

**КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА
В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ
ВОЗРАСТЕ**

В.В.Захаров, Н.Н.Яхно.

Методическое пособие для врачей.

Москва, 2005 г.

1. КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ, СИНДРОМЫ НАРУШЕНИЙ.

Нарушения когнитивных функций является одним из наиболее распространённых неврологических расстройств. Большое число различных по этиологии и патогенезу заболеваний головного мозга вызывают когнитивные нарушения. Особенно велика распространённость неврологических заболеваний с клиникой когнитивных нарушений среди лиц пожилого возраста. По статистике, от 5 до 25 и более (в зависимости от возраста) процентов пожилых лиц имеют тяжёлые когнитивные нарушения (деменцию). В абсолютных цифрах это составляет 15-20 миллионов пациентов с деменцией, которые в настоящее время проживают в мире.

Наличие деменции существенно снижает качество жизни, как самого пациента, так и его ближайших родственников. Наличие деменции вызывает дополнительные трудности диагностики и лечения сопутствующих заболеваний, так как врачи испытывают сложности при сборе анамнеза, оценке жалоб больного, не могут быть уверены в надлежащем исполнении врачебных рекомендаций. В результате, смертность среди пациентов с деменцией значительно превышает среднестатистическую смертность среди пожилых лиц.

Деменция представляют собой не только медицинскую, но и серьёзную социально-экономическую проблему. Следует учитывать, что деменция приводит не только к прямым экономическим потерям в виде расходов общества на лечение и уход за пациентами. Ещё более значительны так называемые косвенные потери, которые возникают вследствие невозможности родственниками, которые ухаживают за пациентами, продолжать свою работу. В США прямые и косвенные расходы, связанные с деменцией оцениваются приблизительно в 100 миллиардов долларов в год.

Деменция - это наиболее тяжёлые когнитивные расстройства, которые приводят к дезадаптации пациента в профессиональной и социально-бытовой сфере. Однако, спектр когнитивных нарушений в пожилом возрасте более широк и включает не только деменцию, но и менее тяжёлые нарушения. В последнее время проблеме додементных (лёгких и умеренных) когнитивных нарушений уделяется всё большее внимание врачей и исследователей. Хотя лёгкие и умеренные когнитивные нарушения не являются столь тяжким социально-экономическим и эмоциональным бременем, как деменция, тем не менее наличие даже лёгких когнитивных расстройств существенным образом снижает качество жизни пациента. Кроме того, риск развития деменции среди пациентов с умеренными когнитивными нарушениями весьма велик и составляет до 10-15% в год. Поэтому, чрезвычайно важным является диагностика когнитивных нарушений на додементных стадиях с целью как можно более раннего назначения терапии для предотвращения или задержки наступления деменции.

В последние годы актуальность проблемы когнитивных нарушений постоянно возрастает в связи с известными демографическими тенденциями современного мира. Как известно, во второй половине двадцатого века возрастной состав населения претерпел значительные изменения. Увеличение средней продолжительности жизни привело к увеличению числа лиц пожилого возраста. Ожидается, что в дальнейшем указанная тенденция к "постарению населения" экономически развитых стран мира будет сохраняться и ожидается, что к 2030 году относительное большинство населения экономически наиболее развитых стран составят пожилые лица. Впрочем, уже и сейчас более половины пациентов, обращающихся за врачебной помощью старше 65 лет. Поскольку возраст является самым сильным и независимым фактором риска когнитивных расстройств и деменции, число пациентов с этими расстройствами нарастает одновременно с увеличением числа лиц пожилого возраста.

Между тем, серьёзной проблемой, как в России, так и в других странах мира является недостаточная диагностика когнитивных нарушений. Это связано, во-первых, с низкой информированностью населения. Большинство людей полагают, что снижение памяти и ухудшение других когнитивных функций являются нормой для старых лиц. Поэтому, нередко пациенты и их родственники не обращаются за врачебной помощью вплоть до этапа крайне тяжёлых нарушений, когда больные перестают узнавать окружающих или утрачивают навыки самообслуживания. Очевидно, что при подобной выраженности расстройств, возможность помочь больному невелика. Между тем, терапия когнитивных нарушений на ранних этапах патологического процесса имеет более существенные шансы на успех.

Помимо поздней обращаемости за помощью, причиной позднего выявления когнитивных расстройств является недостаточное знание неврологами, психиатрами, геронтологами и врачами других специальностей методов диагностики когнитивных нарушений. Сегодня существует объективная необходимость в овладении врачами простыми клинико-психологическими методами исследования - так называемыми, скрининговыми шкалами когнитивных нарушений. Такие скрининговые шкалы просты в применении и интерпретации, занимают немного времени и имеют количественную оценку результатов, что позволяет проследить выраженность когнитивных расстройств в динамике на фоне проводимой терапии. Применение скрининговых шкал всем пациентам, жалующимся на снижение памяти, позволяет значительно оптимизировать раннюю диагностику когнитивных расстройств

Определение когнитивных функций. Под *когнитивными (познавательными) функциями* понимаются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Данный процесс включает четыре основных взаимодействующих компонента:

- восприятие информации
- обработка и анализ информации
- запоминание и хранение информации
- обмен информацией и построение и осуществление программы действий.

С каждым из вышеперечисленных этапов познавательной деятельности связана определённая когнитивная функция:

- восприятие информации - гнозис;
- обработка и анализ информации - так называемые, "исполнительные" функции, которые включают произвольное внимание, обобщение, выявление сходств и различий, формально-логические операции, установление ассоциативных связей, вынесение умозаключений;
- запоминание и хранение информации - память;
- обмен информацией и построение и осуществление программы действий - так называемые "экспрессивные" функции, к которым относят речь и навыки целенаправленной двигательной активности (праксис).

Хорошо известно, что когнитивные способности взрослых здоровых лиц весьма различны. О *нарушениях когнитивных функций*, можно говорить в тех случаях, когда какое либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, *когнитивные нарушения* - это ухудшение по сравнению с *индивидуальной нормой* одной или нескольких из следующих когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи или исполнительных функций.

Морфо-функциональная организация когнитивных функций. Вопрос о церебральной организации когнитивных функций всегда привлекал живой интерес врачей и исследователей. Исторически, сложились две противоположные точки зрения: *локализационизм* и *эквипотенциализм*. Сторонники узкого локализационизма полагали, что каждая когнитивная функция имеет свой центр в головном мозге, подобно первичным корковым моторным и сенсорным центрам. Эквипотенциалисты, напротив, утверждали, что когнитивные функции формируются в результате интегративной деятельности всего головного мозга в целом. При этом, различные отделы коры являются равнозначными и взаимозаменяемыми. Поэтому, выраженность и характер когнитивных расстройств определяются не локализацией поражения мозга, но объёмом повреждения мозговой ткани.

