

Постинсультные когнитивные расстройства

М.А. Чердак, Н.Н. Яхно

Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Резюме. В статье представлены результаты исследования 120 больных с ишемическим инсультом (64 женщины и 56 мужчин) в возрасте от 55 до 85 лет (средний возраст $70,9 \pm 7,4$ года) с целью изучения роли различных нейродегенеративных и сосудистых факторов в развитии постинсультных когнитивных расстройств. Анализ взаимосвязи функционального неврологического и нейропсихологического статусов пациентов с постинсультными когнитивными расстройствами (ПИКР) показал, что когнитивные расстройства являются независимым фактором пациентов, перенесших ишемический инсульт. Кроме того, в большинстве случаев ПИКР ассоциированы с некогнитивными, эмоциональными и поведенческими нервно-психическими расстройствами, среди которых наибольшую взаимосвязь с когнитивными расстройствами (КР) имеют депрессия и апатия. Исследование ПИКР в динамике позволило выявить тенденцию к спонтанному уменьшению выраженности КР. Наибольшая положительная динамика в первые 3 месяца от развития инсульта наблюдается со стороны нейродинамических и исполнительных функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт, постинсультные когнитивные расстройства, инвалидизация, депрессия и апатия.

Ишемический инсульт (ИИ) относится к важным причинам инвалидизации у лиц пожилого возраста [20]. Помимо двигательных и чувствительных нарушений у многих пациентов инсульт сопровождается развитием когнитивных расстройств (КР), являющихся независимым фактором ухудшения социальной адаптации и качества жизни больных. Постинсультные когнитивные расстройства (ПИКР) являются одним из вариантов сосудистых КР, для которых характерно наличие временной связи между возникновением когнитивного дефицита и развитием инсульта. Показано, что те или иные КР отмечаются более чем у 80% пациентов, перенесших инсульт; приблизительно в трети случаев достигая степени деменции [1, 2, 4, 5, 10, 17, 27]. Помимо КР, инсульт может осложняться развитием других нервно-психических нарушений эмоционально-аффективного и поведенческого характера – депрессии, тревоги, апатии.

Когнитивные расстройства широко распространены в популяции лиц пожилого возраста и имеют высокую клиническую и социальную значимость [8]. Наиболее тяжелой формой КР, приводящих к профессиональной, бытовой и социальной дезадаптации человека, является деменция. Среди основных причин деменции можно выделить нейродегенеративные заболевания, самым распространенным

из которых является болезнь Альцгеймера (БА), и поражение головного мозга сосудистой этиологии. В основе ПИКР может лежать мультиинфарктное поражение головного мозга, одиночный инфаркт «стратегической» зоны или сочетание инфаркта головного мозга с диффузным поражением мозгового вещества различного генеза (сосудистого, дисметаболического, токсического, нейродегенеративного). У таких пациентов инсульт может не столько сам по себе являться причиной КР, но демаскировать латентно протекающий патологический процесс. По некоторым данным, не менее чем у трети пациентов с ПИКР может быть диагностирована БА, сочетающаяся с инсультом [17], это позволяет относить таких больных к пациентам с так называемой смешанной деменцией. Прижизненная постановка диагноза смешанной деменции сложна. Взаимоотношения сосудистого и нейродегенеративного процессов все больше привлекают внимание исследователей. Имеются данные об общности факторов риска при БА и сосудистой деменции (СД) [23]. Более того, сосудистые факторы риска могут ускорять развитие клинически выраженной БА и усугублять её течение [6, 21].

В последние годы ведется активная разработка маркеров нейродегенеративного процесса, к которым можно отнести различные нейрохимические

показатели цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [15, 29, 31] и крови [12], нейровизуализационные характеристики [3], генетические факторы [31]. Целью использования данных маркеров является диагностика возможной БА на ранних, додементных стадиях. Исследования таких маркеров у пациентов, перенесших инсульт, малочисленны. В то же время, ранняя и по возможности точная дифференциальная диагностика ПИКР с определением вклада в их развитие сосудистого и нейродегенеративного процессов может способствовать последующей разработке возможностей дифференцированной терапии и мер профилактики их дальнейшего прогрессирования.

Целью исследования являлось изучение роли различных нейродегенеративных и сосудистых факторов в развитии постинсультных когнитивных расстройств с использованием качественной и количественной оценки нейропсихологических изменений, неврологических, генетических, нейровизуализационных и нейрохимических показателей у больных с ишемическим инсультом.

