

Сочетание и взаимовлияние БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

В.А. ПАРФЕНОВ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Информация об авторе:

Парфенов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, завкафедрой нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова; тел.: +7 (499) 248-63-00; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Болезнь Альцгеймера (БА), цереброваскулярная патология и их сочетание представляют наиболее частую причину когнитивных нарушений (КН) и вследствие этого инвалидности пожилых людей. Анализируются взаимовлияние, проявления и диагностика БА и сосудистых КН. Наличие сосудистого компонента в развитии КН указывает на возможность их профилактики. Лечение КН основано на коррекции сосудистых факторов, нелекарственных и лекарственных методах улучшения когнитивных функций. При деменции эффективны психосоциальные и поведенческие методы, когнитивный тренинг, ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин. Обсуждается использование церебролизина при БА и сосудистых КН.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, сосудистые факторы риска когнитивных нарушений, противодementные средства, церебролизин

Для цитирования: Парфенов В.А. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019; 9: Медицинский совет. 2019; 9: 8-13. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-8-13>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Combination and mutual effect OF ALZHEIMER'S DISEASE AND CEREBROVASCULAR DISEASE

Vladimir A. PARFENOV

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 8, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russia, p. 2

Author credentials:

Parfenov Vladimir Anatolievich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Director of the Clinic of Nervous Diseases named after A.Y. Kozhevnikov of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov; tel: +7 (499) 248-63-00; e-mail: vladimirparfenov@mail.ru

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD), cerebrovascular disease and their combination are the most common causes of cognitive impairment (CI) and therefore disability in senior citizens. Mutual influences, manifestations and diagnostics of AD and vascular CI are analyzed. The presence of a vascular component in the development of CI indicates the possibility of their prevention. Treatment of CI is based on correction of vascular factors, non-drug and drug methods to improve cognitive functions. Psychosocial and behavioral methods, cognitive training, central acetylcholinesterase inhibitors and memantine are effective in dementia. The use of cerebrolysine in AD and vascular CI is discussed.

Keywords: cerebrovascular disease, Alzheimer's disease, vascular dementia, vascular risk factors for cognitive impairment, anti-dementia medications, cerebrolysine

For citing: Parfenov V.A. Combination and mutual effect of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Meditinsky Sovet*. 2019; 9: 8-13. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-8-13>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Когнитивные нарушения (КН) – одна из наиболее частых причин инвалидности у людей пожилого возраста: в настоящее время 25–35 млн людей страдают выраженными КН (деменцией, большим нейрокогнитивным дефектом), и каждый год регистрируется от 5 до 7 млн новых случаев деменции [1]. Число больных деменцией может увеличиться в 2 раза к 2030 г. и в 3 раза к 2050 г., поэтому предупреждение развития и прогрессирования КН расценивается как приоритетная проблема здравоохранения [1].

Наиболее частая причина КН, составляющая около 60% всех случаев деменции, – болезнь Альцгеймера (БА), около 10–15% случаев деменции вызваны цереброваскулярным заболеванием (ЦВЗ), сочетание цереброваскулярной патологии и БА отмечается в большинстве случаев деменции [2].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В патогенезе БА ведущее значение придается нарушению метаболизма предшественника амилоидного белка, который вначале располагается диффузно, а затем скапливается в виде так называемых «сенильных» бляшек; морфологическим маркером БА служит также белок тау-протеин, накапливающийся внутри нейронов в форме сплетений фибрилл (нейрофибриллярные сплетения) [2]. Гибель нейронов в коре головного мозга носит диффузный характер с преобладанием в медиобазальных отделах лобных долей, гиппокампе, ассоциативных зонах височной и теменной долей.

В клинической картине БА обычно преобладают нарушения памяти преимущественно на текущие события при сохранности семантической памяти (общие знания и представления) и процедурной памяти (навыки, способность к обучению), что определяется как гиппокампальный тип мнестических расстройств [3, 4]. Реже в клинической картине БА преобладают зрительно-пространственные расстройства, речевые нарушения или расстройства исполнительных функций и поведенческие нарушения. При прогрессировании болезни возникают снижение критики к своему состоянию, нарушения пространственного гнозиса и праксиса, речи и управляющих функций.