Однако, ни локализационистская, ни эквипотенциалистская теории не могли объяснить реальных клинических ситуаций, которые наблюдались при локальных поражениях мозга. В 60-70-х годах XX века на смену более ранним представлениям пришла *теория системной динамической локализации высших мозговых функций (ВМФ)*. Автором данной теории был выдающийся советский учёный А.Р.Лурия.

Согласно А.Р.Лурия, нет строгой локальной связи высших мозговых функций с конкретными структурами головного мозга. Данные функции обеспечиваются интегрированной деятельностью всего головного мозга в целом. Однако, разные отделы головного мозга не являются равнозначными. Напротив, каждая структурная единица головного мозга вносит свой специфический вклад в когнитивную деятельность.

В соответствии с той ролью, которую играют церебральные структуры в обеспечении когнитивных функций, А.Р.Лурия разделил головной мозг на три так называемых функциональных блока:

-Первый функциональный (нейродинамический) блок включает восходящую часть ретикулярной формации, неспецифические ядра таламуса, другие подкорковые структуры, а также лимбическую систему.

Данные структуры отвечают за оптимальный уровень бодрствования, концентрацию и устойчивость внимания, мотивационно-эмоциональное обеспечение ВМФ.

-*Второй функциональный блок* включает вторичные и третичные зоны корковых анализаторов соматической чувствительности, слуха и зрения, то есть теменной височной и затылочной долей головного мозга. Данный блок был назван блоком приема, обработки и хранения информации. Его функция, как следует из названия, это восприятие, распознавание и хранение информации, полученной из внешнего мира.

-*Третий функциональный блок* образован премоторной и префронтальной корой лобных долей головного мозга. Функцией данного блока является регуляция произвольной деятельности человека. Премоторная и префронтальная кора отвечают за определение цели деятельности, выработку плана для достижения поставленной цели и контроль получаемых результатов.

Таким образом, поражение любого из описанных выше функциональных церебральных блоков будет приводить к нарушению нескольких или всех когнитивных функций. Однако, качественные особенности когнитивных нарушений будут принципиально различными.

При поражении структур *первого функционального блока* увеличивается время реакции на внешние стимулы. Это будет приводить к замедленности всех когнитивных процессов. Снижается также способность в течение необходимого времени поддерживать нужную для работы концентрацию внимания. Поэтому, пациенты с патологией первого функционального блока испытывают повышенную утомляемость при умственных нагрузках, часто совершают ошибки, связанные с рассеянностью внимания. Данный тип нарушений когнитивных функций получил название *нейродинамических расстройств*.

При поражении структур *второго функционального блока* первично страдает восприятие информации (гнозис). При этом, поражение височной доли будет приводить к слуховым агнозиям, теменной доли - к соматическим агнозиям, затылочной доли - к зрительным агнозиям. Одновременно с нарушением гнозиса будут отмечаться нарушения памяти при запоминании и воспроизведении информации соответствующей модальности. Соматические и пространственные агнозии, как правило, сочетаются также с апраксией, так как нарушение схемы тела или пространственных представлений неизбежно приводит к трудностям при совершении целенаправленных движений.

Патология структур *третьего функционального блока* будет приводить к когнитивным нарушениям *дисрегуляторного характера*. Трудности определения цели будут приводить к снижению мотивации и инициативы. Нарушение программирования деятельности проявляются "застреваниями" на том или ином этапе выполнения программы, что имеет клиническое выражение в виде персевераций. Наконец, недостаточность функции контроля результата приводит к повышенной отвлекаемости и импульсивности.

Методология нейропсихологического исследования ВМФ и топическая диагностика поражения мозга, разработанные А.Р.Лурия и другими исследователями, не утратили своей значимости. Многочисленные экспериментальные и клинко-инструментальные исследования последних лет с применением самых совершенных методов позволили несколько по новому

рассматривать функционально-морфологическое построение когнитивных функций. Речь идёт о так называемых "лобно-подкорковых кругах", соединяющих между собой отдельные участки коры лобной доли, ядра зрительных бугров, субталамические ядра, структуры полосатого тела.

К настоящему времени, описаны пять лобно-подкорковых кругов, три из которых тесно связаны с обеспечением когнитивной деятельности:

•*дорсолатеральный префронтальный круг*: начинается в конвекситальном отделе лобной коры (поле 9 и 10 по Бродману) и имеет связи в основном с дорсолатеральной головкой хвостатого ядра. Эта область хвостатого ядра, в свою очередь, связана с бледным шаром, его внутренней частью и с ростральным отделом черной субстанции (так называемый, прямой путь) и через наружную часть бледного шара с субталамическим ядром, а затем с внутренней частью бледного шара и черной субстанции (так называемый, непрямой путь). Нейроны бледного шара и черной субстанции, входящие в круг, связаны с вентральными передними и медиальными дорсальными ядрами таламуса, которые в свою очередь связаны с дорзолатеральной префронтальной областью. Этот круг участвует в реализации сложных когнитивных функций, требующих внимания и последовательного переключения с одного этапа деятельности на следующий этап. При дисфункции данного "круга" развиваются трудности инициации когнитивной деятельности (брадифрения), инертность и персеверации.

•*Латеральный орбитофронтальный круг*: начинается в базальных отделах лобной доли и связан с вентромедиальным хвостатым ядром. Эта область хвостатого ядра связана с дорсомедиальным бледным шаром и ростромедиальной частью черной субстанции (прямой путь). Непрямой путь включает наружную часть бледного шара и субталамическое ядро, которые получают связи от хвостатого ядра и проецируются на внутреннюю часть бледного шара/черную субстанцию. Бледный шар и черная субстанция связаны с медиальной порцией вентропереднего и медиальнодорсального ядер таламуса, которые связаны с орбитофронтальной корой. Этот круг участвует в социально-детерминированной регуляции поведения, в частности, торможении неадекватных в конкретной ситуации поведенческих реакций. При его дисфункции возникают импульсивность, расторможенность, снижение чувства дистанции, некритичность.

