

Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тер-Ованесова Н.Э., Тараповская А.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения

Важной задачей неврологии является улучшение диагностики хронических прогрессирующих дегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга — выявление их самых ранних стадий. В статье приведены современные представления о недементных этапах церебральных заболеваний: умеренных, легких и субъективных когнитивных нарушениях. Охарактеризованы их распространенность, клинические особенности и варианты, а также международные диагностические критерии. Обоснована целесообразность максимально раннего начала нейропротективной терапии для предотвращения деменции. Обсуждается методология проведения нейропротективной терапии, приведены данные о долгосрочном эффекте прерывистых курсов вазотропного и нейрометаболического препарата танакан.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; профилактика деменции; нейропротективная терапия.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Захаров ВВ, Вахнина НВ, Громова ДО, Тер-Ованесова НЭ, Тараповская АВ. Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие и умеренные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):83–91.

The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders
Zakharov V.V., Vakhnina N.V., Gromova D.O., Ter-Ovanesova N.E., Tarapovskaya A.V.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021

The important task of neurology is to improve the diagnosis of chronic progressive degenerative and vascular brain diseases — to detect them at the earliest stages. The paper presents current views on the non-dementia stages of brain diseases: moderate, mild, and subjective cognitive impairments. It sets forth data on their prevalence and clinical features and types, as well as international diagnostic criteria. There is evidence for the expediency of the earliest neuroprotective therapy to prevent dementia. A methodology for neuroprotective therapy is discussed; the available data on the long-term effect of intermittent treatment cycles with the vasotropic and neurometabolic drug tanakan are given.

Key words: cognitive impairments; dementia prevention; neuroprotective therapy.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Zakharov VV, Vakhnina NV, Gromova DO, Ter-Ovanesova NE, Tarapovskaya AV. The clinical spectrum of non-dementia cognitive impairment: Subjective mild-to-moderate disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):83–91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-83-91>

В последние десятилетия одним из основных направлений исследований в области поведенческой неврологии стала разработка методологии максимально ранней диагностики церебральных заболеваний с клинической картиной прогрессирующих когнитивных нарушений (КН). В настоящее время общепризнано, что развитию деменции как при нейродегенеративных, так и при сосудистых заболеваниях головного мозга предшествует длительный период бессимптомного, а затем малосимптомного течения. Слабоумие развивается лишь в финальных стадиях патологического процесса, когда компенсаторные возможности головного мозга уже исчерпаны. Вероятно, этим объясняется достаточно скромный и преимущественно симптоматический эффект современной противодемментной терапии. Между тем очевидно, что нейропротективные стратегии, целью которых является предотвращение тяжелого поражения го-

лового мозга, могут быть эффективны лишь в начальных стадиях церебральных заболеваний, до развития выраженных нарушений, а в идеале и вовсе до развития клинической симптоматики.

Синдром умеренных когнитивных нарушений (УКН)

Термин и диагностические критерии синдрома УКН (mild cognitive impairment, МСИ) были предложены в 1999 г. специалистами из клиники Мейо (США) как альтернатива диагнозу «возрастные нарушения памяти» (age associated memory impairment, ААМІ), или «связанное с возрастом когнитивное снижение» (aging associated cognitive decline, ААСD), который широко использовался в 80–90 гг. в западных странах [1]. В то время считалось, что небольшое мнематическое и/или когнитивное снижение у пожилых лиц мо-

Таблица 1. Сравнительная характеристика КН в ранних стадиях дементирующих заболеваний

БА	Сосудистые КН	Дегенеративный процесс с тельцами Леви	Лобно-височная дегенерация
Преобладают нарушения памяти	Брадифрения, снижение интеллектуальной гибкости (инертность)	Зрительно-пространственные расстройства	Снижение социального интеллекта, недостаточность контроля (импульсивность)

жет быть связано с физиологическим старением и «нормальными» возрастными изменениями. Однако наблюдения за пациентами с «возрастными» КН показали, что у большинства из них со временем развивалась полная клиническая картина деменции альцгеймеровского типа.

Действительно, естественные инволютивные изменения головного мозга могут вызывать лишь клинически незначимые дефицит концентрации внимания и уменьшение темпа познавательной деятельности. Эти изменения вполне компенсируются жизненным опытом и практически никогда не являются самостоятельным поводом для обращения к врачу. В то же время несомненные, но мягкие и мало прогрессирующие нарушения памяти при отсутствии других КН и нормального неврологического статусе чаще всего ассоциированы с продромальной стадией болезни Альцгеймера (БА).

Другие вызывающие КН заболевания, такие как хроническая недостаточность мозгового кровообращения, дегенеративный процесс с тельцами Леви, лобно-височная дегенерация и др., также начинаются постепенно, с бессимптомных или малосимптомных стадий. Однако в отличие от БА первым когнитивным симптомом при других церебральных заболеваниях являются не нарушения памяти, а изменения иных высших мозговых функций (табл. 1).

Согласно Американской классификации психических заболеваний V пересмотра, предлагаются следующие диагностические критерии для синдрома «умеренного нейрокогнитивного расстройства» (mild neurocognitive disorder) [2]:

- небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача; нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой.

- КН не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в сложных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Пациент остается независимым, однако повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.

