 [9,23,26,32]. Нейропсихологический анализ семиотики когнитивных и других нервно-психических расстройств при СД свидетельствует о лобной дисфункции, как о ведущем патофизиологическом механизме развития данных расстройств. При этом в основе когнитивных нарушений при СД лежит снижение активности психических процессов, трудности переключения когнитивных программ и недостаточность контроля текущей когнитивной деятельности [2,9,11,16,22].

У наших больных когнитивные нарушения присутствовали в 90% случаев. При этом у 56% обследованных пациентов симптоматика соответствовала общепринятым диагностическим критериям синдрома умеренных когни-

тивных нарушений. В 34% случаев когнитивные нарушения были легкими по выраженности, то есть присутствовали отдельные когнитивные симптомы, не образующие целостного клинического синдрома.

Наличие расстройств когнитивных функций мы исследовали по тесту MMSE. (табл. 3.2.5.). ДЭ сопровождается затруднениями во всех когнитивных сферах, но в наибольшей степени страдают внимание, интеллектуальные операции, пространственный праксис и гнозис. Память в большинстве случаев СД страдает вторично из-за недостаточной активности и избирательности воспроизведения при относительной сохранности запоминания и хранения информации. Однако у части пациентов с сосудистой деменцией определяется более выраженное расстройство памяти с признаками первичной недостаточности запоминания поступающей информации. У таких пациентов нейropsychологические 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 деменции. Деменция 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 нейropsychологических и экспериментально-психологических результатов в динамике лечения.

Лечение сосудистой деменции должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается ДЭ (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебральной циркуляции и метаболических процессов. Учитывая, что большая часть

больных с ДЭ 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 назначают инстенон, циннаризин, пентоксифиллин, ницерголин, винпоцетин, препараты гинкго билоба, производные никотиновой кислоты. Поскольку в патогенезе ДЭ 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 **применение ацетилхолинергических препаратов.**

Как известно, ацетилхолин является одним из основных медиаторов для процессов памяти и внимания. В работах ряда авторов [21—25] было показано, что снижение ацетилхолинэстеразы коррелирует с когнитивными нарушениями, а активность ацетилхолинергической системы необходима для поддержания памяти, внимания, регуляции уровня бодрствования и активности человека. С середины 80-х годов было проведено несколько исследований по изучению эффективности антихолинэстеразных препаратов при различных видах демен-

ции. Доказана эффективность этих препаратов при болезни Альцгеймера, у больных с сосудистой деменцией, в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности [26—30].

К антихолинэстеразным препаратам относится Радалин (действующее вещество галантамин). Представляет собой селективный, конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы. Стимулирует никотиновые рецепторы и повышает чувствительность постсинаптической мембраны к ацетилхолину. Облегчает проведение возбуждения в нервно-мышечном синапсе и восстанавливает нервно-мышечную проводимость в случаях ее блокады миорелаксантами не деполяризующего типа действия. Повышая активность холинергической системы, галантамин улучшает когнитивные функции у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, но не оказывает влияния на развитие самого заболевания. Препарат облегчает проведение нервных импульсов в области нервно-мышечных синапсов; усиливает процессы возбуждения в рефлекторных зонах спинного и головного мозга, хорошо проникает через ГЭБ.

Оценивая неврологические симптомы у больных СД 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. Приложение таблица 1 и 2).

К концу лечения Радалином у пациентов наблюдался более выраженный регресс очаговой неврологической симптоматики по сравнению с больными, не принимавшие Радалин. Объективная положительная динамика неврологического статуса была отмечена у 44 пациентов (88%), получивших курс Радалина и 3 больных (9,6%), не принимавших Радалин. Чаще всего улучшения касались цефалгического, астенического, вестибуло-мозжечкового и кохлео-вестибулярного синдромов, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере.

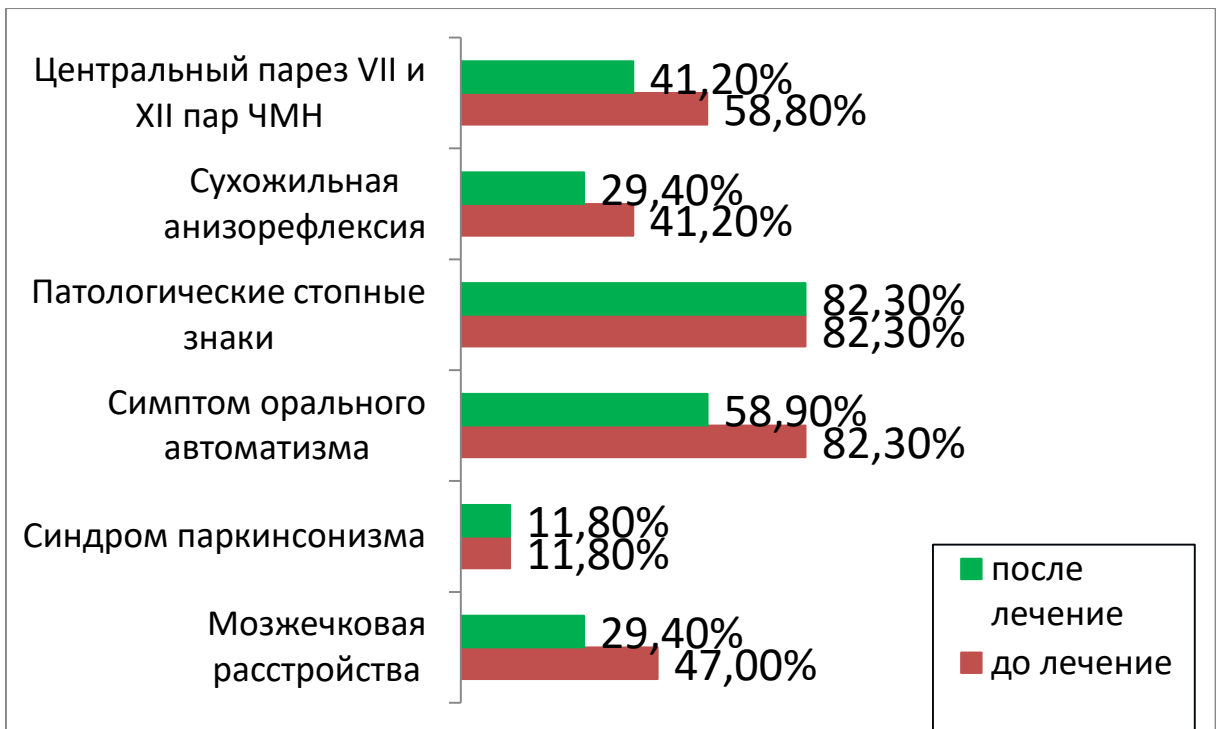


Рис.3.2.1.Динамика клинико-неврологического статуса на фоне проведённой терапии у больных с легкой деменции основной группы.