Методы исследования

Обследованы 120 больных с ИИ (64 женщины, 56 мужчин), в возрасте от 55 до 85 лет (средний возраст $70,9 \pm 7,4$ года). Критерии включения в исследование включали наличие ишемического инсульта, отсутствие декомпенсированных соматических и психических заболеваний, а также афазии или выраженных неврологических расстройств, затрудняющих проведение нейропсихологического обследования. Всем пациентам проводилось клиничко-неврологическое обследование с количественной оценкой неврологических симптомов по шкале тяжести инсульта NIH-NINDS. Выраженность инвалидизации и социальной дезадаптации оценивались с использованием индекса Бартел и модифицированной шкалы Ренкина. У всех пациентов оценивался образовательный статус. Для оценки вклада цереброваскулярных расстройств в развитие когнитивных нарушений использовалась ишемическая шкала Хачинского. Когнитивный статус пациентов определялся путем развернутого нейропсихологического тестирования, включающего: краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), клиническую рейтинговую шкалу тяжести деменции (КРШД), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест рисования часов (ТРЧ), тест вербальных ассоциаций, бостонский тест называния (БТН), тест заучивания и воспроизведения 12 слов (ТГБ) по модифицированной методике Гробера и Бушке, тест последовательного соединения цифр и букв (ТСЦБ), словесно-цветовой тест Струпа (ТС). В соответствии с критериями, предложенными Яхно Н.Н. [8] по тяжести КР подразделялись на легкие (ЛКР), умеренные (УКР) и тяжелые (ТКР). Когни-

тивный статус пациентов до инсульта оценивался с использованием «Опросника информантов о когнитивном снижении у пожилых» (ОИКСП). Оценка некогнитивных невропсихических расстройств (НПР) включала использование Гериатрической шкалы депрессии (Geriatric depression scale, ГШД), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (ГШТД) и Нейропсихиатрического опросника (Neuropsychiatric inventory, НПО). Клиническое и нейропсихологическое обследование проводилось на 2-3 неделях от развития инсульта.

24 пациентам было проведено МРТ исследование головного мозга с оценкой выраженности расширения желудочковой системы (индекс передних рогов, бифронтальный индекс, бикаудатный индекс, индекс тел желудочков), атрофии височных долей (минимальная толщина средней височной извилины, межжункальное расстояние) и гиппокампа (по шкале Шелтенса [26]), перивентрикулярного и субкортикального лейкоареоза, а также количества постинсультных очагов.

У 30 пациентов проводилось исследование ЦСЖ с определением концентрации бета-амилоида (1-42) (Абета), общего тау-протеина (Оттау) и фосфорилированного тау-протеина 181 (Фтау), а также исследование крови с определением концентрации эндотелина-1 (ЕТ-1) и предшественника предсердного натрийуретического пептида (проНУП) с определением аллельного полиморфизма гена аполипопротеина Е (АпоЕ). После определения концентрации маркеров ЦСЖ производился расчет индекса Фтау181/Абета42. Вывод о наличии сопутствующего нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа делался при Фтау/Абета $> 0,0867$ [32]. При анализе показателей микроциркуляторной дисфункции была использована контрольная группа, включавшая 10 человек (3 мужчины, 7 женщин), сопоставимых с основной популяцией по возрасту, без когнитивных расстройств и некоррегированных сердечно-сосудистых заболеваний.

37 пациентов были обследованы в динамике через 3 месяца от развития инсульта, по основным демографическим характеристикам они не имели достоверных отличий от основной популяции. После развития инсульта всем пациентам назначалась терапия в соответствии с принципами вторичной профилактики ИИ, подразумевавшая контроль артериального давления, ритма сердца, сахара крови, прием дезагрегантов или (при наличии мерцательной аритмии) варфарина, статинов.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с данными нейропсихологического тестирования КР той или иной выраженности были выявлены у 96,7% пациентов. Из них у 16,7% были диагностированы ЛКР, у 36,7% – УКР, у 46,6% – ТКР.

Жалоби на когнитивну сферу при активному розпросе пред'являли тільки 65,8% пацієнтів. Связь между розвитком ИИ и нарушениями памяти отметили 66 человек (55,0%). При этом более чем у 27% пациентов с УКР и почти у 30% с ТКР субъективные жалобы отсутствовали. Отсутствие субъективных изменений когнитивной сферы коррелировало с показателями, отражающими страдание корково-подкорковых связей передних отделов головного мозга (балл по БТЛД, выраженность апатии, импульсивности, $p < 0,001$), что в целом характерно для КР сосудистой этиологии. У пациентов с наличием активных жалоб на нарушения памяти отмечалась взаимосвязь с выраженностью депрессии по ГШД ($r = 0,338$, $p < 0,001$).