Диагноз «БА» основывается на типичной клинической картине, постепенном развитии симптомов, их постоянном прогрессировании и отсутствии данных за другую причину КН [3, 4]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обычно выявляет атрофию в височной, теменной и лобной долях (с преобладанием в медиальных отделах височных долей) и позволяет исключить многие другие болезни, проявляющиеся КН. Большое значение в диагностике БА, особенно еще на этапе недементных (умеренных) КН, имеет выявление биологических маркеров: исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), в которой снижается концентрация бета-амилоида, но повышается содержание тау-протеина, что отражает нейродегенеративный процесс. Другой информативный метод исследования – позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющая выявить снижение метаболизма и(или) повышенное образование бета-

амилоида в головном мозге. К сожалению, исследование биологических маркеров деменции очень редко используется в нашей стране.

На стадии легкой деменции пациент может проживать дома один, полностью себя обслуживать, ходить в ближайший магазин. Страдают лишь наиболее сложные виды повседневной деятельности: работа, социальное взаимодействие, осуществление финансовых операций, ориентировка на малознакомой местности. При оценке когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) пациенты с легкой деменцией обычно набирают 20–24 балла.

Переход на стадию умеренной деменции (обычно КШОПС – 10–19 баллов) характеризуется невозможностью проживать самостоятельно. Пациенты утрачивают часть бытовых навыков, нуждаются в подсказках и напоминаниях при самообслуживании. Для этой стадии весьма характерно развитие поведенческих нарушений. Наиболее часто отмечается бред ущерба: пациенты подозревают своих ближайших родственников в неблагоприятных поступках и намерениях («воруют вещи, собираются выгнать из дома, сдать в дом инвалидов» и т.д.). Возможны неадекватное двигательное поведение (бесцельное перебирание вещей, хождение из угла в угол, уход из дома); нарушение цикла «сон – бодрствование» (сонливость днем и психомоторное возбуждение ночью); изменение пищевого поведения (повышенная тяга к сладкому, обжорство, анорексия или др.); острая спутанность сознания (делирий) со значительным ухудшением выраженности КН, усугублением дезориентировки в месте и времени.

Стадия тяжелой деменции (обычно КШОПС – 0–10 баллов) характеризуется прогрессирующей утратой бытовых навыков, трудностями, а затем и невозможностью самообслуживания. Такие пациенты не могут быть представлены сами себе даже на короткое время, нуждаются в постоянном постороннем уходе. Постепенно утрачиваются речь, тазовые функции, возможность самостоятельно принимать пищу. В конечной стадии больной бездейственно сидит или неподвижно лежит в кровати. Летальный исход чаще всего наступает от присоединяющихся инфекционных или соматических заболеваний.

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Американская ассоциация кардиологов/специалистов по инсульту предложила для практического применения критерии сосудистых КН, согласно которым те рассматриваются как КН, связанные с цереброваскулярной патологией, что подтверждается наличием КН и перенесенным инсультом или признаками сосудистого поражения головного мозга по данным нейровизуализации [5].

Перенесенный инсульт, как клинически явный, так и «немой», выявляемый при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга, представляет собой основной фактор риска развития сосудистых КН [3, 5, 6]. Развитие сосудистой деменции возможно вследствие поражения стратегических для когнитивных функций областей головного мозга (префронтальная кора,

медиальные отделы височных долей, зрительный бугор, структуры лимбической системы, хвостатое ядро, угловая извилина); множественного очагового поражения серого и белого вещества или диффузного обширного поражения белого вещества (лейкоэнцефалопатия).

Более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, обнаруживаются КН, и у 6–32% пациентов они достигают степени деменции [3, 5]. По данным КШОПС, КН обнаруживаются у 24–39% пациентов, но при использовании развернутого нейропсихологического опросника они выявляются у подавляющего большинства (96%) пациентов через 3 месяца с момента инсульта [7].

