

Катунина Е.А.

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии

Сосудистые когнитивные нарушения (КН) гетерогенны по механизму возникновения и могут развиваться при различном объеме поражения головного мозга, различной локализации и количестве очагов. Разнообразны и этиологические факторы, их вызывающие. Механизм развития КН может быть связан с нарушением как непосредственно структур, отвечающих за когнитивные функции (лобная кора, гиппокамп), так и подкорково-корковых взаимодействий, дифференциацией коры, лимбических структур вследствие поражения белого вещества околожелудочкового пространства или локального поражения базальных ганглиев и таламуса. Паттерн КН зависит от преимущественного вовлечения корковых или подкорковых отделов или их комбинации. Характер нарастания КН также варьирующ. При хронической недостаточности мозгового кровообращения КН развиваются постепенно, в течение нескольких лет. Постинсультные КН проявляются остро или подостро. У 6–27% пациентов деменция диагностируется через 3 мес после острого нарушения мозгового кровообращения. В последующем риск развития деменции составляет 7% в течение первого года и 48% через 25 лет.

Представлен обзор наиболее значимых исследований, посвященных применению цитиколина при КН. Цитиколин оказывает многокомпонентное действие, позволяющее использовать его при КН различного генеза. С учетом хорошей переносимости и безопасности препарат можно рекомендовать широкому кругу пациентов, в том числе пожилым больным с сопутствующей патологией.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения; патогенез; нейропротекция; цитиколин.

Контакты: Елена Анатольевна Катунина; Elkatunina@mail.ru

Для ссылки: Катунина ЕА. Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):62–69.

The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy

Katunina E.A.

*Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

Vascular cognitive impairments (CIs) are heterogeneous in the mechanism of their occurrence and may develop in different extent of brain damage, in different locations, and the number of foci. Their etiological factors are various. The mechanism for the development of CIs may be associated with impairments of both per se the structures responsible for cognitive functions (frontal cortex, subcortical-cortical interactions, and hippocampus) and deafferentation of the cortex and limbic structures due to periventricular white matter lesion or local lesion of the basal ganglia and thalamus. The pattern of CIs depends on the predominant involvement of cortical or subcortical regions or their combinations. The progression of CIs is also variable. In chronic cerebral circulatory insufficiency, CIs develop gradually over several years. Poststroke CIs manifest themselves acutely or subacutely. 6–27% of patients are diagnosed with dementia 3 months after acute cerebrovascular accident. The risk of subsequent dementia is 7% within the first year and 48% after 25 years.

The paper reviews the most important trials of citicoline used in CIs. The drug has a multicomponent activity spectrum that permits its use in CIs of varying genesis. By taking into account its good tolerability and safety, the drug may be recommended for a wide circle of patients, including for elderly patients with comorbidity.

Keywords: vascular cognitive impairments; pathogenesis; neuroprotection; citicoline.

Contact: Elena Anatolyevna Katunina; Elkatunina@mail.ru

For reference: Katunina EA. The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy. *Nevrology, Neiropsikhiatrya, Psikhosomatiks*. 2015;7(3):62–69.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-62-69>

Проблема когнитивных нарушений (КН) с каждым годом становится все более острой. Количество пациентов с КН неуклонно увеличивается. Если в 2010 г. в мире деменцией страдали 35,6 млн человек, что на 10% больше, чем в

2005 г., то к 2030 г. число таких пациентов составит уже 66 млн, а к 2050 г. — 115 млн. [1]. Безусловно, одной из причин такого прогрессирующего роста заболеваемости КН является увеличение средней продолжительности жизни и доли в

популяции людей старше 60 лет. Наибольший рост числа деменций наблюдается в экономических развитых странах, в которых средняя продолжительность жизни увеличивается со скоростью 3 мес в год [2]. Вместе с тем сам по себе возраст — не причина когнитивного снижения. С возрастом у здорового пожилого человека может меняться динамическая составляющая когнитивного процесса, но не его качество. При нейропсихологическом тестировании отмечаются снижение темпов познавательного процесса, беглости речи, ухудшение переработки зрительно-пространственной информации. При этом уменьшение суммарного балла по краткой шкале оценки психического статуса за 10 лет у пожилых людей составляет не более 0,8–1,6 пункта [3]. Тем не менее возраст неизменно ассоциируется с увеличением риска нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, которые и являются основными причинами когнитивного снижения. Поэтому жалобы пациента на ухудшение памяти, внимания, трудности ориентации, подбора слов должны быть тщательно проанализированы врачом, установлена их причина и оперативно назначено лечение. На стадии умеренных КН возможности улучшения памяти, стабилизации процесса, замедления темпов прогрессирования заболевания неизмеримо выше.

Сосудистая деменция по распространенности стоит на 3-м месте после болезни Альцгеймера (БА) и смешанной деменции. По данным европейских клинических исследований, распространенность сосудистой деменции увеличивается с возрастом, составляя в 65–69 лет 2,2% (20–40 больных на 100 тыс. населения), а после 80 лет — 16,3% (200–700 больных на 100 тыс. населения) [4]. В исследованиях, выполненных с патоморфологическим подтверждением, показатели были еще выше. В недавно проведенном в Японии исследовании среди пациентов геронтологических клиник выявлено от 23 до 35% случаев сосудистой деменции [5]. Сосудистый компонент обнаруживается у каждого 3-го пациента с БА, особенно часто смешанная патология отмечается в самых старших возрастных группах (старше 80 лет) [6].