Тяжесть КР в остром периоде инсульта коррелировала с возрастом ($r = 0,330$, $p < 0,001$) пациентов и продолжительностью образования в раннем периоде жизни ($r = -0,379$, $p < 0,001$). КР были достоверно тяжелее ($p = 0,02$) при поражении левого полушария и при наличии нескольких клинически значимых эпизодов ОНМК в анамнезе ($p = 0,01$). Была установлена корреляция между выраженностью КР в остром периоде инсульта и тяжестью неврологического дефицита по шкале NIH-NINDS ($r = 0,204$, $p = 0,025$), а также выраженностью инвалидизации по шкале Ренкина ($r = -0,481$, $p < 0,001$) и индексу Бартел ($r = 0,488$, $p < 0,001$). Тяжесть КР коррелировала с наличием следующих неврологических показателей: с псевдобульбарным синдромом ($r = 0,491$, $p < 0,001$), гипокинезией ($r = 0,286$, $p = 0,002$) и апраксией ходьбы ($r = 0,317$, $p = 0,001$). Анализ взаимосвязи тяжести КР в остром периоде ишемического инсульта с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями показал, что статистически значимой являлась слабая корреляционная связь между КР и степенью и продолжительностью гипертонической болезни ($p < 0,05$).

В соответствии с опросником ОИКСП наличие КР до развития инсульта можно было предположить у 41,7% пациентов; из них у 17 пациентов (41,2%) выраженность КР могла соответствовать степени деменции. Отмечалась взаимосвязь между выраженностью КР в доинсультном периоде и остром периоде ИИ ($r = 0,524$, $p < 0,001$).

Анализ некогнитивных невропсихических расстройств (ННПР) с использованием НПО показал, что наиболее частыми ННПР в остром периоде ишемического инсульта являлись нарушения сна (70,8%), эмоциональная лабильность (63,3%), тревога (65,0%), депрессия (58,3%) и апатия (44,2%).

При сопоставлении выраженности ННПР с неврологическими расстройствами было установлено, что апатия, аналогично КР в целом, имела статистически значимую корреляцию с наличием псевдобульбарного синдрома ($r = 0,372$, $p < 0,001$), гипокинезии ($r = 0,323$, $p < 0,001$) и апраксии ходьбы ($r = 0,359$, $p < 0,001$), что указывает на общий морфологиче-

ский субстрат данных расстройств.

Тяжесть КР имела взаимосвязь с выраженностью многих некогнитивных ННПР. Наиболее значимые корреляции отмечались между тяжестью КР и выраженностью апатии ($r = 0,559$, $p < 0,001$) и депрессии ($r = 0,335$, $p < 0,001$). Наличие апатии сопровождалось достоверно более выраженными изменениями когнитивной сферы по данным всех использованных методик, за исключением теста Струпа.

По данным нейрхимического исследования ЦСЖ, наличие нейродегенеративного (альцгеймеровского) процесса можно было предположить у 9 (АП+) из 30 обследованных пациентов (30,0%). Группы АП+ и АП- не различались по полу, социальному статусу до инсульта, уровню образования в раннем периоде жизни, сосудистым факторам риска и вредным привычкам, выраженности отдельных неврологических синдромов.

Группы АП+ и АП- не имели достоверных отличий по выраженности жалоб когнитивного характера, баллу по ишемической шкале Хачинского и выраженности когнитивных расстройств до инсульта. Хотя доля лиц с КР, достигающими степени деменции, до инсульта в группе АП+ была выше, средние баллы по опроснику ОИКСП в группах практически не отличались: $3,6 \pm 0,5$ б. в группе АП+ против $3,5 \pm 0,2$ б. в группе АП-, $p = 0,45$. Деменция в доинсультном периоде у всех пациентов обеих групп имела легкую выраженность. При обследовании в остром периоде ИИ КР в группе АП+ были достоверно тяжелее, чем в группе АП- ($p = 0,007$). У всех пациентов из группы АП+ в остром периоде ишемического инсульта имели место нарушения памяти «гиппокампаального» типа, которые проявляются в виде нарушения отсроченного воспроизведения в тесте заучивания списка слов и высоко характерны для БА. Кроме этого, для данных пациентов были характерны снижение семантической беглости речи, а также меньшая эффективность как семантических, так и фонематических подсказок в Бостонском тесте называния. Анализ сопутствующих некогнитивных ННПР не выявил достоверных различий в выраженности апатии, тревоги, депрессии, эмоциональной лабильности и нарушений ночного сна у пациентов АП+ и АП-.