•*Передний фронтальный (лимбический) круг*: начинается в передней поясной извилины и связан с вентральной частью полосатых тел, которая включает п.ассумбенса, обонятельный бугорок и вентральную медиальную порцию хвостатого ядра и скорлупы. Нейроны из других лимбических структур, таких как гиппокамп, миндалина и др., также связаны с вентральной частью полосатых тел. Эфферентные пути проецируются в вентральную и дорсолатеральную часть бледного шара и ростродорсальную часть черной субстанции, а далее в медиальные дорсальные ядра таламуса, вентральную часть покрышки, гипоталамус и миндалину. Медиально-дорсальные нейроны таламуса замыкают круг на передней поясной коре. Ввиду своей тесной связи с лимбическими структурами, этот круг обеспечивает эмоциональную и мотивационную регуляцию поведения. При его поражении возникают аспонтанность, эмоциональное безразличие, апатико-абулический синдром и, в крайних случаях, акинетический мутизм.

Как видно из вышесказанного, все "круги" пересекают общие структуры - лобные доли, полосатые тела, бледный шар, черную субстанцию и таламус. Они находятся в постоянном контакте между собой, но в тоже время анатомически совершенно раздельны. Поражение каждого из звеньев этих замкнутых колец приводит к внешне сходному нарушению когнитивных, эмоциональных, поведенческих характеристик и, при клиническом и даже нейропсихологическом исследовании, не всегда удаётся точно установить очаг поражения мозга, часто минимальный по объёму, но приводящий к значительным нарушениям психической деятельности. Поэтому, очень важными методами исследования мозга являются нейровизуализационные методы: рентгеновская, компьютерная, магнитно-резонансная, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография и другие.

Нейрохимия когнитивных функций. Когнитивная деятельность человека обеспечивается активностью церебральных нейротрансмиссерных систем. Вопрос о нейрохимических основах когнитивных функций является одним из наиболее сложных и малоизученных вопросов нейробиологии. Между тем данный вопрос имеет большое значение с практической точки зрения, так как выявление нейрохимического субстрата когнитивных нарушений открывает возможности фармакологической коррекции данных нарушений.

На сегодняшний день установлено, что одним из наиболее важных для когнитивных процессов медиатором является ацетилхолин. Недостаточность ацетилхолинергической трансмиссии отмечается при когнитивных нарушениях различного происхождения, в том числе при болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, болезни Паркинсона и многих других заболеваниях. При этом, ещё в 80-х годах прошлого века было убедительно показано, что ацетилхолинергическая недостаточность в значительной степени коррелирует с общей выраженностью когнитивных расстройств при самом частом их этиологическом варианте, а именно при болезни Альцгеймера. Источником восходящих ацетилхолинергических церебральных путей являются медио-базальные отделы лобных долей головного мозга - базальное ядро Мейнерта и безымянное вещество, которые проецируются в структуры гиппокампового круга и височно-теменные доли головного мозга.

Считается, что психофизиологическая роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания. Устойчивость внимания, в свою очередь, является ключевым условием запоминания новой информации. Поэтому, ацетилхолинергическая недостаточность приводит к повышенной отвлекаемости и быстрой утрате полученной информации.

Дофамин также играет немаловажную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Показано, что активация дофаминергической передачи необходима в процессе переключения внимания человека с одного этапа когнитивной деятельности на следующий этап. Таким образом, недостаточность дофаминергической медиации приводит к повышенной инертности больного, что будет клинически проявляться замедленностью когнитивных процессов (брадифрения) и персеверациями. Данные нарушения являются наиболее типичными когнитивными симптомами заболеваний с дофаминергической недостаточностью, таких как, например, болезнь Паркинсона. Ключевым для когнитивной деятельности дофаминергическим образованием является вентральная часть покрышки ствола мозга, которая связана с лимбической

системой (мезолимбический дофаминергический путь) и с префронтальными отделами лобных долей головного мозга (мезокортикальный дофаминергический путь).

Ещё одним нейромедиатором, весьма важным для когнитивной деятельности, является норадреналин. Роль норадреналина в обеспечении когнитивных функций, по-видимому, заключается в поддержании состояния активного бодрствования. Как известно, активность норадренергической медиации усиливается во время эмоционального напряжения. Предполагается, что с увеличением активности норадренергической системы связано лучшее запоминание эмоционально окрашенных событий по сравнению с эмоционально нейтральными событиями. Недостаточность норадренергической "иннервации" коры головного мозга закономерно развивается при поражении голубого пятна, которое имеет богатые связи с различными отделами коры головного мозга.

Менее определено связана с когнитивной деятельностью серотонинергическая система. Недостаточность серотонинергической медиации в большей степени проявляется эмоциональными расстройствами в виде депрессии. Однако, хорошо известно, что при выраженной депрессии могут развиваться вторичные когнитивные нарушения. По своему характеру, когнитивные расстройства, связанные с депрессией, напоминают симптомы патологии подкорково-лобных структур головного мозга.

Следует оговориться, что вышеизложенные представления носят упрощённый и схематичный характер. В действительности, нейрохимические основы когнитивных функций значительно сложнее и, как уже говорилось, на сегодняшний день остаются недостаточно изученными.

Классификации когнитивных нарушений. Когнитивные нарушения являются полиэтиологическими состояниями, которые развиваются при различных неврологических, психических и соматических заболеваниях. В основе современной классификации когнитивных нарушений лежит, прежде всего, тяжесть расстройств.

Когнитивные нарушения можно разделить на *лёгкие, умеренные и тяжёлые*.

Исторически, проблемы когнитивных нарушений изучались, в основном, в рамках **деменции** или **тяжёлых когнитивных нарушений**. Термин деменция (слабоумие) означает наиболее тяжёлые когнитивные нарушения, которые приводят к возникновению дезадаптации в повседневной жизни. Согласно рекомендациям международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), диагноз деменции правомерен при наличии следующих признаков:

- Нарушения памяти, которые проявляются в нарушении способности к запоминанию нового материала, а в более тяжелых случаях - также в затруднении припоминания ранее усвоенной информации. Нарушения проявляются как в вербальной, так и в невербальной модальности. Мнестические расстройства должны быть объективизированы с помощью нейропсихологических методов исследования.

- Нарушение других когнитивных функций, таких как способности к выработке суждений, мышления (планирования, организации) и переработки информации. Эти нарушения должны быть объективизированы, с помощью соответствующих нейропсихологических

методов. Необходимым условием диагноза деменция является снижение когнитивных функций по сравнению с более высоким исходным мнестико-интеллектуальным уровнем.

- Нарушение когнитивных функций определяется на фоне сохранного сознания.

- Нарушение эмоционального контроля или мотиваций или изменение социального поведения - по меньшей мере, одно из следующих: эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, асоциальное поведение.

- Перечисленные признаки наблюдаются в течение, по меньшей мере, 6 месяцев; при более коротком наблюдении, диагноз может быть предположительным.