Причины, приводящие к развитию сосудистых КН, обусловлены патологией как крупных, так и мелких сосудов. Чаще всего в основе сосудистого поражения лежат атеросклероз крупных сосудов, артериолосклероз, амилоидная ангиопатия, реже — васкулиты, церебральная аутосомнодоминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy — CADASIL) [7–9]. Распространенность и тяжесть атеросклеротического поражения крупных и мелких сосудов увеличивается с возрастом. Атеросклероз сопровождается пролиферацией интимы, накоплением холестерина внутри стенки сосудов, формированием бляшки со снижением гемодинамических свойств сосуда, локальным тромбообразованием или тромбоемболией [10, 11]. Атеросклеротическое поражение артерий приводит, как правило, к крупным территориальным инфарктам, реже — к лакунарному поражению.

Патология мелких сосудов сопряжена с артериолосклерозом и липогиалинозом. Наиболее часто изменения встречаются в артериях, кровоснабжающих базальные ганглии, таламус, околожелудочковое белое вещество, мозжечок, и в лептоменингеальных артериях, иногда — в артериях ствола мозга. Кортиковые артерии обычно не вовлекаются в процесс [12]. С поражением мелких сосудов связано форми-

рование лакунарных инфарктов, микроинфарктов, кровоизлияний, микрогеморрагий [13, 14]. Постепенное нарастание КН с развитием дизрегуляторных и нейродинамических нарушений специфично для данной области поражения. По данным экспериментальных работ и патоморфологических исследований, когнитивное снижение связано прежде всего с вовлечением таламуса и базальных ганглиев и в меньшей степени — белого вещества [15]. Распространенность поражения мелких сосудов головного мозга увеличивается с возрастом. Среди пожилых людей у 23% при магнитно-резонансной томографии выявляются немые лакуны и у 95% — лейкоареоз той или иной степени выраженности, что ассоциируется с риском развития деменции [16].

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) связана с отложением бета-амилоида в стенке лептоменингеальных и церебральных сосудов [17]. Эти отложения локализируются вблизи базальной мембраны или гладкомышечных клеток. ЦАА часто встречается у пожилых людей. При патоморфологическом исследовании ЦАА обнаруживается примерно в 10% случаев, а у больных с БА — в 80–100% [18]. ЦАА является триггером изменений, приводящих к нарушениям структуры стенки артерий в виде истощения мышечного слоя, формирования микроаневризм, концентрического сужения сосуда, фибриноидного некроза стенки, периваскулярного отека. В результате развиваются кровоизлияния, микрогеморрагии, стенозы, капиллярный стаз, микроинфаркты [19, 20]. При наследственных формах ЦАА могут наблюдаться отложения не только бета-амилоида, но и цистатина С, прионных белков [21]. При ЦАА поражаются лептоменингеальные и неокортикальные артерии, вены и/или капилляры. Спорадическая ангиопатия может быть причиной повреждения белого вещества головного мозга, повышения уязвимости мозга к ишемическим нарушениям. При прогрессирующем течении ЦАА в процесс могут вовлекаться сосуды гиппокампа, энториальной коры с формированием микроинфарктов. Результаты ряда исследований показали, что с возрастом число геморрагических проявлений при ЦАА уменьшается, а ишемических — увеличивается [22]. Клинико-патоморфологические исследования однозначно свидетельствуют о том, что ЦАА является самостоятельной причиной сосудистых КН, независимо от амилоидного поражения сосудов при БА [23, 24]. У пациента с когнитивным снижением выявление множественных геморрагических очагов в лобной доле (при отсутствии других возможных причин кровоизлияний — травмы, опухоли, лечение антикоагулянтами в высоких дозах) с большой долей вероятности может свидетельствовать о наличии ЦАА. Подтверждением диагноза потенциально могут служить снижение уровня бета-амилоида в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также данные позитронно-эмиссионной томографии [25, 26].

Изменения стенки мелких сосудов и возникающие на этом фоне КН могут иметь наследственный характер. Наиболее частой причиной является CADASIL. Мутации в гене *Notch3* на 19-й хромосоме приводят к формированию гранулярных осьmioфильных включений, утолщению стенки и сужению просвета сосуда. Морфологическим проявлением подобных изменений являются лакунарные субкортикальные инфаркты, а также лейкоареоз височной доли и околожелудочкового вещества [27, 28]. КН нарастают постепенно и имеют тот же паттерн, что и при хронической недостаточности мозгового кровообращения. В анамнезе могут быть

мигренозная головная боль, повторные обратимые ишемические эпизоды. Подтверждением диагноза служат данные биопсии (осьмиофильные включения в сосудах кожи), а также генетического тестирования [29].