Имунохимический анализ ЦСЖ показал, что в остром периоде ИИ в обеих группах отмечалось существенное увеличение уровня Отау, причем, достоверные различия между группами АП+ и АП- по концентрации Отау и Фтау отсутствовали (табл.1).

Исследование маркеров микроциркуляции (про-НУП и ЕТ-1), а также индекса про-НУП/ЕТ-1 не выявило достоверных различий между группами АП+ и АП-. При сопоставлении данных по концентрации маркеров микроциркуляции с контролем отмечались статистически значимые различия по концентрации ЕТ-1, значения которой у пациентов с постинсультными КР были выше ($0,899 \pm 0,530$ фмоль/л против

Таблиця 1 Біомаркери нейродегенерації ЦСЖ у пацієнтів різних нейрохімічних груп в острому періоді інсульту

Показатели	Група	Средняя концентрация (пг/мл, M±m)	p
Абета	АП+	446,72±141,13	<0,001
	АП-	940,36±159,76	
Отау	АП+	824,20±637,70	0,115
	АП-	403,59±272,50	
Фтау	АП+	65,41±21,41	0,073
	АП-	50,66±10,49	

0,470±0,251 фмоль/л; p=0,039), чем в группе контроля. Корреляционный анализ показал, что индекс проНУП/ЕТ-1 коррелировал с тяжестью КР в остром периоде ИИ (r=0,670, p=0,009), в частности, с показателями регуляторной дисфункции (БТЛД (r=-0,563, p=0,036), беглость речи (r=-0,551, p=0,041), количество ошибок в тесте Струпа (r=0,617, p=0,025), а также с выраженностью лейкоареоза (r=0,578, p=0,03).

По данным генетического исследования, аллель АпоЕ4 в группе АП+ был выявлен у 5 из 9 пациентов, в группе АП- у 5 из 16 пациентов, таким образом, отмечалась тенденция к более высокой частоте носительства АпоЕ4 у пациентов с возможным сопутствующим АП. Отмечалась достоверная корреляция между выявлением АпоЕ4 и концентрацией Отау в ЦСЖ в остром периоде инсульта (r=0,638,

p=0,004), а также величиной индекса Фтау/Абета (r=0,537, p=0,021).

По данным нейровизуализационного исследования, группа АП+ характеризовалась достоверно более выраженной атрофией височных долей и гиппокампов. Расширение желудочковой системы было характерно для обеих групп, для пациентов АП- было характерно более значимое расширение передних рогов боковых желудочков головного мозга (табл. 2). Кроме того, анализ данных МРТ показал, что в группе АП+ число лиц с повторными эпизодами НМК (33,3%) было существенно меньше, чем в группе АП- (89,5%; p=0,002).

При обследовании пациентов через 3 месяца после развития инсульта для большинства из них была характерна положительная динамика тяжести КР (p<0,001). Из 14 пациентов с УКР – у 5 человек при обследовании в динамике КР соответствовали легким. Из 19 пациентов с ТКР, наличие деменции через 3 месяца после развития инсульта отмечено у 13 человек. Нарастание общей выраженности когнитивных расстройств наблюдалось только у одного из пациентов, обследованных в динамике. Тяжесть КР при повторном обследовании коррелировала с тяжестью КР как в остром периоде инсульта (r=0,824, p<0,001), так и в доинсультном периоде (r=0,505, p=0,001). Такая же связь была характерна для различных нейропсихологических показателей:

КШОПС (r=0,696, p<0,001), БТЛД (r=0,676, p<0,001), ТРЧ (r=0,655, p<0,001), общий балл в тесте «12 слов» (r=0,673, p<0,001), общий балл в БТН (r=0,824, p<0,001), индекс интерференции в тесте Струп (r=0,409, p=0,015). Статистически значимая положительная динамика (p<0,05) отмечалась со стороны нейродинамических и исполнительных функций (БТЛД, тест вербальных ассоциаций, ТСЦБ), зрительно-пространственных показателей (ТРЧ, число семантических подсказок в Бостонском тесте называния) и памяти (общее число слов в тесте «12 слов») – табл. 3.

