



Умеренное когнитивное расстройство: диагностика и лечение

Д.м.н., проф. О.С. ЛЕВИН

В статье обсуждается концепция умеренного когнитивного расстройства как одного из распространенных среди пожилых людей когнитивных нарушений, выходящих за возрастную норму, но не достигающих степени деменции. Приводятся эпидемиология и классификация умеренного когнитивного расстройства, особенности синдромальной и нозологической диагностики, а также основные принципы лечения. Отдельно рассматривается возможность включения пирибедила (Проноран) в терапию различных типов умеренного когнитивного расстройства.

Рост распространенности нарушений когнитивных функций по мере увеличения доли пожилых лиц в популяции – одна из актуальных медико-социальных проблем. У пожилых лиц может формироваться широкий спектр когнитивных нарушений – от легкого ослабления внимания и замедления психомоторных функций, которые бывают связаны с закономерными процессами старения нервной ткани и могут рассматриваться как возрастная норма, до наиболее тяжелой формы когнитивных нарушений, выражающейся в развитии деменции [1–4]. В последние годы все больше внимания уделяется промежуточной стадии развития когнитивных нарушений, когда они уже выходят из границ возрастной нормы, но еще не достигают степени деменции. Для определения этого проме-

жуточного состояния, временные рамки которого могут колебаться от нескольких месяцев до нескольких десятилетий, предлагались различные термины. Первоначально они подчеркивали зависимость от возрастных изменений головного мозга (доброкачественная старческая забывчивость, возрастное нарушение памяти, возрастная когнитивная дисфункция и т.д.). Однако постепенно возобладали точка зрения, согласно которой указанное состояние скорее следует рассматривать как продромальную фазу дементирующего заболевания [1, 2, 5]. Эти взгляды нашли последовательное выражение в концепции *mild cognitive impairment* (буквально «мягкое или легкое когнитивное нарушение»), которое с учетом его значения корректнее переводить на русский язык как «умеренное когнитивное расстройство» [5, 6].

Концепция умеренного когнитивного расстройства

При умеренном когнитивном расстройстве (УКР) снижение интеллектуальных функций выходит за рамки естественного возрастного ослабления когнитивных способностей, сопровождается активными жалобами пациента на ухудшение памяти или ограничение других когнитивных способностей, но не достигает той степени, которая характеризуется минимальной утратой бытовой независимости и позволяет констатировать наличие легкой деменции. При постановке диагноза врач может опираться не только на жалобы пациента и мнение родственников, но и на результаты собственных наблюдений за пациентом [7].

Первоначально концепция УКР опиралась только на ухудшение памяти, но в последующем стало ясно, что УКР целесообразно рассматривать шире, включая в это понятие и другие варианты когнитивной дисфункции. В наиболее общем виде критерии УКР сформулированы S. Gauthier и J. Touchon (2004 г.) [8]:

- 1) жалобы на когнитивные проблемы со стороны самого пациента и/или его близких;
- 2) указания со стороны знающих пациента людей на снижение его когнитивных функций или функциональных возможностей в течение последнего года –



- по сравнению с предшествующим уровнем;
- 3) умеренный дефицит в одной или нескольких когнитивных сферах при нейропсихологическом исследовании: нарушение памяти и/или других когнитивных функций (речи, зрительно-пространственных, регуляторных или других функций);
 - 4) сохраненный общий уровень интеллекта;
 - 5) отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность и функциональная независимость (возможны небольшие затруднения при выполнении наиболее сложных повседневных действий);
 - 6) отсутствие клинических признаков деменции.
- Согласно опубликованному в 2011 г. критериям, разработанным группой экспертов Национального института проблем злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA), информация о когнитивных нарушениях может также предоставить врач, наблюдающий пациента.