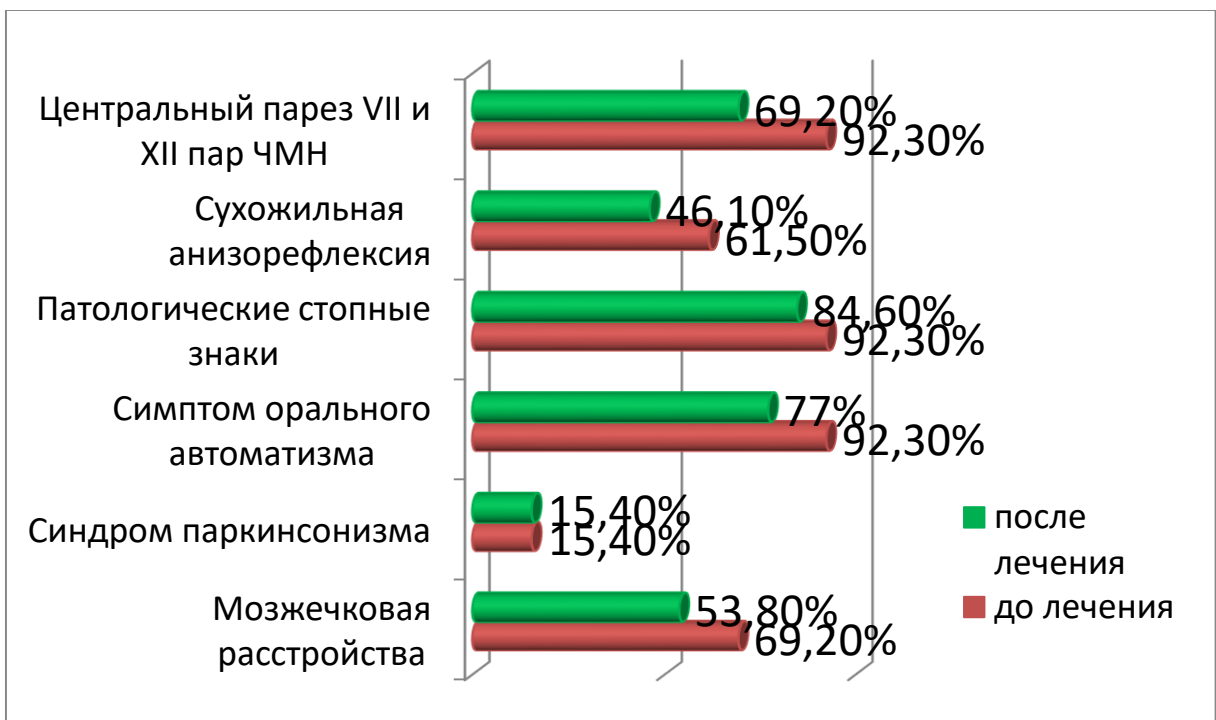


Рис.3.2.2.Динамика клинико-неврологического статуса на фоне проведённой терапии у больных с умеренной деменции основной группы.

Субъективно оценивая действие препарата, пациенты указывали на уменьшение выраженности и частоты головных болей, головокружений, ощущение тяжести в голове, снижение утомляемости, эмоциональной лабильности (рисунок 3.2.3 и 3.2.4.). 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 3.12. у больных 1 подгруппы основного групп уменьшился ($P < 0,01$) средний рейтинговый балл оценки выраженности субъективных симптомов.

У пациентов 2 подгруппы на момент осмотра отмечалось достоверное уменьшение ($P < 0,01$) выраженности головной боли, нарушение сна, снижение памяти, утомляемости (табл.3.2.4.)

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 3.2.8.

Динамика субъективных симптомов больных с легкой деменцией

№	Субъективные симптомы	До лечения		После лечения	
		Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=15)	Основная группа (n=17)	Контрольная группа (n=15)
1	Головная боль	2,2±0,12	2,5±0,13	1,5±0,12**	2,2±0,14
2	Головокружение	2,4±0,12	2,3±0,12	1,6±0,12**	1,8±0,16
3	Шум в ушах	2,4±0,12	2,5±0,13	1,5±0,12**	2,1±0,16
4	Снижение памяти	3	3	2,2±0,18**	2,7±0,14

	ти				
5	Нарушение сна	2,4±0,12	2,4±0,16	1,6±0,12**	1,8±0,16
6	Утомляемость	2,5±0,12	2,4±0,13	1,5±0,12**	1,9±0,15
7	Шаткость при ходьбе	2,2±0,17	2,5±0,13	1,3±0,14**	2,0±0,18

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,05), ** - достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,01).

Таблица 3.2.9.

Динамика субъективных симптомов больных с умеренной деменцией

№	Субъективные симптомы	До лечения		После лечения	
		Основная группа (n=13)	Контрольная группа (n=11)	Основная группа (n=13)	Контрольная группа (n=11)
1	Головная боль	2,9±0,07	2,7±0,14	2,2±0,12**	2,3±0,15
2	Головокружение	2,5±0,14	2,4±0,15	1,6±0,14**	2,0±0,23
3	Шум в ушах	2,5±0,14	2,5±0,15	1,5±0,14**	2,1±0,16
4	Снижение памяти	3	3	2,1±0,15** *	2,6±0,15
5	Нарушение сна	2,6±0,14	2,4±0,15	1,6±0,14**	1,9±0,16
6	Утомляемость	2,7±0,13	2,3±0,20	1,8±0,12**	1,9±0,21
7	Шаткость при ходьбе	2,3±0,17	2,7±0,14	1,8±0,17*	2,2±0,14

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,05). ** - Достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,01).

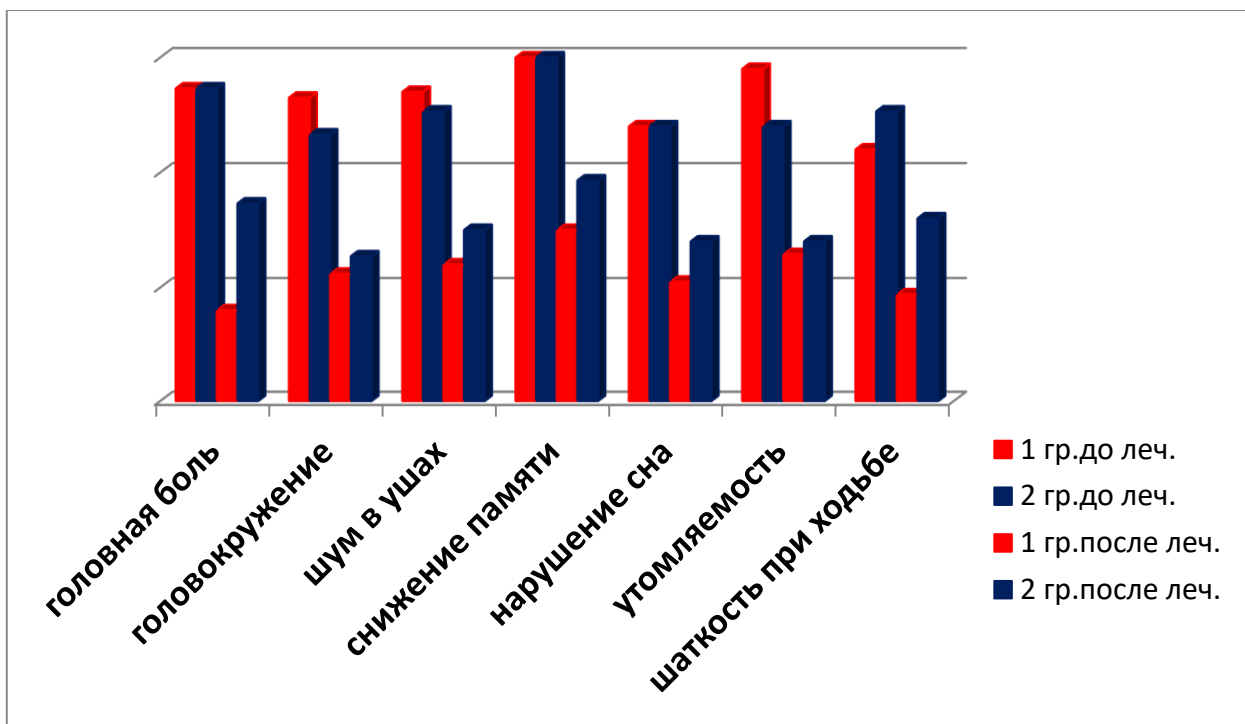


Рис.3.2.3. Влияние Радалина и традиционной терапии на степень выраженности субъективных клинических симптомов у больных с легкой деменцией.

