Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений

В.В.Захаров✉, Н.В.Вахнина

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) являются вторыми по распространенности после болезни Альцгеймера. Их причиной могут быть инсульты и/или хроническая недостаточность кровоснабжения головного мозга. Диагностика СКН базируется на наличии сосудистого заболевания головного мозга и характерных клинических особенностей когнитивных нарушений: преобладание нарушений управляющих функций (планирование и контроль), которые сочетаются со снижением фона настроения (сосудистая депрессия), лобной дисбазией и другими неврологическими расстройствами. При ведении пациентов с СКН следует в первую очередь добиться максимально возможного контроля базисного сосудистого заболевания для профилактики прогрессирования когнитивных расстройств и их трансформации в деменцию. Большое значение имеют немедикаментозные методы: физические упражнения, когнитивный тренинг и оптимизация диеты. С симптоматической целью используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин, нейрометаболические и вазоактивные препараты.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, управляющие функции мозга, сосудистая депрессия, дисциркуляторная энцефалопатия.

✉zakharovenator@gmail.com

Для цитирования: Захаров В.В., Вахнина Н.В. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2015; 1: 5–10.

Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments

V.V.Zakharov✉, N.V.Vakhnina

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Vascular cognitive impairment (VCI) is the second wide-spread disoderafter Alzheimer's disease. The stroke and/or chronic insufficient blood flow to the brain are their causes. Diagnosis of VCI is based on the existence of the cerebrovascular disease and the characteristic clinical features of cognitive impairments: the predominance of executive function (planning and control), combined with the reduction of background mood (vascular depression), frontal dysbasia and other neurological disorders. When managing the patients with VCI one should achieve the greatest possible control of the base vascular diseases to prevent the progression of cognitive disorders and their transformation into dementia. The most important are drug-free methods: physical exercise, cognitive training and diet optimization approach. Acetylcholinesterase inhibitor, memantine, neurometabolic and vasoactive drugs are used for the symptomatic treatment.

Key words: vascular cognitive impairment, executive function, vascular depression, dyscirculatory encephalopathy.

✉zakharovenator@gmail.com

For citation: Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Diagnosis and treatment of vascular cognitive impairments. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2015; 1: 5–10.

Головной мозг является закономерным органом-мишенью артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Причем поражение головного мозга часто опережает поражение других органов-мишеней, таких как сердце, почки и периферические сосуды. Однако вплоть до сегодняшнего дня между неврологами не достигнута договоренность о том, какие клинические и/или параклинические признаки следует считать свидетельством уже состоявшегося сосудистого поражения головного мозга.

Не подлежит сомнению, что наиболее информативным методом исследования может служить нейровизуализация: компьютерная рентгеновская или магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако ввиду значительной дороговизны эти методики невозможно рекомендовать в качестве скрининга сосудистого поражения головного мозга. Кроме того, специфичность церебральных изменений, характерных для хронической сосудистой мозговой недостаточности, не абсолютна: аналогичные изменения могут наблюдаться и при ряде других заболеваний. В частности, диффузные изменения белого вещества головного мозга (лейкоареоз), наиболее частой причиной которых является микроангиопатия, в ряде случаев связаны не с нарушением мозгового кровообращения, но с нейродегенеративными, демиелинизирующими или дисметаболическими процессами.

В связи со сказанным в последние годы часто обсуждаются возможные более доступные альтернативные методики скрининга сосудистого поражения головного мозга. По данным ряда исследований, раньше всего в клинической картине прогрессирующего сосудистого не связанного с инсультами поражения головного мозга развиваются нарушения когнитивных функций [1–3]. Конечно, наличие когнитивных расстройств, особенно у пациентов пожилого возраста, абсолютно неспецифично и может отмечаться при большом числе как первичных церебральных заболеваний, так и при вторичном поражении головного мозга. Однако при хронической цереброваскулярной патологии когнитивные нарушения имеют ряд характерных клинических особенностей, которые могут служить для клиницистов достаточно надежным ориентиром. То есть не всякое когнитивное расстройство, но наличие определенного типа когнитивной недостаточности у пациентов с отягощенным сосудистым анамнезом с высокой степенью вероятности может говорить о страдании головного мозга как органа-мишени сердечно-сосудистых заболеваний. Несомненным преимуществом данного диагностического подхода являются его доступность в повседневной практике и дешевизна по сравнению с нейровизуализацией или другими инструментальными методиками.