Эпидемиология умеренного когнитивного расстройства

УКР встречается в популяции в 2–4 раза чаще, чем деменция. По данным различных авторов, деменция выявляется среди пожилых лиц в 6–8% случаев, тогда как УКР – в 10–20%. С возрастом распространенность как деменции, так и УКР экспоненциально растет. Клиническая значимость УКР прежде всего заключается в том, что у значительной части пациентов со временем наблюдается прогрессирование заболевания до стадии деменции. Примерно у 10–15% пациентов с УКР в течение года развиваются признаки того или иного варианта деменции. Другая опасность, связанная с УКР, заключается в повышенной смертности пациентов. По данным К. Palmer и соавт. (2002), почти треть пациентов с УКР за 6-летний период наблюдений умерли, чаще всего от сопутствующих соматических,

прежде всего сердечно-сосудистых, заболеваний [6]. Именно поэтому выявление УКР – всегда повод для тщательного соматического обследования. Однако примерно у 20–40% пациентов с УКР при динамическом наблюдении отмечается не усугубление, а улучшение когнитивных функций, причем в дальнейшем риск развития деменции у них оказывается таким же, как в популяции [9].

Классификация умеренного когнитивного расстройства

С учетом нейропсихологического профиля R.C. Peterson (2001) предложил разделять УКР на монофункциональные типы в зависимости от того, какая когнитивная функция затронута (память, речь, внимание и регуляция, зрительно-пространственные функции), и мультифункциональные типы, при которых одновременно вовлекаются несколько когнитивных сфер [5]. Развивая этот подход, R.C. Peterson (2004) выделил четыре основных типа УКР:

- 1) амнестический монофункциональный тип – с избирательным нарушением памяти;
- 2) амнестический мультифункциональный тип, характеризующийся сочетанием нарушения памяти и других когнитивных нарушений;
- 3) мультифункциональный тип без нарушения памяти, характеризующийся множественными когнитивными нарушениями при относительно сохранной памяти;
- 4) монофункциональный неамнестический тип с вовлечением внимания и регуляторных функций, речевой или зрительно-пространственных функций.

В данной классификации не учтен характер мнестических нарушений и возможность взаимодействия когнитивных функций, в силу которого, например, при избирательном нарушении внимания и регуляторных функций вторично могут страдать другие функции, например, память. На основании собственного опыта мы предлагаем выделять следующие варианты УКР:

- 1) амнестический тип с характерным дефектом эпизодической памяти, связанным с нарушением запоминания (дефектом воспроизведения, опосредованного запоминания и узнавания). В тесте на свободные и направленные вербальные ассоциации возможно также снижение семантически опосредованной речевой активности;
 - 2) дизрегуляторный (лобный) тип, характеризуется преобладанием дисфункции лобных долей, которая может быть связана с первичными патологическими изменениями лобной коры или является вторичной по отношению к изменениям глубинных структур (подкорково-лобный синдром). При этом типе возможно вторичное снижение памяти с дефектом воспроизведения, но сохранным узнаванием и опосредованным запоминанием; характерно также снижение речевой активности (особенно уменьшение числа фонетически опосредованных ассоциаций);
 - 3) комбинированный (мультифункциональный) тип УКР, характеризующийся сочетанием амнестического синдрома гиппокампаляного типа (с нарушением воспроизведения и узнавания) с нарушением регуляторных или других когнитивных функций;
 - 4) УКР с преобладающим нарушением какой-либо иной когнитивной сферы, например зрительно-пространственных или речевых (дисфазических) нарушений.
- Следует подчеркнуть, что в целом виде монофункциональный тип УКР наблюдается относительно редко, поэтому при выделении различных типов УКР речь идет об относительном доминировании того или иного типа нарушений, у большинства больных с УКР выявляется нарушение нескольких когнитивных функций [10].

Синдромальная диагностика умеренного когнитивного расстройства

Синдромальная диагностика УКР требует, во-первых, целенаправленного расспроса пациента, поз-

психиатрия



воляющего констатировать жалобы со стороны пациента или его родственников (активные или пассивные, то есть выявляемые только при опросе) на снижение памяти или другие когнитивные проблемы (рассеянность, трудности концентрации внимания, замедленность умственной деятельности, затруднения при подборе слов, ориентации на местности, произведении расчетов и т.д.). Кроме того, в ходе расспроса необходимо выявить тенденцию к ухудшению состояния (увеличению выраженности указанных симптомов) в течение последних месяцев или года. Большое значение имеет также мнение врача, наблюдающего больного в динамике.