Поражение мелких церебральных артерий (церебральная микроангиопатия) вследствие сахарного диабета, артериальной гипертензии, церебральной амилоидной ангиопатии и связанных с возрастом изменений рассценивается как наиболее частая причина сосудистых КН в пожилом возрасте [8]. Церебральная микроангиопатия включает в себя патологический процесс, объединяющий поражение мелких артерий, венул и капилляров – лакуны и микрокровоизлияния, оцениваемые количественно, и поражение белого вещества, которое можно оценить по интенсивности в баллах или в объеме поражения [9].

Сосудистые КН проявляются различными неврологическими и нейропсихологическими синдромами, развитие которых определяется локализацией и выраженностью повреждения головного мозга [3, 4]. Возможно возникновение различных видов афазии, агнозии, апраксии, амнезии, нарушений управляющих функций. При диффузном поражении головного мозга обычно отмечаются замедленность когнитивных процессов, трудности концентрации внимания, повышенная утомляемость при умственной работе; сложности переключения внимания и смены парадигмы деятельности, инертность, персеверации; недостаточность когнитивного контроля, импульсивность при принятии решения; нарушения памяти по типу недостаточности воспроизведения и зрительно-пространственные расстройства. У части пациентов развиваются депрессия, эмоциональная лабильность, снижение мотивации и апатия.

На стадии выраженных КН отмечаются нарушения равновесия и ходьбы лобного характера (лобная дисбаланс-дистазия), псевдобульбарный синдром, амиостатические расстройства [3, 4]. Характерны замедление ходьбы, укорочение и неравномерность шага, затруднение в начале движений, неустойчивость при поворотах и увеличение площади опоры.

● **Таблица 1.** Диагноз сосудистых когнитивных нарушений (по [6], с изм.)

● **Table 1.** Diagnosis of vascular cognitive impairment (by [6], with changes)

А. Наличие одной из следующих клинических особенностей

1. Развитие КН во временной связи с одним или несколькими ЦВЗ (возникновение КН сразу или постепенно в течение 3 месяцев после ЦВЗ; субкортикальное поражение может медленно прогрессировать).

ЦВЗ подтверждается наличием:

- а) инсульта, сопровождающегося когнитивным снижением;
- б) характерных для инсульта проявлений: гемипарез, центральный парез мышц лица, симптом Бабинского, чувствительные (включая зрительные) расстройства, псевдобульбарный синдром.

2. Преобладание среди КН замедления скорости усвоения информации, внимания, нарушений лобных исполнительных функций (при отсутствии инсульта или транзиторной ишемической атаки).

Наличие одного из следующих расстройств:

- а) раннее появление нарушений походки (мелкие шаги, проявления апраксии и атаксии); неустойчивость и частые неспровоцированные падения;
- б) нарушение мочеиспускания, которое не вызвано урологическим заболеванием;
- в) эмоциональные и личностные изменения в виде апатии, депрессии или слабодушия.

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

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

Исключающие сосудистое КН критерии.

1. История заболевания:

- а) раннее появление нарушений памяти или прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций в виде нарушений речи (транскортикальная сенсорная афазия), двигательных функций (апраксии), восприятия (агнозии) при отсутствии признаков по данным МРТ, КТ сосудистого поражения и истории развития инсульта;
- б) раннее и выраженное проявление паркинсонизма (вероятна деменция с тельцами Леви);
- в) по данным анамнеза вероятно другое неврологическое заболевание, позволяющее объяснить КН, например рассеянный склероз, энцефалит, токсическое или метаболическое поражение.

2. Нейроизображение: отсутствие или минимальное сосудистое поражение головного мозга по данным КТ или МРТ.

3. Наличие других заболеваний или состояний, способных вызвать КН:

- а) приводящие к КН заболевания, например опухоль головного мозга, рассеянный склероз, энцефалит;
- б) большая депрессия;
- в) токсические и дисметаболические расстройства.