Клинические особенности сосудистых когнитивных нарушений

Термин «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) был введен в научный оборот известным канадским ангионеврологом V.Hachinski в 1994 г. [4]. Понятие СКН включает в себя сосудистую деменцию и менее тяжелые когнитивные нарушения сосудистой этиологии.

Синдром СКН может сопровождать инсульт или развиваться в результате хронической недостаточности мозго-

Нарушения управляющих функций головного мозга		
Функция	**Локализация**	**Симптомы поражения**
Целеполагание (выбор цели)	Передние отделы лобных долей	Апатия, абулия
Интеллектуальная гибкость (способность к смене парадигмы деятельности)	Дорсолатеральная кора	Инертность, персеверации
Когнитивный контроль	Орбитофронтальная кора	Импульсивность, стереотипии, эхолалия, эхопраксия

вого кровообращения. Поскольку инсульт и хроническая цереброваскулярная патология имеют общие причины, как правило, оба механизма сосудистого поражения головного мозга присутствуют одновременно. Как известно, приблизительно у 1/3 пациентов, перенесших инсульт, развивается слабоумие [5]. Пропорция пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями после инсульта оценивается в 50% [6]. Таким образом, подавляющее большинство пациентов, имеющих в анамнезе инсульт, страдают когнитивными нарушениями разной степени выраженности.

При хронической недостаточности мозгового кровообращения когнитивные расстройства являются самым ранним и распространенным неврологическим симптомом. По нашим данным, на I–II стадии дисциркуляторной энцефалопатии когнитивные нарушения регистрируются по меньшей мере у 88% пациентов [2, 3]. При этом выраженность когнитивных нарушений соответствует тяжести сосудистого поражения головного мозга по данным МРТ [1].

Клинические характеристики СКН могут значительно варьировать в зависимости от локализации острых нарушений мозгового кровообращения. Однако у большинства пациентов с синдромом СКН выявляется и ряд общих признаков, вероятно, связанных с диффузными изменениями белого вещества головного мозга, которые также присутствуют у большинства пациентов [7]. Речь идет о нарушении управляющих функций головного мозга, обусловленном разобщением лобных долей и других церебральных отделов [2, 8–10].

К управляющим функциям головного мозга (синоним – регуляторные, исполнительные) относится способность к планированию и контролю собственной познавательной деятельности и поведения: способность выбрать цель деятельности, разработать программу для ее достижения, а также способность к быстрой смене парадигмы деятельности и поведения в зависимости от меняющихся внешних условий и мотивации. Управляющие функции головного мозга обеспечиваются в основном префронтальной корой в тесном взаимодействии с подкорковыми серыми узлами. При страдании указанных церебральных отделов у пациента нет утраты накопленных в течение жизни знаний и навыков, но результативность познавательной деятельности существенно снижается из-за дефектов организации [11, 12]. Характерные признаки недостаточности управляющих функций головного мозга указаны в таблице.

К другим типичным особенностям синдрома СКН относятся зрительно-пространственная дисгнозия и диспраксия. Предполагается, что в основе указанных расстройств лежит поражение полосатых тел, которые играют важную роль в синтезе афферентных потоков. Следует отметить, что подкорковые базальные ганглии являются типичной локализацией лакунарных инфарктов при артериальной гипертензии [2, 8–10].