Во-вторых, диагностика УКР подразумевает проведение нейропсихологического обследования с оценкой нескольких когнитивных сфер (памяти, внимания, речи, зрительно-пространственных функций и т.д.), которое позволит объективно подтвердить наличие умеренного когнитивного дефицита в одной или нескольких когнитивных сферах при относительной сохранности общего уровня интеллекта.

В-третьих, необходимо исследовать функциональный статус пациента, позволяющий оценить влияние когнитивного дефекта на его повседневную активность и независимость жизнедеятельности. Пациенту и его близким следует задать вопросы о том, справляется ли он с профессиональными обязанностями в том же объеме, как и ранее (если продолжает работать), способен ли он самостоятельно принимать гигиенические процедуры, совершать покупки в магазине, вести финансовые дела, готовить пищу, проводить уборку в доме, прогуливаться, активно ли пользуется телефоном, сохраняются ли у него те или иные увлечения, смотрит ли он телевизор, читает ли он книги и т.д. Профессиональная компетенция пациента с УКР может быть ограничена вследствие затруднений с выполнением наиболее сложных когнитивных операций, но,

в отличие от деменции, на повседневных навыках, определяющих возможность самостоятельного существования пациента, УКР существенно не отражается.

Одним из ключевых моментов диагностики УКР служит выявление жалоб на когнитивные проблемы. Пожилые люди часто предъявляют жалобы на снижение памяти. Причиной этого может быть депрессия или другие аффективные нарушения. Ряд проспективных исследований показал, что у пациентов с жалобами на когнитивные проблемы, но с нормальными результатами выполнения нейропсихологических тестов в дальнейшем повышена частота развития когнитивного дефицита. Следует помнить, что и аффективные нарушения, и когнитивный дефицит могут быть ранним проявлением органического дементирующего заболевания как сосудистой, так и дегенеративной природы [11, 12].

Нозологическая диагностика умеренного когнитивного расстройтва

Без нозологической квалификации УКР невозможно целенаправленное лечение и предупреждение его прогрессирования до развития деменции. Поиск причины УКР должен проводиться систематически и обязательно включать следующие этапы:

- 1) исключение связи УКР с побочным действием лекарственных средств (особенно имеющих седативный или холинолитический эффект);
- 2) исключение заболеваний, вызывающих когнитивный дефицит, который потенциально обратим при специфической терапии – например, гидроцефалия, эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз), заболевания легких и сердца (особенно протекающие с сердечной и дыхательной недостаточностью), токсические и дисметаболические энцефалопатии (например, связанные с дефицитом витамина В₁₂ или тиамина, заболеваниями печени и почек), не-

которые системные (системная красная волчанка, саркоидоз, васкулиты) или инфекционные заболевания (нейросифилис, нейроборрелиоз и др.). Для выявления этих заболеваний может потребоваться дополнительное лабораторное или инструментальное обследование;

- 3) проведение дифференциальной диагностики УКР, связанного с сосудистым поражением мозга (цереброваскулярного типа УКР), с ранней стадией болезни Альцгеймера (альцгеймеровского типа УКР) и возрастной когнитивной дисфункцией [11, 13].

Оценка нейропсихологического профиля может облегчать нозологическую диагностику УКР. Если амнестический вариант УКР чаще связан с последующим развитием болезни Альцгеймера и может рассматриваться как ранняя, «продромальная» фаза этого заболевания, то нозологическая квалификация других вариантов УКР встречает значительные затруднения.

Дизрегуляторный тип УКР, по-видимому, наиболее характерен для сосудистых заболеваний мозга, особенно связанных с поражением мелких мозговых артерий и развитием в рамках дисциркуляторной энцефалопатии диффузных изменений перивентрикулярного белого вещества и/или появлением множественных лакунарных очагов. Однако аналогичный нейропсихологический профиль может наблюдаться при травмах, ранней фазе алкогольной энцефалопатии, лобно-височной дегенерации, болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Легкий вариант подобного типа характерен и для возрастной когнитивной дисфункции.