4. Наличие биологических маркеров БА (типичные изменения уровней бета-амилоида и тау-протеина в ЦСЖ, повышение содержания бета-амилоида в головном мозге), которое исключает вероятную сосудистую деменцию, при этом возможно сочетание БА и ЦВЗ.

Диагноз сосудистых КН предполагается на основании ряда критериев (табл. 1).

Общие факторы риска и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии

Эпидемиологические и клинические исследования последних 20 лет показывают, что сосудистые КН и БА могут взаимно усиливать проявления друг друга и имеют одни и те же факторы риска развития и прогрессирования [10].

Перенесенный инсульт расценивается как провоцирующий фактор нейродегенеративного процесса [11, 12]. После инсульта риск развития сосудистых или дегенеративных (БА) КН повышен у курильщиков и пациентов, имеющих артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет, мерцательную аритмию [11, 12]. Повторный инсульт, наличие повреждения головного мозга в анамнезе повышают вероятность развития КН; развитие деменции после первого инсульта, в свою очередь, повышает риск повторного инсульта [13]. В исследованиях с длительным наблюдением за больными, перенесшими инсульт, было показано, что через 4 года деменция имела место у 21,5% человек, причем более чем в одной трети случаев (37%) наблюдалась типичная клиническая картина БА [14].

Развитие БА и цереброваскулярной патологии связывается со многими сходными неизменяемыми и модифицируемыми факторами (табл. 2).

Если в среднем возрасте имеются сосудистые факторы риска, в пожилом возрасте повышается вероятность развития БА в среднем в 1,82 раза при низкой физической активности, в 1,61 при артериальной гипертензии, в 1,6 при ожирении, в 1,59 при курении, в 1,46 при сахарном диабете [15]. Сосудистые факторы риска способствуют накоплению бета-амилоида в головном мозге; наличие двух и более сосудистых факторов риска повышает в 2,9 раза образование бета-амилоида в головном мозге, определяемое по данным ПЭТ [16].

БА сама по себе повышает риск развития инсульта за счет церебральной амилоидной ангиопатии, характерной для этого заболевания [3, 5]. Частое сочетание БА и цереброваскулярной патологии отражает клинко-морфологические сопоставления: при аутопсии лакунарные инфаркты и лейкоэнцефалопатия выявляются у 16–48% больных с прижизненным диагнозом «БА», а морфологические признаки БА (сенильные бляшки и нейрофибрилярные сплетения) выявляются у 77% больных с прижизненным диагнозом «сосудистая деменция» [17].

Сочетание болезни мелких церебральных артерий и повышенного отложения бета-амилоида в головном мозге способствует более раннему клиническому развитию деменции и повышает скорость прогрессирования КН [18]. Сосудистый компонент имеет значение у большинства (до 82%) пациентов с БА [19]. Наличие цереброваскулярной патологии удваивает вероятность развития КН, роль сосудистого фактора наиболее существенна у пациентов старческого возраста [19].

Недавно был предложен термин «сосудистый компонент в развитии КН и деменции, включая БА» (Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease), который расценивается как

● **Таблица 2.** Факторы развития болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии

● **Table 2.** Factors of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease

| Неизменяемые | Модифицируемые | |
|------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| | Провоцирующие факторы | Предупреждающие факторы |
| Увеличение возраста | Артериальная гипертензия | Антигипертензивная терапия |
| Наследственная предрасположенность | Гиперхолестеринемия | Статины |
| | Ожирение | Регулярная физическая активность |
| | Фибрилляция предсердий | Антикоагулянтная терапия |
| | Эмоциональные (депрессивные) расстройства | Активный образ жизни |
| | Курение | Умственная активность, образование |

перспективное направление в практическом разрешении проблемы смешанных КН [20]. Сосудистые факторы в развитии КН потенциально обратимы, поэтому представляют большой практический интерес в плане лечения и профилактики КН [20].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение КН включает как лекарственные, так и нелекарственные методы, в настоящее время показана возможность улучшения когнитивных функций и замедления их прогрессирования, что имеет большое практическое значение. Активно изучаются методы профилактики КН, при этом предполагается важная роль активной умственной деятельности, физической активности, поддержания нормального артериального давления (АД) и профилактики инсульта как стратегий, позволяющих если не предупредить, то существенно замедлить развитие и прогрессирование КН.