Геморрагический инсульт, включая обширные кровоизлияния в лобную долю, кровоизлияния в базальные ганглии, микрокровоизлияния и субарахноидальные кровоизлияния, также могут быть причиной сосудистых КН. С возрастом макрокровоизлияния встречаются все реже, тогда как микрокровоизлияния (геморрагические очаги, диаметром до 5 мм) — очень частое явление, обусловленное как амилоидной ангиопатией, так и субкортикальной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии (АГ). Согласно проведенным исследованиям, в возрасте от 45 до 50 лет микрокровоизлияния наблюдаются в 6,5% случаев, а после 80 лет — в 35,7%. Микрокровоизлияния ассоциируются прежде всего с нарушением исполнительных функций в 5–7-летней перспективе [30]. В исследовании AGES-Reykjavik, включавшем 3906 пожилых пациентов, показано, что микрокровоизлияния локализовались преимущественно в глубинных отделах мозга и сопровождалась снижением исполнительных функций [31]. В другом исследовании (Rotterdam Scan), в которое вошло 3979 пациентов, выявлена связь между множественными микрокровоизлияниями, особенно в лобных долях, со снижением уровня выполнения когнитивных тестов и изменениями почти во всех когнитивных сферах за исключением памяти [32]. Наиболее значимые изменения отмечены в сфере внимания, счета, ориентации. Кроме того, микрокровоизлияния важнейший фактор прогрессирования КН.

По характеру морфологической картины сосудистую деменцию можно разделить на: 1) мультиинфарктную; 2) возникшую в результате одиночного инфаркта стратегической зоны и 3) субкортикальную энцефалопатию.

Мультиинфарктное поражение включает в себя большие территориальные инфаркты, обусловленные поражением крупных сосудов; инфаркты на границе водораздельных зон, главным образом в результате нарушений гемодинамики и стеноза каротидных артерий; множественные микроинфаркты на фоне эмбологенного процесса, небольшие субкортикальные очаги в функционально значимых для когнитивных функций областях мозга, лакуны, поражение белого вещества [16]. К другим причинам относят субкортикальную энцефалопатию Бисвангера, кортикальный псевдоламинарный некроз на фоне глобальной ишемии или гипоперфузии, гиппокампальный склероз и множественное постигипоксическое поражение мозга [33, 34]. Гиппокампальный склероз, характеризующийся потерей клеток и глиозом, — нередкая находка у людей старше 85 лет. Чаще всего он наблюдается у пациентов с кардиогенной патологией и церебральной гипоперфузией. Кроме того, гиппокампальный склероз отмечается при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как лобно-височная деменция, таупатии [9].

Фокальное поражение мозга может быть односторонним или симметричным с вовлечением функционально значимых зон (таламус, лобно-височные области/гиппокамп, базальные ганглии). Фокальное поражение мозга может развиваться вследствие повреждения крупных и мелких сосудов, кардиогенной эмболии, гемодинамических нарушений, а также ишемических процессов более редкой этиологии — воспалительной ангиопатии, генетических артериопатий [9, 16, 22].

Субкортикальная энцефалопатия ассоциируется с обширным поражением белого вещества, или лейкоареозом. Патология белого вещества включает в себя следующую триаду — демиелинизацию, потерю аксонов, лакунарные инфаркты в перивентрикулярной и субкортикальной зонах. Возникает в результате атеросклероза, гиалиноза, фокального фибриноидного некроза с наличием или без окклюзии. Изменения развиваются на фоне длительной гипоперфузии, нарушения микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера [35].

Наиболее значимыми факторами риска для сосудистых КН являются АГ, сахарный диабет, гиперлипидемия, а также поведенческие факторы (ожирение, гиподинамия), регистрируемые в среднем возрасте [36]. В развитии когнитивного снижения могут быть задействованы одновременно несколько механизмов атеросклероз, АГ, отложения амилоида. Важнейшим фактором риска КН является возраст. Во многих исследованиях отмечают защитную роль более высокого уровня образования [36, 35]. Вместе с тем уровень образования, по мнению исследователей, позволяет лишь отсрочить клинические проявления когнитивного снижения, но не влияет на степень его прогрессирования [37]. В некоторых эпидемиологических исследованиях предпринимались попытки связать риск развития деменции и род деятельности пациента. Так, в исследованиях A. Singh-Manoux и соавт. [37] и P.M. Rist и соавт. [38] было показано, что люди с высоким уровнем занятости, сопряженным с руководящей деятельностью, имеют меньший риск развития деменции в отличие, например, от разнорабочих.

Генетические факторы также могут оказывать влияние на развитие сосудистых КН. Наличие аллеля $\epsilon 4$ гена аполиipoproteина E повышает риск развития амилоидогенеза [39, 40]. Другой вариант наследственной сосудистой патологии, сопровождающейся когнитивным снижением, — CADASIL — связан с мутацией в гене *Notch3*.

Развитие КН определяется объемом поражения головного мозга, локализацией очагов, их количеством, а также сочетанием с изменениями альцгеймеровского типа.