У пациентов из группы АП+, обследованных в динамике (6 человек), выявлялись тенденции к положительной динамике, характерные для популяции в целом. Однако, статистически достоверными (p<0,05) являлись только изменения со стороны беглости речи и ее номинативной функции. Оценка нейрохимических показателей

Таблиця 2 Сравнение нейровизуализационных показателей в зависимости от профиля биомаркеров нейродегенерації в ЦСЖ (см, M±m)

Нейровизуализационные показатели	АП+	АП-	p
Индекс передних рогов	0,25±0,02	0,27±0,03	0,013
Бифронтальный индекс	0,22±0,02	0,25±0,02	0,04
Бикаудатный индекс	0,17±0,02	0,18±0,03	0,59
Индекс тел желудочков	0,36±0,01	0,37±0,02	0,203
Мин. толщина средней височной извилины	0,93±0,28	1,56±0,27	0,001
Межункальное расстояние	2,78±0,27	2,45±0,33	0,033
Индекс Шелтенса	3,00±0,82	1,28±0,97	0,001

Таблиця 3 Нейропсихологические показатели в остром периоде инсульта и при обследовании в динамике (в баллах, M±m)

Нейропсихологический показатель	Срок от развития инсульта		Значимость (p)
	2-3 недели	3 месяца	
БТЛД	12,92±3,30	14,16±2,99	0,005
ТЛА	7,68±3,84	9,24±4,95	0,006
ТКА	10,32±6,12	12,22±6,22	0,008
ТРЧ	6,49±2,96	7,22±2,68	0,038
БТН: неправильно с подсказками	2,78±3,56	1,81±2,27	0,011
БТН: общее число подсказок	5,19±3,71	3,32±3,14	<0,001
ТГБ: общее количество слов	18,19±5,92	19,41±5,95	0,019
ТСЦ	94,90±51,50	69,97±39,49	0,035

БТЛД – батарея тестов для оценки лобной дисфункции, ТЛА – тест литеральных ассоциаций, ТКА – тест категориальных ассоциаций, ТРЧ – тест рисования часов, БТН – бостонский тест называния, ТСЦ – тест последовательного соединения цифр

ЦСЖ в динаміці показала достовірне зниження концентрації Отау, як в групі АП+, так і АП-. При цьому розличия між групами по концентрації як загальної, так і фосфорильованого тау-протеїна становились достовірними ($p < 0,001$).

Проведене дослідження дозволило встановити високу частоту як когнітивних, так і супутніх їм емоціональних і поведінкових розстройств у пацієнтів, перенеслих ішемічний інсульт. Нами показано, що в гострому періоді ішемічного інсульту КР відмічались у подавляючого більшості пацієнтів (96,7%). Ці цифри перевищують значення, отримані в передшествуючих роботах [2, 4, 27], що може бути об'явлено методологічними особливостями з включенням в аналіз не тільки осіб з помірними і важкими КР, але також і з легкими когнітивними розстройствами, як правило, випадковими з поля зору дослідників.

Аналіз залежності тяжкості КР від різних факторів показав, що розвиток їх визначається не тільки очаговим пошкодженням головного мозку і його локалізацією, але в першу чергу вихідним, доінсультним станом когнітивної сфери. Необхідність оцінки стану когнітивного статусу пацієнтів в доінсультному періоді була показана багатьма дослідниками [1, 10, 16, 24, 27]. Важливими факторами ПИКР являлись вік і освіта пацієнтів, що характерно для судинних КР в цілому [19] і неодноразово було показано в передшествуючих роботах по ПИКР [17, 27]. Отримані нами дані дозволяють судити про те, що ключову роль в формуванні ПИКР у більшості пацієнтів грає дифузне ураження білого речовини глибоких відділів головного мозку судинної етіології. Свідченням цьому служить встановлена кореляційна зв'язь між тяжкістю КР і визначеними неврологічними розстройствами (псевдобульбарний синдром, апраксія ходьби), відображеними страданням вказаних відділів ЦНС, а також показателями мікроциркуляторної дисфункції (позвишена концентрація ендотеліна-1, являючогося вазоконстрикторним агентом), сумарним баллом по ішемічній шкалі Хачинського. На це ж вказує характер нейропсихологічних змін у більшості пацієнтів, типовий для судинних когнітивних порушень [1, 7, 25, 30], складаючихся з дисрегуляторних і нейродинамічних змін, в формі зниження темпа психічних процесів і концентрації уваги, і зв'язаних з цим порушень пам'яті, в формі зниження избирательності запам'ятовування, труднощів при воспроизведенні, усуваючихся введенням стратегії запам'ятовування і підказок; порушення планування і контролю произвольної діяльності.

