



Российский
геронтологический
научно-клинический
центр – обособленное
структурное
подразделение
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета имени
Н.И. Пирогова,
Москва

Патогенетические варианты когнитивных расстройств после инсульта и возможности дифференцированной терапии

М.А. Чердак

Адрес для переписки: Мария Алексеевна Чердак, maria.cherdak@yandex.ru

Несмотря на тенденцию к снижению смертности от инсульта, показатели инвалидизации после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения остаются очень высокими. Постинсультные когнитивные расстройства нарушают функциональный статус пациентов независимо от двигательного дефекта и сопряжены с низкой эффективностью проводимой терапии и выраженным ухудшением качества жизни самих пациентов и лиц, ухаживающих за ними. Патогенетически постинсультные когнитивные расстройства представляют собой гетерогенную группу заболеваний и у значительного числа пациентов определяются сочетанием различных сосудистых (острых и хронических) и нейродегенеративных изменений. Своевременная диагностика постинсультных когнитивных расстройств с оценкой вклада в клиническую картину разных факторов может иметь значение для выбора оптимальной терапии когнитивных расстройств у лиц, перенесших инсульт.

Ключевые слова: инсульт, субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия, деменция, когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, мемантин

Несмотря на сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости и его распространенности, успехи и достижения в области медицины второй половины XX в., а также меняющиеся социальные условия привели к значимому снижению смертности от данной причины. Так, в США за период с 1960 по 2008 г. смертность от инсульта снизилась в четыре раза [1]. Более высокая выживаемость лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), обуславливает актуальность мер по уменьшению выраженности инвалидизации, связанной с инсультом. Считается, что стойкая инвалидизация после инсульта наблюдается не менее чем у трети пациентов [2].



Долгое время внимание как самих пациентов, так и врачей было приковано к двигательным и чувствительным нарушениям. Однако инсульт также тесно связан с когнитивными расстройствами (КР), которые зачастую «находятся в тени» прочего неврологического дефицита и длительно остаются нераспознанными.

В последние годы все больше исследователей сходятся в том, что КР той или иной степени выраженности могут быть обнаружены у подавляющего большинства лиц, перенесших инсульт. Вместе с тем показатель распространенности постинсультных КР (ПИКР) определяется многочисленными факторами, включая временной интервал между диагностикой КР и развитием инсульта, этнические особенности изучаемой популяции, а также используемые критерии диагностики, поскольку единые общепринятые критерии ПИКР в настоящее время отсутствуют. В целом для диагностики ПИКР необходимо подтверждение временной связи между выявляемыми КР и эпизодом ОНМК. Согласно критериям NINDS-AIREN, промежуток между инсультом и развитием КР не должен составлять более трех месяцев [3]. Тем не менее существует практика разделения ПИКР на ранние (диагностированные в период до трех месяцев от момента инсульта) и поздние (от трех месяцев до года) [4]. По данным разных авторов, частота ПИКР может достигать более 90% [5, 6], причем у более чем трети пациентов с КР после инсульта их тяжесть соответствует деменции. Постинсультная деменция – независимый фактор инвалидизации и смертности пациентов, она затрудняет не только реабилитацию, но и вторичную профилактику инсульта, способствует ухудшению качества жизни как самих пациентов, так и ухаживающих за ними лиц. Это подчеркивает значимость

своевременной диагностики и лечения КР после перенесенного инсульта.

Патогенез и факторы риска постинсультных когнитивных расстройств

Патогенетически ПИКР крайне разнородны, что определяет их клиническую картину, динамику процесса и эффективность терапии. В 1970-е гг. предполагалось, что инсульт может стать непосредственной причиной деменции при общем объеме зон инфаркта более 100 мл [7]. Однако, согласно последним данным, важен не столько объем инфаркта, сколько его соответствие стратегическим для когнитивной деятельности зонам головного мозга [2]. Еще большее значение имеют предшествующие морфологические изменения вещества головного мозга различной природы. Установлено, что инсульт становится непосредственной причиной деменции не более чем в половине случаев ПИКР [8]. Считается, что у 10–26% пациентов, перенесших инсульт, деменция предшествовала развитию инсульта [9, 10]. При этом частота предынсультных КР, не достигающих степени деменции, еще выше – 32–50% [6, 11, 12].