Психосоциальные и поведенческие методы терапии составляют основу ведения пациентов с деменцией, их следует использовать как можно раньше после установления диагноза [3, 4]. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в профессиональной, социальной и бытовой сферах, показана стимуляция умственной деятельности, когнитивный тренинг. Большое значение имеет обучение родственников и близких уходу за пациентом на дому, следует стимулировать пациента к посильной интеллектуальной, бытовой и социальной активности, избегать его преждевременной и длительной госпитализации.

В качестве лекарственных средств, улучшающих когнитивные функции при БА и сосудистой деменции, показана эффективность ацетилхолинэргических препаратов (ингибиторов центральной ацетилхолинэстеразы) и мемантина, при этом в случае ЦВЗ эти лекарственные средства более эффективны при наличии сочетанной БА (смешанной деменции) [3, 4].

Целесообразность применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы при БА доказана и общепризнана, потому что ацетилхолинергический дефицит лежит в основе большинства как когнитивных, так и некогнитивных симптомов деменции. Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы обычно хорошо переносятся, но требуют постепенного (обычно в течение 1–3 месяцев) подбора оптимальной дозы. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря веса. Данные побочные эффекты не представляют опасности для жизни и здоровья пациентов и проходят при отмене препарата или уменьшении дозы. Следует однако отметить, что эффект ингибиторов ацетилхолинэстеразы дозозависим, поэтому снижение дозы сопровождается закономерным уменьшением терапевтической эффективности.

Донепезил используется по 5–10 мг/сут один раз в день. Ривастигмин применяется по 3–12 мг/сут внутрь в два приема или в виде трансдермальной транспортной системы с медленным высвобождением препарата (4,6–9,5 мг/сут). Использование трансдермальной транспортной системы характеризуется лучшей переносимостью, что позволяет достоверно чаще достигнуть оптимальных терапевтических доз. Галантамин используется по 8–24 мг/сут в один (форма с медленным высвобождением препарата) или два приема (обычная лекарственная форма). Лечение ацетилхолинергическими средствами начинают с небольшой дозы, чтобы избежать побочных осложнений со стороны желудочно-кишечной системы (тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита), ее постепенно (в течение нескольких недель) увеличивают до терапевтической дозы.

Мемантина гидрохлорид – неконкурентный антагонист N-метил D-аспартат (NMDA) рецепторов – используется в большинстве стран мира для лечения БА. Блокада NMDA-рецепторов направлена на уменьшение эксайто-токсичности и патологического накопления кальция в нейронах. В настоящее время применение мемантина рассматривается как возможное средство лечения повышенной возбудимости и агрессивности у пациентов с деменцией. Терапевтическая доза мемантина составляет 10 мг 2 р/сут, при этом лечение начинают с 5 мг 1 р/сут и каждую неделю дозу постепенно увеличивают на 5 мг, чтобы достичь терапевтической дозы. Для длительного применения удобна таблетка мемантина 20 мг, которая принимается всего один раз в день.

Среди других лекарственных средств, применяемых для улучшения когнитивных функций, особое место занимает церебролизин, который применяется как при сосудистых КН, так и при БА. Церебролизин представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней и содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты; в эксперименте показано, что активные вещества церебролизина оказывают на нейроны головного мозга действие, аналогичное эффекту фактора роста нервов [21]. При использовании церебролизина отмечаются увеличение нейрональной пластичности и числа дендритов, образование новых синапсов, активация внутринейронального метаболизма, активация

нейрогенеза, образование новых сосудов и улучшение кровоснабжения головного мозга [21].