- КН не вызваны делирием.

- КН не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией.

В настоящее время, в зависимости от нозологической принадлежности, выделяют 4 клинических варианта синдрома УКН. При этом амнестический монофункциональный вариант (страдает только память) предположительно связан с продромальным периодом БА (рис. 1) [3].

Центральное место в диагностике синдрома УКН занимают нейропсихологические методы исследования. Как видно из приведенных диагностических критериев, диагноз правомерен при нейропсихологическом подтверждении когнитивных жалоб пациента и отсутствии ограничений в повседневной жизни (деменции). При этом диагностические критерии не указывают, какие именно нейропсихологические методики следует использовать для верификации диагноза. Свобода в выборе нейропсихологической методики неизбежно ведет к противоречиям при установлении диагноза, так как различные методики характеризуются разной степенью чувствительности, специфичности и воспроизводимости. Поэтому в зависимости от выбранного теста даже один и тот же пациент может быть признан соответствующим возрастной норме или имеющим синдром УКН. Очевидно, что такое положение вещей не может удовлетворить клинициста. Поэтому для международного научного сообщества представляется целесообразным в будущем определиться с набором рекомендуемых диагностических методик. Пока же большинство специализированных центров по изучению и лечению КН исходят из своего собственного опыта использования различных диагностических тестов и нормативных данных.

Из-за отсутствия унифицированных рекомендаций в отношении диагностических нейропсихологических методик в настоящее время существует очень широкий разброс эпидемиологических данных о распространенности син-



Рис. 1. Клиническая классификация УКН [3]

Таблица 2. Распространенность синдрома УКН среди пожилых, по данным эпидемиологических исследований [4–13]

Название исследования и/или страна	Число пациентов	Возраст, годы	Распространенность УКН, %
США [5]	2212	>65	23,4
Финляндия [6]	806	60–76	5,3
Cardiovascular Health Study, США [7]	1690	≥75	22
Monongahela Valley Independent Elders Survey, США [8]	1248	≥65	3,2
Итальянское долговременное исследование старения [9]	2830	65–84	16,1
Австрия [10]	697	75	24,3
США [11]	2364	≥65	21,8
Швеция [12]	379	75–95	11,1
Aging, Demographics and Memory Study, США [13]	856	≥71	22,2
Mayo Clinic Study of Aging, США [4]	3000	70–89	14,8

дрома УКН среди пожилых лиц. Его частота варьирует от 3 до 24% у лиц старше 60 лет [4–13] (табл. 2). При этом, согласно одному из наиболее крупных исследований (Mayo Clinic Study of Ageing), соотношение амнестического типа и других вариантов УКН составляет 2:1 [4].

В исследовании ПРОМЕТЕЙ, выполненном в Российской Федерации, частота недементных КН составила 44% [14]. Столь существенное различие с международными данными обусловлено характером исследования. В отличие от международных испытаний ПРОМЕТЕЙ не был сплошным и популяционным. Когнитивные функции в рамках данного исследования оценивались лишь у пациентов пожилого возраста, пришедших на амбулаторный прием к неврологу. Очевидно, что в подобной выборке распространенность КН может и должна быть существенно большей, чем в популяции в целом.

Риск развития деменции у пациентов с синдромом УКН составляет от 3 до 26% [10, 15–18]. Наиболее высок риск скорого развития слабоумия у пациентов более пожилого возраста, при низких результатах нейропсихологических тестов, у носителей патологического гена АПОЕ4 и при наличии атрофии медиальных отделов височных долей по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19, 20].

Среди проспективных лонгитудинальных¹ исследований синдрома УКН особого внимания заслуживает крупный международный проект «Нейровизуализация при БА» (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative). Целью данного проекта было исследование динамики клинических, нейрорадиологических и нейрохимических показателей у пациентов с недементными стадиями церебральных заболеваний. В исследование вошли 200 пожилых лиц с нормальными для соответствующего возраста когнитивными показателями, 400 пациентов с амнестическим типом синдрома УКН и 200 пациентов с БА и легкой деменцией. Исследование продолжается, однако уже сегодня представлены некоторые его промежуточные результаты.

Так, показано, что ежегодный риск развития синдрома УКН у пожилых лиц с нормальными когнитивными функциями составляет 3% в год, а риск развития деменции у пациентов с амнестическим типом УКН достигает 26% в год. В то же время у 4% пациентов с изначальным диагнозом УКН нейропсихологические показатели в течение года нормализуются [20, 21]. Регресс нейропсихологических расстройств в этих случаях может быть связан с обратимым характером страдания (например, дисметаболические или психогенные нарушения) или с недостаточной воспроизводимостью используемых диагностических методик.

По данным немногочисленных патоморфологических исследований, в основе синдрома УКН чаще всего лежат начальные стадии БА [22, 23]. По мнению американских авторов, этому соответствует преобладание амнестического типа УКН среди других вариантов данного синдрома. Впрочем, соотношение различных вариантов синдрома УКН в разных регионах мира может существенно различаться. Предполагается, что в российской популяции низкая приверженность лечению артериальной гипертензии, других сердечно-сосудистых заболеваний, высокая заболеваемость инсультом могут приводить к существенному увеличению доли сосудистых КН. Действительно, по данным лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, сосудистая патология головного мозга обуславливает 61% УКН в пожилом возрасте. При этом соотношение сосудистого и предположительно дегенеративного типа УКН составляет 1:3. Эти результаты были получены на основании анализа базы данных, включающей 1395 первичных пациентов, проконсультированных на специализированном амбулаторном приеме в лаборатории нарушений памяти с 2003 по 2010 г. [24].