Комбинированный тип УКР при последующем наблюдении может перейти в болезнь Альцгеймера, деменцию с тельцами Леви. Однако комбинированный тип УКР характерен для цереброваскулярной патологии, особенно при ее сочетании с ранней стадией болезни Альцгеймера. При УКР с преобладанием нарушений зрительно-пространственных функций



в последующем чаще всего наблюдается трансформация в деменцию с тельцами Леви. Для диагностики ранней стадии деменции с тельцами Леви принципиальное значение имеют нарушения поведения (психомоторное возбуждение) во сне с быстрыми движениями глаз, развитие депрессии и даже кратковременных эпизодов психотических нарушений, а также признаков вегетативной недостаточности.

В последние годы в клинической практике для ранней диагностики болезни Альцгеймера все шире используют лабораторные биомаркеры цереброспинальной жидкости, чаще всего бета-амилоид и тау-белок (или его гиперфосфорилированную форму – фосфо-тау). Для болезни Альцгеймера типично снижение в цереброспинальной жидкости уровня бета-амилоида (что, по-видимому, объясняется нарушением его выведения из мозга), а также повышение уровня тау-белка и фосфо-тау, что вызвано дегенеративным процессом, сопровождающимся гибелью нейронов. Несмотря на то что данные биомаркеры позволяют отличить раннюю (в том числе продромальную) фазу болезни Альцгеймера от возрастной нормы, их роль в нозологической квалификации деменции и УКР менее определена: снижение уровня бета-амилоида наблюдается, например, при деменции с тельцами Леви, тогда как уровень тау-белка может также повышаться при сосудистом поражении мозга и лобно-височной дегенерации [1, 13 14].

Умеренное когнитивное расстройство при цереброваскулярных заболеваниях

Как и сосудистая деменция, УКР, связанное с сосудистым поражением мозга, представляет собой гетерогенное состояние, что затрудняет его диагностику. Целесообразно выделять, по крайней мере, три основных варианта цереброваскулярного УКР:

1) постинсультное УКР (выявляется примерно у половины пациентов, перенесших инсульт, и мо-

жет существенно затруднять процесс реабилитации);

- 2) УКР, возникающее как проявление дисциркуляторной энцефалопатии, обычно связанной с преимущественным поражением мелких мозговых сосудов;
- 3) УКР, возникающее на фоне стенозирующего атеросклероза магистральных артерий головного мозга и часто обусловленное микроэмболизацией сосудов мозга [10].

Указанные три варианта имеют свои особенности течения, клинической картины и прогноза. Тем не менее их общей чертой может быть дизрегуляторный характер когнитивного дефекта, связанный с дисфункцией лобных долей, в том числе вследствие их разобщения с подкорковыми и/или другими корковыми структурами. Кроме того, для диагностики цереброваскулярного типа УКР важное диагностическое значение могут иметь:

- наличие факторов риска цереброваскулярного заболевания (артериальной гипертонии, гиперлипидемии, сахарного диабета, нарушений сердечного ритма, курения и др.);
- наличие анамнестически, клинически или инструментально подтвержденных признаков поражения мозговых сосудов (например, данные ультразвукового исследования или ангиографии) и/или вещества мозга (например, выявляемые при осмотре очаговые неврологические симптомы либо данные компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ));
- наличие неравномерного (ступенеобразного) прогрессирования с чередованием периодов резкого ухудшения, частичного регресса и относительной стабилизации [11, 14].

При диагностике цереброваскулярного типа УКР важно учитывать соответствие между неврологическими и нейропсихологическими данными, с одной стороны, и данными нейровизуализации (КТ/МРТ) – с другой. Так, даже умерен-

В клинических исследованиях показана эффективность применения пирибедила (Проноран), усиливающего как дофаминергическую, так и норадренергическую передачу, с целью уменьшения выраженности когнитивных нарушений и улучшения качества жизни больных с УКР.