Помимо критериев МКБ-10, для диагностики деменции, как в клинической практике, так и в научных исследованиях широко используются критерии диагноза данного патологического состояния американского руководства по статистике и диагностике психических заболеваний (DSM-IV). В соответствии с данным руководством, в основе диагностики различных нозологических форм деменции лежат следующие общие принципы:

А. Нарушения памяти, как в виде нарушения активного воспроизведения информации, так и в виде недостаточности узнавания материала

Б. Нарушения других когнитивных функций, по крайней мере, одной из следующих: праксис, гнозис, речь, исполнительные функции.

В. Как А, так и Б выражены в такой степени, что, независимо друг от друга, оказывают клинически значимое негативное влияние на повседневную жизнь.

Г. Нарушения памяти и других когнитивных функций развиваются в результате установленного органического заболевания головного мозга.

Д. Нарушения памяти и других когнитивных функций отмечаются на фоне ясного сознания пациента.

При сопоставлении критериев диагноза деменции МКБ-10 и DSM-IV, большинство исследователей отмечают, что критерии МКБ-10 являются более строгими, так как, во-первых, настаивают на устойчивости симптомов в течение не менее шести месяцев, а во-вторых, требуют наличия поведенческих расстройств, характерных, в основном, для умеренно выраженной деменции. Таким образом, лишаются своего диагноза пациенты с так называемой обратимой деменцией и пациенты с лёгкой деменцией. Вследствие этого, по данным эпидемиологических исследований, критерии диагноза DSM-IV в 2,5-3 раза более чувствительны по сравнению с диагностическими критериями МКБ-10. Всего же, в зависимости от используемых критериев диагноза и возрастного диапазона исследуемых популяций, деменция диагностируется у 5-25% пожилых лиц.

Диагностические критерии деменции по МКБ-X и DSM-IV в последние годы всё чаще подвергаются критике в связи с чрезмерной привязанностью к клинической картине болезни Альцгеймера. Действительно, мнестические расстройства, которые являются обязательным условием диагностики деменции как по МКБ-X, так и по DSM-IV, являются одним из основных проявлений болезни Альцгеймера, но могут отсутствовать или быть выражены в незначительной степени при некоторых формах сосудистой деменции, лобно-височной деменции, других заболеваниях головного мозга. Поэтому, более правильно было бы определить деменцию как выраженные

нарушения в разных когнитивных сферах, которые часто, но не всегда затрагивают сферу памяти.

Клиническая картина деменции гетерогенна и зависит от этиологии деменции. Традиционно, деменция разделяется на корковую и подкорковую. Считается, что для корковой деменции характерны симптомы первичной заинтересованности коры головного мозга, такие как амнезия, афазия, апраксия и агнозия. За классическую модель "корковой" деменции в своё время была принята болезнь Альцгеймера, которая лежит в основе не менее 40% тяжёлых когнитивных нарушений в пожилом возрасте.

"Подкорковая" деменция впервые была описана M.Albert и соавт. в 1974 году у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом. Впоследствии сходные по семиотике когнитивные расстройства были описаны также при других заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев, таких как болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, болезнь Вильсона-Коновалова и др. Основными характеристиками "подкорковой" деменции считаются замедленность когнитивных процессов, трудности использования собственных знаний, недостаточность воспроизведения информации при отсутствии первичной амнезии, апраксии, агнозии или афазии. Весьма характерными для "подкорковых" деменции являются также эмоциональные расстройства в виде депрессии.

В настоящее время, традиционное разделение деменции на "корковую" и "подкорковую" представляется устаревшим и не отражающим существующее многообразие когнитивных нарушений при деменциях. Так, например, когнитивные нарушения при деменции с тельцами Леви, которая является, вероятно, второй по частоте после болезни Альцгеймера, могут сочетать в себе первичные нарушения памяти, апракто-агностические и афатические расстройства с традиционно "подкорковыми" брадифренией и нарушениями "исполнительных" функций. Таким образом, данная форма деменции характеризуется как "корковыми", так и "подкорковыми" симптомами. Деменция при фронто-темпоральной дегенерации также не может быть отнесена ни к "корковой", ни к "подкорковой": при этом заболевании отсутствуют первичные нарушения памяти, праксиса и гнозиса, но могут быть нарушения поведения и речи, изменения в эмоциональной сфере. Особые формы когнитивных нарушений, ограниченные только сферой речи или праксиса, могут отмечаться в дебюте первичной прогрессирующей афазии, кортико-базальной дегенерации и болезни Крейцфельда-Якоба.

Неудачными представляются сами термины "корковая" и "подкорковая" деменция, поскольку, описывая клинические особенности когнитивных нарушений, в своих названиях апеллируют к морфологии. Между тем, при хронических неврологических заболеваниях практически никогда не встречается изолированного поражения корковых или подкорковых церебральных структур. Многие симптомы, традиционно относимые к "подкорковым", на самом деле связаны с вторичной дисфункцией лобных долей головного мозга в результате их разобщения с подкорковыми базальными ганглиями. Доказаны функциональные (регионарный кровоток, метаболизм) и органические изменения отдельных зон коры при первичных очагах повреждения подкорковых структур.

Можно было бы классифицировать деменции по ведущему синдрому когнитивных расстройств. По нашим наблюдениям, наиболее часто встречаются следующие клинические варианты деменции:

-Деменция с преобладанием в клинической картине мнестических расстройств. Встречается, в основном, на начальных этапах болезни Альцгеймера с началом в пожилом возрасте. При этом, основным дезадаптирующим симптомом являются прогрессирующие нарушения памяти. Позже могут развиваться умеренно выраженные нарушения пространственной ориентировки, пракиса, гнозиса, речи и интеллектуальных процессов.

-Деменция с множественной когнитивной недостаточностью. Отмечается на развитых стадиях болезни Альцгеймера, при деменции с тельцами Леви, сосудистой и смешанной деменции. В разных соотношениях могут быть представлены нарушения памяти, апракто-агностические и афатические нарушения, дизрегуляторные, нейродинамические и зрительно-пространственные расстройства.

-Деменция с преобладанием в клинической картине нейродинамических и зрительно-пространственных нарушений. Встречается при заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев, в ряде случаев деменции с тельцами Леви и сосудистой деменции.

-деменция с преобладанием в клинической картине поведенческих нарушений. Характерна для синдрома лобно-височной деменции, а также может отмечаться при прогрессирующем надъядерном параличе и других заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев.