Результаты более ранних исследований показали, что для развития деменции необходимо поражение не менее 100 мл мозгового вещества [41]. Однако позже была доказана возможность развития деменции при небольших очагах повреждения. В работе D. Zekry и соавт. [42] было установлено, что в среднем объем повреждения головного мозга при сосудистой деменции составляет 39–47 мл. В то же время более крупное поражение может и не привести к снижению когнитивных функций [43]. Большое значение имеет локализация очагов. Инфаркты в доминантном полушарии, билатеральное поражение с вовлечением ангулярной извилины, височной, лобной доли, двусторонние инфаркты таламуса, лакунарное поражение базальных ганглиев, особенно головки хвостатого ядра, а также внутренней капсулы с вовлечением таламокортикальных путей являются стратегическими для когнитивных функций. Количество очагов также может быть различно. Показало, что среднее число инфарктов у больных с сосудистой деменцией составляло 5,8–6,7, тогда как у пациентов без деменции — 3,2 [44].

Очень часто у пациентов с жалобами на КН имеется сочетанная патология. Коморбидность сосудистой деменции и БА составляет 30–60% [45]. Тесная связь имеется между БА и атеросклерозом, ЦАА, микроангиопатией [46]. У

пожилых пациентов с начальными проявлениями БА микроинфаркты могут значительно усугубить течение болезни. Вместе с тем поражение белого вещества приводит к снижению исполнительных функций, но не к нарастанию специфического когнитивного дефекта, характерного для БА, и это доказывает, что сосудистая патология имеет аддитивный эффект по отношению к нейродегенерации [47]. В некоторых работах показано большее накопление с возрастом бета-амилоида в мозге у пациентов с сосудистой деменцией по сравнению с теми, кто не имел этого заболевания [48].

Таким образом, сосудистая деменция и сосудистые КН в целом — гетерогенная по механизму поражения, по вовлеченности церебральных структур патология. Механизм развития КН может быть связан с нарушением как непосредственно структур, отвечающих за когнитивные функции (лобная кора, гиппокамп), так и подкорково-корковых взаимодействий, дифференциацией коры, лимбических структур вследствие поражения белого вещества околожелудочкового пространства или локального поражения базальных ганглиев и таламуса. Паттерн КН зависит от преимущественного вовлечения корковых или подкорковых отделов или их комбинации. Характер нарастания КН также варьируется. При хронической недостаточности мозгового кровообращения КН развиваются постепенно, в течение нескольких лет. Постинсультные КН проявляются остро или подостро. У 6–27% пациентов деменция диагностируется через 3 мес после острого нарушения мозгового кровообращения. В последующем риск развития деменции составляет 7% в течение первого года и 48% через 25 лет [49].

На сегодняшний день диагноз сосудистой деменции устанавливается на основании клинических критериев. Хотя для установления этого диагноза по МКБ-10 и NINDS-AIREN DSM IV необходимо наличие сосудистых изменений по данным нейровизуализации, четких общепринятых морфологических критериев сосудистой деменции нет. Более того, наличие этих изменений еще не доказывает, что причиной деменции являются именно они. В среднем чувствительность клинических критериев, по данным клинко-морфологических исследований, составляет 50–56%, специфичность — 64–98% [22, 50, 51].

Попытки определения биомаркеров сосудистых КН на сегодняшний день не увенчались успехом. Результаты исследования ЦСЖ показали, что при сосудистой деменции, как и при БА, отмечается снижение уровня бета-амилоида и повышение уровня тау-протеина, в том числе фосфорилированного, однако выраженность этих изменений меньше. Интересно, что показатели биомаркеров при умеренных КН смешанного типа занимают промежуточное положение между показателями, выявляемыми при альцгеймеровском и сосудистом типе. Вместе с тем достоверных отличий в показателях биомаркеров не установлено. Кроме того, не выявлено и различия в уровне бета-амилоида и тау-протеина у больных без деменции с различной выраженностью лейкоареоза [52, 53]. Среди других обсуждаемых биомаркеров сосудистой деменции — повышенный уровень альбумина в ЦСЖ (показатель нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера), металлопротеазы 9 (показатель нейровоспалительных процессов) [54–56].

На данный момент единых рекомендаций по лечению сосудистых КН нет. Акцент делается на профилактику факторов риска — коррекцию артериального давления, гипер-

липидемии, сахарного диабета, заболеваний сердца, а также поддержание активного образа жизни, прекращение курения и избыточного потребления алкоголя. Широко используется нейротрансмиттерная терапия с применением ингибиторов ацетилхолинтрансферазы и ингибиторов глутамата. С учетом гетерогенности патогенетических факторов, вызывающих сосудистые КН, имеется большая доказательная база, касающаяся применения нейропротективных, нейрометаболических препаратов.