ный дизрегуляторный когнитивный дефект у пациента с дисциркуляторной энцефалопатией обычно развивается на фоне достаточно обширного диффузного поражения белого вещества (объем которого обычно превышает 10% от объема белого вещества полушарий) либо множественных двусторонних лакунарных очагов. В отсутствие очаговых или диффузных сосудистых изменений на КТ и особенно МРТ у больного с явным когнитивным дефицитом диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» следует, по крайней мере, подвергнуть сомнению. Однако необходимо учитывать, что когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии часто сопровождаются неврологическими симптомами, обычно свидетельствующими о повреждении глубоких отделов мозга (дизартрия и другие проявления псевдобульбарного синдрома, нарушения ходьбы и постуральной устойчивости, экстрапирамидные знаки, нейрогенные нарушения мочеиспускания). Наконец, у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией не должны выявляться признаки афазии, апраксии и агнозии в отсутствие соответствующих корковых очагов при КТ и МРТ. Раннюю, преддементную (продромальную) стадию болезни Альцгеймера в последние годы все чаще ассоциируют с амнестическим типом УКР. С одной стороны, не у всех пациентов с амнестическим типом УКР при дальнейшем наблюдении развивается деменция, необходимая, согласно совре-



менным критериям, для диагностики болезни Альцгеймера. С другой стороны, болезнь Альцгеймера может развиваться и у пациентов с другим типом УКР. Тем не менее вероятность развития болезни Альцгеймера при амнестическом типе УКР особенно высока, что дало возможность В. Dubois и M.L. Albert (2004) сформулировать концепцию УКР альцгеймеровского типа, для которого характерен амнестический синдром «гиппокампадного» типа (с нарушением воспроизведения, не поддающимся коррекции приемами опосредованного запоминания, нарушением узнавания, многочисленными интрузиями) и прогрессирующее течение при исключении других заболеваний [3].

Основные принципы лечения умеренного когнитивного расстройств

Долгосрочной целью лечения УКР является предупреждение или, по крайней мере, замедление развития деменции, краткосрочной целью – коррекция когнитивного дефицита с улучшением качества жизни пациента.

Предупреждение развития деменции, прежде всего, предполагает ограничение дальнейшего повреждения головного мозга. Этому могут способствовать коррекция сосудистых факторов риска (например, адекватный контроль артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета, гипергомоцистеинемии), лечение сопутствующих заболеваний, особенно протекающих с хронической сердечной и дыхательной недостаточностью, отмена или снижение дозы препаратов, способных оказать негативное влияние на когнитивные функции [8]. При коррекции артериальной гипертензии у больных с когнитивными нарушениями необходима известная осторожность, особенно при двустороннем стенозе магистральных артерий головы или выраженном повреждении системы мелких мозговых сосудов (на что может указывать обширный лейкоареоз или множественные

лакунарные очаги). У этой категории пациентов, по-видимому, следует стремиться к стабилизации артериального давления на верхней границе нормы (систолическое давление должно поддерживаться на уровне 135–150 мм рт. ст.). В последние годы показано, что не только высокий уровень артериального давления, но и его лабильность являются факторами повреждения мозговой ткани.

У пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, а также имеющих выраженный атеросклеротический стеноз магистральных артерий головы или сосудистые очаги при КТ или МРТ, целесообразен длительный прием антиагрегантов (при коагулопатиях, постоянной форме фибрилляции предсердий и других состояниях, связанных с высоким риском кардиогенной эмболии, показан прием антикоагулянтов, прежде всего варфарина или дабигатрана). У пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом сонных артерий при наличии легкого или умеренного (но не тяжелого) когнитивного дефицита следует рассмотреть вопрос об оперативном лечении (каротидная эндартерэктомия, стентирование сонных артерий) [15].

Хотя в ряде исследований у пациентов с УКР отмечаются признаки окислительного стресса, роль антиоксидантов в предупреждении деменции остается неясной. Недавние контролируемые исследования не подтвердили эффективность витамина Е при амнестическом типе УКР [16]. Тем не менее с целью предупреждения деменции часто рекомендуют повышенное потребление витаминов С и Е (предпочтительнее в составе натуральных продуктов) и умеренное потребление алкоголя (в пределах 1–2 стандартных доз в день).

Важной задачей предупреждения деменции может быть формирование когнитивного резерва. Решение этой задачи достигается, прежде всего, адекватной умственной и физической нагрузкой, активной социальной деятельнос-

тью, методиками направленной нейропсихологической реабилитации, а также применением средств, усиливающих когнитивные функции.