Память при «чистом» синдроме СКН (в отсутствие сопутствующего нейродегенеративного процесса) в большинстве случаев остается относительно сохранной. Исключение составляют случаи локального поражения в результате острых нарушений мозгового кровообращения тех зон мозга, которые непосредственно связаны с функцией запоминания новой информации: гиппокампа, медиальных ядер таламуса и медиобазальных отделов лобных долей. В остальных случаях может присутствовать умеренная недостаточность воспроизведения, когда информация в нужный момент не может быть произвольно извлечена из памяти. Однако сохранность следа при этом определяется с помощью специальных нейропсихологических методик (подсказки при воспроизведении, предоставление множественного выбора). В целом наличие прогрессирующих мнестических расстройств, характеризующихся законом Рибо (хуже вспоминается, что было недавно, чем то, что было давно) говорит о сопутствующем нейродегенеративном процессе [13, 14].

Клинические характеристики «сосудистой» депрессии (G.Alexopoulos, 1997; K.Krishnan, 1997).

- Начало после 50 лет
- В клинической картине преобладают отсутствие удовольствия от жизни (ангедония), снижение мотивации и инициативы, апатия, безразличие
- Характерны также значительно выраженные когнитивные симптомы: замедленность мышления (брадифрения), трудности концентрации внимания
- Не характерны: тоска, чувство вины
- Тенденция к затяжному течению
- Умеренная фармакорезистентность

Для ранней диагностики СКН следует использовать нейропсихологические методики, чувствительные к дисфункции передних отделов головного мозга. К самым простым и распространенным из подобных методик относится тест рисования часов. Однако существенно более чувствительными тестами являются «тест цифр и букв», «символы и цифры» и тест Струпа [14].

Важной особенностью СКН является их обычное сопровождение изменениями в эмоциональной сфере в виде депрессии, эмоциональной лабильности и апатии. По данным Т.Г.Вознесенской, депрессия разной степени выраженности отмечается приблизительно у 80% пациентов с СКН легкой или умеренной выраженности [15]. Предполагается, что сосудистые когнитивные и эмоциональные нарушения объединены общим функционально-анатомическим субстратом в виде дисфункции передних отделов головного мозга [15–17]. Сосудистые эмоциональные расстройства имеют ряд особенностей, которые позволяют клинически заподозрить их органический характер (см. рисунок) [18, 19].

Также хорошо известна высокая сочетаемость СКН с двигательными расстройствами, прежде всего нарушениями походки и равновесия. По данным Н.Н.Яхно и соавт., нарушения походки и поддержания равновесия нарастают параллельно усилению выраженности когнитивных расстройств, отражая увеличение тяжести диффузных изменений белого вещества головного мозга (лейкоареоза) [20]. С нашей точки зрения, сочетание когнитивных, эмоциональных и двигательных расстройств составляет клиническое ядро синдрома дисциркуляторной энцефалопатии и может служить ориентиром для его диагностики.

Лечение сосудистых когнитивных расстройств

Лечение синдрома СКН должно быть, в первую очередь, направлено на его причину (артериальную гипертензию,

атеросклероз), включать специфическую медикаментозную терапию с целью улучшения когнитивных функций и немедикаментозные методы.

Антигипертензивная терапия

Артериальная гипертензия является одной из основных причин синдрома СКН, поэтому резонно предположить, что надлежащий контроль артериального давления способствует уменьшению риска прогрессирования СКН и развития сосудистой деменции.

В многочисленных наблюдательных исследованиях положительный эффект антигипертензивной терапии в отношении профилактики деменции был убедительно показан [21–25]. При этом прослеживалась статистическая связь с возрастом начала терапии и ее продолжительностью. Чем моложе были пациенты в начале наблюдения и чем длительнее был сам период наблюдения, тем более существенно снижался риск развития деменции. В то же время риск деменции не зависел от используемого фармакологического класса антигипертензивных препаратов. В трех наблюдательных исследованиях не удалось продемонстрировать нейропротективного эффекта антигипертензивной терапии, вероятно, из-за небольшого срока наблюдения [26–28].