У третій частині пацієнтів, переживших нейрохімічне дослідження, були виявлені ознаки

можливого супутнього нейродегенеративного процесу, характерного для хвороби Альцгеймера (пацієнти АП+), що вказує на комплексний генез ПИКР у таких пацієнтів. Ця величина збігається з даними як клінічних [17], так і нейровізуалізаційних [22] досліджень ПИКР. Крім того, аналіз нейрохімічних маркерів нейродегенерації ЦСЖ дозволив встановити, що концентрація Отау в гострому періоді ІІ в більшій ступені відображає тяжкість інфаркту головного мозку. Це збігається з даними дослідження маркерів нейродегенерації в ЦСЖ (Абета, Фтау, Отау) у пацієнтів, переживших ішемічний інсульт, в якому не враховувалось наявність і вираженість ПИКР [18]. Отримані нами результати дозволяють судити про те, що найбільш діагностичною цінністю в відношенні виявлення нейродегенеративного процесу у пацієнтів з ПИКР в гострому періоді ІІІ володіє індекс Фтау/Абета, чутливість і специфічність якого в діагностиці БА також вище, ніж у окремих показувачів [11, 13, 28, 32].

Сопоставлення вираженості КР в доінсультному періоді і в гострому періоді інсульту показало, що розвиток ІІІ у пацієнтів з можливим супутнім нейродегенеративним процесом супроводжується більш вираженим наростанням тяжкості КР. При цьому «неміє» інфаркти в групі АП+ зустрічались достовірно рідше, що свідчить про важливу роль латентної нейродегенеративної патології, як морфологічної основи КР у таких пацієнтів. Використання нейрохімічних маркерів нейродегенерації в ЦСЖ дозволило встановити і інші ознаки змішаного характеру ПИКР.

Воперше, це особливості нейропсихологічного статусу, найважливішим з яких є наявність порушень пам'яті типу «гіппокампального». Раніше було показано, що подібний мнестический дефект високо характерен для БА [14] і визначається вже на стадії помірних когнітивних розстройств [9]. При цьому слід мати на увазі, що при інсульті в основі таких порушень може лежати безпосереднє ішемічне ураження структур гіппокампального кола. В нашому дослідженні тільки у половині пацієнтів з типовим мнестическим дефектом «гіппокампального» типу були виявлені характерні для БА нейрохімічні зміни. В той же час, подібні порушення пам'яті мали місце у всіх пацієнтів з групи АП+. Таким чином, можна судити про високу інформативність цього методу у пацієнтів з ПИКР і рекомендувати його використання для відбору осіб з потенційним супутнім альцгеймеровим процесом, в тому числі – як кандидатів для нейрохімічного дослідження в рамках клінічних досліджень.

Воперше, нами встановлено, що осіб з ПИКР

комплексного (сосудистого и нейродегенеративного) генеза отличает характерная нейровизуализационная картина в виде атрофии медиальных отделов височных долей и гиппокампов. В отличие от пациентов с повреждением указанных областей головного мозга сосудистого генеза, для пациентов из группы АП+ характерна большая выраженность атрофии и наличие двусторонних изменений. Для лиц без сопутствующего АП была характерна достоверно более высокая частота «немых» инфарктов головного мозга. Таким образом, можно судить о выраженном вкладе «бессимптомного» сосудистого поражения головного мозга в развитие ПИКР при отсутствии сопутствующего нейродегенеративного процесса.

Исследование аллельного полиморфизма гена аполипопротеина Е показало, что в группе АП+ несколько чаще встречалось носительство аллеля АпоЕ4. В настоящее время носительство аллеля ε4 гена аполипопротеина Е (АпоЕ4) относится к факторам риска как БА, так и сосудистой деменции. В ряде работ было показано, что у когнитивно сохранных носителей АпоЕ4 отмечалось снижение концентрации в ЦСЖ Аβета(42) или повышение уровней Фтау(181) и Отау [31]. По нашим данным, в остром периоде инсульта вне зависимости от наличия возможного сопутствующего нейродегенеративного процесса существовала взаимосвязь между носительством аллеля АпоЕ4 и величиной индекса Фтау/Аβета, а также концентрацией Отау в ЦСЖ. Это свидетельствует о том, что носительство АпоЕ4 не только является фактором риска КР смешанного генеза, но и предрасполагает к большей выраженности нейрональной дегенерации при развитии ишемического инсульта.