Показано, что у пациентов пожилого возраста с синдромом умеренных когнитивных нарушений инсульт – один из основных предикторов нарастания выраженности КР. Инсульт в два раза увеличивает риск дальнейшего развития деменции, что отражает кумулятивный эффект патоморфологических изменений [13]. Необходимо учесть, что риск КР сопряжен не только с клинически явными эпизодами нарушения мозгового кровообращения, но и с «немыми» инфарктами, которые, по данным популяционных исследований, встречаются у 5–62% пациентов пожилого возраста [14].

У пациентов, перенесших инсульт, тяжесть КР зависит от ряда факторов: возраста

и уровня образования, доинсультного состояния когнитивных функций, заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензии, сахарного диабета, мерцательной аритмии), клинических характеристик инсульта (тяжести неврологического дефицита, локализации зоны поражения, числа предшествующих эпизодов ОНМК) [6, 8, 11, 15]. Наиболее вероятно развитие постинсультной деменции у больных пожилого и старческого возраста с низким уровнем образования, страдающих хроническими заболеваниями, перенесших повторные инсульты, имеющих множественные очаговые изменения головного мозга, с преимущественным расположением патологических очагов в стратегических зонах (самые важные с точки зрения познавательной деятельности – префронтальная кора, медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, базальные ганглии, в первую очередь хвостатое ядро, угловая извилина), а также при КР, предшествовавших инсульту.

Среди сопутствующих инсульту церебральных заболеваний, вносящих существенный вклад в формирование ПИКР, ведущую роль играют диффузное поражение глубоких отделов вещества головного мозга, ассоциированное с хронической недостаточностью их кровоснабжения, и нейродегенеративные изменения, чаще в рамках сопутствующей болезни Альцгеймера (БА).

Сосудистые когнитивные расстройства

По современным представлениям ПИКР – один из вариантов более широкой группы так называемых сосудистых КР. Если ранее именно инсульт считался одним из основных этиологических факторов сосудистых КР, то в последнее время больше значения придают их бе-

психиатрия



зынсультному варианту, ассоциированному с поражением малых сосудов подкорковых отделов вещества головного мозга (субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии – САЭ). САЭ опосредуется расстройством ауторегуляции вещества головного мозга, преимущественно его глубоких отделов, за счет нарушения как функции эндотелия малых церебральных сосудов, так и нарастающих морфологических изменений артериальной стенки под воздействием ряда факторов, из которых важнейший – артериальная гипертензия [16]. Показано, что артериальная ригидность служит независимым фактором патологических микроциркуляторных изменений, например церебральных микрокровоизлияний, асимптомных лакунарных инфарктов и диффузного изменения белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия), составляющих морфологическую основу САЭ. Лейкоареоз как МР-эквивалент лейкоэнцефалопатии, а также лакунарные инсульты, характерные для САЭ, – независимые предикторы когнитивного снижения [17]. Во Фраммингемском исследовании выраженный лейкоареоз увеличивал риск развития ОНМК в два раза [18]. Выраженная лейкоэнцефалопатия повышала риск смерти от любой причины более чем в два раза и риск последующего развития деменции – более чем в четыре раза [19]. Эти данные хорошо согласуются с результатами других крупномасштабных популяционных исследований и отражают клиническую значимость лейкоареоза [20, 21]. В исследовании LADIS изучались КР, ассоциированные с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Установлено, что лейкоареоз и лакунарные инфаркты коррелировали с нарушением исполнительных функций, темпом психических процессов и общим состоянием когнитивной сферы [22].

В отдельных исследованиях было показано, что независимо от изменений белого вещества и наличия лакунарных инфарктов о более выраженной тяжести КР свидетельствует атрофия коры головного мозга, особенно медиальных отделов височных долей [22–24]. Она, с одной стороны, может быть вторичной к изменениям белого вещества головного мозга [24], а с другой – свидетельствовать о сопутствующем нейродегенеративном заболевании, например БА [6].