Однако результаты интервенционных рандомизированных исследований антигипертензивных препаратов оказались менее оптимистичными, вероятно, из-за методологических проблем, в первую очередь, меньшего срока наблюдения. В исследовании Syst-Eur было показано, что на фоне использования пролонгированного блокатора кальциевых каналов нитрендипина в виде монотерапии или в сочетании с эналаприлом и, в ряде случаев, с гидрохлоротиазидом за 2 года наблюдения число случаев деменции было почти в 2 раза меньше, чем на фоне плацебо, что было статистически достоверно [29]. Но общее число случаев деменции в указанном исследовании было невелико (32), что дало основание критикам поставить под сомнение надежность полученных результатов. В исследовании PROGRESS было показано достоверное уменьшение числа случаев деменции, связанной с повторными инсультами, в то время как различий по общей заболеваемости деменцией показано не было. В качестве исследуемых препаратов в данной работе фигурировал периндоприл в виде монотерапии или в комбинации с индапамидом [30]. В других исследованиях связи между проводимой антигипертензивной терапией и риском развития деменции показано не было [31–35].

Таким образом, в настоящее время, с учетом негативных результатов ряда исследований, наличие у пациента синдрома СКН само по себе не является дополнительным аргументом для начала или продолжения антигипертензивной терапии. Но она, безусловно, показана для профилактики инсульта и других сосудистых событий. При этом своевременное назначение и длительное последовательное проведение может способствовать уменьшению риска прогрессирования когнитивных нарушений.

Статины

Доказано, что на фоне использования статинов уменьшается риск ишемических инсультов. Так как инсульт является одним из наиболее сильных факторов риска деменции, можно предполагать профилактический эффект статинов в отношении этого тяжелого расстройства. Однако на сегодняшний день этот вопрос остается, по существу, неисследованным. В исследовании PROSPER влияние статинов на когнитивные функции оценивалось лишь по показателю краткой шкалы оценки психического статуса, которая не отражает выраженность когнитивных симптомов лобной дисфункции. В результате различия между группой активной терапии и плацебо были статистически незначимыми [36]. В других исследованиях оценивалась эффективность статинов в отношении когнитивных функций при болезни Альцгеймера. Также существенных преимуществ указанной терапии показано не было [37, 38].

Антитромбоцитарные препараты

Также предполагалось, что ацетилсалициловая кислота (АСК) эффективна в отношении сосудистых когнитивных нарушений. Эти данные были основаны на результатах небольших наблюдательных работ. Однако в двух крупных рандомизированных исследованиях данный эффект не был подтвержден. Так, в исследовании «Аспирин в лечении бессимптомного атеросклероза», в котором участвовали 3350 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет, через 5 лет наблюдения отсутствовали достоверные различия по когнитивным показателям между группой АСК (100 мг/сут) и плацебо [39]. Другие антитромбоцитарные препараты (комбинация АСК с дипиридамолом медленного высвобождения, клопидогрел) также не показали каких-либо преимуществ перед плацебо (исследование PRoFESS) [32]. Однако, как и в исследовании PROSPER, в цитируемых работах в качестве основного когнитивного показателя использовалась краткая шкала оценки психического статуса, мало подходящая для оценки динамики нарушений высших психических функций сосудистого характера.

Ацетилхолинергические препараты

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин), как известно, представляют собой препараты первого выбора в лечении болезни Альцгеймера с синдромом легкой и умеренной деменции. При сосудистой патологии головного мозга также имеется ацетилхолинергический дефицит, который объясняется следующим: основные ацетилхолинергические церебральные проекционные пути проходят в перивентрикулярной зоне, а она чаще всего страдает в результате лейкоареоза. Кроме того, коморбидность цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии чрезвычайно высока, особенно на морфологическом уровне [40–42]. Ацетилхолин играет ключевую роль в процессах устойчивости внимания и запоминании новой информации, поэтому активация церебральной ацетилхолинергической системы должна оказывать симптоматический положительный эффект в отношении когнитивных функций независимо от конкретной нозологической формы. Все эти соображения послужили основанием для использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с синдромом СКН.