Следует отметить, что при обоих подходах к классификации деменции описываются клинические особенности её начальных этапов. На продвинутых стадиях слабоумия указанные выше особенности нарушений нередко утрачиваются. Так, на поздних стадиях болезни Альцгеймера может присутствовать выраженные симптомы лобной дисфункции, напоминающие фронто-темпоральную дегенерацию. С другой стороны, при развёрнутой клинике лобной дисфункции, например при прогрессирующем надъядерном параличе или при фронто-темпоральной дегенерации, оценить в полной мере сохранность или заинтересованность памяти едва ли возможно.

Чаще всего, деменция развивается в результате достаточно длительного, обычно, многолетнего прогрессирования менее тяжёлых когнитивных нарушений. Исключение составляет деменция в результате церебрального инсульта "стратегической" для когнитивной деятельности локализации. Впрочем, даже при пост-инсультной деменции, в большой части случаев её клинической манифестации слабоумия предшествуют менее выраженные когнитивные расстройства. Инсульт в этих случаях носит характер "последней капли", которая декомпенсирует предшествующие нарушения. С практической точки зрения, целесообразно как можно раньше выявлять и начинать лечить когнитивные расстройства. Поэтому, в последние годы большое внимание уделяется так называемым **умеренным когнитивным нарушениям**. Данный термин был впервые предложен в 1997 году американским неврологом R.Petersen для обозначения преддементных стадий болезни Альцгеймера (англ. "mild cognitive impairment", MCI). Первые диагностические критерии этого

состояния отражали его очевидную "альцгеймеровскую" направленность (см. Таблица 1): диагноз базировался на наличии субъективных и объективных нарушений памяти при относительной сохранности других когнитивных функций. Иногда в качестве дополнительных диагностических критериев умеренных когнитивных нарушений (УКН*) выдвигалось также отсутствие очаговой неврологической симптоматики и выраженных цереброваскулярных расстройств.

Таблица 1. Диагностические критерии диагноза "умеренные когнитивные нарушения" (MCI) по R.Petersen, 1999.

- 1.Снижение памяти, как со слов самого пациента, так и по мнению его ближайшего окружения (родственники или сослуживцы)
- 2.Низкие показатели мнестической функции, по данным нейропсихологического тестирования (снижение результатов тестов на память не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от среднестатистической возрастной нормы).
- 3.Сохранность когнитивных функций в целом
- 4.Нет ограничений в повседневной жизни
- 5.Деменция отсутствует - результат краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) составляет более 24 баллов.
- 6.Оценка по клинической рейтинговой шкале деменции составляет 0,5 баллов

Дальнейшие наблюдения показали, что пациенты, соответствующие вышеприведённым диагностическим критериям, действительно имеют повышенный риск развития болезни Альцгеймера. Заболеваемость болезнью Альцгеймера у пациентов с УКН составляет 10-15% в год, в то время как среднестатистический риск этого заболевания среди пожилых - 1 - 2% в год. Тем не менее, наблюдения показали, что болезнь Альцгеймера не является неизбежной судьбой пациентов с УКН. Так, у части из них развивались другие нозологические формы деменции, а у других симптоматика оставалась стабильной на протяжении многих лет. Поэтому, термин "умеренные когнитивные нарушения" в последнее время стал употребляться более широко: для обозначения когнитивных расстройств соответствующей тяжести при различных заболеваниях головного мозга с

* — В отечественной литературе используются другие менее точные варианты обозначения MCI - лёгкие когнитивные расстройства, мягкое когнитивное снижение и др.

возможным исходом в деменцию, а некоторыми авторами - также и при физиологическом возрастном когнитивном снижении.

Чтобы внести большую определённости в концепцию УКН, в апреле 2004 года на конференции в Монреале были приняты модифицированные критерии диагноза данного состояния, которые вывели синдром УКН за рамки болезни Альцгеймера, устранив прежний акцент на мнестические расстройства (Таблица 2).

Таблица 2. Модифицированные диагностические критерии синдрома УКН (MCI-Revised), J.Touchon, R.Petersen, 2004.

1. Когнитивные нарушения, по словам пациента и/или его ближайшего окружения (последнее предпочтительней).

2. Признаки ухудшения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой для данного индивидуума, которое произошло в недавнее время.

3. Объективные свидетельства когнитивных нарушений, полученные с помощью нейропсихологических тестов (снижение результатов нейропсихологических тестов не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от среднестатистической возрастной нормы).

4. Нет нарушений привычных для пациента форм повседневной активности. Однако, могут быть трудности в сложных видах деятельности.

6. Деменция отсутствует - результат краткой шкалы оценки психического статуса составляет не менее 24 баллов.

По данным эпидемиологических исследований, распространённость синдрома УКН в популяции составляет от 11 до 17% лиц старше 65 лет. Как уже говорилось выше, умеренные когнитивные нарушения в большинстве случаев имеют тенденцию к нарастанию по выраженности. По данным длительных наблюдений, риск развития деменции в течение 5 лет после установления диагноза УКН составляет 55-70%. Повышенный риск деменции отмечается у пациентов более пожилого возраста, с отягощенным наследственным анамнезом по деменции, при наличии нарушений речи, атрофии гиппокампа на МРТ головного мозга, а также у носителей патологического гена АПОЕ 4.

Клиническая картина синдрома УКН гетерогенна. При этом особенности когнитивных расстройств находятся в непосредственной связи с последующим исходом данного состояния R.Petersen, 2001, предложил разделять синдром УКН на три основных клинических варианта:

• Амнестический вариант. В клинической картине доминируют нарушения памяти на текущие события. Динамические наблюдения за пациентами с данным вариантом УКН показывают, что в дальнейшем у них, как правило, развивается развёрнутая клиническая картина болезни Альцгеймера.

• УКН с множественной когнитивной недостаточностью. Характеризуется наличием сочетанного поражения нескольких когнитивных функций. Данный тип УКН может отмечаться на начальных стадиях различных заболеваний головного мозга: болезни Альцгеймера, сосудистой мозговой недостаточности, фронто-темпоральной дегенерации и др.

• УКН с нарушениями одной когнитивной функции при сохранности памяти. Так, преимущественно зрительно-пространственные расстройства знаменуют дебют деменции с тельцами Леви. Изолированные дисфазические расстройства могут свидетельствовать о дебюте такого редкого неврологического заболевания как первичная прогрессирующая афазия.

Как и деменция, умеренные когнитивные нарушения представляют собой клинически очерченный синдром. По нашему мнению, которое базируется на данных исследований, проведенных в клинике нервных болезней им. А.Я.Кожевникова, возможна ещё более ранняя диагностика когнитивных нарушений. При этом **лёгкие когнитивные нарушения (ЛКН)** носят преимущественно нейродинамический характер: страдают такие характеристики когнитивных процессов как скорость обработки информации, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, оперативная память. Предлагаемые нами диагностические критерии синдрома лёгких когнитивных нарушений приведены в Таблице 3).