Среди нейропротективных средств следует отдавать предпочтение препаратам, оказывающим мультимодальное действие, имеющим различные точки приложения, обладающим нейротрансмиттерным потенциалом, а также доказанным профилем безопасности. Цитиколин (цераксон) широко применяется в клинической практике для лечения острой и хронической сосудистой патологии. Метаанализ клинических исследований применения цитиколина в остром периоде ишемического инсульта продемонстрировал, что препарат достоверно снижает показатели смертности и стойкой инвалидизации [57]. Цитиколин включен в Европейские рекомендации и Российские стандарты по лечению инсульта [58]. Нейропротективный эффект препарата связывают с его выраженным мембраностабилизирующим действием. Цитиколин участвует в синтезе основных фосфолипидов (фосфатидилхолина, сфингомиелина, кардиолипина) клеточных мембран. Прямой репарационный эффект препарата препятствует повреждению клеточной поверхности и мембран митохондрий при воздействии факторов ишемии/гипоксии, а также при нейродегенеративных заболеваниях. Стабилизируя мембраны, цитиколин предотвращает процесс расщепления фосфолипидов на жирные кислоты и образование свободных радикалов [59]. Дополнительный защитный эффект может быть связан с увеличением экспрессии в нейронах мозга белка сиртуина 1 — важнейшего фактора эндогенной нейропротекции. Цитиколин оказывает многокомпонентное нейротрансмиттерное действие. Препарат служит донором холина при биосинтезе ацетилхолина — важнейшего нейромедиатора, с которым связывают процессы синаптической пластичности, консолидацию следов памяти, активацию коры во время бодрствования. Цитиколин повышает высвобождение ацетилхолина в нервных окончаниях, активирует мускариновые рецепторы в ЦНС, а также способен модулировать глутаматергическую нейротрансмиссию [60]. В ряде экспериментальных моделей паркинсонизма было доказано, что цитиколин может повышать уровень дофамина в полосатом теле, стимулируя его высвобождение, за счет усиления активности тирозингидроксилазы [59]. Цитиколин обладает нейрорегенераторными свойствами: влияет на процессы активации нейроглии, усиливает постишемический нейрогенез и нейропластичность, стимулирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF) и эндотелиальных клеток-предшественников в перинфарктной зоне [60].

В последние годы интерес к цитиколину возрос в связи с полученными в экспериментальных и клинических работах данными об эффективности применения его при сосудистых КН, нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БА и болезни Паркинсона.

Эффективность и безопасность цитиколина при КН различной этиологии убедительно продемонстрированы в

Кохрейновском обзоре, включавшем 14 плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, 6 из которых были мультицентровыми [61]. В исследованиях участвовали пожилые люди (старше 55 или 70 лет в зависимости от исследования) с диагностированными КН и поведенческими расстройствами. Этиология КН была неоднородна: в большинстве исследований (в 8 из 14) вошли пациенты с хронической сосудистой патологией, в 3 — пожилые пациенты с неспецифическими КН, в 2 — больные с БА, в 1 — пожилые люди с субъективными нарушениями памяти. Целью исследований была оценка эффективности цитиколина в отношении КН (памяти, внимания), поведенческих нарушений, глобального клинического впечатления, а также переносимости препарата и возможных нежелательных реакций (НР). Цитиколин назначали в суточной дозе 1000 мг/сут (в 12 исследованиях) или 600 мг/сут (в 2 исследованиях) в виде парентерального введения (внутримышечно, внутривенно) или в виде питьевого раствора. В 7 из 14 исследований продолжительность наблюдения составила 20–30 дней, в 1 — 6 нед, в 5 — более 2–3 мес и только в 1 — более 12 мес. Анализ результатов исследований выявил достоверное влияние цитиколина на память в среднесрочной перспективе и поведенческие расстройства [61]. Положительное действие препарата отмечено у пациентов как с субъективными расстройствами, так и с умеренной и тяжелой деменцией. В 6 исследований были включены пациенты с сосудистой патологией. Проведенный метаанализ в этой группе больных выявил однородные результаты в виде достоверного положительного влияния цитиколина на память. Еще в одном исследовании [62], в которое вошли пожилые пациенты с легкими и умеренными нарушениями памяти, наилучшие результаты были достигнуты в отношении вербальной памяти. В другом исследовании у пожилых пациентов через 3 мес на фоне приема 1000 или 2000 мг/сут цитиколина достоверно улучшились непосредственное воспроизведение запоминаемых слов, а также отсроченная память [63]. Более значимые результаты были достигнуты в группе пациентов, получавших 2000 мг/сут цитиколина [64]. Оценка отсроченного влияния цитиколина на когнитивные функции проведена в двойном слепом исследовании В. Chandra и соавт., не вошедшем в Кохрейновский обзор. После внутривенного курса цитиколина (750 мг/сут) в течение 2 мес у больных с постинсультной деменцией стабильное улучшение когнитивных функций сохранялось на протяжении 10 мес, тогда как в группе плацебо отмечалась отрицательная динамика [64]. В обзор вошло также небольшое исследование Х.А. Alvarez и соавт. [65], в которое были включены пациенты с деменцией альцгеймеровского типа. Для оценки динамики КН использовалась шкала ADAS-cog. Назначение цитиколина в дозе 1000 мг/сут показало незначительное улучшение по сравнению с группой плацебо. Интересно, что в исследованиях, выполненных позднее, отмечено положительное влияние цитиколина на гемодинамику у пациентов с БА [66, 67]. Аналогичные данные о влиянии цитиколина на перфузионные показатели недавно были получены при остром ишемическом инсульте [68]. Подобный эффект авторы связывают с влиянием цитиколина на экспрессию VEGF: связываясь с мембранными рецепторами, VEGF запускает сигнальный каскад, который стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию [60]. В исследовании С.И. Гавриловой и Я.Б. Федоровой [69] отме-

чен положительный эффект цитиколина при назначении пациентам с умеренными КН амнестического типа в дозе 1000 мг/сут в течение 3 мес.