Применение ингибиторов холинэстеразы, являющихся одним из основных средств лечения деменции, при УКР дает относительно кратковременный умеренный положительный результат, улучшая нейропсихологические показатели, но не отсрочивая момент развития деменции. Это, по-видимому, объясняется не только гетерогенностью УКР, но и относительно малой выраженностью холинергического дефицита на ранней стадии развития заболевания. В настоящее время отсутствуют исследования эффективности при УКР мемантина, применяемого при лечении деменции различной степени тяжести. В некоторых работах отмечается умеренная эффективность при УКР препаратов *Ginkgo biloba*, но их долгосрочный эффект изучен недостаточно.

До сих пор недостаточно данных, касающихся особенностей лечения УКР, в зависимости от его типа. Большинство исследований эффективности лекарственных средств проводилось при амнестическом типе УКР. В то же время при каждом из типов УКР могут быть задействованы как специфические, так и общие механизмы патогенеза. К числу общих механизмов патогенеза, возможно, относится недостаточность дофаминергических и норадренергических систем, которая постепенно развивается на фоне процессов старения головного мозга и может усиливаться в связи с развитием УКР, вызываемого как сосудистым, так и дегенеративным поражением мозга. В связи с этим вызывает интерес исследование возможности применения пирибедила (Проноран), усиливающего как дофаминергическую, так и норадренергическую передачу, с целью уменьшения выраженности когнитивных нарушений и улучшения качества жизни больных УКР [16, 17].



Эффективность пирибедила (Проноран) при различных типах умеренного когнитивного расстройства

Нами была оценена способность пирибедила (Проноран) уменьшать выраженность когнитивных нарушений у пациентов с УКР, диагностированным по критериям S. Gauthier и J. Touchon (2004). Всего в исследование были включены 37 амбулаторных пациентов (16 мужчин и 21 женщина, средний возраст $71,3 \pm 5,9$ лет), из которых завершили исследование 34 человека (3 пациента выбыли по причинам, не связанным с действием исследуемого препарата, и их данные не были включены в окончательный анализ). Препарат назначался в дозе 50 мг/сут в течение 3 месяцев.

Эффективность препарата оценивалась с помощью шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), опросников когнитивных и общих жалоб, комплексного нейропсихологического исследования. Опросник когнитивных жалоб включал 15 вопросов, оценивающих выраженность различных аспектов нарушения памяти, внимания, мышления по 4-балльной шкале (от 0 до 3 баллов). Опросник общих жалоб оценивал наличие и выраженность (по 3-балльной шкале) 11 основных субъективных симптомов (головная боль, головокружение, шум в ушах, шаткость при ходьбе, утомляемость, плохой сон, учащенные мочеиспускания и т.д.). Оценка когнитивных функций проводилась с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), тестов Векслеровской шкалы интеллекта (тесты «кодирование», «собираание кубиков», «сходство», арифметический тест), Векслеровской шкалы памяти (тесты на зрительную и логическую память), тестов на речевую активность (тест на свободные и направленные ассоциации: фонетические (слова, начинающиеся на «л»), семантические (названия растений), грамматические (глаголы)). Для оценки функции памяти применялся также тест на запоми-

Таблица. Динамика нейропсихологических показателей у больных умеренным когнитивным расстройством на фоне лечения пирибедилом