Таблица 3. Диагностические критерии лёгких когнитивных нарушений. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А. Б (2005).

1. Жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача.

2. Лёгкие когнитивные нарушения преимущественно нейродинамического характера, выявленные при нейропсихологическом исследовании.

3. Отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал деменции - результат краткой шкалы психического статуса не менее 28 баллов.

4.2 стадия по общей шкале нарушений (global deterioration rating, GDS).

5. Отсутствие нарушений повседневной активности, в том числе и наиболее сложных её форм.

6. Отсутствие синдрома УКН.

В патогенезе лёгких когнитивных нарушений в пожилом возрасте, вероятно, немаловажную роль играют связанные со старением естественное ослабление внимания, кратковременной памяти, дизрегуляторные нарушения. Как клинический опыт, так и данные проведенных экспериментально-психологических исследований убедительно свидетельствуют, что с возрастом очень часто ухудшаются показатели памяти, внимания, вербально-логических, психомоторных и других когнитивных функций, даже в отсутствие клинически очерченного заболевания головного мозга.

Возрастное ухудшение когнитивных способностей начинается приблизительно с 30-35 летнего возраста, однако, наиболее значительные изменения происходят в возрастном промежутке между 45-60 годами. В дальнейшем прогрессирование возрастных когнитивных нарушений происходит крайне медленно.

С нейropsychологической точки зрения, возрастные изменения головного мозга затрагивают, прежде всего, нейродинамические факторы когнитивных функций, связанные со структурами первого функционального блока. Важнейшей характеристикой возрастных когнитивных нарушений является уменьшение скорости реакции на внешние стимулы. В клинике это приводит к замедленности мнестико-интеллектуальных процессов: пожилому человеку обычно требуется больше времени для выполнения той или иной умственной работы, по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Другой стороной нейродинамических нарушений является уменьшение способности концентрировать внимание в течение длительного времени. Поэтому, пожилые лица быстрее устают и чаще отвлекаются при умственных нагрузках.

С возрастом уменьшается объём оперативной (кратковременной) памяти. Это приводит к тому, что пожилым лицам несколько труднее приобретать новые знания и навыки, чем лицам молодого и среднего возраста. Им также труднее одновременно работать с несколькими источниками информации. Последнее может быть также связано с уменьшением способности быстро переключать внимание, то есть с определённой интеллектуальной "ригидностью" пожилых лиц.

В то же время, возрастные изменения когнитивных функций не затрагивают память на текущие и отдалённые события жизни, приобретенные в прошлом навыки, словарный запас, способность к обобщениям и вынесению умозаключений, а также общие знания. Не характерны первичные нарушения гнозиса или праксиса.

Выраженность возрастных изменений когнитивных функций индивидуальна. Известно, существуют значительные индивидуальные различия когнитивных способностей здоровых лиц. В процессе старения данные различия ещё более углубляются. Предполагается, что выраженность возрастного снижения когнитивных способностей может зависеть от таких факторов как генетические детерминанты, перенесённые заболевания, уровень образования и род занятий. У определённой части пожилых лиц когнитивные способности остаются вполне сопоставимыми с лицами молодого и среднего возраста. В этих случаях принято говорить о так называемом "успешном" старении. Напротив, при значительной выраженности возрастных изменений, ухудшение когнитивных функций может приобретать клиническую значимость. Не так редко возрастные изменения со стороны высших мозговых функций вызывают значительное беспокойство пациента и являются самостоятельной причиной обращения к неврологу. В связи с этим, в 1994 году эксперты Международной ассоциации психогериатров при Всемирной организации здравоохранения (МПА ВОЗ) предложили использовать термин "возрастная когнитивная дисфункция" для обозначения лёгких когнитивных нарушений преимущественно возрастного характера. Были разработаны диагностические критерии этого состояния, которые приведены в Таблице 4.

Таблица 4. Критерии диагноза "возрастная когнитивная дисфункция" по МПА ВОЗ.

1. Когнитивные нарушения по жалобам пациента или его ближайшего окружения
2. Постепенное развитие нарушений и их наличие в течение, как минимум, 6 месяцев, без эпизодов резкого ухудшения за это время.
3. Нарушения в одной из следующих сфер: память, внимание, мышление, речь, зрительно-пространственная ориентировка.
4. Результаты нейropsychологических тестов, как минимум, на 1 стандартное отклонение ниже нормы, разработанной для данной возрастной группы.
5. Критерии исключения:
 - соответствие критериям диагноза умеренного когнитивного расстройства по МКБ-10.
 - наличие соматической патологии, способной привести к когнитивным нарушениям
 - органическая патология головного мозга
 - выраженные эмоциональные и поведенческие расстройства: депрессия, тревога, делирий и др.
 - употребление психоактивных веществ.

С нашей точки зрения, концепция "возрастной когнитивной дисфункции" является достаточно умозрительной. На практике, большинство пожилых людей имеют несколько хронических сердечно-сосудистых, других соматических и неврологических заболеваний, многие из которых могут отрицательно влиять на когнитивные функции. Чётко разделить вклад собственно возраста и вклад ассоциированных с возрастом заболеваний в формирование когнитивной недостаточности в пожилом возрасте представляется невозможным. Поэтому, с нашей точки зрения, более корректно говорить о синдроме лёгких когнитивных нарушений в пожилом возрасте, который имеет многофакторную этиологию, которая требует уточнения при клиническом обследовании.

Таким образом, тяжёлые, умеренные и лёгкие когнитивные нарушения представляют собой гетерогенные по этиологии клинические синдромы. Всего существует несколько десятков нозологических форм, в рамках которых развиваются когнитивные расстройства. К этим нозологическим формам относятся как первичные заболевания головного мозга, так и различные соматоневрологические и психиатрические расстройства, которые отрицательно влияют на когнитивные функции. Основные причины когнитивных нарушений приведены в Таблице 5.

Таблица 5. Основные причины когнитивных нарушений

I. Нейродегенеративные заболевания

1. Болезнь Альцгеймера.
2. Деменция с тельцами Леви.
3. Фронтотемпоральная дегенерация (ФТД)
4. Кортико-базальная дегенерация.
5. Болезнь Паркинсона.
6. Прогрессирующий надъядерный паралич
7. Хорея Гентингтона
8. Другие дегенеративные заболевания головного мозга.