Болезнь Альцгеймера

По данным различных источников, типичная клиническая картина БА с течением времени развивается у 19–61% пациентов, перенесших инсульт [25, 26]. В таком случае правильнее считать деменцию смешанной, сосудисто-дегенеративной [27]. Для БА и сосудистых КР характерна сложная взаимосвязь: от общности факторов риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, мерцательная аритмия, генотип АПОЕ, гипертоническая гипертония и сердечная недостаточность) до взаимопотенцирующих эффектов. Согласно морфологическим исследованиям, более чем у двух третей больных с вероятной сосудистой деменцией отмечаются признаки сопутствующей БА [28]. В свою очередь при БА часто выявляются церебральная амилоидная ангиопатия, «немые» инфаркты и внутримозговые кровоизлияния, патологические изменения перивентрикулярного белого вещества [29]. Развитие инсульта более чем в два раза ускоряет степень прогрессирования БА [30]. Предполагается, что за счет патологических изменений сосудистого русла в виде амилоидной ангиопатии БА сама по себе способна стать причиной ОНМК [15], причем наиболее типичны для БА корковые микрокровоизлияния [31].

Церебральные микрокровоизлияния, определяемые как геморрагические очаги размером менее 5 мм, признаны биомаркером и САЭ, и церебральной амилоидной ангиопатии [32]. Среди пациентов с ишемическим инсультом церебральные микрокровоизлияния отмечались в 35% случаев, а среди пациентов с внутримозговым кровоизлиянием – в 60% [33]. В проспективном исследовании с наблюдением пациентов в течение 5,7 года было показано, что церебральные микрокровоизлияния, особенно расположенные в глубоких отделах вещества головного мозга, взаимосвязаны с нарушением лобных и исполнительных функций [34]. В целом локализация церебральных микрокровоизлияний зависит от фоновой патологии. Например, для БА с сопутствующей церебральной амилоидной ангиопатией типично корковое расположение очагов, а для сосудистой энцефалопатии – подкорковая локализация церебральных микрокровоизлияний [35].

Диагностика постинсультных когнитивных расстройств

Среди методов диагностики, позволяющих дифференцировать разные подтипы ПИКР, можно выделить клинические, инструментальные и лабораторные.

Клиническая оценка включает исследование неврологического и нейропсихологического статусов, которые во многом будут зависеть от пораженной инсультом области головного мозга. В то же время некоторые клинические признаки могут отражать и другую сопутствующую ОНМК церебральную патологию. Для САЭ характерно сочетание нарушения лобных и исполнительных функций и неврологического дефицита, свидетельствующего о разобщении лобной коры и подкорковых образований (при значительной выраженности лейкоэнцефалопатии нев-



рологические синдромы могут включать псевдобульбарный синдром, амиостатические расстройства, нарушения походки по типу лобной дизбазии, нарушение контроля тазовых функций) [16]. При сопутствующей БА можно выявить типичный дисмнестический синдром в виде «гиппокампальных» нарушений памяти в тесте контролируемого запоминания списка слов, снижения семантической речевой активности, а также недостаточность номинативной функции речи по типу амнестической афазии и апракто-агностические расстройства. Тем не менее в зависимости от расположения сосудистых очагов в головном мозге значимость указанных клинических признаков в дифференциальной диагностике ПИКР может быть невелика. При развитии ПИКР желательнее провести развернутое нейропсихологическое тестирование с сопоставлением выявляемых синдромов и нейровизуализационной картины. Однако в повседневной практике целесообразно применение кратких шкал оценки когнитивной дисфункции, из которых лучше использовать шкалы, позволяющие оценить в том числе лобные и исполнительные функции (например, Монреальская шкала оценки когнитивных функций [36]). Важную роль играет ретроспективная оценка КР, предшествовавших инсульту, для чего разработаны опросники, например IQCODE, согласно которому КР различной выраженности (включая недементные расстройства) до инсульта отмечаются у 29–42% пациентов [6, 10, 11, 37]. Инструментальные и лабораторные методы диагностики, с одной стороны, направлены на определение факторов риска цереброваскулярных заболеваний, включая атеросклероз магистральных артерий головы и сосудов шеи, исключение заболеваний сердца (в том числе пароксизмальные нарушения

ритма сердца), дисметаболических состояний (сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы), что важно с позиции вторичной профилактики инсульта. С другой стороны, инструментальное обследование может помочь оценить вклад в ПИКР не только сосудистых, но и нейродегенеративных факторов.