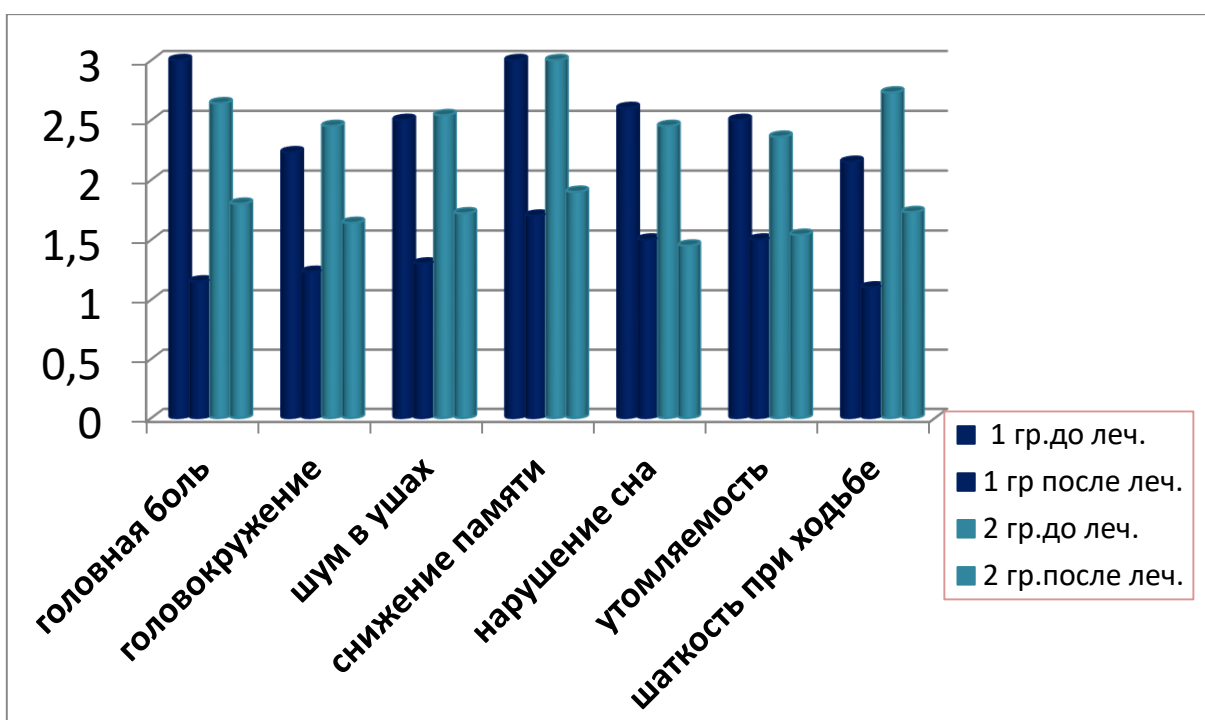


Рис.3.2.4. Влияние Радалина и традиционной терапии на степень выраженности субъективных клинических симптомов у больных с умеренной деменцией.

Анализ клинических данных показал, что наиболее заметный лечебный эффект Радалина, 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 Радалина и больных 2-й группы на отдельные клинические симптомы представлены в табл. 3.2.8. и 3.2.9.

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

Таблица 3.2.10.

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

Показатели	Основная группа (n=17) 1 подгруппа		Группа сравнения (n=15) 1 подгруппа	
	До лечения	После	До лечения	После
MMSE	22,5±0,12	27,1±0,14** (22%)	22,3±0,2	25,1±0,2** (12,6%)

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,05).** - Достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,01).

Так общий балл по шкале MMSE у больных основной группы составил в первой подгруппе до лечения 22,5±0,12 балла, после лечения 27,±0,14 балла (P<0,001), во второй подгруппе до лечения 18,6±0,14 балла, а после лечения 22,5±0,14 балла(P<0,001). У больных группы сравнения

до лечения составило в первой подгруппе до лечения $22,3 \pm 0,2$ балла, после лечения $25,1 \pm 0,2$ балла ($P < 0,01$), во второй подгруппе $18,4 \pm 0,15$ балла и $20,7 \pm 0,27$ балла ($P < 0,01$) соответственно. Процент динамики составил 22% у первой подгруппе, 21% во второй подгруппе у больных основной группы. У больных группы сравнения соответственно 12,6% и 10% (таблица 3.2.10. и 3.2.11.).

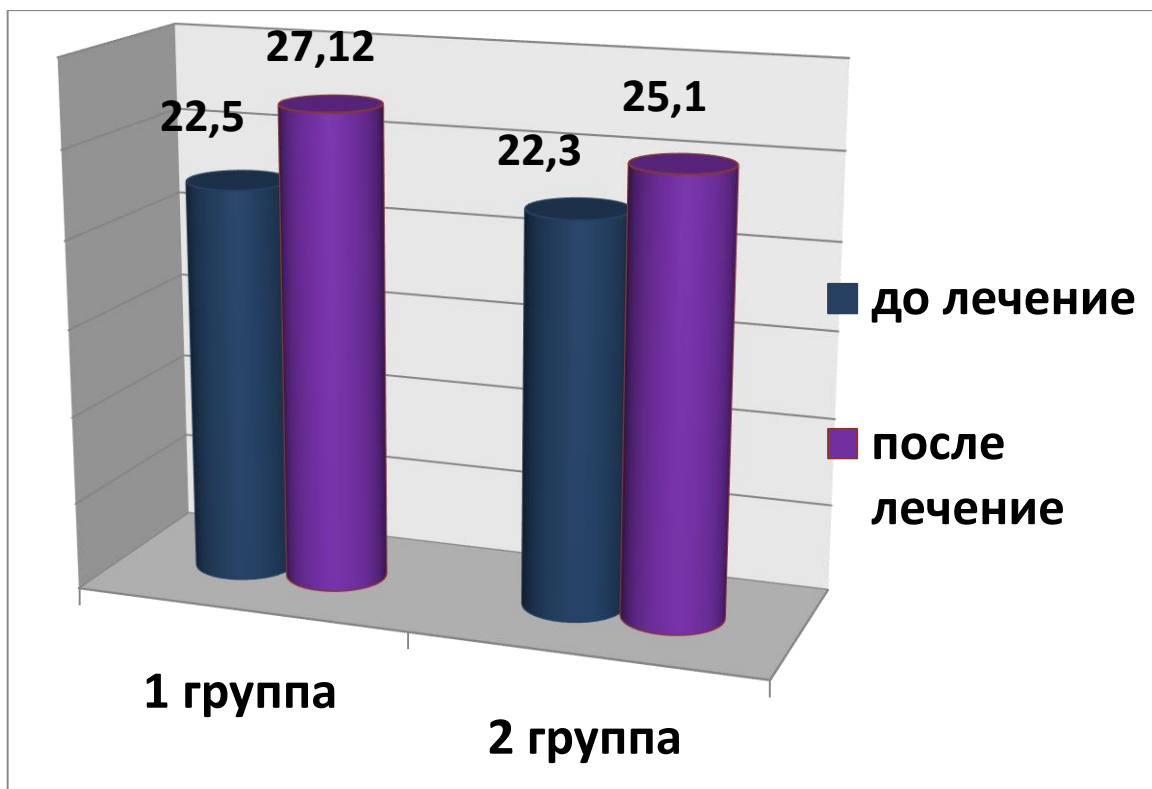


Рис.3.2.5. Динамика когнитивных нарушений по шкале MMSE у больных основной группы и группы сравнения на фоне лечения (первая подгруппа).

