



Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию

В.В. Ковальчук, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Виталий Владимирович Ковальчук, vikoval67@mail.ru

Для цитирования: Ковальчук В.В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 31. С. 40–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-31-40-52

В статье изложены современные представления об этиопатогенезе когнитивной дисфункции, знание которого является залогом успешной терапии. Проанализированы методы диагностики и клиническая картина нейродегенеративных и сосудистых заболеваний, на фоне которых нарушается когнитивная деятельность, а также вопросы терапии. Особое внимание обращено на необходимость адекватного и дифференцированного выбора нейроцитопротекторной терапии. Проанализированы особенности действия лекарственного средства Целлекс – препарата выбора в подобной ситуации.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь диффузных телец Леви, кортикобазальная дегенерация, хроническая ишемия головного мозга, болезнь Бинсвангера, сахарный диабет, инсульт, Целлекс

«Владычество мое с годами все прочней – сегодня человек безумнее, чем прежде...» Такие слова вложил Бернар де Фонтенель в уста Безумия более 300 лет назад, но и сейчас они не менее, а скорее более актуальны, чем в то время. Когнитивные расстройства являются одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества. В настоящее время в мире насчитывается около 50 млн человек, страдающих различными формами деменции. Число пациентов с выраженными когнитивными расстройствами каждые десять лет возрастает в два раза, и к 2050 г. общее число пациентов на Земле с данным недугом достигнет 130 млн [1].

Широкая распространенность когнитивных расстройств влечет за собой не только медицинские и социальные, но также экономические проблемы. Это прежде всего связано с тем, что материальные затраты как на лечение пациентов, так и обеспечение их жизнедеятельности крайне высоки и имеют тенденцию к постоянному увеличению.

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases, DSM-V), когнитивные расстройства представляют собой снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых

функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [2].

При сохранении самостоятельности и независимости в повседневной жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся интеллектуальные нарушения, верифицируются недементные когнитивные расстройства. В то же время пациент предъявляет жалобы на определенные трудности при выполнении умственной работы, которые он в состоянии преодолеть без посторонней помощи [2].

В основе классификации когнитивных расстройств лежит прежде всего их выраженность: легкая, умеренная и тяжелая [3]. Данная классификация представляет интерес и имеет существенное значение с практической точки зрения, поскольку и терапевтическая тактика, и прогноз развития заболевания, и возможности адаптации пациента к условиям повседневной жизни и деятельности во многом определяются выраженностью когнитивных нарушений.

Легкие когнитивные расстройства отличаются преимущественно нейродинамическим характером и проявляются отдельными когнитивными симптомами: легкими нарушениями оперативной памяти, скорости обработки информации, концентрации внимания, способности быстрого переключе-



чения с одного вида деятельности на другой. Легкие когнитивные нарушения находят отражение в жалобах пациента, но не привлекают внимания окружающих. Симптомы когнитивных нарушений при легких когнитивных расстройствах не образуют целостный синдром, возникают периодически, обычно при утомлении или эмоциональном стрессе, и не влияют на бытовую, профессиональную и социальную деятельность пациента.

Объективизация легких когнитивных расстройств вызывает определенные сложности, поскольку даже с помощью высокочувствительных нейропсихологических тестов не всегда удается выявить отклонения в когнитивной деятельности или подобные отклонения выражены незначительно и часто невоспроизводимы при повторном тестировании.

Когнитивные расстройства легкой степени в одних случаях могут длительное время не усугубляться, в других прогрессируют и переходят в умеренные когнитивные расстройства, а затем в деменцию. Умеренные когнитивные расстройства представляют собой моно- или полифункциональные расстройства когнитивных функций, которые значимо выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, но не способствуют нарушению адаптации при осуществлении повседневных обязанностей, хотя иногда приводят к трудностям в неординарных и непривычных для пациента ситуациях.

В отличие от легких умеренные когнитивные расстройства представляют собой не отдельные симптомы, а клинически определенный синдром умеренной когнитивной недостаточности, при котором когнитивные нарушения отражаются в жалобах пациента и его родственников и подтверждаются результатами различных нейропсихологических тестов.

Умеренные когнитивные расстройства вызывают чрезмерное психофизиологическое напряжение при интеллектуальной работе, но не приводят к социально-быто-

вой и профессиональной дизадаптации.

Диагностические критерии синдрома умеренной когнитивной недостаточности следующие [4]:

- наличие умеренного когнитивного дефицита, который не достигает выраженности деменции;
- жалобы самого пациента на нарушение когнитивных функций и/или сообщения родственников и коллег о когнитивных нарушениях пациента;
- объективные свидетельства когнитивных нарушений, выявленные по результатам нейропсихологических тестов;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.

Рассмотрим основные клинические варианты синдрома умеренной когнитивной недостаточности.

Монофункциональный амнестический вариант. Для него характерно нарушение лишь памяти, иные когнитивные функции сохранены. Монофункциональный амнестический вариант нередко является продромальным периодом болезни Альцгеймера.

Монофункциональный неамнестический вариант. Данный вариант отличается нарушением любой когнитивной функции, кроме памяти. Конкретная пострадавшая когнитивная функция будет свидетельствовать о причине, вызвавшей когнитивную дисфункцию. Так, дисрегуляторные нарушения свидетельствуют либо о сосудистом заболевании головного мозга, либо о дебюте лобно-височной дегенерации, зрительно-пространственные нарушения – о нейродегенеративном процессе с тельцами Леви, первичная прогрессирующая афазия – о лобно-височной дегенерации.

Полифункциональный вариант с наличием нарушений памяти отличается нарушением ряда когнитивных функций, в том числе памяти, и нередко прогрессирует вплоть до деменции альцгеймеровского типа.

Полифункциональный вариант без нарушений памяти характеризуется расстройством ряда когни-

тивных функций, за исключением памяти. Необходимо отметить, что деменция альцгеймеровского типа при данном варианте развивается крайне редко.

Тяжелые когнитивные нарушения определяются как моно- или полифункциональные расстройства когнитивных функций, которые приводят к полной или частичной потере самостоятельности и независимости пациента в социально-бытовой и профессиональной деятельности и необходимости в посторонней помощи в рамках повседневной жизнедеятельности [2].

К тяжелым когнитивным расстройствам можно отнести деменцию и выраженные монофункциональные когнитивные расстройства: грубую афазию, агнозию, апраксию, Корсаковский синдром.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), деменция – прогрессирующее нарушение памяти и формирования мысли, достаточно значительное для того, чтобы вызвать затруднения в активной повседневной жизни, характеризуется нарушением памяти, речи, ориентировки, абстрактного мышления, праксиса, эмоционально-аффективного и социального поведения, мотиваций, способности к обучению и суждениям.

Верификация диагноза «деменция» возможна при наличии следующих критериев:

- ✓ расстройства памяти в виде нарушения способности к запоминанию новой информации и вспоминанию ранее усвоенной информации. Данные нарушения могут проявляться как в вербальной, так и невербальной модальности;
- ✓ нарушение способности к мышлению, выработке суждений, планированию и организации деятельности, а также переработке информации;
- ✓ нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохраненного сознания;
- ✓ нарушение эмоционального контроля или мотиваций либо изменение социального поведения,



проявляющееся по меньшей мере в виде одного из следующих отклонений: эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение.