II. Сосудистые заболевания головного мозга.

1. Инфаркт мозга "стратегической" локализации.
2. Мультиинфарктное состояние
3. Хроническая церебральная ишемия.
4. Последствия геморрагического поражения головного мозга.
5. Сочетанное сосудистое поражение головного мозга.

III. Смешанные (сосудисто-дегенеративные) когнитивные нарушения

IV. Дисметаболические энцефалопатии.

1. Гипоксическая
2. Печёночная
3. Почечная
4. Гипогликемическая
5. Дистиреоидная (гипотиреоз, тиреотоксикоз).
6. Дефицитарные состояния (дефицит В₁, В₁₂, фолиевой кислоты, белков).
7. Промышленные и бытовые интоксикации
8. Ятрогенные когнитивные нарушения (при применении холинолитиков, барбитуратов, бензодиазепинов, нейролептиков, солей лития и др.)

V. Нейроинфекции и демиелинизирующие заболевания

1. ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия
2. Губчатый энцефалит (болезнь Крейцфельда-Якоба)
3. Прогрессирующие панэнцефалиты
4. Последствия острых и подострых менингоэнцефалитов.
5. Прогрессирующий паралич.
6. Рассеянный склероз
7. Прогрессирующая дизимунная мультифокальная лейкоэнцефалопатия

VI. Черепно-мозговая травма

VII. Опухоль головного мозга

VIII. Ликвородинамические нарушения

Нормотензивная (резорбтивная) гидроцефалия

IX. Другие

При большинстве хронических сосудистых и дегенеративных заболеваний головного мозга, когнитивные нарушения носят практически необратимый характер. Однако, в тех случаях, когда когнитивные расстройства имеют вторичный характер по отношению к системным дисметаболическим нарушениям, своевременная коррекция последних приводит к полному регрессу когнитивной недостаточности. В таких случаях говорят об обратимых когнитивных расстройствах. Помимо дисметаболической энцефалопатии, к обратимым формам когнитивных расстройств, относятся нарушения высших мозговых функций при нормотензивной гидроцефалии и, в некоторых случаях, при опухоли мозга. По статистике, на стадии деменции до 5% когнитивных нарушений является полностью обратимыми. Статистика обратимости лёгких и умеренных когнитивных нарушений сегодня отсутствует, но есть все основания предполагать существенно больший процент обратимых форм на стадиях когнитивных нарушений, не достигающих выраженности деменции.

П.ЗАБОЛЕВАНИЯ С КЛИНИКОЙ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

1. Болезнь Альцгеймера. Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространённым дегенеративным заболеванием головного мозга и самой частой причиной когнитивных нарушений в пожилом и старческом возрасте. Предполагается, что БА является полиэтиологическим заболеванием. При раннем начале болезни ведущим этиологическим фактором является генетическая отягощённость. Сегодня установлены три патологических гена, носительство которых означает почти 100% риск заболеть БА в возрасте до 60 лет. Такими генами являются ген, кодирующий белок предшественник амилоида (21 хромосома), пресенилин 1 (14 хромосома) и пресенилин 2 (1 хромосома).

Сенильная форма БА (начало после 60 лет) частично связана с другим патологическим геном - АПОЕ4 (19 хромосома). Пенетрантность этого гена не столь велика и составляет, по некоторым данным, около 30%.

Помимо генетической отягощённости, факторами риска развития БА являются пожилой и старческий возраст, атеросклероз или артериолосклероз церебральных сосудов, черепно-мозговая травма, хроническая гипоксия, например, при заболеваниях дыхательных путей, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты и другая патология. В целом, складывается впечатление, что формирование альцгеймеровских патоморфологических изменений с клиникой когнитивных расстройств является достаточно универсальной реакцией пожилого мозга на различные экзо- и эндогенные неблагоприятные воздействия. Так, нередко на аутопсии умерших людей старческого возраста находят патоморфологические признаки, характерные для БА.

Ключевым звеном патогенеза БА является нарушение метаболизма белка предшественника амилоида (БПА). В норме данный белок расщепляется альфа-секретазой на одинаковые по величине полипептиды, которые не являются патогенными. При генетической дефектности данного белка или дефектности ферментных систем, АПП расщепляется на различные по аминокислотному составу фрагменты. При этом, длинные фрагменты (альфа-бета-42) откладываются в паренхиме головного мозга и стенках церебральных сосудов. В паренхиме головного мозга происходит агрегация нерастворимых фрагментов в патологический белок - бета-амилоид, который обладает нейротоксичными свойствами. В эксперименте показано, что бета-амилоид активирует тканевые медиаторы воспаления, усиливает выброс возбуждающих медиаторов (глутамат, аспартат и др.), способствует повышенному образованию свободных радикалов. Результатом всего этого сложного каскада событий является повреждение и гибель нейронов.

Патологическая анатомия БА представлена тремя основными видами изменений: сенильными бляшками, нейрофибриллярными сплетениями и гибелью нейронов. Сенильные бляшки представляют собой участки

отложения в веществе головного мозга бета-амилоида. Как правило, сенильные бляшки окружены патологически изменёнными нейронами, которые содержат нейрофибриллярные сплетения (НФС). НФС представляют собой внутриклеточные включения, состоящие из гиперфосфорилированного тау-протеина. В норме, как известно, тау-протеин входит в состав внутренней нейрональной мембраны. Изменение биохимических свойств тау-протеина с формированием НФС приводит к повреждению внутренней мембраны нейрона, что, в конечном итоге, приводит к гибели клетки. После гибели нейрона, НФС выходят в межклеточное пространство (так называемые, НФС-призраки).

Различные отделы головного мозга вовлекаются в патологический процесс при БА неравномерно. Наибольшая гибель нейронов уже на ранних стадиях заболевания отмечается в медио-базальных отделах лобных долей головного мозга - в ядре Мейнерта и безымянном веществе. Данные образования являются источником восходящих ацетилхолинергических проекций в гиппокамп и другие отделы головного мозга. Поэтому, с нейрохимической точки зрения, БА характеризуется развитием недостаточности ацетилхолинергической медиации. Помимо базальных лобных отделов, выраженные морфологические изменения при БА определяются также в гиппокампе, глубинных и задних отделах височных и в теменных долях головного мозга.