Нейропсихологические тесты	Показатели		
	Исходный уровень (M ± m)	Через 3 месяца (M ± m)	Значение p
MMSE, баллы	26,7 ± 2,0	28,0 ± 1,6	0,04
<i>Нейродинамические функции</i>			
Кодирование	6,7 ± 2,6	9,3 ± 2,2	0,006
<i>Память (тест на запоминание 10 слов)</i>			
Немедленное воспроизведение	7,1 ± 2,4	7,5 ± 1,9	0,07
Отсроченное воспроизведение	6,8 ± 2,2	7,4 ± 1,1	0,09
Узнавание	6,7 ± 1,5	6,6 ± 1,9	0,06
Логическая память	9,2 ± 3,1	8,4 ± 3,2	0,03
<i>Зрительная память</i>			
Немедленное воспроизведение	34,9 ± 1,1	34,2 ± 3,5	НД
Отсроченное воспроизведение	29,2 ± 6,2	30,3 ± 7,0	0,02
<i>Мышление</i>			
Арифметический тест	11,3 ± 2,4	11,7 ± 4,9	НД
Тест «сходство»	21,0 ± 5,1	23,4 ± 2,1	НД
<i>Речевая активность</i>			
Свободные ассоциации	25,2 ± 5,9	25,5 ± 7,3	НД
Грамматические ассоциации	19,2 ± 3,6	19,5 ± 10,2	НД
Семантические ассоциации	18,5 ± 7,8	20,1 ± 7,6	НД
Фонетические ассоциации	16,4 ± 9,8	13,4 ± 7,9	0,01
<i>Зрительно-пространственные функции</i>			
Тест «собираание кубиков»	31,2 ± 8,7	32,9 ± 8,3	НД

НД – нет данных.

вание 10 слов [2, 11, 18–22]. Оценка аффективных нарушений проводилась по шкале депрессии Бека, оценка качества жизни – по шкале EQ-5D (Европейский опросник качества жизни) [4].

К концу 3-го месяца лечения выраженное улучшение по шкале общего клинического впечатления отмечено у 7 пациентов (21%), умеренное улучшение – у 13 пациентов (38%), минимальное улучшение – у 8 пациентов (24%), отсутствие улучшения – у 6 пациентов (17%). Оценка по шкале общего впечатления соответствовала динамике оценки по MMSE. У пациентов с выраженным улучшением оценка по MMSE увеличивалась на 2 балла и более, при умеренном улучшении – на 1–2 балла, при минимальном улучшении или отсутствии улучшения – не менялась.

Динамика нейропсихологических показателей у больных УКР представлена в таблице. Через 3 месяца лечения пирибедилом отмечено

достоверное увеличение оценки по MMSE на 1,4 балла. На фоне лечения главным образом отмечено улучшение нейродинамических функций, в меньшей степени улучшились логическая память, зрительная память (прежде всего отсроченное воспроизведение), фонетически опосредованная речевая активность. Предиктором положительного эффекта пирибедила были снижение речевой активности, сохранность узнавания в тесте на запоминание 10 слов, более низкая оценка по шкале депрессии Бека.

Суммарная оценка по опроснику когнитивных жалоб снизилась с $21,2 \pm 6,7$ до $17,9 \pm 7,9$ баллов ($p < 0,001$), суммарная оценка по опроснику общих жалоб снизилась с $7,8 \pm 5,2$ до $5,0 \pm 3,7$ баллов ($p < 0,01$), прежде всего за счет уменьшения жалоб на шум в ушах, головную боль, головокружение, общую слабость. Оценка по шкале депрессии Бека снизилась с $13,7 \pm 5,9$ до $11,3 \pm 6,2$ баллов ($p < 0,05$).



У больных дисциркуляторной энцефалопатией с УКР Проноран способствовал снижению выраженности когнитивных нарушений, связанных с лобной дисфункцией, параллельно уменьшая субъективные проявления (головную боль, головокружение, снижение памяти и др.).

По шкале EQ-5D к концу исследования отмечен достоверный положительный эффект по субшкалам, оценивающим повседневную активность, тревогу и депрессию ($p < 0,05$), а также тенденция к увеличению общего уровня качества жизни, которая, однако, не достигла статистически значимого уровня. Таким образом, полученные нами данные подтверждают результаты других авторов, отметивших эффективность пирибедила у пациентов с УКР [17, 23]. Так, по данным 3-месячного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного D. Nagaraja, S. Jayashree (2001), пирибедил (Проноран) в дозе 50 мг/сут вызывал улучшение когнитивных функций, оцениваемое по MMSE у 63,3% пациентов с УКР (средняя по группе оценка по MMSE увеличилась на 1,2 балла). В группе лиц, принимавших плацебо, улучшение было отмечено лишь в 26,7% случаев. В контролируемом сравнительном исследовании пирибедил в дозе 50 мг/сут оказывал достоверно более выраженное положительное влияние на внимание, скорость реакции, память, речевую активность, аффективное состояние, чем винкамин в дозе 60 мг/сут [24]. G. Bartoli, E. Wichrowska (1976) выяснили, что пирибедил в сравнении с плацебо приводит к достоверному уменьшению выраженности нарушений внимания, памяти и аффективных расстройств у пациентов с цереброваскулярной недостаточностью [21].