Внимание исследовалось в 7 из 14 исследований Кохрейновского обзора. Гетерогенность, включенных в обзор пациентов, привела к неоднозначным результатам. В исследовании А. Agnoli и соавт. [62] подчеркивалось положительное влияние препарата на внимание у пожилых людей с умеренными КН, что объяснялось его дофаминергическим действием. Суммарный эффект цитиколина в отношении внимания по результатам данного обзора был признан незначительным. В недавно проведенном исследовании J. Alvarez-Sabin и G.C. Roman [70] у больных с постинсультными КН, принимавших цитиколин в первые 6 нед в дозе 2000 мг/сут, а в последующие 6 мес в дозе 1000 мг/сут, улучшались внимание, ориентация, а также исполнительные функции.

Поведенческие расстройства — неотъемлемая часть клинической картины деменции. Пациенты становятся подозрительными, злобными и даже агрессивными по отношению к окружающим, в том числе и к самым близким людям. У других пациентов появляется расторможенность, теряются нравственные границы, появляется неадекватность поведения, несоответствующая обстановке. Нередко поведенческие расстройства рассматриваются родственниками не как симптомы болезни, а как проявление плохого характера, чрезмерного упрямства, природной сварливости. Поведенческие нарушения могут наблюдаться как в начальной, так и в развернутой стадии когнитивного снижения. Неадекватная реакция пациента может быть спровоцирована ситуацией, когда больной не понял предъявляемых ему инструкций или не может справиться с ними. Подозрительность может объясняться забывчивостью. Нередко, не найдя нужного предмета, больной начинает обвинять в этом окружающих. Согласно имеющимся представлениям, поведенческие расстройства связывают с вовлечением лобных долей или их инактивацией, обусловленной поражением кортико-кортикальных и кортико-субкортикальных связей, а также нарушением связей гиппокампа с теменной корой. Выраженные поведенческие нарушения с развитием бредовых расстройств и галлюцинаций характерны для тяжелой деменции. Поведенческие нарушения затрудняют взаимоотношения пациента с близкими, его социальную адаптацию. Родственники больного отмечают, что изменение его личностных характеристик воспринимается ими гораздо тяжелее, чем снижение памяти. Коррекция поведенческих расстройств — важнейший аспект действия противодementных препаратов.

Влияние цитиколина на поведенческие нарушения было оценено в 8 исследованиях, включенных в обзор. Результаты всех исследований продемонстрировали достоверный положительный эффект препарата [61]. В целом положительное действие препарата на когнитивные и поведенческие симптомы отразилось на положительной общей клинической оценке (общее клиническое впечатление). Во всех исследованиях подчеркивалась хорошая переносимость цитиколина, в том числе у пожилых пациентов. Результаты интегративного анализа показали, что у пациентов, принимавших цитиколин, НР встречались реже, чем в группе плацебо [61]. Небольшое количество НР цитиколина отмечено также в специальном исследовании, включавшем 2817 пациентов в возрасте 60–80 лет с различной нев-

рологической патологией. НР регистрировались в 5,01% случаев (наиболее частыми были расстройства пищеварения – 3,6%). Случаев отмены терапии из-за развития НР, связанных с приемом цитиколина, не было [71]. Цитиколин безопасен и при длительном лечении. В исследовании J. Alvarez-Sabin и соавт. [72], в котором пациенты с постинсультными КН принимали цитиколин в течение 1 года, НР развились в 2,3% случаев. Важно, что даже длительное назначение препарата не сопровождается нарастанием судорожной активности, что характерно для группы антидементных нейротрансмиттерных препаратов, воздействующих на NMDA- и холинергические рецепторы.

Таким образом, результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показали эффективность и безопасность цитиколина (цераксон) у пациентов с