Наиболее изучена в настоящее время эффективность ацетилхолинергической терапии на стадии сосудистой деменции, в то время как крупных исследований ингибиторов ацетилхолинэстеразы при легких и умеренных когнитивных нарушениях сосудистой этиологии не проводилось. Эффективность донепезила, галантамина и ривастигмина при сосудистой деменции оказалась сопоставимой. В отношении каждого из указанных препаратов был показан достоверный положительный эффект в отношении когнитивных функций пациентов в целом и в отношении управляющих функций лобных долей головного мозга в частности. В то же время самостоятельность пациентов в повседневной жизни и общая оценка клинического статуса не претерпели статистически значимой динамики. Поэтому эффект ацетилхолинергической терапии при сосудистой деменции в целом оценивается международным научным сообществом как более скромный по сравнению с болезнью Альцгеймера [43–53].

Однако, с нашей точки зрения, описанное расхождение между оценкой когнитивных функций и повседневной деятельности в исследованиях сосудистой деменции объясняется методологическими причинами. Известно, что при сосудистой деменции функциональная самостоятель-

ность пациентов определяется не только их когнитивными и поведенческими расстройствами, но и, в значительной степени, другими неврологическими нарушениями: двигательными симптомами, нарушением равновесия, тазовыми расстройствами и др. При этом неврологические нарушения оказывают несомненное влияние на оценку общего статуса пациентов независимым клиницистом во время проведения исследований. Влияние ингибиторов ацетилхолинэстеразы на другие неврологические расстройства, кроме когнитивных и эмоционально-поведенческих, маловероятно, поэтому общая оценка независимым клиницистом не претерпела динамики. Тем не менее достоверная положительная динамика когнитивных показателей дает основание, с нашей точки зрения, для применения ацетилхолинергических препаратов при сосудистой деменции.

Предикторами более значительного терапевтического ответа на ацетилхолинергическую терапию, по данным международных исследований, являются более пожилой возраст пациентов (более 75 лет) и более выраженная атрофия гиппокампа. Это может свидетельствовать о том, что величина терапевтического эффекта при сочетании цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии все же больше, чем при «чистой» сосудистой деменции [43–53].

Мемантин

Механизм действия мемантина заключается в восстановлении нормального паттерна глутаматергической передачи в головном мозге. При деменциях разной этиологии активность глутаматергической системы повышается. В частности, повышенный выброс глутамата наблюдается при ишемическом поражении головного мозга, являясь важным звеном так называемого «ишемического каскада».

В двух рандомизированных исследованиях анализировалась эффективность мемантина при сосудистой деменции легкой или умеренной выраженности [54, 55]. В обоих исследованиях были получены сходные результаты. Отмечено статистически достоверное преимущество над плацебо по когнитивным показателям и в эмоционально-поведенческой сфере. В то же время между группами мемантина и плацебо не было получено статистически значимых различий по общему клиническому впечатлению и показателю функциональной самостоятельности пациентов. Таким образом, результаты исследования мемантина при сосудистой деменции практически полностью повторили результаты исследований ацетилхолинергических препаратов при сосудистой деменции. Как уже говорилось выше, мы связываем это с методологическими причинами, а именно трудностями оценки динамики повседневного функционирования при цереброваскулярной патологии.

Дополнительный анализ полученных результатов исследований свидетельствовал, что наибольший эффект мемантина был отмечен при подкорковом артериолосклеротическом варианте сосудистой деменции, который обычно связывается с микроангиопатией. В то же время у пациентов с постинсультной деменцией на фоне крупноочаговых инфарктов мозга эффективность проводимой терапии была существенно меньшей [53, 54].

До настоящего времени не проводилось крупных исследований мемантина при СКН легкой и умеренной выраженности.

Вазоактивные препараты

Наибольший опыт практического применения к настоящему времени накоплен в отношении так называемых вазоактивных препаратов, которые используются при когнитивных нарушениях сосудистой этиологии начиная с 1970-х годов. До внедрения в практику ингибиторов ацетилхолинэстеразы единственным препаратом, официально рекомендованным Food and Drug Administration для лечения деменции, был вазоактивный препарат Гидергин – синтетический аналог алкалоида спорыньи с серотонинергической, дофаминергической и α-адреноблокирующей активностью [56].