Как видно из выше приведенных результатов на фоне лечения Радалином отмечается улучшение показателей шкалы MMSE.

Таблица 3.2.11.

Средние показатели умственного состояния больных у больных основной группы и группы сравнения на фоне комплексной терапии с включением Радалина(2 подгруппа)

Показатели	Основная группа (n=13) 2 подгруппа		Группа сравнения (n=11) 2 подгруппа	
	До лечения	После	До лечения	После
	MMSE	18,6±0,14	22,5±0,14(22%)** *	18,4±0,15

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,05).** - Достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,01).

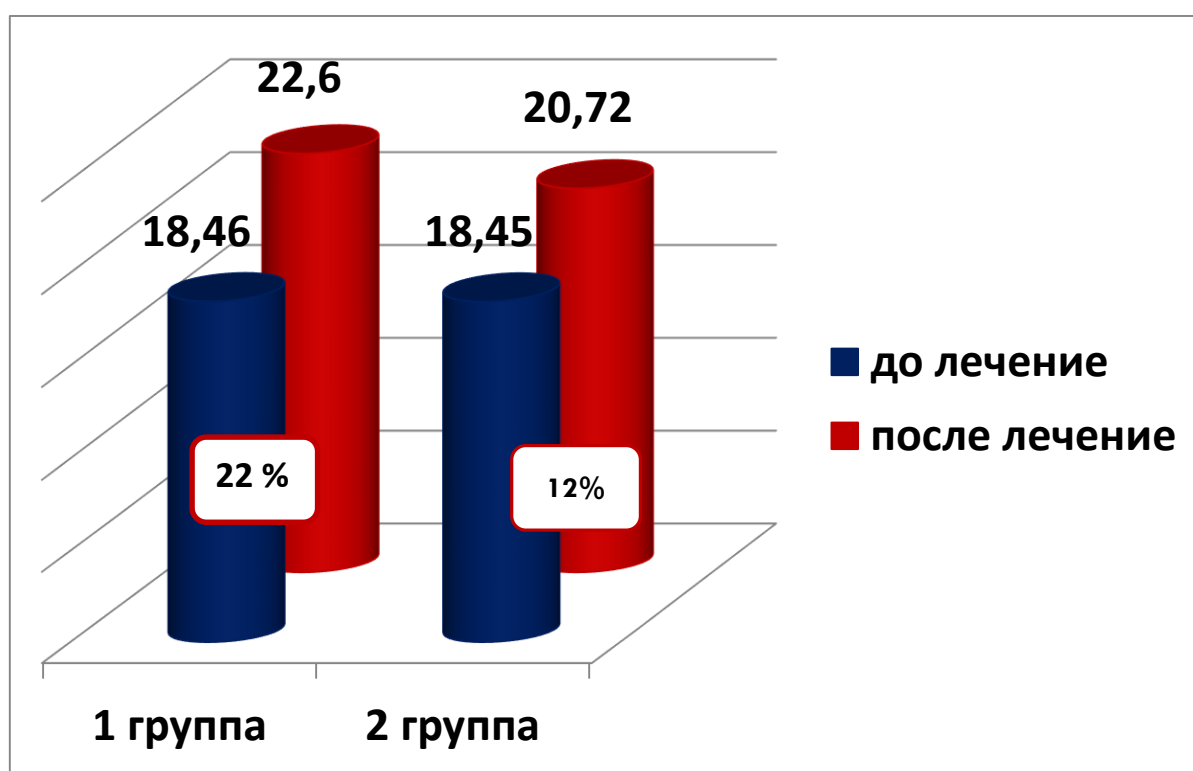


Рис.3.2.6. Динамика когнитивных нарушений по шкале MMSE у больных основной группы и группы сравнения на фоне лечения (первая подгруппа)

Нами проведен анализ темпа сенсомоторных реакций и внимания по таблицам Шульте у больных обеих групп на фоне лечения Радалином (см.

Приложение таб. 3 и 4.). Анализ выявил, что у больных основной группы затраченное время составило, в первой подгруппе до лечения $65,6 \pm 0,89$ сек. и после лечение $57,9 \pm 0,51$ сек. ($P < 0,001$), во второй подгруппе $74,2 \pm 0,81$ сек. и $69,5 \pm 0,53$ сек. соответственно ($P < 0,001$). У больных группы сравнения затраченное время составило, в первой подгруппе до лечения $66,5 \pm 0,52$ сек. и после лечения $64,1 \pm 0,57$ сек. ($P < 0,01$), во второй подгруппе $74,6 \pm 0,61$ сек. и $72,1 \pm 0,59$ сек. соответственно, ($P < 0,05$).

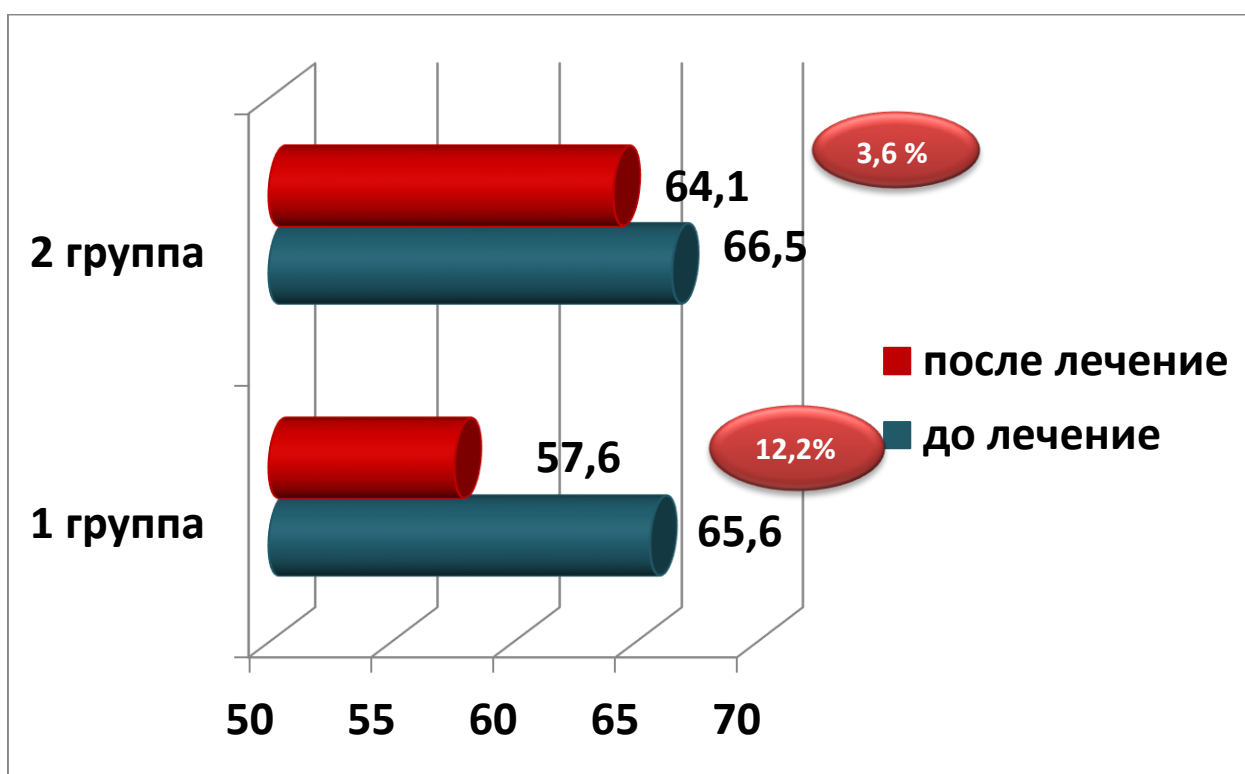


Рис. 3.2.7. Динамика средних показателей таблицы Шульте у больных основной группы и группы сравнения (1 подгруппа) на фоне комплексной терапии с включением Радалина.