Перечисленные признаки наблюдаются в течение по крайней мере шести месяцев. При более коротком наблюдении диагноз деменции может быть лишь предположительным.

Необходимое условие установления диагноза «деменция» – снижение когнитивных функций по сравнению с более высоким исходным интеллектуальным уровнем.

Диагностические критерии деменции, согласно МКБ-10, в последние годы все чаще подвергаются критике из-за чрезмерной привязанности к клинической картине болезни Альцгеймера. Действительно, расстройства памяти, которые обязательны для диагностики деменции по МКБ-10, относятся к одним из основных проявлений болезни Альцгеймера, но могут отсутствовать или быть выражены в незначительной степени при некоторых формах сосудистой деменции, лобно-височной деменции, других заболеваниях головного мозга. Поэтому правильно определять деменцию как выраженные нарушения в разных когнитивных сферах, которые часто, но не всегда затрагивают сферу памяти.

В последнее время как в литературе, так и в повседневной клинической практике специалисты стали выделять еще более раннюю, чем легкие когнитивные расстройства, стадию когнитивной дисфункции. Выделение данной стадии способствует более раннему началу и более эффективному проведению терапии у пациентов с когнитивной недостаточностью.

Эта стадия, чаще описываемая как субъективные когнитивные нарушения, имеет статус отдельного самостоятельного диагноза, который верифицируется при наличии жалоб когнитивного характера в отсутствие нарушений при выполнении различных когнитивных тестов.

При субъективных когнитивных нарушениях пациенты предъявляют жалобы на повышенную забывчивость и утомляемость при выполнении умственной работы, снижение концентрации внимания. В большинстве случаев подобные проявления представляют ощутимую проблему для пациентов и могут стать самостоятельной и основной причиной обращения к врачу. Безусловно, пациенты с субъективными когнитивными расстройствами полностью независимы в повседневной жизнедеятельности и отмечаемые ими некоторые интеллектуальные проблемы незаметны для родственников и коллег по работе.

Существуют определенные международные диагностические критерии синдрома субъективных когнитивных нарушений [5]:

- жалобы на стойкое возникшее без видимой причины ухудшение умственной работоспособности;
- отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы, по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера и других заболеваний, протекающих с деменцией;
- жалобы на когнитивные нарушения не связаны с каким-либо верифицированным диагнозом неврологического или психиатрического заболевания или интоксикацией.

Наблюдаемое при синдроме субъективных когнитивных нарушений несоответствие между жалобами и повседневной активностью, а также результатами тестирования вызывает вопросы об истинной природе предъявляемых пациентами жалоб, которые могут быть связаны как с наиболее ранними стадиями развития когнитивной недостаточности, так и с психоэмоциональными расстройствами (депрессивные и тревожные переживания в рамках псевдодеменции, ипохондрические настроения) и соматическими заболеваниями [6].

Так, пациенты с высоким уровнем тревоги выражают крайнюю степень обеспокоенности по поводу

даже незначительной ситуационно обусловленной забывчивости. Например, пациент не смог вспомнить знакомого человека, его имя и фамилию, забыл, куда положил тот или иной предмет, не вспомнил, с какой целью пришел в комнату, и т.д. Подобная забывчивость нередко является причиной обращения к врачу.

Кроме того, преимущественно субъективный характер когнитивных нарушений может быть связан с определенными трудностями объективного определения состояния когнитивных функций. В рутинной клинической практике специалисты пользуются тестами, которые отличаются чувствительностью, специфичностью, воспроизводимостью. Использование тестов с низкой чувствительностью ассоциируется с недостаточной диагностикой легких и умеренных когнитивных нарушений и избыточным выявлением субъективных нарушений.

Кроме того, на диагностику влияет исходный интеллектуальный уровень пациентов. Так, среди пациентов с высоким преморбидным уровнем интеллектуального развития значительно чаще верифицируется синдром субъективных когнитивных нарушений.

Как показывают результаты ряда исследований, риск развития деменции у лиц с субъективными когнитивными нарушениями статистически значимо выше, чем в среднем в общей популяции [5]. Поэтому изолированные жалобы, не подтвержденные результатами проведенных тестов, не должны игнорироваться специалистами. Такие жалобы нередко служат показанием для проведения активной профилактики дальнейшего развития когнитивной дисфункции, прежде всего немедикаментозной. Речь, в частности, идет об умственной и физической активности, изменении образа жизни, характера питания.

Одним из наиболее ранних клинических проявлений когнитивной дисфункции может быть снижение толерантности к умственным нагрузкам, в связи с чем выявля-



ние данного феномена имеет важное практическое значение.

На самых ранних стадиях развития когнитивной недостаточности, несмотря на наличие органического поражения головного мозга, клиническая симптоматика может не проявляться, что объясняется резервами мозга и его компенсаторными возможностями, наличие которых способствует получению ложноотрицательных результатов тестирования. В то же время пациенты на данной стадии когнитивной недостаточности в повседневной жизни при определенных обстоятельствах, например при выраженном утомлении и/или эмоциональном стрессе, на фоне истощения мозговых ресурсов могут сталкиваться с трудностями.

В настоящее время для анализа степени выраженности толерантности к повышенным умственным нагрузкам в мире разрабатывается методология так называемого интеллектуального тредмилла [6].

Результаты ряда исследований последних лет свидетельствуют о том, что деменция относится к потенциально предотвратимым заболеваниям. Так, согласно данным европейских исследований, уровень заболеваемости деменцией различных форм стабилизируется, несмотря на тенденцию к увеличению продолжительности жизни. Это прежде всего связано с повышением качества диагностики, особенно на ранних стадиях развития заболевания, большей настороженностью специалистов относительно когнитивной дисфункции, своевременным началом терапии, а также внедрением и распространением современной стратегии профилактики когнитивных нарушений [6]. Вместе с тем предотвращение распространения деменции встречает на своем пути ряд препятствий как субъективного, так и объективного характера.

Большое число пациентов своевременно не обращаются к специалистам по поводу различной степени проявления когнитивной недостаточности. Выявление начальных признаков когнитивной

дисфункции весьма проблематично. Дело в том, что широко распространенные в клинической практике краткие тесты, шкалы и опросники для анализа состояния когнитивных функций достаточно чувствительны для выявления выраженных нарушений. Когнитивные нарушения легкой степени с помощью данных тестов выявляются далеко не всегда [1]. Нередко начальные проявления когнитивных нарушений не верифицируются, поскольку скрываются под маской различных психоэмоциональных нарушений – невротических, астенических и аффективных расстройств (депрессивные переживания, тревожность, эмоциональная лабильность).

Учитывая сказанное, необходимо отметить, что в большинстве случаев для верификации истинных когнитивных нарушений необходимо тщательное, углубленное и всестороннее нейропсихологическое обследование для выявления или исключения как когнитивной дисфункции, так и психоэмоциональных расстройств.

Когнитивные расстройства представляют собой полиэтиологический синдром, который развивается при больших органических поражениях головного мозга. Это обусловлено тем, что ответственные за осуществление когнитивных процессов вторичные и третичные корковые поля занимают более 90% площади коры головного мозга.

Перечислим основные заболевания головного мозга, которые способствуют развитию когнитивной дисфункции:

- 1) нейродегенеративные:
 - ✓ болезнь Альцгеймера;
 - ✓ деменция с тельцами Леви;
 - ✓ лобно-височная (фронтотемпоральная) деменция (болезнь Пика);
 - ✓ кортикобазальная дегенерация;
 - ✓ болезнь Паркинсона;
 - ✓ прогрессирующий надъядерный паралич;
 - ✓ хорея Гентингтона;
- 2) сосудистые:
 - ✓ хроническая ишемия головного мозга;

✓ постинсультные когнитивные расстройства;

3) черепно-мозговая травма;

4) нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания:

✓ ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия;

✓ прогрессирующий супрануклеарный паралич (болезнь Крейцфельда – Якоба, синдром Стилла – Ричардсона – Ольшевского);

✓ прогрессирующие панэнцефалиты;

✓ последствия острых и подострых менингоэнцефалитов;

✓ рассеянный склероз;

✓ прогрессирующая дизиммунная мультифокальная лейкоэнцефалопатия;

5) опухоли головного мозга;

6) ликвородинамические нарушения, в частности нормотензивная (арезорбтивная) гидроцефалия.

Рассмотрим основные особенности заболеваний, приводящих к развитию когнитивной недостаточности, в том числе деменции.

Нейродегенеративные заболевания

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее частое из дегенеративных заболеваний головного мозга, приводящее к развитию деменции. БА определяется как нейродегенеративное расстройство, в основе которого лежит повышенный синтез бета-амилоида, приводящий к образованию сенильных бляшек, и гиперфосфорилирование таупротейнов с последующим формированием нейрофибриллярных клубочков.

Фосфорилированный таупротейн выявляется в гиппокампе, теменной и лобной долях головного мозга, то есть в тех зонах, которые прежде всего поражаются при БА.

Кроме того, в патогенезе БА важную роль играет дефицит ацетилхолина, обусловленный утратой холинергических нейронов. Страдают и другие нейротрансмиттерные системы: норадренергическая и серотонинергическая.

Значение в патогенезе БА имеет активизация так называемых возбуждающих аминокислот.



Экспериментально установлено, что апоптоз может быть результатом повышенной активности глутаматергических систем головного мозга. Высокая концентрация глутамата и аспартата выявляется в гиппокампе, кортико-кортикальных и кортико-стриарных путях. В свою очередь гиперстимуляция глутаматных рецепторов может вызывать нейротоксический эффект.

Перечислим основные стадии БА и характерные для нее основные когнитивные и поведенческие нарушения, проявляющиеся в рамках каждой стадии [7].

- стадия I: субъективные и объективные нарушения памяти и других когнитивных функций отсутствуют;
- стадия II: очень легкие расстройства, проявляющиеся прежде всего субъективными жалобами на легкое снижение памяти: забывчивость на имена близких людей, на то, что пациент желал сделать в данный конкретный момент, куда положил те или иные предметы. При беседе и тестировании пациента нарушения памяти практически не выявляются. Данная стадия характеризуется независимостью и полной адаптацией к повседневной бытовой и профессиональной жизнедеятельности;
- стадия III: выявляются легкие расстройства в виде негрубой, но клинически очерченной симптоматики. Для верификации данной стадии необходимо наличие не менее двух из следующих симптомов:
 - ✓ невозможность найти путь при поездке в мало знакомые места;
 - ✓ коллеги пациента понимают наличие у него проблем когнитивного свойства;
 - ✓ трудности при подборе слов и забывчивость на имена очевидна для родственников пациента;
 - ✓ пациент не в состоянии запомнить только что прочитанную информацию;
 - ✓ пациент не запоминает имена людей, с которыми знакомится;

- ✓ невозможность вспомнить, где находится положенный пациентом тот или иной предмет;
- ✓ при нейропсихологическом тестировании наблюдается нарушение серийного счета.

Отмеченные выше нарушения отрицательно сказываются на профессиональной и бытовой деятельности пациента. Кроме того, на данной стадии проявляется отрицание пациентом имеющихся у него нарушений;

■ стадия IV: умеренные нарушения. Основные проявления:

- ✓ недостаточная осведомленность пациента о происходящих вокруг него событиях;
- ✓ нарушение памяти на некоторые события жизни;
- ✓ нарушение серийного счета;
- ✓ нарушение способности находить дорогу, осуществлять финансовые операции и т.д.

В то же время на данной стадии обычно не наблюдаются нарушения ориентации в собственной личности, узнавании близких людей и способности находить хорошо знакомую дорогу. Для пациента основным механизмом психологической защиты является отрицание дефекта и всяческое избегание проблемных и конфликтных ситуаций;

■ стадия V: умеренно тяжелые нарушения. Наблюдается потеря независимости и самостоятельности. Отмечается отсутствие возможности вспоминания важной жизненной информации (домашний адрес, номер телефона, имена членов семьи), дезориентация во времени и пространстве. В то же время основная информация о себе и окружающих сохранена, отсутствует необходимость в посторонней помощи при приеме пищи, посещении туалета. Однако не исключены трудности при одевании;

■ стадия VI: тяжелые нарушения. Проявляется неспособность пациента вспомнить имена близких людей, от которых он полностью зависит в повседневной жизни. Наблюдаются амнезия на большинство событий, дезориентация во времени, трудности счета от десяти до одного,

а в ряде случаев и от одного до десяти, бред и галлюцинации, разговоры с воображаемыми лицами или собственным отражением в зеркале, навязчивые состояния, тревожность, психомоторное возбуждение, агрессия. Кроме того, характерным симптомом данной стадии является когнитивная абулия, то есть отсутствие целенаправленной деятельности в результате утраты способности к ней. Большую часть времени пациенты нуждаются в посторонней помощи, хотя в ряде случаев сохраняется способность находить хорошо знакомую дорогу и узнавать знакомых людей;

■ стадия VII: очень тяжелые нарушения: отсутствие речи, возможности самостоятельного приема пищи, недержание мочи, утрата психомоторных навыков, в том числе навыка ходьбы.

Деменция с тельцами Леви (болезнь диффузных телец Леви) – нейродегенеративное заболевание, при котором патологический очаг нейродегенерации затрагивает практически все подкорковые структуры: черную субстанцию, голубое пятно, дорзальное ядро блуждающего нерва, базальное ядро Мейнерта, гипоталамус. Заболевание обычно дебютирует позже, чем БА, в большинстве случаев после 70 лет.

Клинически болезнь диффузных телец Леви характеризуется нарушением когнитивных функций вплоть до деменции, паркинсонизмом и психическими нарушениями, среди которых наиболее часто наблюдаются зрительные галлюцинации.

Международные диагностические критерии деменции с тельцами Леви следующие [8]:

1) обязательны прогрессирующие расстройства когнитивных функций, которые в конечном итоге приводят к социально-бытовой и профессиональной дизадаптации пациента. Нарушения памяти не обязательны на начальных стадиях заболевания, но выражены на стадии развернутой клинической кар-



- тины. Наличие лобно-подкорковых когнитивных нарушений (нарушение мышления, концентрации внимания, зрительно-пространственных функций, праксиса и гнозиса);
- 2) не менее двух признаков, необходимых для верификации диагноза «вероятная деменция с тельцами Леви», и один признак, необходимый для верификации диагноза «возможная деменция с тельцами Леви»:
 - ✓ флюктуация когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений;
 - ✓ преходящие подробные детальные хорошо очерченные зрительные галлюцинации;
 - ✓ паркинсонизм, не связанный с предыдущим приемом нейролептиков;
 - 3) дополнительные критерии:
 - ✓ падения;
 - ✓ периодически повторяющиеся потери сознания;
 - ✓ иллюзии; галлюцинации других модальностей;
 - ✓ периферическая вегетативная недостаточность;
 - ✓ нарушение сна;
 - ✓ клинические или электрофизиологические изменения стадии быстрого сна (отсутствие фазы быстрого движения глаз);
 - ✓ повышенная чувствительность к нейролептикам;
 - 4) диагноз деменции с тельцами Леви маловероятен при наличии:
 - ✓ очаговой неврологической симптоматики, связанной с перенесенным инсультом, диагностированным на основании клинических, анамнестических и нейровизуализационных данных;
 - ✓ иной мозговой или соматической патологии, достаточной для объяснения клинических симптомов.
- Наиболее часто дифференциальный диагноз проводится между деменцией с тельцами Леви и БА и между деменцией с тельцами Леви и болезнью Паркинсона с деменцией.
- При деменции с тельцами Леви наблюдается замедление психической деятельности в сочетании

с ярко выраженным нарушением внимания, зрительно-пространственными расстройствами и истощаемостью психической деятельности. При БА преобладают модально-неспецифические гиппокампальные нарушения памяти. Деменцию с тельцами Леви отличает симметричный паркинсонизм с брадикинезией и постуральным тремором, в то время как при болезни Паркинсона с деменцией наблюдается преимущественно асимметричный паркинсонизм с выраженными в одинаковой степени ригидностью и брадикинезией и тремором покоя.

В то же время нередко двигательные нарушения у пациентов с деменцией с тельцами Леви и у пациентов с болезнью Паркинсона с деменцией не имеют принципиальных отличий. В данном случае диагноз верифицируется согласно времени развития деменции после появления признаков паркинсонизма. Так, появление признаков деменции в течение трех и менее лет после появления симптомов паркинсонизма свидетельствует в пользу деменции с тельцами Леви, появление симптомов деменции спустя три года и более после развития признаков паркинсонизма – в пользу болезни Паркинсона с деменцией.

Кортикобазальная дегенерация представляет собой нейродегенеративное заболевание, связанное с поражением лобно-теменной коры и черной субстанции, реже стриатума, вендролатерального таламуса, ядер среднего мозга, зубчатых ядер мозжечка, нижних олив. Для данного заболевания характерно постепенное и непрерывное прогрессирование.

В клинической картине преобладают симптомы поражения коры головного мозга и базальных ганглиев в любой комбинации. Ведущим клиническим проявлением считается паркинсонизм, симптомы которого при кортикобазальной дегенерации и болезни Паркинсона отличаются.

К отличительным признакам паркинсонизма при кортикобазальной дегенерации относятся:

- асимметричная симптоматика, нередко односторонняя;

- выраженность ригидности значительно преобладает над выраженностью брадикинезии и тремора;
 - отсутствие эффекта от препаратов леводопы, что подтверждается отсутствием клинического ответа на использование этих препаратов в максимальных или субмаксимальных дозах в течение не менее трех месяцев и отсутствием нарастания симптомов паркинсонизма при отмене препаратов леводопы.
- Кортикобазальную дегенерацию можно верифицировать при наличии по крайней мере трех из указанных критериев [9]:
- ✓ L-дофа-резистентный акинетико-ригидный синдром;
 - ✓ феномен «чужой конечности»;
 - ✓ апраксия или нарушение сложных видов глубокой чувствительности;
 - ✓ фокальная дистония в конечности;
 - ✓ миоклонии;
 - ✓ грубый постуральный или кинетический тремор.
- Характерный для кортикобазальной дегенерации феномен «чужой конечности» представляет собой сложный психосенсорный феномен, заключающийся в сочетании субъективных ощущений отчуждения конечности с объективной автономной непроизвольной двигательной активностью.
- Можно предложить достаточно простой тест для выявления данного феномена: при выключении зрительного контроля, например заведении рук за спину, пациент не может отличить свою руку от руки врача.
- Для движений «чужой» руки характерны:
- разнообразные движения: левитация, прикосновения к голове и другим частям тела, доставание из кармана каких-либо предметов и т.д.;
 - синкинетические движения: «чужая» рука повторяет действия здоровой руки;
 - движения «чужой» руки, противоречащие действиям другой руки (здоровая рука причесывает волосы, «чужая» рука в это же время взлохмачивает их);



- опасность движений и действий:
 - «чужая» рука может щипать, бить хозяина, рвать на нем одежду, пытаться задушить;
 - «чужая» рука способна нанести вред самой себе, хватаясь за оголенные провода, касаясь горячих предметов и т.д.

Выделяют три варианта «чужой» конечности:

- 1) лобный (поражение дополнительной моторной коры и медиальной части префронтальной коры доминантного полушария) проявляется в доминантной руке лобными знаками (хватательный рефлекс, феномен противодержания);
- 2) каллозальный (поражение передней и средней части мозолистого тела) проявляется в недоминантной руке. Для данного варианта характерен интермануальный конфликт, когда «чужая» рука вмешивается в движения здоровой руки;
- 3) задний, или сенсорный (поражение теменно-затылочной области и таламуса недоминантного полушария) характеризуется одновременным нарушением кинестетического и зрительного контроля за движением руки: конечность пытается уклониться от любого возможного контакта.

Сосудистые когнитивные расстройства

Нарушения мозгового кровообращения представляют вторую по частоте после болезни Альцгеймера причину деменции. Сосудистая деменция составляет от 10 до 30% в общей структуре деменций [10].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев деменции фиксируются смешанные формы, когда наблюдается сочетание БА и сосудистой деменции, причем их комбинация – более сложное явление, чем банальная случайность, поскольку в данном случае имеет место общность факторов риска, патогенетических механизмов развития, клинических признаков, характерных как для БА, так и для сосудистой деменции.

Как известно, наличие факторов риска сосудистой деменции повышает риск развития БА. Так, бета-амилоид негативно влияет на мозговой кровоток, а ишемия головного мозга в свою очередь способствует расщеплению белков – предшественников амилоида и бета-амилоида. Кроме того, сосудистая дисфункция влияет на процесс переноса бета-амилоида через гематоэнцефалический барьер, снижая степень выведения бета-амилоида из тканей головного мозга. Холинергические механизмы также играют существенную роль в модуляции регионарного мозгового кровотока. В то же время холинергический дефицит наблюдается как при БА, так и при сосудистой деменции.

К основным факторам риска и патоморфологическим причинам сосудистых когнитивных расстройств относят хроническую ишемию головного мозга (ХИГМ), инсульт, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), тромбоцитарные и другие нарушения крови, центральное абдоминально-висцеральное ожирение, пожилой возраст, низкую физическую активность и низкий уровень образования. Нередко указанные факторы оказывают взаимное влияние друг на друга, способствуя существенному повышению вероятности развития сосудистых когнитивных расстройств.

Выделяют легкие и умеренные сосудистые когнитивные расстройства, а также сосудистую деменцию.

Рассмотрим ряд особенностей возникновения, течения, профилактики и терапии некоторых из перечисленных выше факторов риска и патоморфологических причин сосудистых когнитивных расстройств.

Хроническая ишемия головного мозга

Особой формой патологии сосудов головного мозга, обусловленной прогрессирующей недостаточностью кровоснабжения тканей головного мозга, является ХИГМ, частота и распространенность которой

постоянно увеличиваются. В России число пациентов с ХИГМ составляет не менее 700 на 100 тыс. населения [11].

Прогрессирование ишемического поражения клеток головного мозга происходит в результате существенного уменьшения притока артериальной крови к тканям мозга, что в свою очередь обусловлено полной или частичной окклюзией или длительно существующим стенозом сосудов головного мозга. Как следствие – очаговое или диффузное поражение головного мозга. Выраженное нарушение микроциркуляции приводит к развитию множественных микроинфарктов, в то время как окклюзионные поражения крупных артерий способствуют формированию обширных инфарктов головного мозга [12].

Факторы риска развития сосудистых заболеваний головного мозга хорошо известны, но для клиницистов наиболее значимы патоморфологические причины таких заболеваний, в том числе ХИГМ. Основные из них – атеросклероз, АГ, извитость, травматическое расслоение и компрессия брахиоцефальных артерий, патология сердца, СД, васкулиты и коагулопатии, метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ сна, аномалии развития сосудов большого круга кровообращения и артерий головного мозга, наследственные ангиопатии, патологические процессы венозной системы, артериальная гипотензия, амилоидоз, заболевания крови.

Перечисленные заболевания приводят к изменению мозгового кровотока с развитием гипоксии тканей мозга, нарушением питания и энергообеспечения нейронов, что способствует развитию внутриклеточных биохимических изменений и диффузного мультифокального поражения головного мозга.

В основе патогенетических механизмов развития ХИГМ лежат следующие процессы [13]: нарушение микроциркуляции, дефицит энергетических ресурсов, которые призваны обеспечивать нормальное



функционирование головного мозга, глутаматный эксайтотоксикоз, внутриклеточное накопление кальция, лактатацидоз, увеличение синтеза оксида азота и в конечном итоге развитие окислительного стресса, нарушение ликвороциркуляции и венозного оттока из полости черепа.

Артериальная гипертензия. Болезнь Бинсвангера

Артериальная гипертензия является одной из основных патоморфологических причин ХИГМ. Механизмы патологического влияния АГ на сосуды и ткани мозга заключаются в развитии патологии мелких артерий и артериол, что приводит к нарушению цереброваскулярной реактивности, а именно к уменьшению способности сосудов артериального русла к расширению при снижении артериального давления (АД) и возрастанию их способности к сужению при повышении АД.

Кроме того, АГ способствует развитию хронической гипоксии белого вещества, что вызывает распад миелина, расширение периваскулярных пространств и гидроцефалию, в конечном итоге приводя к болезни Бинсвангера – подкорковой атеросклеротической энцефалопатии. Безусловно, основной причиной болезни Бинсвангера является АГ (95–98% всех случаев данного заболевания), однако причинами развития данного заболевания могут быть амилоидная ангиопатия и CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Развитию болезни Бинсвангера способствуют резкие колебания АД, нарушения циркадного ритма АД (незначительное снижение или вовсе отсутствие снижения АД во сне и повышение АД непосредственно перед пробуждением).

Кроме того, в качестве фактора риска развития болезни Бинсвангера может рассматриваться наследственная предрасположенность, а именно тяжелая АГ, инсульты и когнитивные расстройства у родственников.

В основе патоморфологических нарушений при болезни Бинсвангера лежат определенные механизмы: сужение просвета мелких перфорирующих артерий перивентрикулярного белого вещества, значительное количество некротических очагов в тканях головного мозга, диффузный спонгиоз, распад миелина осевых цилиндров, диффузная пролиферация астроцитов, наличие лакунарных инфарктов в белом веществе и подкорковых узлах.

Клиническая картина развернутой стадии болезни Бинсвангера определяется тремя основными симптомокомплексами. Первый из них – расстройство когнитивных функций, то есть интеллектуально-мнестические нарушения, расстройство концентрации внимания, брадифрения. Данные нарушения по мере прогрессирования заболевания достигают степени деменции.

У пациентов с болезнью Бинсвангера также выявляется лобная диспраксия ходьбы, что прежде всего проявляется в своеобразном нарушении походки. На начальных стадиях заболевания наблюдается семенящая, шаркающая походка. В развернутой стадии нарушения ходьбы нарастают вплоть до полной обездвиженности (пациент не может ни ходить, ни стоять) в отсутствие парезов, экстрапиримидных нарушений и атаксии.

Наконец, третьим характерным симптомокомплексом развернутой стадии заболевания являются нарушения функции тазовых органов, что сначала проявляется учащением мочеиспускания и перидиетическим недержанием мочи, а впоследствии полной утратой возможности контролировать функцию тазовых органов.

Для пациентов с болезнью Бинсвангера характерны эмоционально-волевые и личностные нарушения: аспонтанность, эмоциональный дефицит, крайне резкое сужение круга интересов, ангедония.

Как уже отмечалось, недостаточное снижение или отсутствие снижения АД ночью может служить одним из факторов развития бо-

лезни Бинсвангера. Говоря об особенностях АД в ночное время, необходимо отметить, что в норме уровень АД во время сна ниже уровня АД в период бодрствования на 10–20%.

Согласно степени снижения АД во время сна всех людей можно подразделить на следующие группы:

- ✓ дипперы – лица с нормальным ночным снижением АД (на 10–20%);
- ✓ нон-дипперы – лица с недостаточным ночным снижением АД (менее чем на 10%);
- ✓ овердипперы – лица с чрезмерным ночным снижением АД (более чем на 20%);
- ✓ найтпикеры – лица, у которых ночной уровень АД превышает дневной.

Недостаточное снижение ночного АД рассматривается и как значимый независимый предиктор смертности. Так, риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группе гипертоников – нон-дипперов составляет 6,27 (максимальный уровень), в то время как в группе гипертоников-дипперов – 1,92 [14].

Сахарный диабет

При СД значительно повышается риск развития ХИГМ и соответственно когнитивных расстройств. Патогенетическими причинами развития ХИГМ у пациентов с СД являются ускоренное развитие атеросклероза, снижение фибринолитической активности, увеличение способности тромбоцитов к агрегации и адгезии и соответственно повышенный риск развития тромбозов сосудов мозга, эндотелиальная дисфункция, нарушение ауторегуляции кровотока головного мозга и сосудисто-мозговой реактивности, нарушение синтеза простаглицлина. Выделяют так называемую диабетическую энцефалопатию [15], которая рассматривается как стойкая патология головного мозга, возникающая под воздействием острых и хронических диабетических обменных и сосудистых нарушений. В основе патогенетических механизмов диабетической энцефалопатии лежит поражение



мелких мозговых артерий, средних сосудов и магистральных артерий (сонных и позвоночных), что в конечном итоге приводит к гипоксии мозговой ткани.

На фоне гипергликемии повышается синтез конечных продуктов гликирования, активация протеинкиназы С, стимуляция полиолового пути, возрастают уровень свободных радикалов, экспрессия цитокинов и степень сосудистого воспаления, активация тромбоцитов и макрофагов. Это обуславливает развитие и прогрессирование диабетических сосудистых осложнений.

Облигатным признаком диабетической энцефалопатии является нарушение высших мозговых функций, которые включают в себя нарушения речи, праксиса и гнозиса, расстройства пространственных функций, зрительной и слуховой памяти, а также нарушения межполушарных взаимоотношений.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о причинно-следственной связи между СД и когнитивными расстройствами.

Наличие СД 2-го типа увеличивает риск развития когнитивных нарушений и деменции на 40%, причем их проявления манифестируют в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией [16]. При этом наблюдаются нарушения в отдельных сферах когнитивной деятельности, а также снижение общей оценки когнитивных функций.

О роли гипергликемии в развитии когнитивных нарушений свидетельствуют исследования, продемонстрировавшие связь между высоким уровнем гликемии и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) и нарушениями высших мозговых функций при СД как 1-го, так и 2-го типа [17].

Резкий подъем уровня глюкозы у пациентов с СД 2-го типа способствует нарушению концентрации внимания и других нейродинамических функций.

Влияние хронической гипергликемии на развитие когнитивной дисфункции может быть связано

с образованием конечных продуктов гликирования, активацией полиолового и гексозного метаболических путей, протеинкиназы С, а также воспалительных процессов в тканях головного мозга, что подтверждается стимуляцией синтеза провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли альфа [18]. Вместе с тем гипогликемия также может способствовать развитию когнитивных расстройств, поскольку приводит к нейрогликопении и соответственно нарушениям функций головного мозга, развитию ишемии и нейрональному некрозу, особенно в наиболее уязвимых зонах головного мозга – коре и гиппокампе.

Кроме того, гипогликемия способствует активации свертывающей системы крови вследствие повышения агрегации тромбоцитов и концентрации фибриногена.

Гипогликемия признается одним из важнейших факторов, способствующих снижению концентрации внимания и скорости психомоторных процессов.

Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, требующих обращения за неотложной помощью и госпитализации, существенно повышает риск развития деменции. Так, абсолютный риск развития деменции после подобного тяжелого эпизода гипогликемии возрастает на 2,4% в год [19].

Особую значимость у пациентов с СД приобретает проблема влияния инсулина на когнитивные функции. Вопросы влияния инсулина на мозговые структуры с течением времени претерпели ряд изменений. Ранее считалось, что головной мозг не подвержен влиянию инсулина и абсолютно к нему не чувствителен из-за неспособности инсулина проникать через гематоэнцефалический барьер. Однако в конце 1960-х гг. было показано повышение уровня инсулина в ликворе собак при его внутривенном введении. Это позволило говорить о потенциальной способности инсулина проникать через гематоэнцефалический барьер посредством высоко специализированной транспортной

системы [20]. Прохождение инсулина через гематоэнцефалический барьер подтверждает тот факт, что концентрация гормона в ликворе возрастает после приема пищи и при периферической инфузии инсулина [21].

Как известно, транспортная система инсулина в различных структурах головного мозга человека значительно отличается, чем объясняется неодинаковая степень выраженности проникновения инсулина в разные области головного мозга. Так, наиболее высокая концентрация инсулина наблюдается в гипоталамусе, продолговатом мозге, варолиевом мосту, низкая – в затылочной доле и таламусе.

Транспортная система инсулина в тканях головного мозга непостоянна и существенно изменяется в зависимости от условий, в частности при голодании, обильном приеме пищи, ожирении, процессах старения организма, СД 2-го типа, БА.

Кроме того, ранее отрицалась возможность синтеза инсулина в структурах головного мозга. В настоящее время это утверждение подвергается сомнению. Ряд исследователей сходятся во мнении, что синтез инсулина происходит и в тканях головного мозга. Данное суждение основано на обнаружении мРНК для инсулина в гипоталамусе, гиппокампе и культурах нейронов [20].

Как известно, инсулин играет важную роль в обеспечении жизнедеятельности нейронов и жизнедеятельности всего головного мозга, поскольку задействован в реализации механизмов адаптивной нейропластичности, основанной прежде всего на формировании адекватных межнейронных взаимодействий. Безусловно, нарушения обменных процессов инсулина и системы передачи сигналов инсулина в центральной нервной системе могут способствовать развитию различных заболеваний головного мозга, следствием чего в большинстве случаев становятся когнитивные расстройства. Результаты многочисленных исследований послед-



них двух десятилетий убедительно продемонстрировали связь между нарушением передачи сигналов инсулина в структурах головного мозга и развитием нейродегенеративных заболеваний [22, 23].

С одной стороны, инсулинотерапия снижает токсический эффект хронической гипергликемии, что, несомненно, положительно влияет на ткани головного мозга. Так, на фоне экстренного введения инсулина улучшаются когнитивные функции вследствие, как полагают исследователи, прямого действия на специфические инсулиновые рецепторы, расположенные на нейронах и астроцитах коры головного мозга, а также в лимбических структурах [24]. Инсулин и инсулиновые рецепторы играют важную роль в синаптической передаче и могут быть связаны с такими важнейшими функциями головного мозга, как пищевое поведение, обучение и память. С другой стороны, инсулинотерапия приводит к гиперинсулинемии. Инсулин негативно воздействует на мозговую ткань в связи с нарастающими изменениями в синаптических структурах и клеточных мембранах. Гиперинсулинемия может вызывать когнитивные расстройства. Нарушения в системе обмена инсулина негативно отражаются на когнитивных функциях вплоть до развития БА. Вступая в конкурентные взаимоотношения с бета-амилоидом, инсулин может приводить к повышению его уровня в тканях головного мозга. Гликирование бета-амилоида повышает его способность к агрегации. Соудистые осложнения СД приводят к ишемии мозговой ткани.

Взаимодействие между нарушенным метаболизмом глюкозы в структурах головного мозга, окислительным стрессом и накоплением конечных продуктов гликирования имеет существенное значение в образовании порочно-патогенетического круга, способствующего прогрессированию когнитивной недостаточности.

Исходя из сказанного, становится понятно, что инсулин играет важную роль в патогенезе диабе-

тической энцефалопатии с сопутствующими когнитивными нарушениями.

Еще одним фактором, играющим существенную роль в развитии когнитивной недостаточности на фоне СД, является генетическая детерминированность: у больных СД – носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина Е риск развития деменции при БА и смешанной деменции возрастает в 4,6 и 3,9 раза соответственно [25].

Таким образом, пациенты с СД составляют группу высокого риска развития когнитивных расстройств и деменции.

Инсульт

Когнитивные нарушения являются извечными спутниками инсульта и способствуют повышению уровня инвалидизации, препятствуя проведению адекватной реабилитации пациентов, активизации их социальной и бытовой роли в жизни, чем, безусловно, ухудшают качество жизни как самих больных, так и их родственников [26].

Инсульт и деменция тесно взаимосвязаны: эти нозологические формы имеют сходные факторы риска и взаимно повышают риск развития друг друга. Распространенность деменции среди лиц, перенесших инсульт, сопоставима с таковой среди лиц более старшего возраста (разница – десять лет) без инсульта [27].

Распространенность когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, достигает 68%, распространенность деменции у пациентов после инсульта составляет 26% [28].

К когнитивным расстройствам и деменции на фоне инсульта может приводить острое нарушение мозгового кровообращения в виде:

- ✓ массивных внутримозговых кровоизлияний и обширных инфарктов головного мозга;
- ✓ множественных инфарктов головного мозга;
- ✓ единичных относительно небольшого размера инфарктов головного мозга в функционально значимых зонах: переднемеди-

альных отделах зрительного бугра и близрасположенных к нему областях, лобных долях, теменно-височно-затылочной области головного мозга, медиобазальных отделах височной доли, бледном шаре.

Когнитивные расстройства после инсульта тесно связаны с факторами, характеризующими очаг и течение инсульта (размер очага, наличие множественного поражения, а также повторные инсульты), что указывает на возможную роль оптимальной медицинской помощи пациентам с инсультом в снижении распространенности когнитивных расстройств и деменции.

Таким образом, многообразие этиопатогенетических механизмов развития когнитивных нарушений необходимо учитывать при проведении профилактики и терапии у данной категории пациентов.

Лекарственные средства для лечения пациентов с когнитивной недостаточностью

Среди препаратов, назначаемых пациентам с когнитивной недостаточностью, следует выделить ингибиторы холинэстеразы и глутаматергические препараты.

В последние годы мировое сообщество ведет активный поиск новых лекарственных средств, потенциально эффективных при когнитивных расстройствах.

Так, летом 2020 г. появились сообщения о синтезе препарата, способного уменьшать количество амилоидных накоплений в тканях головного мозга. Кроме того, в стадии разработки находится препарат, потенциально способный ингибировать образование бляшек бета-амилоида и скопления тау-белка.

Ведется также разработка препаратов, которые могут оказывать необходимое влияние на те гены хромосом X и Y, которые негативно или позитивно воздействуют на головной мозг и отвечают за когнитивные функции его структуры.

Особое место в комплексной терапии пациентов с нарушением когнитивных функций занимают



Нейротрофины, содержащиеся в препарате Целлекс

Нейротрофин	Мишень воздействия	Оказываемый эффект
IGF-1, 2 (инсулиноподобный фактор роста)	Нейробласты, альфа-мотонейроны, чувствительные нейроны коры, глиальные клетки, симпатические нейроны	Ускорение дифференцировки элементов глии (астроциты, олигодендроциты, эпендимные клетки, микроглиальные клетки) и гранулярных нейронов
GGF (нейрегулин)	Нейробласты	Ускорение миграции прогениторных клеток в нейропаренхиму, ускорение дифференцировки
CDF (церебральный дифференцировочный фактор)	Центральные и периферические мотонейроны, глиальные клетки, нейроны коры головного мозга	Ускорение дифференцировки
CDNF (церебральный дофаминовый нейротрофический фактор)	Дофаминергические нейроны среднего мозга (полосатое тело, гиппокамп, гипоталамус)	Ингибирование внутриклеточного окислительного стресса, обеспечение выживания нейронов в условиях воспаления
GDNF (глиальный нейротрофический фактор)	Нейробласты, нейроны коры головного мозга, глиальные клетки	Ключевая роль в нейрогенезе (стимуляция нейробластов, дифференцировки и синаптогенеза). Подавление апоптоза и окислительного стресса
PDGF (тромбоцитарный фактор роста)	Нейробласты, нейроны коры головного мозга, глиальные клетки, эпителиоциты, эндотелий сосудов	Образование и дифференциация новых нейронов. Участие в регуляции процессов острого воспаления. Стимуляция ангиогенеза
TGF-бета (трансформирующий фактор роста бета)	Нейроны коры головного мозга, эндотелий сосудов	Фактор обратной регуляции иммунного ответа и воспалительной реакции. Стимуляция ангиогенеза
NGF (nerve growth factor)	Холинергические нейроны переднего мозга, большинство нейронов симпатической нервной системы	Влияние на рост аксонов и образование синаптических связей
BDNF (brain derived neurotrophic factor)	Дофаминергические нейроны черной субстанции, мотонейроны, нейроны реснитчатого ганглия, ГАМКергические нейроны переднего, промежуточного мозга и стриатума, нейроны гиппокампа, некоторые сенсорные нейроны периферической нервной системы, холинергические нейроны переднего мозга	Блокада апоптоза. Поддержание роста и выживаемости нейронов. Потенцирование нейропластичности
NT-3 (neurotrophin 3)	Дофаминергические и ГАМКергические нейроны среднего мозга, нейроны гиппокампа, мотонейроны спинного мозга, сенсорные нейроны	Обеспечение роста и дифференцировки новых нейронов и синапсов
NT-4 (neurotrophin 4)	Сенсорные нейроны, мотонейроны, нейроны реснитчатого ганглия	Обеспечение выживания и дифференцировки нейронов различных популяций
NT-4/5 (neurotrophin 4/5)	Сенсорные нейроны, мотонейроны, нейроны реснитчатого ганглия	Обеспечение выживания и дифференцировки нейронов различных популяций. Ускорение образования дендритов
NT-6 (neurotrophin 6)	Холинергические нейроны переднего мозга и нейроны симпатической нервной системы	Обеспечение роста и выживаемости аксонов
CNTF (цилиарный нейротрофический фактор)	Астроциты	Синтез нейротрансмиттеров. Обеспечение выживаемости нейронов в условиях воспаления

нейроцитопротекторы. Но, как показывают результаты исследований и клиническая практика, не все нейроцитопротекторы демонстрируют выраженную и ожидаемую эффективность. Поэтому в целях нормализации когнитивных функций следует использовать нейроцитопротекторы, отвечающие определенным требованиям. Речь, в частности, идет о способности препарата к восстановлению нейрональных мембран, клеточной саморегуляции, межклеточных взаимоотношений. Одним из основных требований, предъявляемых к нейроцитопротекторам, эффективным при когнитивной недостаточности, а также предупреждающим ее развитие, считается способность обеспечивать существенное повышение концентрации нейротрофических факторов роста, прежде всего BDNF (brain derived neurotrophic factor). Снижение экспрессии последнего наблюдается при многочисленных сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях: ХИГМ, сосудистых когнитивных расстройствах, болезнях Альцгеймера, Пика, Паркинсона и др.

Основными мишенями действия BDNF служат дофаминергические нейроны черной субстанции, мотонейроны, нейроны реснитчатого ганглия, ГАМКергические нейроны переднего, промежуточного мозга и стриатума, нейроны гиппокампа, холинергические нейроны переднего мозга, сенсорные нейроны периферической нервной системы.

Основные механизмы действия BDNF заключаются в ингибировании апоптоза, поддержании роста и выживаемости нейронов, потенцировании процессов нейропластичности.

Кроме того, достаточно важным условием эффективного применения нейроцитопротектора считается активация синтеза и других нейротрофинов. Основные нейротрофины, а также их эффекты и точки приложения представлены в таблице.

Одним из препаратов, который в полной мере отвечает перечис-



сленным требованиям, является Целлекс. В его состав входит ряд сигнальных белков и пептидов – факторы роста и дифференцировки нервных клеток, а также сигнальные молекулы клеточных ядер, цитоплазмы и межклеточного матрикса с молекулярной массой от 10 до 250 кДа. Препарат обеспечивает существенное повышение концентрации практически всех нейротрофических факторов роста, высокая концентрация которых в тканях головного мозга необходима для эффективной профилактики и терапии когнитивной дисфункции (таблица). Основные клинические эффекты Целлекса связаны с существенным уменьшением или полным устранением последствий перенесенного повреждения мозгового вещества, обусловленного, в частности, ишемией, посредством нормализации кровоснабжения, синтеза белков, восстановления баланса нейротрансмиттеров и нейромедиаторов, а также активации процессов нейрорегенерации и нейрорепарации. Целлекс оказывает прямое нейрорепаративное действие, что объясняется эффектом, оказываемым входящими в его состав тканеспецифическими сигнальными белками

и полипептидами – факторами роста и дифференцировки нервных клеток и сосудов. При этом тканеспецифическое и системное репаративное действие препарата способствует восстановлению регенеративного и репаративного потенциала клеток головного мозга [29].

Кроме того, препарат активирует вторичную нейропротекцию за счет восстановления сигналов аутофагии, улучшения тканевой иммунорегуляции с торможением иммуногенной цитотоксичности макрофагов.

В экспериментальных условиях показано, что нейропротективное действие Целлекса связано с наличием в его составе сигнальных молекул. Вследствие конкурентного ингибирования сигналов к апоптозу сохраняются нейроны в зоне пенумбры, тормозится местная воспалительная реакция, уменьшается отек, восстанавливается локальный кровоток ишемизированной зоны с ее реперфузией, превосходящей уровень, наблюдаемый до ишемии [30, 31].

Нейротрофические свойства Целлекса также связаны с его активирующим влиянием на процессы нейропластичности, активацией

процессов синаптогенеза сохраненных нейронов, что важно для проведения эффективной реабилитации.

В целях повышения эффективности Целлекса целесообразно его курсовое и повторяющееся (два-три раза в год) применение: два терапевтических курса по десять инъекций (по 1,0 мл один раз в сутки, подкожно). Перерыв между курсами – один месяц.

Заключение

Для успешного решения такой актуальной медико-социальной проблемы, как когнитивные нарушения и деменция, крайне важна своевременная диагностика на начальных стадиях развития когнитивной дисфункции, а также терапия и профилактика ее дальнейшего прогрессирования.

Комплексная терапия и профилактика когнитивных нарушений предполагает адекватное применение лекарственных средств, в том числе нейроцитопротекторов. Одним из препаратов, которые можно рекомендовать к широкому использованию в клинической практике при терапии и профилактике когнитивных нарушений, признан Целлекс. *

Литература

1. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Ведение больных с когнитивными нарушениями // Нервные болезни. 2015. № 4. С. 18–22.
2. Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). London: American Psychiatric Association, 2013.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение 1. С. 4–12.
4. Portet F., Ousset P.J., Visser P.J. et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. Vol. 77. № 6. P. 714–718.
5. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // Alzheimer's Dement. 2014. Vol. 10. № 6. P. 844–852.
6. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 1. С. 22–30.
7. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia // Am. J. Psychiatry. 1982. Vol. 139. № 9. P. 1136–1139.
8. McKeith I.G., Galasko D., Iosaka K., Perry E.K. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies // Neurology. 1996. Vol. 47. № 5. P. 1113–1123.
9. Ling H., O'Sullivan S.S., Holton J.L. et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation // Brain. 2010. Vol. 133. Pt. 7. P. 2045–2057.
10. Boller F., Lopez O.L., Moosy J. Diagnosis of dementia: clinicopathologic correlations // Neurology. 1989. Vol. 39. № 1. P. 76–79.
11. Суслина З.А., Румянцева С.А. Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. Методическое пособие. М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 2005.



12. Ковальчук В.В., Баранцевич Е.П. Хроническая ишемия головного мозга. Современные представления об этиопатогенезе, диагностике и терапии // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 19. С. 26–32.
13. Федин А.И. Избранные лекции по амбулаторной неврологии. М.: АСТ 345, 2014.
14. Jonas M., Garfinkel D., Zisapel N. et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients // Blood Press. 2003. Vol. 12. № 1. P. 19–24.
15. De Jong R.N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes // J. Nerv. Ment. Dis. 1950. Vol. 111. P. 181–206.
16. Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г. Когнитивные нарушения и сахарный диабет: возможности предупреждения и лечения // Медицинские новости. 2014. № 12. С. 6–10.
17. Cox D.J., Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A. et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 1. P. 71–77.
18. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // Lancet Neurol. 2006. Vol. 5. № 1. P. 64–74.
19. Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K. et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. 2009. Vol. 301. № 15. P. 1565–1572.
20. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M., Frittitta L. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19. № 11. P. 3306.
21. Woods S.C., Seeley R.J., Baskin D.G., Schwartz M.W. Insulin and the blood-brain barrier // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. № 10. P. 795–800.
22. Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function // Diabetes. 2014. Vol. 63. № 7. P. 2232–2243.
23. Biessels G.J., Strachan M.W., Visseren F.L. et al. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 3. P. 246–255.
24. Strachan M.W., Reynolds R.M., Frier B.M. et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia // Br. Med. Bul. 2008. Vol. 88. № 1. P. 131–146.
25. Kalaria R.N. Neurodegenerative disease: diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease // Nat. Rev. Neurol. 2009. Vol. 5. № 6. P. 305–306.
26. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 10. С. 81–86.
27. De Ronchi D., Palmar K., Pioggiosi P. et al. The combined effect of age, education, end stroke on dementia and cognitive impairment no dementia in the elderly // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2007. Vol. 24. № 4. P. 266–273.
28. Дамулин И.В. Постинсультная деменция. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 1. С. 28–32.
29. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Функциональные и морфологические повреждения при фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга крыс; коррекция с помощью препарата Целлекс // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 5. С. 34–39.
30. Сборник отчетов «Доклинические исследования субстанции и препарата Целлекс 2007–2008 гг.» ЗАО «Фарм-Синтез». М., 2009.
31. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Влияние Целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 9-2. С. 52–56.

Cognitive Dysfunction. A Modern View on Etiology, Pathogenesis, Diagnostics and Therapy

V.V. Kovalchuk, PhD, Prof.

City Hospital № 38 named after N.A. Semashko, Saint Petersburg

Contact person: Vitaly V. Kovalchuk, vikoval67@mail.ru

Article is devoted to cognitive dysfunction and contains the detailed description of different aspects and features cognitive dysfunction's etiology and pathogenesis. Also diagnostic and clinical features of neurodegenerative and vascular diseases which are the reasons of cognitive dysfunction are presented. Questions of therapy of this category of patients with the address of special attention to the adequate and differentiated choice of neurocytoprotective therapy are taken up. Features of activity of Cellex which demonstrates essential efficiency are presented.

Key words: cognitive disorders, dementia, Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, corticobasal degeneration, Binswanger's disease, diabetes, stroke, Cellex