В повседневной российской неврологической практике большинству пациентов с синдромом УКН сосудистой этиологии устанавливают диагноз «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ) или синонимичный диагноз: «хроническая ишемия мозга», «гипертоническая энцефа-

¹ Лонгитудинальное исследование — продольное исследование, наблюдение за группой больных в течение длительного времени.

лопатия» и др. По данным Н.Н. Яхно и соавт. [25, 26], КН представляют собой ядро клинической картины ДЭ и выявляются уже в ранних стадиях этого неврологического расстройства. При этом в 57% случаев ДЭ I или II стадии КН соответствуют диагностическим критериям синдрома УКН [26, 27]. Нейропсихологический анализ сосудистого типа УКН выявляет в качестве наиболее специфических его черт снижение активности когнитивных процессов (так называемая брадифрения, или замедленность мышления), снижение концентрации внимания, трудности переключения внимания или перехода с одного этапа когнитивной программы на следующий (когнитивная инертность, персеверации), снижение когнитивного контроля (повышенная отвлекаемость, импульсивность, снижение критики). Нарушения памяти выражены в умеренной степени и связаны преимущественно с недостаточностью активного воспроизведения при сохранной способности к запоминанию информации. Первичные нарушения гнозиса, праксиса и речи, как правило, отсутствуют. Такой тип нарушений в целом соответствует типу, описанному при «подкорковых» КН [26, 27].

В то же время у существенной части (более 40%) пациентов с диагнозом ДЭ и синдромом УКН, по данным Н.Н. Яхно и соавт. [27], отмечаются более выраженные нарушения памяти. При этом в их структуре можно определить признаки первичной недостаточности запоминания, характерной для БА. Наличие такого типа нарушений памяти указывает на то, что в части случаев ДЭ с синдромом УКН имеется сочетание сосудистого и нейродегенеративного поражения головного мозга. Сходные данные были получены у пациентов после ишемического инсульта: приблизительно в трети случаев постинсультного синдрома УКН выявлялись признаки первичной недостаточности запоминания [28]. По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [29], М.А. Чердак и соавт. [30], наличие указанного типа мнестических расстройств в большинстве случаев сочетается со специфичными для БА изменениями в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), в том числе у пациентов после перенесенного инсульта. Все это свидетельствует о существенном вкладе нейродегенеративной патологии в формирование КН у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Синдром легких КН

УКН не лишают пациента независимости и самостоятельности, однако представляют собой клинически очерченный синдром. При этом нарушения заметны как для самого пациента, что выражается в соответствующих жалобах, так и для окружающих, подтверждаются данными объективных методов исследования и в большинстве случаев носят воспроизводимый характер. Допускается, что пациент из-за КН может испытывать пока еще преодолимые трудности в повседневной жизни. Таким образом, речь идет о достаточно развернутой клинической картине, которая, как и деменция, формируется далеко не сразу. Логично предположить, что до формирования синдрома УКН могут присутствовать отдельные когнитивные симптомы, возможно, нестойкие и не влияющие на повседневную жизнь, но заметные для самого пациента.

Такое предположение подтверждается результатами исследований. Так, по данным А.Б. Локшиной и В.В. Заха-

рова [27], Н.Н. Яхно и соавт. [31], 32% пациентов с ДЭ I или II стадии имеют отдельные субъективные и/или объективные когнитивные симптомы, хотя клиническая картина в целом у них не соответствует общепринятым диагностическим критериям УКН. Сходные данные были получены у пациентов с КН после черепно-мозговой травмы и при болезни Паркинсона [32, 33].

Согласно предложению академика Н.Н. Яхно [34, 35], наряду с выраженными и умеренными КН следует выделять стадию *легких* КН.

Классификация КН по выраженности (по Н.Н. Яхно)

Тяжелые КН приводят к формированию частичной, а при прогрессировании — и к полной зависимости от посторонней помощи. О тяжелых КН можно говорить, если у пациента имеются непреодолимые трудности в одной или нескольких сферах: в профессиональной деятельности, при взаимодействии с другими лицами (в том числе с лечащим врачом), в быту или при самообслуживании.

УКН вызывают субъективное беспокойство и обычно заметны для окружающих. УКН представляют собой очевидный клинический синдром, могут негативно влиять на сложные виды деятельности. В то же время пациент остается независимым и самостоятельным в большинстве жизненных ситуаций, в том числе на работе и в повседневном общении.

Легкие КН представляют собой отдельные когнитивные симптомы, которые выявляются только при тщательном нейропсихологическом исследовании (т. е. не видны при использовании простых скрининговых шкал), не формируют клинически очерченного синдрома и не оказывают негативного влияния на повседневную деятельность, в том числе наиболее сложные ее виды.