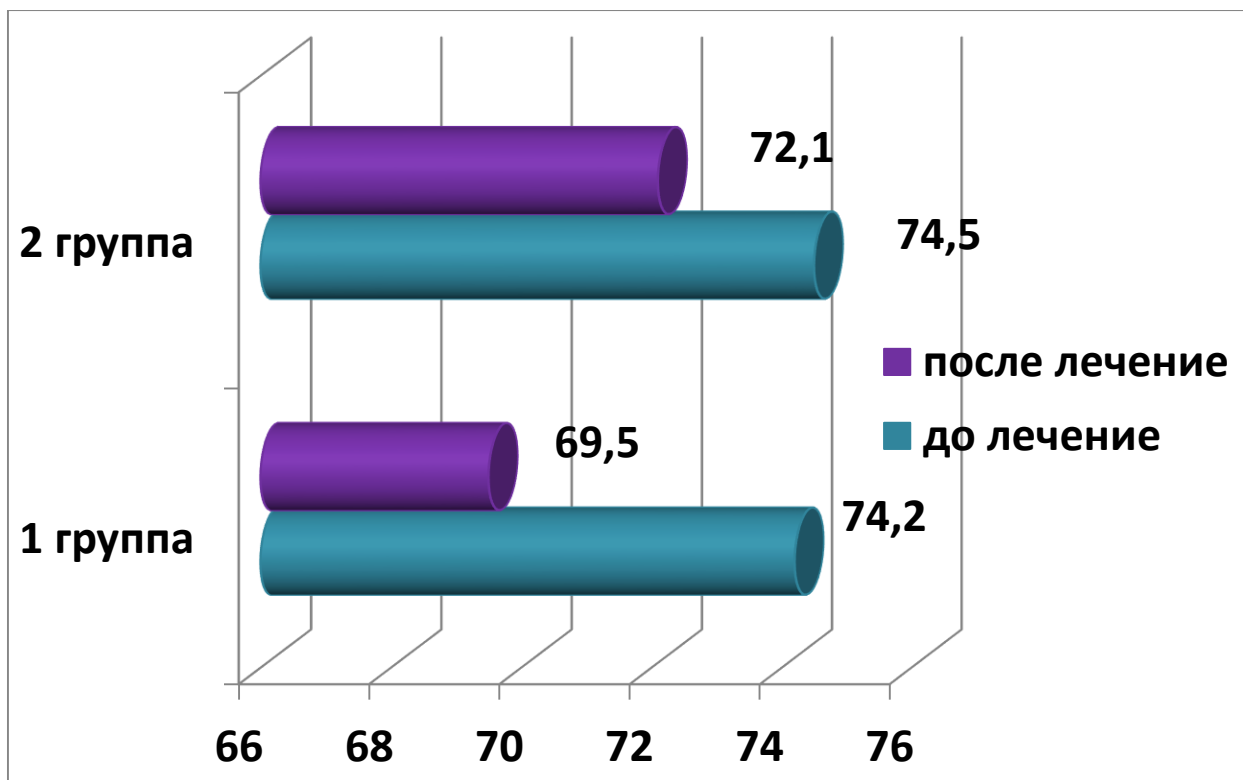


Рис. 3.2.8. Динамика средних показателей таблицы Шульте у больных основной группы и группы сравнения(2 подгруппа) на фоне комплексной терапии.

Таким образом, на фоне лечения Радалином процент динамики у больных основной группы составил 12,2% (1ая подгруппа), 6% (2ая подгруппа), а у больных группы сравнения 3,6% (1ая подгруппа), 3,36%(2ая подгруппа), т.е. наблюдалось ускорение темпа сенсомоторных реакций и скорости переключения внимания.

Нами проведен анализ кратковременной и долговременной памяти по тесту на запоминание 10 слов у больных обеих групп на фоне лечения Радалином (рисунок 3.2.9. и 3.2.10).

Анализ выявил, что у больных основной группы кратковременная память равнялось, в первой подгруппе до лечения $3,7 \pm 0,12$ слов и после лечение $6,0 \pm 0,12$ слов ($P < 0,001$), во второй подгруппе $3,3 \pm 0,12$ слов и $5,6 \pm 0,12$ слов соответственно ($P < 0,001$). У больных группы сравнения кратковременная память составило, в первой подгруппе до лечения $3,6 \pm 0,12$ слов и после лечения $5,2 \pm 0,12$ слов ($P < 0,01$), во второй подгруппе $3,2 \pm 0,12$ слов и $4,8 \pm 0,12$ слов соответственно, ($P < 0,05$).

Долговременная память у больных основной группы составило, в первой подгруппе до лечения $4,9 \pm 0,1$ слов и после лечения $7,3 \pm 0,1$ слов ($P < 0,001$), во второй подгруппе $4,5 \pm 0,1$ слов и $7,0 \pm 0,1$ слов соответственно ($P < 0,001$). У больных группы сравнения долговременная память составило, в первой подгруппе до лечения $5,0 \pm 0,1$ слов и после лечения $6,4 \pm 0,1$ слов ($P < 0,01$), во второй подгруппе $4,4 \pm 0,1$ слов и $5,7 \pm 0,1$ слов соответственно, ($P < 0,05$).

Продуктивность запоминания у больных основной группы составила в первой подгруппе до лечения $50,5 \pm 0,3$ и после лечения $73,8 \pm 0,3$ ($P < 0,05$), во второй подгруппе $45,6 \pm 0,3$ и $66,9 \pm 0,3$ соответственно, ($P < 0,05$). Контрольной группе продуктивность запоминания составила в первой подгруппе до лечения $50,5 \pm 0,3$ и после лечения $66,8 \pm 0,3$ ($P < 0,05$), во второй подгруппе $45,4 \pm 0,3$ и $58,6 \pm 0,3$ соответственно, ($P < 0,05$).