Метаанализ, посвященный оценке эффективности церебролизина при БА и включивший результаты 6 исследований, показал, что церебролизин в ежедневной дозе от 10 до 60 мл в течение 4 недель улучшает когнитивные функции пациентов с БА (по КШОПС, шкале оценки глобального улучшения) и безопасен в применении [22]. Введение церебролизина в ежедневной дозе 30 мл 5 дней в неделю в течение 4 недель уменьшает выраженность клинических проявлений БА; полученный эффект сохраняется в течение 6 месяцев [23].

Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в Канаде, Юго-Восточной Азии, Австрии и России, свидетельствуют, что внутривенное введение церебролизина по 10–60 мл/сут в течение 20–30 дней оказывает благоприятный эффект в отношении когнитивных функций и повседневного функционирования пациентов с КН различного происхождения [23]. По данным метаанализа 6 исследований больных сосудистой деменцией (597 пациентов), применение церебролизина в дозе 20–30 мл/сут улучшает когнитивные функции [24].

Применение церебролизина в остром периоде инсульта может способствовать не только улучшению когнитивных функций, но и функциональному восстановлению больных. В метаанализе, включившем 9 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых церебролизин использовался ежедневно в дозе 30–50 мл/сут в течение 10–21 дня начиная с первых 3 суток ишемического инсульта, было продемонстрировано достоверное преимущество церебролизина над плацебо через 21–30 дней по уменьшению выраженности неврологических нарушений, оцениваемых по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, инвалидности по шкале Рэнкина через 90 дней с момента заболевания [25].

В случае деменции церебролизин используется в дополнении к приему противодementных средств (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин). Применение церебролизина у пациентов с БА повышает содержание мозгового нейротрофического фактора, что может способствовать замедлению прогрессирования заболевания и темпам когнитивного снижения [26]. Важно отметить, что высокое содержание мозгового нейротрофического фактора ассоциируется со снижением риска развития БА [27]. Применение комбинации церебролизина и донепезила у пациентов с БА легкой и средней степени показало, что использование церебролизина, но не донепезила ассоциируется с повышением мозгового нейротрофического фактора [26].

Выявление сосудистого фактора у пациента с КН указывает на необходимость его коррекции с целью предупреждения прогрессирования КН как сосудистого, так и нейродегенеративного характера [19].

Профилактика инсульта основывается на коррекции факторов его риска (курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, ожирение), лечении артериальной гипертензии, сахарного диабета, а в случае

ишемического инсульта – на антитромботической терапии, приеме статинов [28].


Нормализация АД представляет одно из наиболее эффективных направлений профилактики инсульта [29]. У больных, перенесших инсульт, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с замедлением развития КН и тенденцией к снижению случаев деменции [30]. Достижение нормального АД у пациентов, перенесших инсульт, рассматривается как ведущее направление профилактики развития и прогрессирования КН [29].

Для вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или церебральный инфаркт, требуется проведение антитромботической терапии, в большинстве случаев – использование статинов и у части пациентов (при наличии значительного стеноза внутренней сонной артерии) – проведение каротидной эндартэктомии [28]. При перенесенных некардиоэмболических ишемических нарушениях мозгового кровообращения используют антитромбоцитарные средства: ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в дозе 75–325 мг/сут, клопидогрел по 75 мг/сут или комбинацию 25 мг ацетилсалициловой кислоты и 200 мг дипиридамола замедленного высвобождения (Агренокс) 2 р/сут. При перенесенных кардиоэмболических нарушениях мозгового кровообращения применяют варфарин в суточной дозе от 2,5 до 10 мг под контролем международного нормализующего коэффициента или при неклапанной фибрилляции предсердий – новые непрямые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан).

При депрессии у больных с КН рекомендуются психотерапия и назначение антидепрессантов [3]. Следует избегать препаратов с холинолитическими свойствами, например трициклических антидепрессантов, использовать антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Для лечения нарушений сна целесообразны препараты мелатонина, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем, зопиклон).