КН различной этиологии. В настоящее время наиболее убедительные данные получены в отношении пациентов с сосудистыми КН, как постинсультными, так и развившимися на фоне хронической недостаточности мозгового кровообращения. В исследованиях продемонстрирована эффективность различных доз цитиколина – от 500 до 2000 мг/сут. Оптимальным считается назначение 1000 мг/сут. Появившаяся недавно пакетированная форма цераксона (пероральный раствор) очень удобна для этой категории больных. Рекомендованная длительность курса лечения – 3–6 мес с последующим его повторением. Хорошая переносимость и безопасность препарата позволяют принимать его и более длительное время, что способствует стабилизации негативных процессов и предотвращению нарастания когнитивного дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2010 Mar;6(2):158-94. doi: 10.1016/j.jalz.2010.01.009.
2. World Population Ageing 2009, New York, NY, United Nations, 2009. <http://www.Un.org/esa/population/publications/WPA2009-orkingPaper.pdf>
3. Ферстл Х, Мелике Ф, Вайхель К. Деменция. Москва: Медпресс-информ; 2011. 112 с. [Ferstl Kh, Melike A, Vaikhel' K. *Dementsiya* [Dementia]. Moscow: Medpress-inform; 2011. 112 p.]
4. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
5. Akatsu H, Takahashi M, Matsukawa N, et al. Subtype analysis of neuropathologically diagnosed patients in a Japanese geriatric hospital. *J Neurol Sci*. 2002 Apr 15;196(1-2):63-9.
6. Alafuzoff I, Gelpi E, Al-Sarraj S, et al. The need to unify neuropathological assessments of vascular alterations in the ageing brain: multicentre survey by the BrainNet Europe consortium. *Exp Gerontol*. 2012 Nov;47(11):825-33. doi: 10.1016/j.exger.2012.06.001. Epub 2012 Jun 15.
7. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006 Sep;37(9):2220-41. Epub 2006 Aug 17.
8. Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x.
9. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1-2):139-49. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.039. Epub 2010 Sep 16.
10. Liberato B, Chong JY, Sacco RL. Focal brain ischemia. Clinical features, epidemiology, risk factors and outcome, in *Cerebrovascular Diseases*, Kalimo H, editor. Basel: ISN Neuropath Press; 2005. P. 176-85.
11. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010 Mar;119(3):277-90. doi: 10.1007/s00401-010-0652-7. Epub 2010 Feb 14.
12. Thal DR, Ghebremedhin E, Orantes M, Wiestler OD. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Dec;62(12):1287-301.
13. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, et al. (2000). Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Nov;59(11):931-45.
14. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010 Mar;119(3):277-90. doi: 10.1007/s00401-010-0652-7. Epub 2010 Feb 14.
15. Giannakopoulos P, Gold G, Kovari E, et al. (2007). A ssuming the cognitive impact of Alzheimer disease pathology and vascular burden in the aging brain: the Geneva experience. *Acta Neuropathol*. 2007 Jan;113(1):1-12. Epub 2006 Oct 12.
16. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment – a critical update. *Front Aging Neurosci*. 2013 Apr 10;5:17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017. eCollection 2013.
17. Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(1):75-93. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x.
18. Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm*. 2002 May;109(5-6):813-36.
19. Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, et al. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. *Acta Neuropathol*. 2012 Mar;123(3):381-94. doi: 10.1007/s00401-011-0925-9. Epub 2011 Dec 15.
20. Thal DR, Capetillo-Zarate E, Larionov S, et al. Capillary cerebral amyloid angiopathy is associated with vessel occlusion and cerebral blood flow disturbances. *Neurobiol Aging*. 2009 Dec;30(12):1936-48. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.017. Epub 2008 Mar 21.
21. Revesz T, Holton JL, Lashley T, et al. (2009). Genetics and molecular pathogenesis of sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Acta Neuropathol*. 2009 Jul;118(1):115-30. doi: 10.1007/s00401-009-0501-8. Epub 2009 Feb 19.
22. Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol*. 2007 Apr;113(4):349-88. Epub 2007 Feb 7.
23. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):320-7. doi: 10.1002/ana.22112. Epub 2010 Nov 8.
24. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology*. 2002 Jun 11;58(11):1629-34.
25. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2007 Sep;62(3):229-34.
26. Ly JV, Donnan GA, Villemagne VL, et al. 11C-PIB binding is increased in patients with cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Neurology*. 2010 Feb 9;74(6):487-93. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cef7e3.
27. Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging*. 2010 Sep;31(9):1629-36. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.001.