Важнейший метод при обследовании пациентов с ПИКР – магнитно-резонансная томография головного мозга. Она позволяет уточнить размеры зоны поражения головного мозга, оценить присутствие и количество «немых» инсультов, выраженность лейкоэнцефалопатии, атрофии головного мозга, в том числе височных долей и областей гиппокампа, что может служить косвенным признаком сопутствующей БА. С помощью исследования в режиме T2-взвешенных изображений (с применением последовательности градиентного эха) можно установить наличие, количество и локализацию церебральных микрокровоизлияний [32].

Известно, что постановка точного прижизненного нозологического диагноза у пациентов с синдромом деменции вызывает сложности. Высокоэффективный метод прижизненной диагностики БА – исследование цереброспинальной жидкости с оценкой нейрехимических маркеров, к которым относятся концентрация бета-амилоида(1-42), общего и фосфорилированного тау-протеина [38]. Наиболее высокой чувствительностью и специфичностью обладает индекс отношения концентрации фосфорилированного тау-протеина и бета-амилоида [39]. Показано, что комбинирование нейрехимических маркеров с данными магнитно-резонансной томографии позволяет с высокой достоверностью прижизненно диагностировать сопутствующую БА [40]. Масштабных исследований по изучению

ликворных маркеров нейродегенерации у лиц, перенесших инсульт, не проводилось. Однако в нашем исследовании на основе корреляционного анализа ликворных, нейровизуализационных и клинических факторов, а также анализа динамики маркеров цереброспинальной жидкости в течение нескольких месяцев после ОНМК была подтверждена пригодность этого диагностического метода для выявления сопутствующей нейродегенерации альцгеймеровского типа уже в остром периоде ишемического инсульта [6].

Лечение постинсультных когнитивных расстройств

С практической точки зрения определение подтипа ПИКР позволяет выбрать оптимальную терапию и прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Безусловно, все пациенты, перенесшие инсульт, вне зависимости от сопутствующего нейродегенеративного процесса, нуждаются в адекватной вторичной профилактике инсульта с коррекцией артериальной гипертензии, назначением статинов, дезагрегантов или при мерцательной аритмии антикоагулянтов. Как показало обсервационное исследование, полноценная вторичная профилактика ишемического инсульта ассоциируется с более низкой частотой ПИКР [41]. Определенные терапевтические сложности могут быть связаны с обнаружением у пациента множественных церебральных микрокровоизлияний, поскольку это ограничивает прием препаратов, влияющих на свертываемость крови. Так, было отмечено некоторое увеличение риска внутримозгового кровоизлияния при дезагрегантной и антикоагулянтной терапии [35]. Впрочем, единые клинические рекомендации по данной проблеме пока не разработаны. Таким образом, риск повторного ОНМК у каждого конкретного пациента должен быть тща-

психиатрия



тельно взвешен относительно риска увеличения числа церебральных микрокровоизлияний и развития геморрагического инсульта.

Важное значение имеет нейропсихологическая реабилитация, в том числе тренировка нарушенных функций. Кроме того, необходимо корректировать аффективные и поведенческие нарушения, в частности депрессию. Следует помнить, что многие традиционно применяемые для этого препараты обладают способностью ухудшать когнитивные функции (вплоть до развития делирия) за счет выраженного седативного или холинолитического действия, что требует тщательного выбора препаратов и их доз. При лечении постинсультной депрессии оправданно назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, лишенных холинолитических свойств.

Если КР достигают степени деменции, показаны специфические противодементные средства с целью уменьшения выраженности КР и сопутствующего ухудшения функционального статуса пациента. Благодаря успешной противодементной терапии снижается потребность в постороннем уходе и зачастую повышается комплаенс, необходимый для успешной вторичной профилактики ОНМК. Кроме того, противодементные препараты сами по себе уменьшают выраженность некогнитивных нервно-психических нарушений: апатии, бреда, эмоциональной лабильности, агрессии [42, 43].