Широкие эпидемиологические исследования распространности легких КН не проводились, и едва ли возможны, так как для выявления легких КН необходимо расширенное нейропсихологическое тестирование, которое отнимает много времени и сил. Очевидно, что такое тестирование невозможно осуществить в рамках популяционного эпидемиологического исследования. Также на сегодняшний день отсутствуют данные динамических наблюдений за пациентами с легкими КН, которые указывали бы на риск их перехода в более выраженные.

Синдром субъективных КН

Самым ранним клиническим проявлением заболевания, приводящего к КН, могут быть так называемые субъективные КН (синонимы — субъективные нарушения памяти, субъективные жалобы когнитивного характера). Диагноз «субъективные КН» правомерен в том случае, если имеются жалобы когнитивного характера, но нет объективного подтверждения этих жалоб с помощью нейропсихологических методов. При этом зачастую повышенная забывчивость представляет собой весьма актуальную для самого пациента проблему, с которой он активно обращается за помощью к врачам. В то же время пациенты с субъективными КН полностью сохраняют независимость и самостоятельность в повседневной жизни; жалобы на когнитивное снижение не привлекают внимания окружающих (родственников, сослуживцев и др.). Ниже приведены Международные диагностические критерии синдрома субъективных КН [36].

Диагностические критерии синдрома субъективных КН (Subjective cognitive decline initiative working group-2014 [36]):

- жалобы на стойкое ухудшение по сравнению с прошлым умственной работоспособности, возникшее без видимой причины;
- отсутствие отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики БА и других дементирующих заболеваний с КН;
- отсутствие связи когнитивных жалоб с установленным диагнозом неврологического или психиатрического заболевания или интоксикацией.

С нашей точки зрения, преимущественно субъективный характер КН у ряда пациентов может иметь следующие объяснения.

Методологические трудности нейропсихологического подтверждения диагноза. Как уже говорилось выше, сегодня отсутствуют общепринятые рекомендации по использованию конкретных нейропсихологических методик для объективизации когнитивного снижения. Как следствие, могут использоваться тесты различной степени чувствительности, специфичности и воспроизводимости. При использовании тестов с низкой чувствительностью начальные изменения в когнитивной сфере могут оставаться незамеченными и пациенту ошибочно будет установлен диагноз «субъективные КН», в то время как более корректно было бы расценить их как «легкие».

Высокий преморбидный когнитивный уровень пациента. В этом случае, снижаясь по сравнению с *индивидуальным* (высоким) уровнем, когнитивные показатели пациента первое время будут формально оставаться в пределах *среднестатистического* возрастного норматива. Так как в процессе нейропсихологического исследования используются среднестатистические нормативы, то когнитивное снижение может какое-то время оставаться неподтвержденным, т. е. «субъективным».

Как известно, в самых начальных стадиях нейродегенеративного или цереброваскулярного заболевания клиническая симптоматика отсутствует из-за больших компенсаторных возможностей головного мозга. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, церебральный компенсаторный резерв также прогрессивно уменьшается. Таким образом, снижение церебрального резерва развивается до формирования клинической симптоматики. С нашей точки зрения, снижение церебрального резерва до развития стойких КН может проявляться снижением *толерантности* к умственным нагрузкам. В таком случае пациенту будет труднее, чем раньше, справляться с повышенными нагрузками, особенно в состоянии утомления или эмоционального стресса. Это будет отражаться в жалобах пациента, но не может быть зафиксировано с помощью стандартных нейропсихологических методик, в том числе достаточно чувствительных. Сказанное пока носит характер гипотезы и нуждается в подтверждении. Поэтому в настоящее время весьма активно ведутся разработки методологии («интеллектуальный тредмил»), которая позволила бы оценить степень *толерантности* к умственным нагрузкам.

Жалобы когнитивного характера могут высказывать пациенты без органического церебрального заболевания, в том числе наиболее ранних его стадий. В этом случае жалобы обусловлены высоким уровнем тревоги. Такие пациенты обычно выражают повышенное беспокойство по поводу не-

значительной ситуационно обусловленной забывчивости. Например, человек плохо организовавший свою трудовую деятельность не помнит, что куда положил или что запланировал сделать. Или пациент, не имеющей сильной внутренней мотивации, жалуется на то, что не может освоить новое дело или новую информацию (например, выучить иностранный язык). К условно «нормальным» дисмнемическим симптомам относятся жалобы «не помню, зачем пришел в комнату», «забыл фамилию человека, которого прекрасно знаю» и др.

Таким образом, жалобы когнитивного характера должны быть внимательно выслушаны лечащим врачом, даже если они не подтверждаются с помощью объективных методов исследования. Важно помнить, что при заболеваниях, приводящих к КН, *жалобы опережают объективную симптоматику*. Поэтому только жалобы пациента, даже в отсутствие объективного их подтверждения с помощью нейропсихологических методов исследования, являются основанием для проведения профилактической нейропротективной терапии.

В то же время жалобы без объективного подтверждения не могут служить основанием для нозологического диагноза. В таких случаях клинический диагноз формируется в процессе динамического наблюдения за пациентом. Данные Международных исследований свидетельствуют о том, что риск развития заболеваний, приводящих к КН, у пациентов с субъективными КН выше, чем в среднем в популяции, но далеко не абсолютен. Также у пациентов с субъективными КН достоверно чаще, чем в среднем в популяции, выявляются биомаркеры церебрального амилоидоза – соответствующие изменения при позитронно-эмиссионной томографии и исследовании цереброспинальной жидкости [36].