Первоначальной идеей использования препаратов данной фармакологической группы было расширение сосудов микроциркуляторного русла с целью преодоления хронической церебральной ишемии. Однако в последние годы целесообразность вазодилатации подвергается критике, равно как и сама концепция хронической ишемии мозга. Предполагается, что механизмы хронического прогрессирующего сосудистого повреждения головного мозга, не связанного с инсультами, значительно сложнее. Поэтому более подходящими с патогенетических позиций мишенями фармакологического воздействия являются эндотелиальная дисфункция, повышение проницаемости микроциркуляторного русла, молекулярные механизмы повреждения нейронов, дисбаланс нейротрансмиттеров, который в конечном итоге обусловливает когнитивные расстройства. Многие из так называемых вазоактивных препаратов воздействуют на указанные мишени, поэтому механизм их действия выходит за рамки вазодилатации.

Общепринятой классификации вазоактивных препаратов не существует. Согласно основному механизму действия их можно разделить на три группы:

- ингибиторы фосфодиэстеразы: пентоксифиллин, винпоцетин, экстракт гинкго билоба;
- блокаторы кальциевых каналов: циннаризин, нимодипин;
- препараты с α-адреноблокирующей активностью: дигидроэргокриптин, Сермион (ницерголин), Гидергин (производные алкалоидов спорыньи или синтетические аналоги), пирибедил (агонист дофамина и α_2-адреноблокатор).

Вазоактивные препараты чаще назначаются при СКН, не достигающих выраженности деменции. Доказательства их эффективности базируются большей частью на результатах относительно небольших плацебо-контролируемых или открытых исследований.

Нейрометаболические препараты

Данная фармакологическая группа содержит большое число препаратов (Актовегин, холина альфосцерат, цитиколин, Церебролизин и др.), в отношении которых предполагаются преимущественное воздействие на клеточном уровне на нейрональный метаболизм, нейтрализация нейротоксических факторов (например, процессов перекисного окисления липидов) и/или активация церебральных репаративных процессов. Поскольку аналогичные механизмы действия приписываются ряду так называемых вазоактивных препаратов, жесткой грани между двумя фармакологическими группами не существует. Достаточно крупное (224 пациента) рандомизированное исследование у пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной выраженности было выполнено A.Guekht и соавт. Было показано, что курсовое лечение церебролизином в дозе 20 мл/сут сопровождается улучшением когнитивных функций и клинического состояния в целом, достоверно превосходящим плацебо [57].

Немедикаментозные методы коррекции СКН

Широко обсуждается целесообразность применения немедикаментозных методов коррекции СКН, таких как оптимизация пищевого поведения, физические упражнения и когнитивный тренинг [58]. Однако существующие данные в настоящее время не позволяют сделать каких-либо однозначных выводов. Большинство исследований, посвященных немедикаментозным методам, носят наблюдательный характер и анализируют риски возникновения и

прогрессирования когнитивных расстройств в целом, а не только синдрома СКН. Авторы двух кохрановских метаанализов сделали вывод о недоказанности положительного эффекта указанного метода. Впрочем, при анализе проведенных к настоящему времени работ возникают значительные трудности стандартизации критериев отбора пациентов и конкретных применяемых методик когнитивного тренинга [59, 60].

Заслуживает особого внимания исследование L.Baker и соавт., которые рекомендовали пожилым женщинам с высоким риском развития когнитивных нарушений систематические занятия аэробным фитнесом в течение 6 мес. Было показано достоверное улучшение когнитивных показателей управляющих функций головного мозга на этом фоне [61]. Исходя из того, что нарушения управляющих функций чаще всего имеет сосудистую природу, можно предполагать, что физическая активность оказывает благоприятное воздействие на недементные СКН.