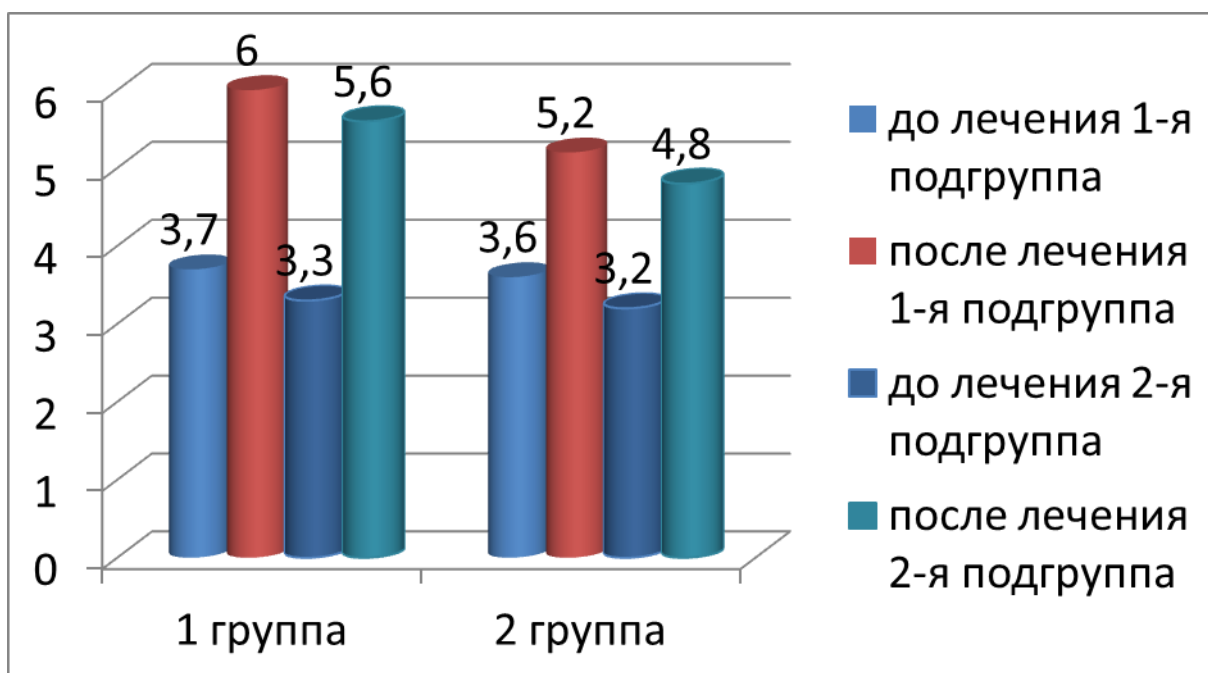


Рис.3.2.9. Показатели пробы на запоминание 10 слов у больных основной группы и группы сравнения на фоне комплексной терапии с включением Радалина (кратковременная память)

Как видно из приведенных результатов, процент динамики улучшения показателей у больных 1-ой группы отличался от показателей 2-ой группы, кратковременной памяти на 62,2% у первой подгруппе и 69,7% у второй подгруппе, долговременной памяти на 48,9% и 47% соответственно, продуктивности запоминания на 46,1% и 46,7% соответственно. Это ещё раз подтверждает эффективность включения в комплексную терапию препарата Радалин.

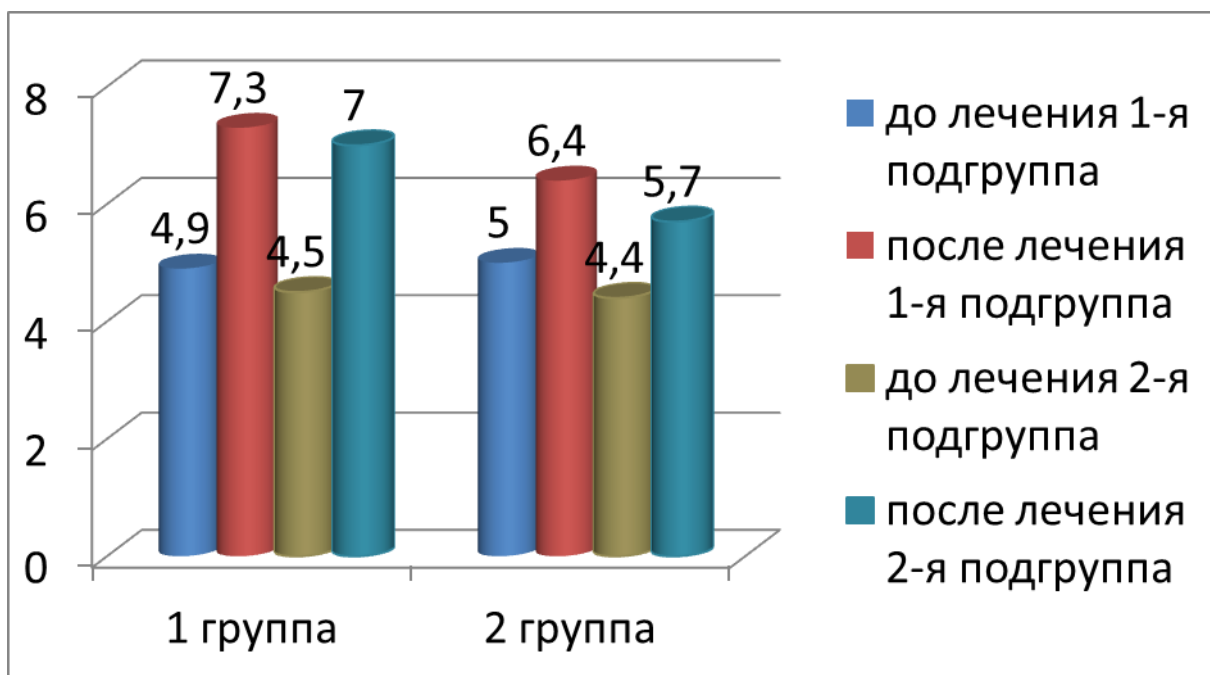


Рис.3.2.10. Показатели пробы на запоминание 10 слов у больных основной группы и группы сравнения на фоне комплексной терапии с включением Радалина (долговременная память)

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 Радалин хорошо переносится больными. Доля нежелательных реакций минимальна (2%), и в большинстве случаев не требовалось отмены препарата.

Заключение

Хронические нарушения мозгового кровообращения являются одной из самых частых патологий в практике врача. При этом, с одной стороны, хроническая цереброваскулярная недостаточность является фактором риска развития ОНМК, а с другой — причиной постепенного нарастания различных неврологических и психических расстройств. Весьма велика и социальная значимость этой патологии, т.к. неврологические и психические расстройства при ДЭ могут быть причиной серьезного снижения качества жизни и тяжелой инвалидизации пациентов. Так, только в Москве на учете в городских поликлиниках в 2003 году состояло более 450000 больных с цереброваскулярными заболеваниями, которые явились причиной более 330000 дней временной нетрудоспособности, а почти у 13000 человек — основной причиной выхода на инвалидность [3,4,5].

Исследования показывают, что нормальные возрастные изменения со стороны высших мозговых функций обычно выражены незначительно. В отличие от этого когнитивные расстройства при патологии головного мозга могут быть весьма существенными и нередко приводят к дезадаптации в повседневной жизни. В таких случаях принято говорить о синдроме деменции (слабоумия) в пожилом возрасте.

Согласно определению Международной классификации болезней (10-й пересмотр) деменция представляет собой приобретенные нарушения памяти и других когнитивных функций, которые оказывают клинически значимое влияние на поведение и повседневную активность пациентов.

Одними из наиболее частых неврологических симптомов при дисциркуляторной энцефалопатии являются нарушения когнитивных функций вплоть до деменции. Ведущую роль в формировании когнитивной недостаточности при ДЭ играет поражение глубоких 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 артериолосклероз 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 [9,23,26,37].

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. Полное нейропсихологическое исследование позволяет выявить клинические особенности когнитивных нарушений и поставить топический диагноз.

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 относятся память, гнозис, речь, праксис и интеллект.

Для оценки когнитивных функций используются нейропсихологические методы исследования.

Лечение СД должно включать воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается ДЭ (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и др.), устранение неврологических и психопатологических синдромов, улучшение церебральной циркуляции и метаболических процессов. Учитывая, что большая часть больных с СД 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 назначают инстенон, циннаризин, пентоксифиллин, ницерголин, винпоцетин, препараты гинкго билоба, производные никотиновой кислоты. Поскольку в патогенезе ДЭ определенная роль принадлежит оксидантному стрессу, патогенетически оправданным представляется проведение антиоксидантной терапии. Считается перспективным использование антагониста глутаматных N-метил-D-аспарат-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 применение ацетилхолинергических препаратов.