Современные подходы к терапии недементных КН

В лечении КН, не достигающих выраженности деменции, используются препараты с нейропротективными свойствами, которые могут приостановить или замедлить течение основного патологического процесса. Нейропротективные препараты показаны при любом клиническом варианте КН без деменции: при синдроме УКН, легких и субъективных КН, при этом лекарственная терапия должна удовлетворять следующим требованиям:

- уменьшать не только выраженность КН, но и риск или темп их прогрессирования, так как главная опасность недементных КН – высокий риск развития деменции в обозримом будущем;
- иметь широкий спектр нейропротективных эффектов в отношении как цереброваскулярной, так и нейродегенеративной патологии; это обусловлено объективными трудностями точной нозологической диагностики церебральных заболеваний на додементной стадии и большим числом коморбидных состояний (смешанные сосудисто-дегенеративные КН);
- оказывать не только терапевтическое, но и профилактическое действие при использовании у лиц без КН, но с соответствующими жалобами, которые указывают на высокий риск развития таких нарушений в будущем (субъективные КН);
- воздействовать (желательно) также на эмоциональную сферу, так как у большинства пациентов недементные

Таблица 3. Заболеваемость деменцией на фоне длительной терапии танаканом по сравнению с плацебо: результаты исследования GuidAge [45]

Подгруппа пациентов	Танакан, п/%	Плацебо, п/%	p
В целом	64 из 1406/4,3	73 из 1414/5,2	Нд.
Получавшие терапию длительно (не менее 4 лет)	15 из 947/1,58	29 из 966/3,0	0,03
Мужчины	14 из 480/2,9	32 из 460/7,0	0,007
Гипертоники	28 из 794/3,5	41 из 773/5,3	0,07
ИМТ >27	19 из 539/3,5	32 из 534/6,0	0,07

Примечание. Нд – недостоверно; ИМТ – индекс массы тела.

КН ассоциированы с тревожно-депрессивными расстройствами, а ряде случаев обусловлены ими;

- быть безопасной при длительном применении и обладать долговременным эффектом при назначении прерывистыми курсами.

В настоящее время нет ни одного лекарственного препарата с абсолютно доказанным нейропротективным эффектом. Однако весьма вероятно наличие нейропротективных свойств у некоторых нейрометаболических препаратов, которые активно используются в российской неврологической практике. Так, полностью удовлетворяет приведенным выше требованиям к нейропротективной терапии стандартный экстракт листьев реликтового дерева Гинкго Билобы EGb 761 (танакан). Основные действующие вещества EGb 761 – флавоновые гликозиды, терпеновые вещества и гинголиды, которые обладают как вазотропными, так и нейрометаболическими свойствами [37, 38]. Препарат блокирует фосфодиэстеразу гладких мышц сосудистой стенки, вызывая периферическую вазодилатацию преимущественно в пораженных микрососудах (артериолах, капиллярах, венах). На фоне применения танакана отмечается также ингибирование фактора активации тромбоцитов, что приводит к уменьшению склеивания и увеличению деформируемости форменных элементов крови и в результате – к улучшению реологических свойств крови [39]. Положительный нейрометаболический эффект танакана обусловлен его сильным антиоксидантным эффектом, который был продемонстрирован в многочисленных экспериментальных работах [40, 41]. Перекисное окисление липидов представляет собой универсальный конечный механизм повреждения нейронов как при нейродегенеративном процессе, так и при ишемии и гипоксии. Усиление процессов перекисного окисления липидов неизбежно происходит по мере старения живых существ. В эксперименте показан также антиамилоидный эффект препарата, что делает обоснованным и целесообразным его применение в ранних стадиях БА [42, 43]. К тому же препарат оказывает мягкое антидепрессивное действие, которое наблюдалось у пожилых пациентов с депрессией на фоне цереброваскулярной недостаточности [44].

Эффективность танакана при недементных КН изучалась в рамках масштабного проспективного рандомизированного исследования GuidAge (Gingko biloba Usefulness on the Incidence of Age-related dementia), в котором 2820 пациентов старше 70 наблюдались в течение 5 лет на фоне применения танакана или плацебо. Критериями отбора пациентов были субъективные КН или объективные нарушения, не достигающие стадии деменции (легкие КН или УКН).

Заранее заявленная конечная точка исследования – снижение заболеваемости деменцией в общей популяции пациентов, получавших танакан, не достигнута. Однако анализ подгрупп показал, что применение танакана достоверно уменьшает число новых случаев слабоумия у пациентов мужского пола и независимо от пола при длительности лечения не менее 4 лет (табл. 3) [45].

В этом исследовании пожилые пациенты использовали танакан непрерывно в течение нескольких лет. В настоящее время длительная нейропротективная терапия представляется более предпочтительной, чем традиционные для отечественной неврологии прерывистые курсы, так как в большей мере соответствует имеющимся представлениям о патогенезе заболеваний, вызывающих КН, и механизмах действия лекарственных средств. Однако непрерывная терапия не всегда возможна в реальной практике из-за опасности полипрагмазии, а также по экономическим и психологическим (пациенту трудно решиться принимать препарат «всю оставшуюся жизнь») причинам. Поэтому использование прерывистой терапии представляется допустимым лишь в случаях доказанного долговременного сохранения эффекта после окончания курса лечения.