По данным В.В. Захарова и А.Б. Локшиной (2004), у больных

дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством пирибедил (Проноран) способствовал уменьшению выраженности когнитивных нарушений, связанных с лобной дисфункцией, параллельно уменьшая такие субъективные проявления, как головная боль, головокружение, снижение памяти, нарушения сна, утомляемость [25].

Особенностью нашего исследования была оценка эффективности пирибедила у пациентов с различным нейропсихологическим профилем УКР. Нейропсихологическое исследование выявило у 15 пациентов (44% от числа завершивших исследование) дизрегуляторный тип УКР, у 7 пациентов (20%) – амнестический тип УКР, у 12 пациентов (36%) – комбинированный тип УКР. Оценка динамики состояния пациентов по шкале общего клинического впечатления показала, что наибольшая эффективность отмечена при дизрегуляторном типе УКР, наименьшая – при амнестическом типе УКР; при комбинированном типе УКР выявлены промежуточные результаты. Анализ динамики нейропсихологических показателей при различных типах показал, что улучшение нейродинамических функций выявлено во всех трех группах, в то же время достоверное улучшение оценки по MMSE, улучшение мнестических функций и речевой активности наблюдалось лишь при дизрегуляторном типе УКР. Достоверное уменьшение как когнитивных, так и общих жалоб пациентов отмечено как при дизрегуляторном, так и при комбинированном типах, но не при амнестическом типе УКР.

Поскольку у пациентов с дизрегуляторным типом УКР отмечалось более высокое число сосудистых факторов риска, чем при комбинированном и амнестическом типах УКР ($1,8 \pm 1,0$ против $1,2 \pm 1,1$ и $0,8 \pm 0,7$ соответственно, $p < 0,05$), можно предположить, что в основе развития когнитивных нарушений при УКР дизрегуляторного типа преимущественно лежала хроническая цереброваскулярная недостаточность.

Механизм действия пирибедила на когнитивные и аффективные функции может быть связан как с прямой активацией D2/D3-дофаминовых рецепторов в лимбической системе и лобной коре, так и с блокадой пресинаптических альфа-2-адренорецепторов, способствующей усилению высвобождения дофамина в лобной коре (что приводит к дополнительной стимуляции как D2-, так и D1-рецепторов), усилению норадренергической передачи в лимбической системе и лобной коре. Именно через D1-рецепторы преимущественно опосредуется влияние дофаминергической системы на лобную кору, поэтому возможность косвенно влиять на D1-рецепторы в префронтальной коре предопределяет более выраженное лечебное воздействие на память и регуляторные функции и выделяет пирибедил из группы агонистов дофаминовых рецепторов [26–28]. Кроме того, как показывают экспериментальные данные, пирибедил, блокируя альфа-2-адренорецепторы, приводит также к увеличению высвобождения ацетилхолина в лобной коре и дорсальном гиппокампе, что также может вносить вклад в усиление когнитивных функций.

Отдельно следует отметить положительное влияние пирибедила на умеренные аффективные нарушения у пациентов с УКР. По мнению G. Alexopoulos (2001), аффективные нарушения, связанные с умеренным когнитивным дефектом лобного типа, относительно резистентны к традиционным антидепрессантам и могут лучше купироваться именно агонистами D3-дофаминовых рецепторов, к которым относится и пирибедил [29]. Таким образом, различные типы УКР могут по-разному реагировать на те или иные лекарственные средства, что определяется их неодинаковой этиологией и патогенезом. В частности, применение пирибедила наиболее эффективно при дизрегуляторном и комбинированном типах УКР, которые, предположительно, связаны с хроническим нарушением цереброваскулярного кровообращения. *