Как известно, ацетилхолин является одним из основных медиаторов для процессов памяти и внимания. В работах ряда авторов [21—

25] было показано, что снижение ацетилхолинэстеразы коррелирует с когнитивными нарушениями, а активность ацетилхолинергической системы необходима для поддержания памяти, внимания, регуляции уровня бодрствования и активности человека. Использование этой группы препаратов для лечения когнитивных нарушений началось с середины 80-х годов прошлого столетия. С того времени было проведено несколько исследований по изучению эффективности антихолинэстеразных препаратов при различных видах деменции. Доказана эффективность этих препаратов при болезни Альцгеймера, у больных с сосудистой деменцией, в терапии сосудистых когнитивных нарушений разной степени выраженности [26—30].

К антихолинэстеражным препаратам относится Радалин (действующее вещество галантамин). Последний представляет собой селективный, конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы. Препарат облегчает проведение нервных импульсов в области нервно-мышечных синапсов; усиливает процессы возбуждения в рефлекторных зонах спинного и головного мозга, хорошо проникает через ГЭБ. К настоящему времени имеются результаты нескольких исследований, в которых было показано положительное влияние Радалина на когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) [21, 26, 27, 30]. 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 сосудистой деменции, степень выраженности когнитивных нарушений у больных с сосудистой деменции, влияние Радалина на субъективный, клинико-неврологический статус больных, влияние Радалина на уровень когнитив-

ных нарушений больных с сосудистой деменции. В ходе нашего исследования мы сделали следующие выводы: у больных с сосудистой деменции 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, потеря сознания, нарушение слуха, эмоциональная лабильность, снижение работоспособности, неустойчивость при ходьбе. Данные неврологического статуса обследованных пациентов с ранними формами сосудистой деменции выявило, что у больных преобладали поражения пирамидного тракта - центральный парез лицевого и подъязычного нервов, моторные нарушения, анизорефлексия, встречались нарушения чувствительности, координаторные нарушения, патологические рефлекс, рефлекс орального автоматизма. Когнитивные нарушения являются одним из основных видов неврологических нарушений при СД. Когнитивные нарушения определяются у подавляющего большинства пациентов с СД, причем уже на ранних ее стадиях. У больных с ранними формами сосудистой деменции наблюдается снижение такой когнитивной функции как внимание, наблюдается снижение как концентрации так и устойчивости внимания. У больных с ранними формами сосудистой деменции наблюдается снижение как долговременной, так и кратковременной памяти. Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность Радалина 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 Радалина на когнитивно-мнестические функции больных с СД. Препарат улучшал концентрацию, внимание, качество кратковременной и долговременной памяти.

Радалин хорошо переносится больными. Доля нежелательных реакций минимальна (2%) и в большинстве случаев не требовалось отмены препарата. Таким образом, исходя из результатов проведённого исследования, можно рекомендовать применения Радалина для коррекции клинических проявлений хронической ишемии головного мозга, ДЭП- Шст. в условиях неврологических и терапевтических отделений стационаров, а также в амбулаторно-поликлинической практике.

Выводы:

1. У больных с сосудистой деменции 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, потеря сознания, нарушение слуха, эмоциональная лабильность, снижение работоспособности, неустойчивость при ходьбе. Данные неврологического статуса обследованных пациентов с сосудистой деменции 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.

2. Когнитивные нарушения являются одним из основных видов неврологических расстройств при СД. Когнитивные нарушения определяются у подавляющего большинства пациентов с СД, причем уже на ранних ее стадиях. У больных с сосудистой деменции наблюдается снижение такой когнитивной функции как внимание, наблюдается снижение, как концентрации, так и устойчивости внимания. У больных с сосудистой деменции наблюдается снижение как долговременной, так и кратковременной памяти.

3. Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность Радалина в комплексной терапии у больных с сосудистой деменцией. 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 Радалина на когнитивно-мнестические функции больных с СД. Препарат улучшал концентрацию, внимание, качество кратковременной и долговременной памяти.

Практические рекомендации

1. Все больные с СД (ДЭ II-III ст.) должны несколько раз в год подвергаться детальному обследованию с изучением неврологического статуса и нейропсихологического исследования.
2. Наличие признаков СД (ДЭ II-III ст.) служит показанием к применению комплексной терапии с обязательным включением антиагрегантов, вазоактивных, нейропротективных препаратов и антиоксидантов.
3. Можно рекомендовать применения Радалина для коррекции клинических проявлений хронической ишемии головного мозга, ДЭ в условиях неврологических и терапевтических отделений стационаров, а также в амбулаторно-поликлинической практике. При наличии у больных с СД легких и умеренных когнитивных расстройств по данным нейропсихологического исследования целесообразно назначение данным больным препарата Радалин в таблетки 5мг по 1 таб. 2 раза в день в течение 20 дней, на фоне комплексной терапии.

Приложение

Таблица 1

Неврологические симптомы у больных СД с легкой степени выраженности

Неврологический статус	Основная группа (n=17)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%
Нистагм	3	17,6	5	33,3
Кортико-нуклеарная недостаточность VII, XII пары черепных нервов	7	41,2	8	53,3
Моторные нарушения	5	29,4	7	46,7
Чувствительные нарушения	2	11,7	1	6,6
Координаторных нарушения	5	29,4	3	20
Анизорефлексия	5	29,4	6	40,0
Патологические рефлексy	14	82,3	10	66,7
Рефлексy орального автоматизма	10	58,9	9	60
Акинетико-ригидный синдром	2	11,8	1	6,7

Таблица 2

Неврологические симптомы у больных СД с умеренной степени выраженности

Неврологический статус	Основная группа (n=13)		Контрольная группа (n=11)	
	Абс.	%	Абс.	%

Нистагм	3	23,1	4	30,8
Кортико-нуклеарная недостаточность VII, XII пары черепных нервов	9	69,2	8	72,7
Моторные нарушения	9	69,2	8	72,7
Чувствительные нарушения	2	15,4	2	18,2
Координаторных нарушения	7	53,8	6	54,5
Анизорефлексия	6	46,1	6	54,5
Патологические рефлексy	11	84,6	9	81,8
Рефлексy орального автоматизма	10	77	8	72,7
Акинетико-ригидный синдром	2	15,4	2	18,2

Таблица 3

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

Показатели	Основная группа (n=17) 1 подгруппа		Группа сравнения (n=15) 1 подгруппа	
	До лечения	После	До лечения	После
Таблицы Шульте (сек)	65,6±0,89	57,6±0,77*** (12,2%)	66,5±0,52	64,1±0,5** (3,6%)

Примечание: * - достоверно относительно данных до лечения (** - P<0,01, *** - - P<0,001).

Таблица4

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

Показатели	Основная группа (n=13) 1 подгруппа		Группа сравнения (n=11) 1 подгруппа	
	До лечения	После	До лечения	После
Таблицы Шульте (сек)	74,2±0,81	69,5±0,53*** (6%)	74,6±0,61	72,1±0,59* (3,35%)

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,05).** - Достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,01).