Долговременный эффект курса лечения танаканом у пациентов с ранними проявлениями цереброваскулярной недостаточности был изучен С.Л. Тимербаевой и соавт. [46]. В этом исследовании 34 пациента в возрасте от 45 до 65 лет с диагнозом начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга получали танакан в дозе 120 мг/сут в течение 3 мес. Клиническую эффективность препарата анализировали с помощью клинических неврологических, нейропсихологических (тесты на память и внимание) и электрофизиологических методов (количественный анализ электроэнцефалограммы, исследование когнитивного вызванного потенциала Р300). Было показано, что улучшение когнитивных показателей и биоэлектрической активности головного мозга, отмеченное после курса лечения, сохраняется в течение последующих 6–11 мес. О сохраняющемся на протяжении 6–12 мес после курса лечения терапевтическом эффекте танакана сообщают также Н.Л. Кунельская и соавт. [47] и О.В. Зайцева [48]. В этих работах танакан использовали для лечения шума в ушах при нейро-сенсорной тугоухости [47] и в качестве метаболической поддержки вестибулярной реабилитации у пациентов с головокружением [48]. Таким образом, танакан можно назначать прерывистыми курсами с интервалом в 6–12 мес.

Весьма интересны результаты ретроспективного анализа пациентов, проживающих на юге Франции, которых

наблюдали в условиях реальной клинической практике в течение 20 лет (исследование RAQIUD) [49]. Длительность этого наблюдения делает его уникальным среди работ подобного рода. В исследовании RAQIUD принимали участие 3777 пациентов старше 65 лет. Оценка когнитивного статуса проводилась нейропсихологом на момент включения в исследование и далее через 1, 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17 и 20 лет. Исследование RAQIUD не носило интервенционного характера: препараты назначались лечащими врачами в реальной клинической практике по обычным показаниям. При этом 589 пациентов во время хотя бы одного визита сообщили, что принимают танакан, 149 – пирацетам, 63 – танакан и пирацетам, а 2874 пациента не получали в течение всего срока наблюдения ни сосудистой, ни нейрометаболической терапии.

20-летнее наблюдение за пациентами показало, что когнитивные функции в целом имели неоспоримую тенденцию к снижению. В среднем это снижение составило 3–4 балла по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), что является клинически значимым. Темпы когнитивного снижения достоверно зависели от характера проводимой терапии. Максимальными они были в группе пирацетама, а минимальными – в группе танакана (рис. 2). Пациенты из группы, не получавшей сосудисто-метаболической терапии, заняли промежуточное положение. Важно отметить, что в группе танакана даже через 20 лет наблюдения показатель КШОПС оставался >24 баллов, т. е. был выше показателя, который формально соответствует диагнозу деменции [49]. Поэтому результаты исследования RAQIUD также свидетельствуют о долговременном эффекте танакана: пациенты, которые на протяжении 20 лет хотя бы один раз принимали танакан, имели более высокие показатели

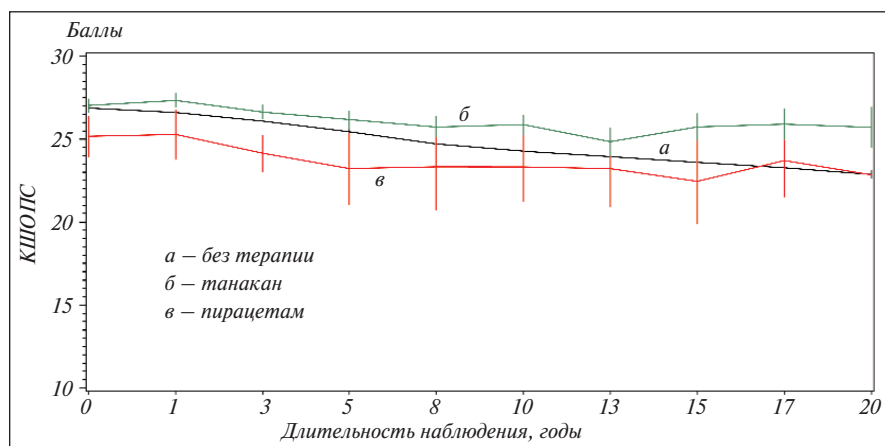


Рис. 2. Динамика показателей КШОПС в разных терапевтических группах, по данным исследования RAQIUD [49]

когнитивных функций после окончания столь длительного наблюдения.

Важное место в ведении пациентов с недементными КН занимают немедикаментозные методы. Показано, что регулярные физические упражнения [50], активная интеллектуальная деятельность [51] и оптимизация рациона [52] в среднем возрасте способствуют уменьшению риска возникновения КН и деменции в пожилом и старческом возрасте. Есть также сообщения о вероятном профилактическом эффекте в отношении деменции антигипертензивной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией [53].