При КН использование антипсихотических средств рекомендуется только при низком риске осложнений и(или) в тех случаях, когда нет эффекта от других методов терапии [3].

Внедрение в практику контроля сосудистых факторов риска способствует снижению частоты возникновения не только инсульта, но и деменции. Так, в Онтарио (Канада) на фоне проводимой программы контроля сосудистых факторов риска установлено снижение частоты развития инсульта в среднем на 32,4% и деменции на 7,4% [31].

В целом ранняя диагностика, эффективное лечение и профилактика КН, которые чаще всего в пожилом возрасте вызваны БА, цереброваскулярной патологией или их сочетанием, представляют актуальное направление современной медицины. Сочетание БА и цереброваскулярной патологии не только приводит к усилению степени КН, но и способствует взаимному усилению течения заболеваний. Поскольку сосудистые факторы риска потенциально обратимы, их коррекция представляет одно из наиболее перспективных направлений развития и профилактики КН. 

Поступила/Received 13.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Jellinger K.A. Neuropathology of dementia disorders. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2014;4:1-17.
- Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Cerebrovascular disease and dementia. 2nd ed. Edited by O'Brien J., Ames D., Gustafson L., et al. London; N.Y.: Martin Dunitz; 2004.
- Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014. 224 с. [Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive impairments. Moscow: Remedium, 2014. 224 p.] (In Russ.)
- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42: 2672-2713.
- Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(3):206-218.
- Gutiérrez Pérez C., Savborg M., Pahlman U., et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:622-629.
- Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013b;12:483-97.
- Wardlaw J.M., Valdés Hernández M.C., Muñoz-Maniega S. What are White Matter Hyperintensities Made of? *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e001140.
- Benedictus M.R., van Harten A.C., Leeuwis A.E. White matter hyperintensities relate to clinical progression in subjective cognitive decline. *Stroke*. 2015;46:2661-2664.
- Sun J.H., Tan L., Yu J.T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med*. 2014;2 (8):80.
- Arba F., Quinn T., Hankey G.J., et al. Determinants of post-stroke cognitive impairment: analysis from VISTA. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(6):603-607.
- Sibolt G., Curtze S., Melkas S., et al. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:722-726.
- Altieri M., Di Piero V., Pasquini M. et al. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2193-2197.
- Norton S., Matthews F.E., Barnes D.E., et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13:788-794.
- Gottesman R.F., Schneider A.L., Zhou Y., et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA*. 2017;317:1443-1450.
- Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(4):203-212.
- Provenzano F.A., Muraskin J., Tosto G., et al. White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol*. 2013;70:455-461.
- Nucera A., Hachinski V. Cerebrovascular and Alzheimer disease: fellow travelers or partners in crime? *J Neurochem*. 2018 Mar;144(5):513-516.
- Snyder H.M., Corriveau R.A., Craft S., et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):710-717.
- Alvarez X.A., Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)*. 2011;47:487-513.
- Wei Z.-H., He Q.-B., Wang H. et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2007;115:84-91.
- Plosker G.L., Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging*. 2009;26:893-915.
- Chen N., Yang M., Guo J., et al. Cerebrolysin for VaD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD008900.
- Bornstein N.M., Guekht A., Vester J. et al. Safety and efficacy of Cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2018;39:629-640.
- Alvarez X.A., Alvarez I., Iglesias O. et al. Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(6):1-6.
- Weinstein G., Beiser A.S., Choi S.H., et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol*. 2014;71:55-61.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507.
- Gorelick P.B. Blood Pressure and the Prevention of Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014;71:1211-1213.
- Ankolekar S., Geeganage C., Anderton P. et al. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2010;299(1-2):168-174.
- Cerasuolo J.O., Cipriano K.E., Sposato L.A. et al. Population based stroke and dementia incidence trends: age and sex variations. *Alzheimers Dement*. 2017;10:1081-1088.