Список литературы

1. Гафуров Б.Г., Гафуров Ш.Б. Эффективность антихолинэстеразной терапии при лечении нейрокогнитивных расстройств старшего возраста. Журнал Неврология 4/2011-71 стр.
2. Гусев В.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001. 328 с
3. Залкорняев И.Г., Ключева Е.Г., Кравчук А.А. и др. Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. Методическое пособие для врачей/ Под. Ред. З.А. Суслиной, С.А. Румянцева. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2005. 25 с.
4. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под.ред. Н.В. Верещагина, М.А. Пирадова, З.А. Суслиной. М.: Интермедика, 2002. 208 с.
5. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенез гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2004. №2. С. 2-11.
6. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы инсульта // Качества жизни. 2004. Т. 4. №2. С. 10-12.
7. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под.ред. А.Н. Беловой, О.Н. Щепетовой. М.: Антидор, 2002. С. 205-224.
8. Скворцова В.И., Соколов К.В., Шамалов Н.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — № 11. — С. 57—65.
9. Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A. Economic burden of stroke and the evaluation of new therapies// Public Health. — 1999. —V. 112. —P. 103—112.
10. Chertkow H., Massoud F., Nasreddine Z. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. CMAJ 2008;178(10):1273—85.
11. 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.
12. Barba R., Martinez-Espinosa S., Rodriguez-Garcia E. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke* 2000;31(7):1494—501.
13. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. *Невролжурн* 2008;4:45—8.
14. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб., 1999. — С. 336.
15. Ворлоу Ч. П., Денис М. С, Гейн Ж. и др. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных.— СПб.: Политехника, 1998. — 629 с.
16. 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.
17. Гусев Е. И., Шимричк Г., Хаас А., Гехт А. Б. Результаты 3-летнего катамнестического наблюдения за больными ишемическим инсультом// *Неврологический журнал.* — 2002. — № 5. — С. 10—14.
18. Bergen D. C, Silberberg D. Nervous system disorders: a global epidemic // *Arch. Neurol.* — 2002. — V. 59.— P. 1194-96.
19. Wolfe C. D. The impact stroke // *Br. Med. Bull.* — 2000.— V. 56 — P. 275—286.
20. Дамулин И. В. Сосудистая деменция // *Неврологический журнал.* — 1999. — № 3. — С. 4—11.
21. Захаров В. В. Сосудистая мозговая недостаточность: клиника, диагностика и терапия // *Лечащий врач.* — 2004. — № 5. — С. 33—36.
22. 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.
23. Desmond D. W., Moroney J. T., Paik M. C. et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology.* — 2000. — V. 54. — P. 1124—1131.

24. Cordoliani-Mackowiak M. A., Henon H., Pruvo J. P. et al. Poststroke dementia: influence of hippocampal atrophy // Arch. Neurol. — 2003. — V. 60. — P. 585—590.
25. Дамулин И. В. Легкие когнитивные нарушения // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6. — № 2. — С. 149—153.
26. Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Захаров В. В. Нарушения памяти в неврологической практике // Неврологический журнал. — 1997. — № 4. — С. 4—9.
27. Barba R., Castro M. D., Morin M. M. et al. Prestroke dementia // Cerebrovasc. Dis. — 2001. — V. 11. — P. 216—224.
28. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2003. — С. 109—115.
29. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. — М., 2002.
30. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти. — М.: Геотар-Мед, 2003.
31. Lovenstone S., Gauthier S. Management of dementia. — London: Martin Dunitz, 2001.
32. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. — 2006; 25:1:CD001747.
33. Лаврецкая Э. Ф. Амиридин: новый тип лекарственных препаратов стимуляторов нервной и мышечной систем. — М.: Медэкспорт, 1989.
34. Букатина Е. Е., Григорьева И. В., Сокольник Е. И. Эффективность амиридина при сенильной деменции альцгеймеровского типа // Журнал невропатол. и психиатр. — 1991; 91: 9: 53—58
35. Букатина Е. Е., Смирнов О. Р., Григорьева И. В. Эффективность амиридина при мультиинфарктной деменции // Социальная и клиническая психиатрия. — 1992; 2: 2: 126—133.
36. Букатина Е. Е., Григорьева И. В., Смирнов О. Р. Сопоставление влияния амиридина на мультиинфарктную демен-

- цию и сенильную деменцию альцгеймеровского типа // Там же. — 1994; 4: 2: 100—105.
37. 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.
38. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., Mini-mental status // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189-196.
39. 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/ - Vol/ 19/ -- P. 196-203.
40. 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. 1997; 826: 56—74.
41. 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. 1994; 87: 484—492.
42. Waxman S.G., Black A., Stys P.K. et al. Ultrastructural concomitants of anoxic injury and early post-anoxic recovery in rat optic nerve. Brain Res. 1992; 574: 105—119.
43. 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.
44. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Москва: издат-во МГУ, 1973.
45. Лурия. А.Р. Лобные доли и регуляция психических процессов. М., Изд-во Московского Университета, 1966.

46. Пилипонич А.А., Захаров В.В., Дамулин И.В. Лобная дисфункция при сосудистой деменции. // Клинич. геронтология. 2001. Т.5. -№ 6. С.3541
47. Янакаева Т.А. Эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и болезни Паркинсона. //Автореферат дисс.канд.мед.наук. М. 1999.
48. Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G et al. Incidenceanddeterminantsofpost-strokedementiaasdefined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. Stroke. 1998; 29 (10):2087–93.
49. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R et al. Clinical determinants of post-strokedementia.Stroke.1998;29:75–81.
50. Tatemichi ТК, Foulkes МА, Mohr JP et al. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort: Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographicfindings.Stroke.1990;21(6):858–66.
51. Gorelick РВ. Status of risk factors for dementia associated with stroke. Stroke.1997;28:459–63.
52. Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С., Миловидов Ю.К. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции. Журн. невролог.и психиатр.1995;95(1):98–103.
53. Яхно Н.Н., Вейн А.М., Голубева В.В. и др. Психические нарушения при лакунарном таламическом инфаркте. Неврол. журн. 2002; 7 (2); 34–7.
54. DanyszW, ParsonsCG, QuackG. NMDAchannelblockers: memantineandamino-alkylcyclohexanes –Invivocharacterization.AminoAcids.2000;19:167-72.
55. DingledineR, BorgesK, BowieD, TraynelisSF. Theglutamaterceptorion-channels.PharmacolRev.1999;51:7–62.
56. ГусевЕ.И., СкворцоваВ.И. Ишемияголовногомозга. М: Мед-на 2001
57. Михайлов И.Б.Новые лекарственные препараты, применяемые для лечения церебральных инсультов.ИКлинич. фармакол. 1999, №2. с. 41-43.

58. Starr J.M., Whalley L.J., Inch S., Shering P.A. Blood pressure and cognitive functions in healthy old people // J.Am.Geriatr. Soc.–1993.Vol. 41.–P.153–156.
59. Serrano S., Domingo J., Rodriguez-Garcia E. et al. Frequency of cognitive impairment without dementia in patients with stroke: a two-year follow-up study. Stroke 2007;38:105—10.
60. Apostolova L.G., Cummings J.L., Neuropsychiatric manifestations in mild cognitive impairment // Dement.Geriatr.Cogn.Disord.–2008.–Vol. 25.–3.115-126.
61. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C. et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. Stroke 2006;37(9):2220—41.
62. Benarroch E. Neurovascular unit dysfunction: a vascular component of Alzheimer disease // Neurology. – 2007. - Vol. 68. – P. 1730-1732.
63. Bohnen N.I., Kaufer D.I., Hendrickson R. et al. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson’s disease and parkinsonian dementia // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.–2007.–Vol.78.–P.641-643.
64. Bowler J.V., Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment // In: T.Erkinjuntti, S.Guathier (eds.) Vascular cognitive impairment/ - Martin Dunitz., 2002. – P. 9-26.

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>