По данным исследования маркеров микроциркуляторной дисфункции было установлено, что для пациентов с ПИКР, вне зависимости от тяжести КР, характерно преобладание процессов вазоконстрикции. Выраженность вазоконстриктор-вазодилаторного дисбаланса имела взаимосвязь с тяжестью КР, преимущественно с их дизрегуляторно-нейродинамической составляющей, и с выраженностью лейкоареоза по данным МРТ. В предшествующей работе Buerger К. и соавт. (2009 г.) выдвигалось предположение о возможном диагностическом потенциале вазоконстриктор-вазодилаторного индекса в плане выявления лиц с возможным сопутствующим альцгеймеровским процессом [12]. В нашем исследовании ПИКР, эта гипотеза не нашла подтверждения. Обращает внимание, что в упомянутой работе [12] пациенты с вероятной БА, как правило, страдали сопутствующей артериальной гипертензией, в то время как контрольная группа не имела каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний и признаков цереброваскулярной патологии, что могло оказать влияние на конечные результаты. Таким образом, использование маркеров микроциркуляторной

дисфункции крови в дифференциальной диагностике типов КР требует дальнейшего изучения.

Анализ взаимосвязи функционального неврологического и нейропсихологического статусов пациентов с ПИКР показал, что когнитивные расстройства являются независимым фактором инвалидизации пациентов, перенесших ИИ. Причем КР оказывают выраженный вклад в инвалидизацию и социальную дезадаптацию пациентов, независимо от наличия двигательных, речевых и сенсорных расстройств. Кроме того, нами установлено, что в большинстве случаев ПИКР ассоциированы с некогнитивными, эмоциональными и поведенческими нервно-психическими расстройствами, среди которых наибольшую взаимосвязь с КР имеют депрессия и апатия. Стоит обратить внимание, что около трети пациентов с УКР и ТКР не предъявляли каких-либо жалоб на когнитивную сферу, что, как минимум отчасти, может быть объяснено сопутствующими эмоциональными и поведенческими расстройствами и указывает на необходимость активного выявления некогнитивных нервно-психических расстройств у всех лиц, перенесших ишемический инсульт.

Исследование ПИКР в динамике позволило выявить тенденцию к спонтанному уменьшению выраженности КР, что в целом согласуется с данными литературы [4, 5, 16, 27]. Наибольшая положительная динамика в первые 3 месяца от развития инсульта наблюдается со стороны нейродинамических и исполнительных функций. Обращает на себя внимание зависимость тяжести КР через 3 месяца от развития инсульта от состояния когнитивной сферы в остром периоде инсульта. У пациентов с возможным сопутствующим нейродегенеративным процессом в раннем восстановительном периоде инсульта также определяется положительная динамика когнитивных нарушений, однако она выражена в меньшей степени, чем у пациентов с КР сосудистой этиологии. Все это подчеркивает важность оценки нейропсихологического статуса у пациентов уже в остром периоде инсульта с выделением различных патогенетических вариантов ПИКР.

Литература

1. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения // Инсульт. - 2008. - №22. - С. 16-21.
2. Вербицкая С.В., Парфенов В.А. Клинический опыт применения мемантина при постинсультной деменции // Неврологический журнал. 2008. - Т. 4. - С. 45-48.
3. Емелин А.Ю. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. - 2011. - №4. - С. 5-8.
4. Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта // Неврол. Журн. - 2006. - Т.11. - №1. - С. 53-57.
5. Левин О.С., Дударова М.А., Усольцева Н.И. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического

- го інсульта. // Російський медичинський журнал. – 2009. – № 4. – С. 20-24.
6. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврол. Журн. – 2006. – Т.11. – №1. – С. 31-36
 7. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврол. Журн. – 2001. – Т.6, №3. – С. 10-19.
 8. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. Журн. – 2006. – Т.11, Прил. №1. – С. 4-12.
 9. Яхно Н.Н., Белушкина Н.Н., Успенская О.В. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2010. – №8. – С. 36-40.
 10. Barba R., Martínez-Espinosa S., Rodríguez-García E. Poststroke dementia : clinical features and risk factors. // Stroke. – 2000. – Vol.31, N7. – P. 1494 -1501.
 11. Blennow K., Vanmechelen E., Hampel H. CSF total tau, Aβ42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease. // Mol. Neurobiol. – 2001. – 24. – P. 87-97.
 12. Buerger K., Ernst A., Ewers M., et al. Blood based microcirculation markers in Alzheimer's disease – diagnostic value of the MR-proANP / CT-proET-1 ratio. // Biol Psychiatry. – 2009. – Vol.65. – P. 979-984.
 13. de Souza L.C., Lamari F., Belliard S. Et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2011. – Vol.82(3). – P. 240-246.
 14. Dubois B., Picard G., Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. // Dialogues Clin Neurosci. – 2009. – Vol.11(2). – P.135-139.
 15. Hansson O., Zetterberg H., Buchhave P. et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. // Lancet Neurol. – 2006. – Vol.5(3). – P. 228-234.
 16. Henon H., Durieu I., Guerouaou D. Et al. Poststroke dementia: incidence and relationship to restrike cognitive decline // Neurology. – 2001. – Vol.57. – P. 1216-1222.
 17. Hénon H., Pasquier F., Leys D. Poststroke dementia. // Cerebrovasc. Dis. – 2006. – Vol.22, N 1. – P. 61-70.
 18. Hesse C., Rosengren L., Vanmechelen E. et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. // J. Alzheimers Dis. – 2000. – Vol.2(3-4). – P. 199-206.
 19. Jellinger K.A. Morphologic diagnosis of "vascular dementia" – a critical update. // J. Neurol. Sci. – 2008. – Vol. 270. – P. 1-12.
 20. Jonkman E.J., de Weerd A.W., Vrijens N.L. Quality of life after a first ischemic stroke. Long-term developments and correlations with changes in neurological deficit, mood and cognitive impairment. // Acta Neurol. Scand. – 1998. – Vol.98, N(3). – P. 169-175.
 21. Kalara R.N. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. // Neurobiol. Aging. – 2000. – №21. – P. 321-330.
 22. Mok V., Leung E.Y., Chu W. et al. Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia. // Neurol Sci. – 2010. – Vol.290, №1-2. – P. 135-137.
 23. Patterson C., Feightner J.W., Garcia A., Hsiung G.Y., MacKnight C., Sadovnick A.D. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. // Cmaj. – 2008. – Vol.178. – P. 548-556.
 24. Reitz C., Bos M.J., Hofman A. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: the Rotterdam Study. // Stroke. – 2008. – Vol.39, №1. – P. 36-41
 25. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2006. – Vol.21, №5-6. – P. 275-283.
 26. Scheltens Ph., Leys D., Barkhof F. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 1992. – Vol. 55. – P. 967-972.
 27. 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. – P. 105-110.
 28. Shaw L.M., Korecka M., Clark C.M. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. // Nat. Rev. Drug Discov. – 2007. – Vol.6, №4. – P. 295-303.
 29. Sonnen J.A., Montine K.S., Quinn J.F., et al Biomarkers for cognitive impairment and dementia in elderly people // Lancet Neurol. – 2008. – Vol.7, №8. – P. 704-714.
 30. Stephens S., Kenny R.A., Rowan E., et al. Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2004. – Vol.19, №11. – P. 1053-1057.
 31. Sunderland T., Mirza N., Putnam K.T. et al. Cerebrospinal fluid betaamyloid-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4-allele. // Biol. Psychiatry. – 2004. – Vol.56. – P. 670-676.
 32. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. // Arch. Neurol. – 2009. – Vol.66(3). – P. 382-389.

POST-STROKE COGNITIVE DEFICITS

M.A. Cherdak, N.N. Yakhno

Summary

The paper presents the results of study of 120 patients with ischemic stroke (64 women and 56 men) aged 55 to 85 years (mean age 70.9 ± 7.4 years) in order to investigate the role of various neurodegenerative and vascular factors in the development of post-stroke cognitive deficit. Analysis of the relationship of functional neurological and neuropsychological status of patients with post-stroke cognitive deficit (PSCD) shows that cognitive deficit is an independent factor of patients with ischemic stroke. In addition, in most cases PSCD is associated with non-cognitive, emotional and neuropsychic disorders, among which depression and apathy have the most correlation with cognitive deficits (CD). Study the dynamics of PSCD has revealed a tendency to spontaneous reduction of the severity of cognitive deficits. In the first 3 months of stroke, the positive dynamics in neural and executive functions is observed.

Keywords: ischemic stroke, post stroke cognitive deficits, disability, depression and apathy.