Таким образом, ранняя диагностика церебральных заболеваний (в идеале до развития клинически явной очерченной симптоматики) на стадии легких или субъективных КН открывает больше перспектив для нейропротективной терапии. При этом основной нейропротективной стратегией может быть использование препаратов широкого спектра действия, оказывающих долговременный эффект как при цереброваскулярной, так и при нейродегенеративной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar;56(3):303-8.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. 5th edition (DSM-V). Washington D.C., London, England; 2013. 947 P.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004 Sep;256(3):183-94.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman D, et al. The Mayo clinic study of aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology.* 2008;30(1):58-69. doi: 10.1159/000115751. Epub 2008 Feb 7.
- Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: date from Indianapolis study of health and aging. *Neurology.* 2001 Nov 13;57(9):1655-62.
- Hanninen T, Hallikainen M, Toumainen S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand.* 2002 Sep;106(3):148-54.
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol.* 2003 Oct;60(10):1385-9.
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiological study. *Neurology.* 2004 Jul 13;63(1):115-21.
- DiCarlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology.* 2007 May 29;68(22):1909-16.
- Fisher P, Jungwirth S, Zehetmayer S, et al. Conversion of subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurology.* 2007 Jan 23;68(4):288-91.
- Mannly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in multiethnic community. *Ann Neurol.* 2008 Apr;63(4):494-506. doi: 10.1002/ana.21326.
- Palmer K, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in general population: occurrence and progression to Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008 Jul;16(7):603-11. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181753a64.
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 18;148(6):427-34.
- Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). *Неврологический журнал.* 2006;11(2):27-32. [Zakharov VV. National program for research on the epidemiology and therapy of cognitive disorders in the elderly

- («Prometheus»). *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(2):27-32. (In Russ.).
15. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic vs community based cohorts. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1151-7. doi: 10.1001/archneurol.2009.106.
16. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1882-91.
17. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):229-34.
18. Ravaglia G, Forti P, Montesi F, et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jan;56(1):51-8. Epub 2007 Nov 20.
19. Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, et al. Mild cognitive impairment: 10 years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266.
20. Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late? *Curr Alzheimer Res*. 2009 Aug;6(4):324-30.
21. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. In: Neuroimaging clinics of North America: Alzheimer's disease: 100 years of progress. Petrella JR, Doraiswamy PM, editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. P. 869-77.
22. Markesbery WR, Schmitt FA, Kryscio RJ, et al. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2006 Jan;63(1):38-46.
23. Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer's pathology and cerebral infarctions. *Neurology*. 2005 Mar 8;64(5):834-41.
24. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ и др. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях (анализ аботы специализированного амбулаторного приема). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2):30-5. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, et al. Prevalence of cognitive impairments in neurological diseases: Analysis of the activities of a specialized outpatient reception office. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2012;4(2):30-5. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-378>
25. Яхно НН, Левин ОС, Дамулин ИВ. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001;6(3):10-9. [Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Correlation of clinical and MRI data with dis-circulatory encephalopathy. Message 2: cognitive impairment. *Neurologicheskii zhurnal*. 2001;6(3):10-9. (In Russ.).]
26. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(2):13-7. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. The syndrome of moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(2):13-7. (In Russ.).]
27. Локшина АБ, Захаров ВВ. Лёгкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал. 2006;11(Приложение 1):57-63. [Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):57-63. (In Russ.).]
28. Вахнина НВ, Никитина ЛЮ, Парфенов ВА. Постинсультные когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;22(Приложение 1):16-21. [Vakhnina NV, Nikitina LYu, Parfenov VA. Post-stroke cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;22(S1):16-21. (In Russ.).]
29. Успенская ОВ, Яхно НН. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). Неврологический журнал. 2009;14(3):37-40. [Uspenskaya OV, Yakhno NN. The effect of memantine on cognitive functions of patients with the amnesic variant of the syndrome of moderate cognitive disorders (clinical-psychological and neurochemical study). *Neurologicheskii zhurnal*. 2009;14(3):37-40. (In Russ.).]
30. Чердак МА, Парфенов ВА, Вахнина НВ. Дифференциальный диагноз постинсультных нервно-психических расстройств. Неврологический журнал. 2013;18(2):20-7. [Cherdak MA, Parfenov VA, Vakhnina NV. The differential diagnosis of post-stroke neuropsychiatric disorders. *Neurologicheskii zhurnal*. 2013;18(2):20-7. (In Russ.).]
31. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Клиническая геронтология. 2005;11(9):38-9. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9. (In Russ.).]
32. Дроздова ЕА, Захаров ВВ. Когнитивные функции в остром периоде сотрясения головного мозга. Неврологический журнал. 2012;17(2):15-21. [Drozdova EA, Zakharov VV. Cognitive functions in the acute period of cerebral concussion. *Neurologicheskii zhurnal*. 2012;17(2):15-21. (In Russ.).]
33. Захаров ВВ, Ярославцева НВ, Яхно НН. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2003;8(2):11-6. [Zakharov VV, Yaroslavtseva NV, Yakhno NN. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal*. 2003;8(2):11-6. (In Russ.).]
34. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал. 2006;11(Приложение 1):4-12. [Yakhno NN. Cognitive disorders in neurological clinic. *Neurologicheskii zhurnal*. 2006;11(S1):4-12. (In Russ.).]
35. Яхно НН, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные нарушения у пожилых. Терапевтический архив. 2006;78(1):80-3. [Yakhno NN, Zakharov VV. Light and moderate cognitive disorders in elderly. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;78(1):80-3. (In Russ.).]
36. Jessen F, Amariglio RE, van Bortel M, et al. (Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014 Nov;10(6):844-52. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001. Epub 2014 May 3.
37. Захаров ВВ. Применение танакана в нейрогеронтологической практике. Неврологический журнал. 1997;(5):42-9. [Zakharov VV. The use of tanakan in neurogeriatric practice. *Neurologicheskii zhurnal*. 1997;(5):42-9. (In Russ.).]
38. Захаров ВВ, Яхно НН. Применение танакана при нарушении мозгового и периферического кровообращения. Русский Медицинский Журнал. 2001;9(15):645-9. [Zakharov VV, Yakhno NN. The use of tanakan in cerebral and peripheral circulation disorders. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;9(15):645-9. (In Russ.).]
39. Koltringer P, Langsteiger W, Ober O. Dose-dependent hemorheological effects and microcirculatory modifications following intravenous administration of Ginkgo biloba special extract EGb 761. *Clinical Hemorheology*. 1995;15:649-56.
40. Rosler M, Retz W, Thome J, Riederer P. Free radicals in Alzheimer's dementia: currently available therapeutic strategies. *J Neural Transm Suppl*. 1998;54:211-9.
41. Abdel-Kader R, Hauptmann S, Keil U, et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Pharmacol Res*. 2007 Dec;56(6):493-502. Epub 2007 Sep 15.
42. Wu Y, Wu Z, Butko P, et al. Amyloid-induced pathological behaviors are suppressed by Ginkgo biloba extract EGb 761 and ginkgolides in transgenic Caenorhabditis elegans. *J Neurosci*. 2006 Dec 13;26(50):13102-13.
43. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, Burdick A, Curry KJ, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Sep 17;99(19):12197-202. Epub 2002 Sep 4.
44. Halama P. Was leistet der Spezialextrakt (Egb 761)? *Therapiewoche*. 1990;40:3760-5.
45. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):851-9.

doi: 10.1016/S1474-4422(12)70206-5.

Epub 2012 Sep 6.

46. Тимербаева СЛ, Суслина ЗА, Бодарева ЭА и др. Танакан в лечении начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга: эффективность, переносимость и отдаленные результаты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1999;(8):54-61. [Timmerbaeva SL, Suslina ZA, Bodareva EA, et al. Tanakan in the treatment of the initial manifestations of insufficiency of blood supply to the brain: efficacy, tolerability and long-term results. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 1999;(8):54-61. (In Russ.)].
47. Кунельская НЛ, Левина ЮВ, Красюк АА, Доронина ОМ. Оценка эффективности и переносимости танакана при лечении нейросенсорной тугоухости и ушного шума. Вестник отоларингологии. 2009;(2):40-2. [Kunel'skaya NL, Levina YuV, Krasjuk AA, Doronina OM. Evaluation of the efficacy and tolerability of tanakan in the treatment of sensorineural hearing loss and ear noise. *Vestnik otolaringologii*. 2009;(2):40-2. (In Russ.)].
48. Зайцева ОВ. Роль танакана в повышении эффективности вестибулярной реабилитации. Вестник отоларингологии. 2014;(5):66-8. [Zaitseva OV. The role of tanakan in enhancing the effectiveness of vestibular rehabilitation. *Vestnik otolaringologii*. 2014;(5):66-8. (In Russ.)].
49. Amieva H, Meillon C, Helmer C, et al. Ginkgo biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study. *PLoS One*. 2013;8(1):e52755. doi: 10.1371/journal.pone.0052755.

стник отоларингологии. 2009;(2):40-2.

- [Kunel'skaya NL, Levina YuV, Krasjuk AA, Doronina OM. Evaluation of the efficacy and tolerability of tanakan in the treatment of sensorineural hearing loss and ear noise. *Vestnik otolaringologii*. 2009;(2):40-2. (In Russ.)].
48. Зайцева ОВ. Роль танакана в повышении эффективности вестибулярной реабилитации. Вестник отоларингологии. 2014;(5):66-8. [Zaitseva OV. The role of tanakan in enhancing the effectiveness of vestibular rehabilitation. *Vestnik otolaringologii*. 2014;(5):66-8. (In Russ.)].
49. Amieva H, Meillon C, Helmer C, et al. Ginkgo biloba extract and long term cognitive decline: a 20 years follow up population based study. *PLoS One*. 2013;8(1):e52755. doi: 10.1371/journal.pone.0052755.

Epub 2013 Jan 11.

50. Rovio S., Kareholt I., Helkala E.L. et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005; 4(11):705-711.
51. Dartigues J.F., Gagnon M., Letenneur L. et al. Principal life-time occupation and cognitive impairment in French elderly cohort (PAQUID). *Am J Epidemiol*. 1992;135(9):981-8.
52. Scrameas N, Stern Y., Tang M.X. et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):877-9.
53. Forette F., Seux M.L., Staessen J. et al. Prevention of dementia in randomized placebo-controlled systolic hypertension in Europe (SYS-EUR) trial. *Lancet*. 1998;352:1347-51.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.