- Epub 2008 Oct 15.
28. Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, et al. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol*. 2000 Mar;47(3):388-91.
29. Malandrini A, Gaudiano C, Gambelli S, et al. Diagnostic value of ultrastructural skin biopsy studies in CADASIL. *Neurology*. 2007 Apr 24;68(17):1430-2.
30. Gregoire SM, Smith K, Jager HR, et al. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(5):430-5. doi: 10.1159/000336237. Epub 2012 Mar 28.
31. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2221-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182020349.
32. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012 Jan 31;78(5):326-33. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182452928. Epub 2012 Jan 18.
33. Farkas E, de Vos RA, Donka G, et al. (2006). Age-related microvascular degeneration in the human cerebral periventricular white matter. *Acta Neuropathol*. 2006 Feb;111(2):150-7. Epub 2006 Feb 2.
34. Ince P. Acquired forms of vascular dementia. In *Cerebrovascular Diseases*. Kalimo H, editor. Basel: ISN Neuropath Press; 2005. P. 316-23.
35. Elbaz A, Vicente-Vytopilova P, Tavernier B, et al. Motor function in the elderly: evidence for the reserve hypothesis. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):417-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d8761. Epub 2013 Jun 26.
36. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTER-STROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. Epub 2010 Jun 17.
37. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, et al. Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol*. 2011 Aug;70(2):296-304. doi: 10.1002/ana.22391. Epub 2011 May 11.
38. Rist PM, Chalmers J, Arima H, et al. Baseline cognitive function, recurrent stroke, and risk of dementia in patients with stroke. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1790-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.680728. Epub 2013 May 16.
39. Yip AG, McKee AC, Green RC, et al. (2005). APOE, vascular pathology, and the AD brain. *Neurology*. 2005 Jul 26;65(2):259-65.
40. Baum L, Lam LC, Kwok T, et al. (2006). Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):301-5. Epub 2006 Aug 22.
41. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 1970 Sep;11(3):205-42.
42. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, et al. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):213-9.
43. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, et al. (2000). Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Nov;59(11):931-45.
44. del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. (2005). Alzheimer's disease with and without cerebral infarcts. *J Neurol Sci*. 2005 Apr 15;231(1-2):3-11. Epub 2004 Dec 29.
45. Jellinger KA, Attems J. (2005). Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2005 Mar 15;229-230:37-41. Epub 2004 Dec 22.
46. Attems J, Konig C, Huber M, et al. Cause of death in demented and non-demented elderly inpatients; an autopsy study of 308 cases. *J Alzheimers Dis*. 2005 Sep;8(1):57-62.
47. Lo RY, Jagust WJ. Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression. *Neurology*. 2012 Sep 25;79(13):1349-55. Epub 2012 Sep 12.
48. Lewis H, Behr D, Cookson N, et al. (2006). Quantification of Alzheimer pathology in ageing and dementia: age-related accumulation of amyloid-beta(42) peptide in vascular dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006 Apr;32(2):103-18.
49. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, et al. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology*. 1996 Jan;46(1):154-9.
50. Zhao QL, Zhou Y, Wang YL, et al. (2010). A new diagnostic algorithm for vascular cognitive impairment: the proposed criteria and evaluation of its reliability and validity. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Feb 5;123(3):311-9.
51. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496. Epub 2011 Jul 21.
52. Bacchetta JP, Kovari E, Merlo M, et al. (2007). Validation of clinical criteria for possible vascular dementia in the oldest-old. *Neurobiol. Neurobiol Aging*. 2007 Apr;28(4):579-85. Epub 2006 Mar 31.
53. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*. 2007 Mar;130(Pt 3):731-9. Epub 2007 Jan 31.
54. Gainotti G, Ferraccioli M, Vita MG, Marra C. Patterns of neuropsychological impairment in MCI patients with small subcortical infarcts or hippocampal atrophy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008 Jul;14(4):611-9. doi: 10.1017/S1355617708080831.
55. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 1970;11:205-242.
56. Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, et al. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1-2):75-80.
57. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. A meta-analysis has suggested a mild benefit for citicoline. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2850-7.
58. Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740n «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» [Приказ Минздрава РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740n «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»].
59. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J, et al. Citicoline Enhances Neuroregenerative Processes After Experimental Stroke in Rats. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1931-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.654806. Epub 2012 May 10.
60. Gutierrez-Fernandez M, Rodriguez-Frutos B, Fuentes B, et al. CDP-choline treatment induces brain plasticity markers expression in experimental animal stroke. *Neurochem Int*. 2012 Feb;60(3):310-7. doi: 10.1016/j.neuint.2011.12.015. Epub 2011 Dec 30.
61. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269.
62. Agnoli A, Bruno G, Fioravanti M. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline. In: Wurtman RJ, Corkin S, Growden JH, editors. *Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging*. Boston, MA: Birkhauser; 1989. P. 649-54.
63. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol*. 1996 May;53(5):441-8.
64. Milani M. Citicoline as coadjuvant treatment of cognitive impairment in chronic degenerative Central Nervous System diseases and in ischemic stroke: A review of available data. *Online Journal of Medicine and Medical Science Research*. 2013;2(2):13-8.
65. Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Double-blind placebo-controlled study with citicoline in APOE genotyped Alzheimer's disease patients. Effects on cognitive performance, brain bioelectrical activity and cerebral perfu-

- sion. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1999 Nov;21(9):633-44.
66. Franco-Maside A, Caamano J, Gomez MJ, Cacabelos R. Brain mapping activity and mental performance after chronic treatment with CDP-choline in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1994 Oct;16(8):597-607.
67. Fernandez-Novoa L, Alvarez XA, Franco-Maside A, et al. CDP-choline-induced blood histamine changes in Alzheimer's disease. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1994 May;16(4):279-84.
68. Пирадов МА, Сергеев ДВ, Кротенкова МВ. Применение Цераксона в остром периоде полушарного ишемического инсульта: клиническая и КТ-перфузионная оценка. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2012;6(3):31-7. [Piradov MA, Sergeev DV, Krotenkova MV. The use of Ceraxon in the acute period of hemispheric ischemic stroke: clinical and CT perfusion assessment. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii.* 2012;6(3):31-7. (In Russ.)].
69. Гаврилова СИ, Федорова ЯБ. Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;(12):17-20. [Gavrilova SI, Fedorova YaB. Ceraxon (citicoline) in the treatment of the syndrome of mild cognitive decline. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2011;(12):17-20. (In Russ.)].
70. Alvarez-Sabin J, Roman GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke.* 2011 Jan;42 (1 Suppl):S40-3. doi: 10.1161/STROKEA-HA.110.606509. Epub 2010 Dec 16.
71. Lozano R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforschung.* 1983;33(7A):1073-80.
72. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):146-54. doi: 10.1159/000346602. Epub 2013 Feb 7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.