Литература/References

1. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. Неврол. журн. 2001; 6 (3): 10–9. / Iakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Sopostavlenie klinicheskikh i MRT-dannykh pri distsirkuliatornoi entsefalopatii. Soobshchenie 2: kognitivnye narusheniia. Nevrol. zhurn. 2001; 6 (3): 10–9. [in Russian]
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2005; 105 (2): 13–7. / Iakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Sindrom umerennykh kognitivnykh narushenii pri distsirkuliatornoi entsefalopatii. Zhurn. nevrol. i psikhiatr. im. S.S.Korsakova. 2005; 105 (2): 13–7. [in Russian]
3. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврол. журн. 2004; 2: 30–5. / Iakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V. Legkie i umerennye kognitivnye rasstroistva pri distsirkuliatornoi entsefalopatii. Nevrol. zhurn. 2004; 2: 30–5. [in Russian]
4. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition. In: Vascular dementia: ethiology, pathogenesis and clinical aspects. Ed. By LA Carlson, SG Gottfries, B Winblad. Basel ETC: S.Karger, 1994; p. 2–4.
5. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (Прил.). 2008; 22: 16–21. / Vakhnina N.V., Nikitina L.Iu., Parfenov V.A. Postinsul'tnye kognitivnye narusheniia. Zhurn. nevrol. i psikhiatrii im. S.S.Korsakova. Insul't (Pril.). 2008; 22: 16–21. [in Russian]
6. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции. Неврол. журн. 2008; 13 (4): 45–7. / Verbitskaia S.V., Parfenov V.A. Klinicheskii opyt primeneniia memantina pri postinsul'tnoi dementsii. Nevrol. zhurn. 2008; 13 (4): 45–7. [in Russian]
7. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и др. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией. Клин. медицина. 2000; 6: 11–5. / Martynov A.I., Shmyrev V.I., Ostroumova O.D. i dr. Osobennosti porazheniia belogo veshchestva golovnogo mozga u pozhilykh bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. Klin. meditsina. 2000; 6: 11–5. [in Russian]
8. Cummings JL. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. In: Vascular dementia. Ethiological, pathogenetic, clinical and treatment aspects. Ed. By LA Carlson, CG Gottfries, B Winblad. Basel etc.: S.Karger, 1994: p. 49–52.
9. Hershey LA, Olszewski WA. Ischemic vascular dementia. In: Handbook of Demented Illnesses. Ed. by JC Morris. New York etc.: Marcel Dekker, Inc., 1994; p. 335–51.
10. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. Неврол. журн. 2007; 12 (5): 45–50. / Preobrazhenskaia I.S., Iakhno N.N. Sosudistye kognitivnye narusheniia: klinicheskie proiavleniia, diagnostika, lechenie. Nevrol. zhurn. 2007; 12 (5): 45–50. [in Russian]
11. Rosvold HE. The frontal lobe system: cortical-subcortical interrelationships. Acta Neurobiol Exp 1972; 32: 49–460.
12. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Nikolson K. Behaviour and Basal ganglia. In: Behavioral Neurology of Movement Disorder. WJ Weiner, AE Lang (eds). Adv Neurol 1995; 65: 1–29.
13. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003; с. 150. / Zakharov V.V., Iakhno N.N. Narusheniia pamiati. M.: GEOTAR-MED, 2003; s. 150. [in Russian]
14. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс, 2013. / Zakharov V.V., Voznesenskaia T.G. Nervno-psikhicheskie narusheniia: diagnosticheskie testy. M.: MEDpress, 2013. [in Russian]
15. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. Неврол. журн. 2010; 2: 4–18. / Voznesenskaia T.G. Nekognitivnye nervno-psikhicheskie rasstroistva pri kognitivnykh narusheniiakh v pozhilom vozraste. Nevrol. zhurn. 2010; 2: 4–18. [in Russian]
16. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009; 2: 9–13. / Voznesenskaia T.G. Depressiia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniiakh. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2009; 2: 9–13. [in Russian]
17. Вознесенская Т.Г. Депрессия при сосудистых заболеваниях головного мозга. Мед. совет. 2012; 4: 12–6. / Voznesenskaia T.G. Depressiia pri sosudistykh zabolevaniiakh golovnogo mozga. Med. sovet. 2012; 4: 12–6. [in Russian]
18. Alexopoulos GS, Meners BS, Young RC et al. Clinically defined vascular depression. Am J Psychiatry 1997; .9: 22–9.
19. Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. Am J Psychiatry 1997; 154: 497–501.
20. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. Неврол. журн. 2001; 6 (2): 10–6. / Iakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Sopostavlenie klinicheskikh i MRT-dannykh pri distsirkuliatornoi entsefalopatii. Soobshchenie 1: dvigatel'nye narusheniia. Nevrol. zhurn. 2001; 6 (2): 10–6. [in Russian]
21. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. Neurology 2009; 72: 1727–234.
22. Perila R, White LR, Masaki K et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long term treatment of hypertension. Stroke 2006; 37: 1165–70.
23. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. Arch Neurol 1999; 56: 991–6.
24. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketos CG et al. Antihypertensive medication use and incidence of Alzheimer's disease: the Cache County Study. Arch Neurol 2006; 63: 686–92.
25. Qui C, von Strauss E, Fastbom J et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungholmen study: a 6 years follow-up study. Arch Neurol 2003; 60: 223–8.
26. Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia in the Rotterdam study. Neurobiol Aging 2001; 22: 407–12.
27. Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian study of health and aging. Am J Epidemiol 2002; 152: 445–56.
28. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE et al. Association of incident Alzheimer's disease and blood pressure measured from 13 years after diagnosis in the large community study. Arch Neurol 2001: 1640–6.
29. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347–51.
30. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 2003; 163: 1069–75.
31. SHEP Cooperative Research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertention.
32. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S et al. Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo controlled study. Lancet Neurol 2008; 7: 875–84.
33. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875–86.
34. Peters R, Beckett N, Forette F et al. HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 683–9.
35. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359: 1225–37.
36. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. J Neurol 2010; 257: 85–90.
37. National Institute on Aging. Cholesterol Lowering Agent to Slow Progression (CLASP) of Alzheimer's Disease Study. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); 2009. http:// www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00053599?termclasp&rank1. Accessed July 10, 2011. NLM identifier: NCT00053599.

38. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M et al. LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. Neurology 2010; 74: 956–64.
39. Price JF, Stewart MC, Deary IJ et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. BMJ 2008; 437: a1198.
40. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. Arch Neurol 2003; 60: 569–75.
41. Fu C, Chute DJ, Farag ES, Garakian J et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study. Arch Pathol Lab Med 2004; 128 (1): 32–8.
42. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. Неврол. журн (Прил.). 2006; 1: 4–12. / Mkhitarian E.A., Preobrazhenskaia I.S. Bolezn' Al'tsgeimera i tserebrovaskuliarnye rasstroistva. Nevrol. zhurn (Pril.). 2006; 1: 4–12. [in Russian]
43. Black S, Román GC, Geldmacher DS et al. Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. Stroke 2003; 34: 2323–30.
44. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD004395.
45. Roman GC, Salloway S, Black SE et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. Stroke 2010; 41: 1213–21.
46. Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20: 338–44.
47. Wilkinson D, Doody R, Helme R et al. Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 2003; 61: 479–86.
48. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S et al. GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. Neurology 2007; 69: 448–58.
49. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD004746.
50. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. Lancet 2002; 359: 1283–90.
51. Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD004744.
52. Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease. Acta Neurol Scand 2010; 121: 217–24.
53. Ballard C, Sauter M, Sheltens P et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with vascular dementia: the VantagE study. Curr Med Res Opin 2008; 24 (9): 2561–74.
54. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke 2002; 33: 1834–9.
55. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 297–300.
56. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций. Клин. фармакология и терапия. 1994; 3 (4): 69–75. / Zakharov V.V., Damulin I.V., Iakhno N.N. Medikamentoznaia terapiia dementsii. Klin. farmakologiia i terapiia. 1994; 3 (4): 69–75. [in Russian]
57. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in randomized double blind placebo controlled multicenter trial. J Stroke Cerebrovascular disease 2010; 20 (4): 310–8.
58. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 2672–13.
59. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD003260.
60. Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR et al. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. Int Psychogeriatr 2000; 12: 249–65.
61. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. Arch Neurol 2010; 67: 71–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захаров Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: zakharovenator@gmail.com

Вахнина Наталья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова