



Дифференциальная диагностика когнитивных нарушений

В.В. Захаров

Адрес для переписки: Владимир Владимирович Захаров, zakharovenator@gmail.com

Самыми распространенными причинами когнитивных нарушений являются болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания. Дифференциальный диагноз между сосудистыми и нейродегенеративными когнитивными нарушениями базируется на нейропсихологических, неврологических особенностях и результатах нейровизуализации. При болезни Альцгеймера преобладают нарушения памяти, отсутствует очаговая неврологическая симптоматика, обнаруживается атрофия преимущественно височных и теменных отделов головного мозга. При цереброваскулярной патологии преобладают нарушения внимания и управляющих функций, в неврологическом статусе определяются псевдобульбарный синдром и нарушения ходьбы, а нейровизуализация выявляет инфаркты мозга и лейкоареоз. В большом числе случаев, особенно у пожилых людей, наблюдаются признаки как сосудистого, так и нейродегенеративного поражения головного мозга. Существуют определенные отличия ведения пациентов в зависимости от причины когнитивных нарушений. Однако как при нейродегенеративных, так и при сосудистых когнитивных нарушениях используются нейрометаболические препараты с нейропротективным эффектом.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, смешанная деменция, нейрометаболическая терапия

Введение

Когнитивные нарушения представляют собой одно из наиболее распространенных в клинической практике неврологических расстройств, особенно среди пациентов пожилого возраста. Согласно эпидемиологическим данным, не менее 5% лиц пожилого возраста страдают деменцией, причем в старших возрастных группах этот показатель прогрессивно возрастает [1, 2]. Кроме того, у 3–24% лиц старше 60 лет

выявляются когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не вызывающие зависимости от посторонней помощи [1, 2]. Согласно общепринятой классификации, подобные когнитивные нарушения определяются как «легкие» или «умеренные» [3].

В последние годы особое внимание уделяется так называемым субъективным когнитивным нарушениям, когда жалобы на снижение когнитивных функ-

ций не подтверждаются результатами объективных тестов. Лонгитудинальные наблюдения свидетельствуют, что значительный процент «субъективных» когнитивных нарушений со временем трансформируется в деменцию или легкие и умеренные когнитивные нарушения. Поэтому данный синдром часто знаменует собой начальные стадии деменции [4]. Исследований распространенности «субъективных» когнитивных нарушений не проводилось, но можно обоснованно предположить, что они не уступают по частоте встречаемости «объективным» (легким и умеренным) когнитивным нарушениям.

Оценка когнитивных функций пациента представляет собой неотъемлемую составляющую клинического исследования неврологического статуса. Количественные и качественные особенности обнаруженных когнитивных нарушений играют немаловажную роль в синдромальной, топической, нозологической, дифференциальной диагностике заболеваний нервной системы. На практике наиболее частыми причинами когнитивных нарушений, в особенности среди пожилых пациентов, являются болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания и сочетание болезни Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием [1, 2]. Болезнь Альцгеймера – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний



и самая частая причина деменции в пожилом возрасте. Это заболевание отвечает не менее чем за 40% выраженных когнитивных расстройств в пожилом возрасте [5]. В основе патогенеза болезни Альцгеймера лежит накопление в паренхиме головного мозга патологического нейротоксического белка – бета-амилоида, что ведет к постепенному повреждению и гибели нейронов. Результатом данного процесса становится прогрессирующая церебральная атрофия, максимально выраженная в височно-теменных отделах головного мозга.

Цереброваскулярные заболевания – вторая по частоте причина когнитивных нарушений, которая определяется по меньшей мере в 10–15% случаев [5]. К цереброваскулярным заболеваниям, согласно общепринятой классификации, относятся инсульт и хроническая недостаточность мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия). Когнитивные нарушения, развившиеся вследствие указанных заболеваний, принято обозначать как сосудистые когнитивные нарушения.

Проведение дифференциальной диагностики между болезнью Альцгеймера и сосудистыми ког-

нитивными нарушениями имеет большое значение для выбора наиболее адекватной тактики ведения пациентов, прогноза и консультирования родственников. Дифференциальный диагноз базируется на количественных и качественных особенностях когнитивных расстройств, анализе другой неврологической симптоматики и данных нейровизуализации.

Важно подчеркнуть, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе само по себе не может рассматриваться как неоспоримое доказательство исключительно сосудистой природы когнитивных нарушений. В настоящее время установлено, что артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и другие патологические состояния, которые традиционно трактуются как сосудистые факторы риска, повышают вероятность развития не только сосудистых когнитивных нарушений, но и болезни Альцгеймера [6, 7]. Согласно международным наблюдениям, даже деменция, впервые манифестировавшая после острого нарушения мозгового кровообращения, в ряде случаев связана с декомпенсацией болезни Альцгеймера, которая до инсульта была бессимптомной [8, 9].

Особенности когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера и цереброваскулярных заболеваниях

Согласно DSM-V, к когнитивным функциям относятся внимание, память, праксис, гнозис, речь, управляющие функции и социальный интеллект (табл. 1) [10].

Для дифференциальной диагностики между болезнью Альцгеймера и сосудистыми когнитивными нарушениями исключительно важно провести нейропсихологический анализ мнестических расстройств, для чего используют специальные методики, облегчающие запоминание и воспроизведение (например, тест «12 слов», табл. 2) [11].

Нарушения *памяти* встречаются при обоих заболеваниях, однако имеют принципиальные различия. Выраженные и прогрессирующие нарушения памяти – самый ранний и важный для клинической диагностики симптом болезни Альцгеймера. Как правило, он появляется еще до других когнитивных расстройств, то есть до развития деменции. В первую очередь страдают запоминание текущих событий и воспоминания о недавнем прошлом, в то время как отдаленные события жизни сохраняются в памяти вплоть до

психиатрия

Таблица 1. Когнитивные функции (по DSM-V)

Функция	Определение
Восприятие (гнозис)	Способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств
Память	Способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию
Психомоторная функция (праксис)	Способность составлять, сохранять и выполнять двигательные программы
Речь	Способность к вербальной коммуникации, включая понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо
Внимание	Способность своевременно реагировать на поступающие от органов чувств сигналы, концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность, разделять информационные потоки
Управляющие функции	Способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая выбор цели (целеполагание), построение программы (программирование), переход с одного этапа программы на другой (переключаемость, интеллектуальная гибкость) и сопоставление полученного результата с целью (контроль)
Социальный интеллект	Способность к пониманию эмоций и логики других людей



стадии выраженной деменции (закон Рибо). Кроме того, болезни Альцгеймера свойствен такой дисмнестический симптом, как посторонние вpletения при воспроизведении (конфабуляции) [12–14].

Нарушения памяти при сосудистых когнитивных нарушениях выражены в значительно меньшей степени, чем при болезни Альцгеймера, и носят стационарный или малопрогредиентный характер. Преимущественно страдает оперативная память: пациент не может припомнить, что куда положил, забывает, что нужно сделать, не может усвоить новые алгоритмы деятельности (например, как пользоваться новым сотовым телефоном). В то же время нарушения памяти не распространяются на текущие события, отсутствует присущая болезни Альцгеймера преимущественная уязвимость воспоминаний о недавнем про-

шлом по сравнению с отдаленными событиями [15–18].

Большое значение для дифференциальной диагностики имеет также анализ *речевого статуса* пациента. При сосудистых когнитивных нарушениях, в отсутствие инсультов в анамнезе с типичной локализацией патологического очага, дисфазия не наблюдается. Нарушения речи могут быть представлены дизартрией и диспросодией, связанной с наличием псевдобульбарного паралича и/или амиостатическим синдромом [15–18].

При болезни Альцгеймера, наоборот, прогрессирующая дисфазия – типичный когнитивный симптом, который присутствует в подавляющем большинстве случаев. На начальных стадиях болезни Альцгеймера дисфазия представлена недостаточностью номинативной функции речи: пациент не может правильно назвать демонстрируемый предмет, часто вместо

названия говорит предназначение предмета (например, «то, чем пишут» вместо «ручка»). В дальнейшем изменяется речевая продукция: из нее исчезает большинство существительных, что делает речь малосодержательной. Может частично страдать понимание обращенной речи. Наиболее быстро речевые нарушения прогрессируют при пресенильных формах болезни Альцгеймера, хотя и у пожилых пациентов обнаружить дисфазии различной степени выраженности [12–14].

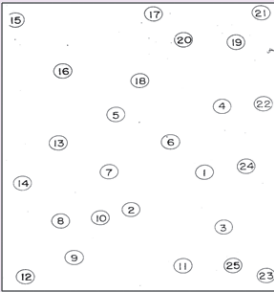
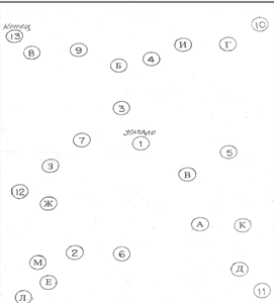
Нарушения *внимания и управляющей функции* (планирование и контроль) в большей степени присущи сосудистым когнитивным нарушениям [15–18]. Обычно данные нарушения развиваются раньше других и достаточно выражены уже на стадии умеренных когнитивных расстройств. Весьма характерно снижение темпа познавательной деятельности: на любую интеллек-

Таблица 2. Тест «12 слов»

Последовательность действий	Описание
Предъявление материала	Пациенту предъявляется список из 12 слов, написанных в столбик крупными печатными буквами: «диван – блюдо – тигр – пиджак – абрикос – вертолет – рябина – река – палец – гроза – теннис – флейта». Врач дает следующую инструкцию: «Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их. Позже я попрошу Вас назвать их». После первого прочтения, не забирая у пациента списка слов, врач просит: «Найдите теперь в этом списке название мебели – посуды – животного – одежды – фрукта – транспортного средства – дерева – водоема – части тела – погодного явления – спорта – музыкального инструмента». Пациент в ответ должен назвать слово, относящееся к данной семантической категории. Если он затрудняется, ему следует подсказать
Непосредственное воспроизведение	Затем врач забирает у пациента список слов и просит: «Припомните, пожалуйста, слова, которые Вы только что читали». Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), дается подсказка: «А какая была мебель – посуда – животное – одежда – фрукт – транспортное средство – дерево – водоем – часть тела – погодное явление – спорт – музыкальный инструмент?», то есть называются соответствующие семантические категории
Интерферирующее задание	После непосредственного воспроизведения выполняется интерферирующее задание. Цель интерферирующего задания – отвлечь внимание пациента на достаточный промежуток времени (от двух до пяти минут). В это время может проводиться тест рисования часов, другие нейропсихологические тесты, кроме тестов на память
Отсроченное воспроизведение	После того как пациент выполнил интерферирующее задание, его просят: «Теперь давайте вновь вспомним те 12 слов, которые мы с Вами учили». Если пациент затрудняется вспомнить какое-либо слово (и только в этом случае), вновь дается подсказка: «А какая была мебель – посуда – животное – одежда – фрукт – транспортное средство – дерево – водоем – часть тела – погодное явление – спорт – музыкальный инструмент?», то есть называются соответствующие семантические категории



Таблица 3. Тест соединения цифр и букв

Тестовый листок	Описание
<p>Часть А</p> 	<p>Положите перед пациентом тестовый листок, карандаш и скажите: «Посмотрите, пожалуйста, на этот лист бумаги. Здесь расположены цифры от 1 до 25. Ваша задача соединить их карандашом по порядку. От цифры 1 Вы должны вести линию к цифре 2, потом к 3 и так дальше, до 25. Старайтесь делать это как можно быстрее, так как это задание на время, но не пропускайте ни одной цифры».</p> <p>Когда Вы убедитесь, что пациент правильно понял инструкцию, включаете секундомер и начинаете задание. Если пациент пропускает цифру, его следует исправить, при этом секундомер не выключается. На цифре 25 выключите секундомер и зафиксируйте время</p>
<p>Часть Б</p> 	<p>Положите перед пациентом другой тестовый листок и скажите: «Теперь более сложное задание. На этом листке, как Вы видите, расположены не только цифры, но и буквы. Вы должны по порядку соединять цифру с буквой, потом букву с цифрой и так далее. Цифру 1 Вы соединяете с буквой А, потом ведете линию к цифре 2, потом к букве Б и так далее, по порядку, до цифры 13, где написано „конец“. Как и в первый раз, постарайтесь делать это как можно быстрее, но не пропускайте ни букв, ни цифр».</p> <p>Включается секундомер и начинается задание. Как и в части А, если больной пропускает цифры или буквы, его следует поправить, не выключая секундомера. На цифре 13 секундомер выключается и фиксируется время</p>

туальную активность затрачивается больше времени, чем в норме, пациенты быстрее устают и отвлекаются от начатого дела. Другой ранний когнитивный симптом – снижение интеллектуальной гибкости: пациенты испытывают нерешительность и подчас непреодолимые трудности при необходимости смены привычной парадигмы деятельности. Из-за этого пожилые люди с сосудистыми когнитивными нарушениями становятся более консервативными и осторожными, с подозрением и нежеланием относятся к любым переменам привычного уклада жизни.

При болезни Альцгеймера *внимание и управляющие функции* длительное время остаются относительно сохранными. В небольшой степени они могут нарушаться у пациентов более пожилого возраста и обычно уже на стадии деменции [12–14]. В нейропсихологии для оценки внимания и управляющих функций используются тесты, в которых оценивают время выполнения задания. В качестве примера такого теста, который, по мнению международного научного сообщества, весьма чувствителен к самым ранним проявлениям сосудистых когнитивных

нарушений, можно привести тест цифр и букв (табл. 3) [11].

Нарушения *зрительно-пространственного гнозиса и праксиса* присущи и болезни Альцгеймера, и сосудистым когнитивным нарушениям, поэтому не могут служить надежным дифференциально-диагностическим признаком. Могут возникать проблемы при рисовании трехмерных геометрических фигур (например, кубика) или расположения стрелок на циферблате часов на заданное время (тест рисования часов). Однако при сосудистых когнитивных нарушениях пространственные расстройства достаточно редко приводят к трудностям ориентирования на местности, в то время как при болезни Альцгеймера это почти облигатный когнитивный симптом. Поэтому у пациентов с болезнью Альцгеймера раньше возникают сложности с ориентированием в малознакомых местах, позже у них нарушается способность путешествовать по хорошо знакомым маршрутам [12–18].

Другие нарушения гнозиса и праксиса (проблемы с узнаванием предметов, знакомых лиц, идеаторная, идеомоторная и кинетическая апраксия) проявляются при болезни

Альцгеймера достаточно поздно, на стадии развернутой деменции и поэтому тоже не могут служить надежным ориентиром в дифференциальной диагностике.

Как при болезни Альцгеймера, так и при цереброваскулярном заболевании так называемый *социальный интеллект* нарушается не сразу. Следует отметить, что на стадии развернутой деменции проведение нейропсихологического тестирования и интерпретация его результатов крайне затруднительны из-за общей выраженности когнитивных нарушений, трудностей коммуникации с пациентом, снижения его мотивации.

Неврологический статус

Важнейшая отличительная особенность болезни Альцгеймера – отсутствие на стадии легкой и умеренной деменции первичных двигательных, сенсорных и тазовых нарушений. В неврологическом статусе не обнаруживается какой-либо очаговой симптоматики. Однако как у здоровых пожилых людей, так и у пациентов с болезнью Альцгеймера иногда могут присутствовать умеренный хоботковый рефлекс, легкая гипомимия

психиатрия



и гипокинезия. Приблизительно в 10% случаев гипомимия и гипокинезия могут достигать клинической значимости и сопровождаться повышением мышечного тонуса. Предполагается, что речь идет об особом морфологическом варианте болезни Альцгеймера, при котором наряду с типичными для основного заболевания признаками имеются также тельца Леви. В нейропсихологическом статусе таких пациентов помимо типичных когнитивных симптомов определяются более выраженные нарушения внимания и управляющих функций (планирования и контроля). Возможно, в таких случаях могут сочетаться два нейродегенеративных заболевания – болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви [12, 19, 20].

На поздних стадиях болезни Альцгеймера в неврологическом статусе появляются так называемые примитивные рефлексы: хватательные, орального автоматизма, феномен противодержания. Характерны миоклонии, иногда наблюдаются генерализованные тонико-клонические эпилептические припадки. Ослабляется контроль над тазовыми органами. В последнюю очередь нарушается самостоятельная ходьба [12, 21, 22].

Напротив, при сосудистых когнитивных нарушениях на фоне цереброваскулярных заболеваний очаговая неврологическая симптоматика формируется достаточно рано, обычно еще на стадии умеренных когнитивных нарушений. Совсем недавно пристальное внимание уделялось так называемой микросимптоматике: симметричному повышению сухожильных рефлексов, оживлению хоботкового рефлекса, незначительному постурально-кинетическому тремору при выполнении координаторных проб и т.д. Между тем вышеречисленные симптомы представляют собой весьма распространенный вариант нормы и часто встречаются не только при сосудистых когнитивных нарушениях, но и при болезни Альцгеймера, а также у здоровых пожилых людей. Следовательно, так назы-

ваемая микросимптоматика не может рассматриваться в качестве аргумента в пользу сосудистой этиологии когнитивных нарушений. Существенно большее значение имеют специфические нарушения походки, псевдобульбарный синдром (не только рефлексы орального автоматизма!) и раннее развитие тазовых нарушений.

Хроническая недостаточность мозгового кровообращения, как известно, приводит к формированию диффузных изменений белого вещества (лейкоареозу). Поражение белого вещества влечет за собой нарушение связей между корковыми и подкорковыми отделами головного мозга, включая мозжечок. В результате одной из первых страдает система постурального контроля. Изменяется походка пациентов: укорачивается шаг и увеличивается база ходьбы (лобная дисбазия) [23]. Имеют место падения, которые чаще всего возникают в начале ходьбы, при поворотах и остановках. По данным международных исследований, риск падений в пожилом возрасте достоверно коррелирует с выраженностью лейкоареоза [24].

Пациенты с лобной дисбазией обычно жалуются на головокружение, которое носит несистемный характер и описывается как чувство неустойчивости и пошатывания во время ходьбы. В то же самое время системное (вестибулярное) головокружение хронической недостаточности мозгового кровообращения не свойственно [25].

Лобная дисбазия – достаточно ранний неврологический симптом хронического цереброваскулярного заболевания. Позже, как правило, на стадии сосудистой деменции, присоединяется псевдобульбарный синдром, обычно в сочетании с асимметричным пирамидным тетрасиндромом и тазовыми нарушениями по центральному типу. Следует подчеркнуть, что о псевдобульбарном синдроме правомерно говорить при наличии наряду с рефлексами орального автоматизма дизартрии и дисфонии, реже дисфагии, а также насильственного плача или смеха. Сочетание псев-

добульбарного синдрома и пирамидного тетрапареза свидетельствует о поражении моста, который наряду с подкорковыми базальными ядрами и внутренней капсулой представляет собой типичную локализацию гипертензивных лакунарных инфарктов [12, 23, 26].

Нейровизуализация

Неоспоримо доказывает сосудистое поражение головного мозга наличие церебральных инфарктов при структурной нейровизуализации – компьютерной рентгеновской или магнитно-резонансной томографии головного мозга. При этом обнаруженные в ходе нейровизуализации инфаркты мозга не всегда свидетельствуют об инсультах в анамнезе. В настоящее время установлено, что на каждый инсульт приходится не менее четырех-пяти «немых» инфарктов, которые развиваются без клинических симптомов острого нарушения мозгового кровообращения [27]. Обычно «немые» инфаркты небольшие по величине, соответствуют критериям лакунарного инфаркта (не более 10–15 мм в диаметре). Причина формирования «немых» лакунарных инфарктов – микроангиопатия при артериальной гипертензии, сахарном диабете, реже церебральной амилоидной ангиопатии, системных васкулитах и др. В типичных случаях поражение головного мозга локализуется в области подкорковых базальных ганглиев и глубоких отделах белого вещества, поскольку данные структуры кровоснабжаются пенетрантными артериями небольшого калибра, особенно уязвимыми при заболеваниях с микроангиопатией. Другим признаком сосудистого поражения головного мозга являются диффузные изменения белого вещества головного мозга – лейкоареоз. Лейкоареоз гиперинтенсивен на T2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от свободной воды (так называемый FLAIR-режим), в то время как последствия церебральных инфарктов в данном режиме нейровизуализации изоинтенсивны. В отличие от инфарктов головного мозга лей-



коареоз не абсолютно специфичен для цереброваскулярного заболевания. Аналогичные изменения белого вещества могут наблюдаться при нейродегенеративных, демиелинизирующих, дисметаболических заболеваниях, хронических цефалгических синдромах, нормальном старении. Поэтому дифференциально-диагностическое значение лейкоареоза относительно. Как проявление сосудистого заболевания данный феномен может расцениваться лишь при соответствующем анамнезе, одновременном наличии инфарктов мозга, характерных клинических симптомах [16, 23, 26, 28].

Инфаркты мозга и лейкоареоз свидетельствуют в пользу наличия сосудистого поражения головного мозга, но при этом не доказывают, что все имеющиеся когнитивные расстройства связаны с цереброваскулярным заболеванием. Следует иметь в виду высокий процент коморбидных состояний, когда цереброваскулярное заболевание сочетается с нейродегенеративным процессом. Окончательное суждение о природе когнитивных нарушений в таких случаях делается на основании анализа всей совокупности имеющихся клинических и параклинических данных, включая особенности когнитивных нарушений (см. выше).

К нейровизуализационным признакам болезни Альцгеймера относится церебральная атрофия, которая максимально выражена в височно-теменных отделах головного мозга. Наиболее специфичны атрофические изменения в медиальных отделах височной доли, в том числе в гиппокампе. Дополнительное наличие легкого или умеренного лейкоареоза, особенно возле задних рогов боковых желудочков, не противоречит диагнозу [12, 29, 30].

Проблема смешанной деменции

Обычно о смешанной деменции (или смешанных когнитивных нарушениях) говорят при наличии сочетанного сосудистого и дегенеративного поражения головного

мозга. Однако данный термин остается слишком неопределенным и поэтому его лучше избегать. Как известно, коморбидность в пожилом возрасте является скорее правилом, чем исключением, поэтому велика вероятность сочетания не только дегенеративного и цереброваскулярного патологического процесса, но и двух дегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви, о чем уже говорилось выше). В этой связи, с нашей точки зрения, более корректен диагноз «болезнь Альцгеймера с цереброваскулярным заболеванием».

По данным клинко-морфологических сопоставлений, выполненных на рубеже XX и XXI веков, в 48–77% случаев деменций в пожилом возрасте определяется сочетание патологоанатомических признаков болезни Альцгеймера и цереброваскулярного заболевания [20, 31, 32]. Однако не во всех указанных случаях можно говорить о смешанной природе когнитивных нарушений. Болезнь Альцгеймера, как и цереброваскулярное заболевание, длительное время остается бессимптомной. Поэтому наличие морфологических изменений не обязательно свидетельствует об их связи с клиническими проявлениями. Для обоснованного суждения о комплексной этиологии когнитивных нарушений необходимо наличие не только морфологических и/или нейровизуализационных, но и клинических признаков двух заболеваний [33]. В таком случае одновременно наблюдаются прогрессирующие в соответствии с законом Рибо нарушения памяти, дисфазические расстройства и угнетение управляющих функций, внимания, нарушения походки с расстройствами равновесия, падениями и другие характерные неврологические симптомы. При указанном диагностическом подходе обычно до 15% деменций в пожилом возрасте признаются «смешанными» [5]. Сочетанная цереброваскулярная и нейродегенеративная патология чаще встречается в пожилом и особенно старческом возрасте (после

75 лет). Напротив, «чистые» сосудистые или нейродегенеративные расстройства наблюдаются у более молодых пациентов.

Основные подходы к ведению пациентов с сосудистыми и дегенеративными когнитивными нарушениями

При болезни Альцгеймера с синдромом выраженных нейрокогнитивных нарушений (деменцией) показаны ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и/или мемантин. На фоне применения данных препаратов достоверно улучшаются память и другие когнитивные функции, пациенты становятся более самостоятельными в повседневной жизни, уменьшается нагрузка на родственников, осуществляющих уход. Высказывается мнение о целесообразности максимально ранней нейротрансмиттерной терапии, хотя данные о ее эффективности на стадии недементных когнитивных нарушений противоречивы. К сожалению, ацетилхолинергическая терапия или мемантин не могут остановить прогрессирование патологического процесса при болезни Альцгеймера, но могут несколько его замедлить. В настоящее время активно разрабатываются новые подходы к патогенетической терапии болезни Альцгеймера, направленные на то, чтобы предотвратить накопление в мозге амилоидного белка или уменьшить его нейротоксический эффект. Подобная терапия теоретически могла бы надолго остановить прогрессирование нейродегенеративных когнитивных нарушений [29, 30].

При преимущественно сосудистой природе когнитивных нарушений в первую очередь необходимо лечить базисное сосудистое заболевание – артериальную гипертензию, церебральный атеросклероз, гиперлипидемию, сахарный диабет и др. В настоящее время накоплено достаточно подтверждений тому, что своевременная и корректная антигипертензивная терапия достоверно уменьшает риск развития деменции в пожилом

мемантин



возрасте [34]. Менее определена роль антитромбоцитарной и гиполипидемической терапии [35, 36]. Однако антитромбоцитарные и гиполипидемические препараты по соответствующим показаниям должны назначаться для профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Безусловно, рекомендованы немедикаментозные методы (оптимизация питания и образа жизни, умственная и физическая активность), которые, как было продемонстрировано в исследовании FINGER, замедляют прогрессирование нарушений внимания и управляющих функций, то есть тех когнитивных расстройств, которые обычно вызываются цереброваскулярным заболеванием [37]. Имеется положительный опыт использования ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина на стадии сосудистой деменции, однако терапевтический эффект этих препаратов несколько меньше того, который они оказывают при болезни Альцгеймера [38].

Несмотря на значительные различия патогенеза и клинических проявлений, наряду с приведенными выше особенностями существуют общие подходы к терапии болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений. И в том, и в другом случае показаны нейрометаболические препараты с нейропротективными свойствами. К числу таких препаратов относится Актовегин®.

Актовегин® представляет собой производное крови молодых телят, которое содержит несинтетические биологически активные соединения. Препарат оказывает антиишемический, антиоксидантный и инсулиноподобный эффект. В экспериментальных условиях Актовегин® продемонстрировал способность уменьшать нейротоксическое действие церебрального амилоидного белка и препятствовать процессам перекисного окисления липидов [39].

Недавно с помощью методов капилляроскопии и лазерной доплероскопии было продемонстрировано благоприятное влия-

ние препарата на эндотелиальную функцию, которую в настоящее время большинство экспертов рассматривают в качестве основного механизма формирования лейкоареоза при хронической недостаточности мозгового кровообращения. При этом увеличение капиллярной перфузии ассоциировалось с регрессом выраженности сосудистых когнитивных нарушений [40]. Таким образом, Актовегин® исходя из своего механизма действия имеет точки приложения как при болезни Альцгеймера, так и при цереброваскулярных заболеваниях.

Клиническая эффективность препарата Актовегин® при когнитивных нарушениях как сосудистой, так и нейродегенеративной этиологии подтверждается результатами многочисленных международных и отечественных исследований и многолетним опытом практического применения.

В. Херрманн и соавт. оценивали эффективность препарата Актовегин® в дозе 250 мг 20%-ного раствора внутривенно капельно в течение четырех недель по сравнению с плацебо у пациентов с сосудистой деменцией и деменцией при болезни Альцгеймера [41]. Актовегин® способствовал достоверному улучшению когнитивных функций и повышению самостоятельности пациентов в повседневной жизни. Улучшение когнитивных функций на фоне терапии препаратом Актовегин® у пациентов с деменцией легкой или умеренной степени различной этиологии наблюдали также S. Kapowski и соавт. [42].

Актовегин® может применяться как при деменциях, так и при когнитивных нарушениях, не вызывающих дезадаптации в повседневной жизни (легких или умеренных когнитивных нарушениях). В работе B. Saletu и соавт. препарат Актовегин® назначался в виде внутривенных вливаний пожилым пациентам с недементными когнитивными нарушениями различной этиологии. Уже через две недели от начала приема было отмечено достоверное улучшение памяти, вни-

мания и других когнитивных функций. Одновременно наблюдались нормализация биоэлектрической активности головного мозга по данным электроэнцефалографии и увеличение амплитуды когнитивного вызванного потенциала P300 [43].

Аналогичные результаты были получены в работе W.D. Oswald и соавт. Пациенты с недементными когнитивными нарушениями сосудистой и предположительно нейродегенеративной природы принимали Актовегин® перорально в дозе 400 мг три раза в день в течение восьми недель. На фоне лечения отмечался достоверный регресс выраженности когнитивных и других нервно-психических расстройств органической природы [44].

В исследовании В. Янсена и Г. Брукнера вошли пациенты с недементными сосудистыми когнитивными нарушениями. В течение 12 недель они принимали препарат Актовегин® перорально по 1200 и 1800 мг/сут. Прием препарата в указанных режимах способствовал достоверному улучшению когнитивных функций при сопоставимом терапевтическом эффекте, что свидетельствует о целесообразности повышения дозы до 1800 мг/сут [45].

В нашей стране недавно было завершено два небольших исследования эффективности препарата Актовегин® при умеренных когнитивных нарушениях сосудистой этиологии. О.Д. Остроумова и соавт. применяли Актовегин® в дозе 2000 мг внутривенно в течение первых семи дней и далее перорально по 1200 мг/сут в течение 11 недель у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями на фоне артериальной гипертензии второй и третьей стадии [46]. У пациентов достоверно улучшались память, внимание и самочувствие. В работе С.И. Гаврилова и соавт. было показано достоверное улучшение когнитивных функций и общего клинического статуса в целом на фоне внутримышечного введения препарата Актовегин® в течение



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта с комплексным нейропротективным и метаболическим действием для терапии различных заболеваний нервной системы, а также патологий периферических артерий и вен

- **Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция, черепно-мозговая травма)**
- **Периферические сосудистые (артериальные и венозные) нарушения и их последствия**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Заживление ран (язвы различной этиологии, ожоги, трофические нарушения)**

Сокращенная информация по применению препарата Актовегин®

Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Показания к применению.** Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т.ч. ишемический инсульт, черепно-мозговая травма; только для таблеток: деменция). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. Только для раствора для инъекций и инфузий: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью.** Только для раствора для инъекций и для инфузий: гиперхлоремия, гипернатриемия; дополнительно только для раствора для инфузий в р-ре декстрозы: сахарный диабет. **Способ применения и дозы. Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250-500 мл (1000-2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т.ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200-2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. Для инфузий и инъекций: скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь по 1-3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Побочное действие.** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

Дата выхода рекламы: ноябрь 2016.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

реклама

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



28 дней пациентам с умеренными сосудистыми когнитивными нарушениями [47].

Во всех исследованиях отмечается благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата Актовегин®, в том числе у пожилых лиц с сопутствующими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Заключение

Стратегия ведения пациентов с когнитивными нарушениями во многом определяется этиологией и выраженностью имеющихся расстройств. Однако во всех случаях можно применять нейропротективные препараты, влияющие на универсальные конечные меха-

низмы повреждения нейронов. Использование таких препаратов, как Актовегин®, способствует регрессу когнитивных и других нервно-психических расстройств, позволяет пациентам с цереброваскулярными расстройствами и нейродегенеративными заболеваниями быть более самостоятельными. *

Литература

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Практическое руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
2. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение № 1. С. 4–12.
4. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2014. Vol. 10. № 6. P. 844–852.
5. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ работы специализированного амбулаторного приема) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012. № 2. С. 30–35.
6. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P. et al. Middle life vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal population based study // *BMJ.* 2001. Vol. 322. № 7300. P. 1447–1451.
7. Solomon A., Kivipelto M., Soininen H. Prevention of Alzheimer's disease: moving backward through the lifespan // *J. Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 33. Suppl. 1. P. S465–469.
8. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А. Постинсультные когнитивные нарушения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт».* 2008. № 22. С. 16–21.
9. Pasquier F., Henon H., Leys D. Risk factors and mechanisms of post-stroke dementia // *Rev. Neurol.* 1999. Vol. 155. № 9. P. 749–753.
10. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. V ed. (DSM-V). Washington D.C.: American Psychiatric Association, 2013.
11. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс, 2013.
12. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002.
13. Morris R., Becker J. Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease. Oxford: Oxford University press, 1996.
14. Mendez M., Cummings J. Dementia: a clinical approach. Philadelphia: Elsevier Science, 2003. P. 179–234.
15. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагности-
- ка, лечение // *Неврологический журнал.* 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
16. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // *Неврологический журнал.* 2001. Т. 6. № 3. С. 10–19.
17. Cummings J.L. Vascular subcortical dementias: clinical aspects // *Vascular dementia. Ethiological, pathogenetic, clinical and treatment aspects / ed. by L.A. Carlson, C.G. Gottfries, B. Winblad. Basel [etc.]: S. Karger, 1994. P. 49–52.*
18. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // *Handbook of Demented Illnesses / ed. by J.C. Morris. New York [etc.]: Marcel Dekker, Inc., 1994. P. 335–351.*
19. Morris J.H. Alzheimer's disease // *Neuropathology of dementia / ed. by M.M. Esiri, J.C. Morris. Cambridge: Cambridge University Press, 1997. P. 70–121.*
20. Fu C., Chute D.J., Farag E.S. et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004. Vol. 128. № 1. P. 32–38.
21. Mendez M., Cummings J. Dementia: a clinical approach. Philadelphia: Elsevier Science, 2003. P. 179–234.
22. Lopez O.L., Becker J.T. Pattern of progression in Alzheimer's disease // *Facts and research in gerontology: dementia and cognitive impairment / ed. by B. Vellas, J.L. Albarede, P.J. Garry. Paris: Serdi, 1994. P. 53–63.*
23. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения // *Неврологический журнал.* 2001. Т. 6. № 2. С. 10–16.
24. Blahak C., Baezner H., Pantoni L. et al. Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009. Vol. 80. № 6. P. 608–613.
25. Замерград М.В. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия // *Медицинский совет.* 2014. № 5. С. 22–26.
26. Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Сосудистая мозговая недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста (клинико-компьютерно-томографическое исследование) // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 1993. Т. 93. № 2. С. 10–13.
27. Желтищев Р.Р., Камчатнов П.Р., Михайлова Н.А., Иващенко Р.А. Распространенность и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга // *Клиницист.* 2015. № 1. С. 13–17.



28. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Бибииков Л.Г. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клинико-компьютерно-томографические сопоставления // Клиническая геронтология. 1995. № 1. С. 32–36.
29. Wilcock G.K., Bucks R.S., Rockwood K. Diagnosis and management of dementia. A manual for memory disorders team. Oxford, N.Y.: Oxford University Press, 1999.
30. Lovestone S., Gauthier S. Management of dementia. London: Martin Dunitz, 2001.
31. Hulette C.M. Brain banking in the United States // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2003. Vol. 62. № 7. P. 715–722.
32. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 2002. Vol. 16. № 4. P. 203–212.
33. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства // Неврологический журнал. 2006. Приложение. С. 31–37.
34. Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения и их лечение у больных с артериальной гипертензией // Медицинский совет. 2014. № 5. С. 30–36.
35. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study // J. Neurol. 2010. Vol. 257. № 1. P. 85–90.
36. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial // BMJ. 2008. Vol. 337. P. a1198.
37. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized control trial // Lancet. 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263.
38. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // Stroke. 2004. Vol. 35. № 4. P. 1010–1017.
39. Elming M.W., Kriebel M., Zigler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular. Med. 2011. Vol. 13. № 4. P. 266–274.
40. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of microvascular endothelium in human skin // Microvascular. Res. 2012. Vol. 84. № 1. P. 86–93.
41. Херман В.М., Бон-Олчевский В.Дж., Кунтц Г. Инфузионная терапия актовегином у пациентов с первичной дегенеративной деменцией типа Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией (Результаты проспективного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования у пациентов, находящихся в условиях стационара) // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 15. С. 658–663.
42. Kanowski S., Kinzler E., Lehmann E. et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome // Pharmacopsychiat. 1995. Vol. 28. № 4. P. 125–133.
43. Saletu B., Grünberger J., Linzmayer L. et al. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2 weeks infusions with the hemoderivative Actovegin: double blind placebo controlled trials // Neuropsychobiol. 1990–1991. Vol. 24. № 3. P. 135–148.
44. Oswald W.D., Steyer W., Oswald B., Kuntz G. Die Verbesserung fluider kognitiver Leistungen als Indikator für die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine placebokontrollierte doppelblind Studie mit Actovegin // Z. Gerontopsychol. Psychiatr. 1991. Vol. 4. S. 209–220.
45. Янсен В., Брукнер Г.В. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование) // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 12–13. С. 543–546.
46. Остроумова О.Д. Коррекция когнитивных нарушений актовегином у больных гипертонической болезнью // Медицинский алфавит. 2012. Т. 4. № 4. С. 22–26.
47. Селезнева Н.Д., Михайлова Н.М., Калын Я.Б. и др. Исследование эффективности и безопасности применения актовегина у больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения церебрально-сосудистого генеза // Психиатрия. 2009. № 1. С. 37–50.

психиатрия

Differential Diagnosis of Cognitive Impairments

V.V. Zakharov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vladimir Vladimirovich Zakharov, zakharovenator@gmail.com

Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases represent the most common causes of cognitive impairments. Differential diagnosis between vascular and neurodegenerative cognitive impairments is based on neuropsychological, neurological features as well as neurovisualization data. During Alzheimer's disease, memory impairment dominates, but no focal neurological symptoms are documented, with typical atrophy mainly of temporal and parietal brain regions. In case of cerebrovascular disease there are attention deficit, impaired executive functions; neurologically, pseudobulbar palsy and impaired walking, and neuroimaging analysis reveals cerebral infarctions and leukoaraiosis. In many cases, especially in elderly patients, signs of both vascular and neurodegenerative cerebral injury are observed. Certain differences in patient management exist depending on the cause of cognitive impairments. However, during both neurodegenerative and vascular cognitive impairments, neurometabolic drugs with neuroprotective effect are used.

Key words: cognitive impairments, Alzheimer's disease, vascular dementia, mixed dementia, neurometabolic therapy