К средствам базисной противодементной терапии относятся две группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и блокаторы глутаматергических NMDA-рецепторов. Действие ингибиторов ацетилхолинэстеразы заключается в коррекции дефицита ацетилхолина, ассоциированного с поражением центральных холинергических структур. Несмотря на под-

твержденный в животных моделях хронической гипоперфузии мозга дефицит ацетилхолина, исследования с участием пациентов с ПИКР показали умеренный эффект подобной терапии, по-видимому, более явный при сопутствующей БА [44].

Терапия антагонистами NMDA-рецепторов подразумевает использование препаратов мемантина (Акатинол Мемантин). Предположительно Акатинол Мемантин обладает нейропротективными свойствами, что имеет важное значение как при «чисто сосудистых» КР, так и при БА [2, 42]. Одним из важных патогенетических факторов гибели нейронов в зоне ишемической полутени считается NMDA-опосредованная эксайтотоксичность [12, 45]. Нейропротективное действие мемантина достигается за счет ингибирования внутриклеточного тока кальция, нормализации синаптической передачи и восстановления соотношения сигнала и «шумового» фона [46]. Терапия мемантином приводит к уменьшению клинической выраженности нарушений, которые свойственны именно сосудистым КР и часто отмечаются у пациентов, перенесших ОНМК, включая дефицит концентрации внимания и нейродинамические расстройства [47]. Дифференцированный подход к пациентам с сосудистой деменцией показал, что эффективность мемантина существенно зависит от подтипа КР. Наиболее выраженный эффект отмечался у пациентов с изменениями, характерными для болезни малых сосудов (САЭ) [26]. Кроме того, в эксперименте с моделированием ишемического инсульта у мышей использование мемантина в раннем периоде ОНМК в дозах, сопоставимых с назначаемым людям, способствовало более быстрому восстановлению двигательных и чувствительных нарушений, в том числе за счет уменьшения реактивного астроглиоза

и активации сигнального пути, опосредованного мозговым нейротрофическим фактором [48]. Назначение Акатинола Мемантина пациентам с ПИКР, в том числе при недементной выраженности КР, ассоциировалось с более быстрым и значительным регрессом КР, что подтверждалось результатами нейропсихологического тестирования. Подобная терапия сопровождалась более выраженным улучшением самочувствия, бытовой и социальной адаптации пациентов [12].

В целом опыт применения Акатинола Мемантина у пациентов с недементными формами КР указывает на хорошую переносимость подобной терапии и эффективность как при чисто нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях, так и при смешанной патологии [49].

Выбор специфической терапии после перенесенного инсульта должен проводиться с учетом не только подтипа деменции, но и сопутствующих заболеваний и побочных эффектов. Пациенты с ПИКР часто страдают различными метаболическими и сердечно-сосудистыми фоновыми заболеваниями, требующими постоянного приема многочисленных препаратов, что само по себе сопряжено с более высоким риском осложнений лекарственной терапии. В клинических исследованиях показано, что лечение ингибиторами ацетилхолинэстеразы зачастую ограничено большим числом побочных эффектов, в то время как Акатинол Мемантин, как правило, переносится лучше [2].

Заключение

ПИКР представляют собой гетерогенную группу заболеваний. Клинические проявления существенно варьируются в зависимости от морфологической основы КР в виде сочетания зон очагового поражения головного мозга на фоне ОНМК (как правило, множественных) с диффузными изменениями глубоких

АКАТИНОЛ.

Если дальше
не вяжется.

Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru

Акатинол Мемантин. Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сут. В течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – 20 мг/сут. Побочное действие: Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: Таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама



отделов белого вещества или нейродегенеративным процессом. Своевременная диагностика и коррекция КР, включая лекарственные и нелекарственные методы, позволяют оптимизировать ведение подобных пациентов и улучшить общий прогноз. *

Литература

1. *Towfighi A., Saver J.L.* Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 8. P. 2351–2355.
2. *Sun J.H., Tan L., Yu J.T.* Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management // *Ann. Transl. Med.* 2014. Vol. 2. № 8. ID 80.
3. *Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T. et al.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology*. 1993. Vol. 43. № 2. P. 250–260.
4. *Левин О.С., Васенина Е.Е., Трусова Н.А. и др.* Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений // *Пожилой пациент*. 2016. Т. 1. № 5. С. 9–16.
5. *Pendlebury S.T., Rothwell P.M.* Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol.* 2009. № 8. P. 1006–1018.
6. *Чердак М.А., Яхно Н.Н.* Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств // *Неврологический журнал*. 2012. Т. 17. № 5. С. 10–15.
7. *Tomlinson B.E., Blessed G., Roth M.J.* Observations on the brains of demented old people // *Neurol. Sci.* 1970. Vol. 11. № 3. P. 205–242.
8. *Hénon H., Pasquier F., Leys D.* Poststroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2006. Vol. 22. № 1. P. 61–70.
9. *Brainin M., Tuomilehto J., Heiss W.D. et al.* Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research // *Eur. J. Neurol.* 2015. Vol. 22. № 2. P. 229–238.
10. *Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А.* Постинсультные когнитивные нарушения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108. № S22 (Инсульт). С. 16–21.
11. *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. Vol. 38. № 1. P. 105–110.
12. *Парфенов В.А., Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю.* Когнитивные нарушения после инсульта и их лечение мемантином // *Клиническая геронтология*. 2005. Т. 11. № 8. С. 49–52.
13. *Savva G.M., Stephan B.C.* Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 1. P. e41–e46.
14. *Fanning J.P., Wong A.A., Fraser J.F.* The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts // *BMC Med.* 2014. Vol. 12. ID 119.
15. *Erkinjuntti T.* Vascular cognitive deterioration and stroke // *Cerebrovasc. Dis.* 2007. Vol. 24. Suppl. 1. P. 189–194.
16. *Исайкин А.И., Чердак М.А.* Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии хронических нарушений мозгового кровообращения // *Нервные болезни*. 2016. № 3. С. 20–26.
17. *Pantoni L.* Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 7. P. 689–701.
18. *Debette S., Beiser A., DeCarli C. et al.* Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 4. P. 600–606.
19. *Smith E.E.* Leukoaraiosis and stroke // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 10. Suppl. P. S139–S143.
20. *Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al.* Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 13. P. 1215–1222.
21. *Longstreth W.T., Arnold A.M., Beauchamp N.J. et al.* Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study // *Stroke*. 2005. Vol. 36 № 1. P. 56–61.
22. *Jokinen H., Kalska H., Ylikoski R. et al.* Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease – the LADIS Study // *Cerebrovasc. Dis.* 2009. Vol. 27. № 4. P. 384–391.
23. *Kooistra M., Geerlings M.I., van der Graaf Y. et al.* Vascular brain lesions, brain atrophy, and cognitive decline. The Second Manifestations of ARterial disease – Magnetic Resonance (SMART-MR) study // *Neurobiol. Aging*. 2014. Vol. 35. № 1. P. 35–41.
24. *Zi W., Duan D., Zheng J.* Cognitive impairments associated with periventricular white matter hyperintensities are mediated by cortical atrophy // *Acta. Neurol. Scand.* 2014. Vol. 130. № 3. P. 178–187.
25. *Barba R., Castro M.D., del Mar Morin M. et al.* Prestroke dementia // *Cerebrovasc. Dis.* 2001. Vol. 11. № 3. P. 216–224.
26. *Kavirajan H., Schneider L.S.* Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 9. P. 782–792.
27. *Мхитарян Э.А., Преображенская И.С.* Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. № S1. С. 31–37.
28. *Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al.* Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2002. Vol. 16. № 4. P. 203–212.
29. *Mok V., Leung E.Y., Chu W. et al.* Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia // *J. Neurol. Sci.* 2010. Vol. 290. № 1-2. P. 135–137.

Неврология



30. Kimberly W.T., Gilson A., Rost N.S. et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy // *Neurology*. 2009. Vol. 72. № 14. P. 1230–1235.
31. Cai Z., Wang C., He W. et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease // *Clin. Interv. Aging*. 2015. Vol. 10. P. 1695–1704.
32. Park J.H., Seo S.W., Kim C. et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: in vivo imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment // *Ann. Neurol*. 2013. Vol. 73. № 5. P. 584–593.
33. Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting // *Brain*. 2007. Vol. 130. Pt. 8. P. 1988–2003.
34. Gregoire S.M., Smith K., Jäger H.R. et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients // *Cerebrovasc. Dis*. 2012. Vol. 33. № 5. P. 430–435.
35. Kakar P., Charidimou A., Werring D.J. Cerebral microbleeds: a new dilemma in stroke medicine // *JRSM Cardiovasc. Dis*. 2012. Vol. 1. № 8. ID 2048004012474754.
36. Dong Y., Sharma V.K., Chan B.P. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke // *J. Neurol. Sci*. 2010. Vol. 299. № 1-2. P. 15–18.
37. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // *Неврологический журнал*. 2006. Т. 11. № S1. С. 53–57.
38. Biagioni M.C., Galvin J.E. Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease // *Neurodegener. Dis. Manag*. 2011. Vol. 1. № 2. P. 127–139.
39. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain // *Arch. Neurol*. 2009. Vol. 66. № 3. P. 382–389.
40. Reitz C. Toward precision medicine in Alzheimer's disease // *Ann. Transl. Med*. 2016. Vol. 4. № 6. ID 107.
41. Douiri A., McKevitt C., Emmett E.S. et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients // *Circulation*. 2013. Vol. 128. № 12. P. 1341–1348.
42. Аникина М.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Мемантин в терапии деменции // *Consilium Medicum*. 2013. Т. 15. № 2. С. 95–100.
43. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина // *Неврологический журнал*. 2009. Т. 14. № 3. С. 49–54.
44. Ballard C., Sauter M., Scheltens P. et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study // *Curr. Med. Res. Opin*. 2008. Vol. 24. № 9. P. 2561–2574.
45. Белопасова А.В., Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Восстановление речи у больных с постинсультной афазией и механизмы нейропластичности // *Неврологический журнал*. 2011. Т. 16. № 1. С. 37–41.
46. Lipton S.A., Chen H.V. Paradigm shift in neuroprotective drug development: clinically tolerated NMDA receptor inhibition by memantine // *Cell Death Differ*. 2004. Vol. 11. № 1. P. 18–20.
47. Baskys A., Hou A.C. Vascular dementia: pharmacological treatment approaches and perspectives // *Clin. Interv. Aging*. 2007. Vol. 2. № 3. P. 327–335.
48. López-Valdés H.E., Clarkson A.N., Ao Y. et al. Memantine enhances recovery from stroke // *Stroke*. 2014. Vol. 45. № 7. P. 2093–2100.
49. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность Акатинола Мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // *Неврологический журнал*. 2010. Т. 15. № 2. С. 52–58.

нсихиатрия

Pathogenic Variants of Cognitive Disorders after Stroke and Possibility of Differentiated Therapy

M.A. Cherdak

Russian Gerontological Scientific Clinical Center – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Mariya Alekseyevna Cherdak, maria.cherdak@yandex.ru

Despite the trend of mortality decrease from stroke, indicators of disability after acute disorders of cerebral circulation remain very high. Post-stroke cognitive disorders disrupt the functional status of patients regardless of motor defects and are associated with low effectiveness of the applied therapy and manifested deterioration in the quality of life of patients and caregivers for them. Pathogenetically post-stroke cognitive disorders form a heterogeneous group of diseases and in the significant number of patients are defined by a combination of various vascular (acute and chronic) and neurodegenerative changes. Timely diagnosis of post-stroke cognitive disorders with evaluation of the contribution to the clinical picture of different factors may be significant for the selection of optimal therapy of cognitive disorders in individuals with stroke.

Key words: stroke, subcortical arteriosclerotic encephalopathy, dementia, cognitive disorders, Alzheimer's disease, memantine