Клиника БА характеризуется, прежде всего, нарушениями памяти на текущие события. Вначале забываются события ближайшего прошлого, затем, по мере прогрессирования заболевания, амнезия распространяется на более отдалённые события. Такая закономерность прогрессирования мнестических расстройств при БА получила названия *закона Рибо*. Постепенно к нарушениям памяти присоединяются нарушения других когнитивных функций. Так, весьма характерны нарушения пространственной ориентировки и недостаточность номинативной функции речи. На развёрнутых стадиях БА утрачивается самостоятельность и формируется зависимость от окружающих. Нередко развиваются поведенческие нарушения, такие как повышенная подозрительность, агрессивность, бесцельная двигательная активность, нарушение сна. В финале заболевания пациенты практически лишены когнитивных способностей, полностью беспомощны.

БА - заболевание, в основном, пожилого и старческого возраста. Как правило, первые признаки этого заболевания появляются после 65-70 лет. На 9-10 десятилетия жизни заболеваемость БА драматически увеличивается и достигает 25-50%. Значительно реже БА начинается в среднем возрасте (от 40 до 60). В прежние годы БА с началом в среднем и БА с началом в пожилом возрасте считали разными заболеваниями. Сегодня, исходя из единства морфологии, их объединили в одну нозологическую форму. Тем не менее, нельзя отрицать существенных клинических различий между пресенильной и сенильной БА. Так, пресенильная БА характеризуется более быстрым прогрессированием и ранним присоединением афазии, апраксии и агнозии, в большинстве случаев можно проследить семейный анамнез заболевания. Сенильная БА прогрессирует медленнее, характеризуется, главным образом, нарушениями памяти, семейный анамнез прослеживается редко.

Диагноз БА правомерен при наличии характерных когнитивных нарушений и отсутствии, по крайней мере, на стадии лёгкой и умеренной деменции, очаговой неврологической симптоматики. Изменения на МРТ могут отсутствовать или выявляется церебральная атрофия, наиболее выраженная в области гиппокампа и коре височных долей (см. Рисунок 1). Общепринятые клинические диагностические критерии БА представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Критерии диагноза "вероятная БА". Национальный (США) Институт Неврологических и Коммуникативных Расстройств и Инсульта и Общество Болезни Альцгеймера и Ассоциированных Расстройств (McKahn и соавт., 1984).

А. Обязательные признаки

- 1.Наличие деменции по результатам скрининговых нейропсихологических шкал.
- 2.Наличие нарушений не менее, чем в двух когнитивных сферах или наличие прогрессирующих нарушений в одной когнитивной сфере.
- 3.Прогрессирующий характер нарушений памяти и других когнитивных функций.
- 4.Отсутствие нарушений сознания.
- 5.Начало заболевания в возрастном диапазоне от 40 до 90 лет.
- 6.Отсутствие признаков системных дисметаболических нарушений или других заболеваний головного мозга, которые объясняли бы нарушения памяти и других когнитивных функций.

Б. Дополнительные диагностические признаки

- 1.Наличие прогрессирующей афазии, апраксии или агнозии.
- 2.Трудности в повседневной жизни или изменение поведения.
- 3.Наследственный анамнез БА.
- 4.Отсутствие изменений при рутинном исследовании спинномозговой жидкости.
- 5.Отсутствие изменений или неспецифические изменения (например, увеличение медленноволновой активности) при электроэнцефалографии.
- 6.Признаки нарастающей церебральной атрофии при повторных КТ- или МРТ- исследованиях головы.

В. Признаки, не противоречащие диагнозу БА (после исключения других заболеваний ЦНС)

- 1.Периоды стабилизации симптоматики.
- 2.Симптомы депрессии, нарушения сна, недержание мочи, бред, галлюцинации, иллюзии, вербальное, эмоциональное или двигательное возбуждение, потеря веса.
- 3.Неврологические нарушения (на поздних стадиях болезни) - повышение мышечного тонуса, миоклонии, нарушение походки.
- 4.Эпилептические припадки (на поздних стадиях болезни).
- 5.Нормальная КТ или МРТ картина.
- 6.Необычное начало, клиническая картина или история развития деменции.
- 7.Наличие системных дисметаболических расстройств или других заболеваний головного мозга, которые, однако, не объясняют основной симптоматики.

Г. Признаки, исключающие диагноз БА

- 1.Внезапное начало деменции.
- 2.Очаговая неврологическая симптоматика (например, гемипарез, нарушение полей зрения, атаксия).
- 3.Эпилептические припадки или нарушения ходьбы на ранних стадиях заболевания.

Симптоматическое лечение БА направлено на коррекцию нейротрансмиттерных нарушений, которые лежат в основе мнестических и других когнитивных расстройств. На сегодняшний день доказана эффективность двух классов фармакологических препаратов: ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин) и модуляторов NMDA-рецепторов (мемантин). Применение данных препаратов способствует уменьшению выраженности когнитивных нарушений, улучшает поведение пациентов, благоприятно влияет на адаптацию в повседневной жизни. Предполагается также, что на фоне патогенетической терапии замедляется естественное прогрессирование заболевания.

2. Деменция с тельцами Леви.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ), также как и БА, является дегенеративным заболеванием головного мозга, с клиникой выраженных и прогрессирующих когнитивных нарушений. Данные о распространённости ДТЛ, представленные в различных морфологических исследованиях, варьируют от 12 до 27%. Многие исследователи считают ДТЛ второй по частоте причиной деменции в пожилом возрасте, после БА.

Этиология и патогенез ДТЛ изучены в меньшей степени по сравнению с БА. Однако, как и при БА, ведущую роль в запуске дегенеративного процесса играет нарушение метаболизма нейрональных белков. ДТЛ относится к группе так называемых, *синуклеинопатий*, то есть заболеваний, связанных с нарушением метаболизма белка альфа-синуклеина. Данный белок, наряду с убиквитином, является основным нейрохимическим субстратом телец Леви.

Главный морфологический признак ДТЛ - тельца Леви - были впервые описаны в 1912 году у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). По сегодняшний день, тельца Леви в нейронах чёрной субстанции являются одним из главных морфологических подтверждений диагноза БП. Но, начиная со второй половины XX века, в литературе регулярно встречались описания случаев прогрессирующей деменции с морфологической картиной широкой диссеминации телец Леви в нейронах коры головного мозга. В 1995 году для обозначения этих случаев был предложен термин "деменция с тельцами Леви".

Тельца Леви представляют собой округлые эозинофильные внутриклеточные цитоплазматические включения. В их состав входят изменённые нейрофиламенты, в норме составляющие нейрональный цитоскелет. Предполагается, что, как при БА, гибель нейронов при ДТЛ связана с изменением биохимических свойств внутренней мембраны нейрона.

Если при БП тельца Леви выявляются, главным образом, в подкорковых образованиях, то при ДТЛ они, помимо этого, встречаются также в коре головного мозга с преобладанием в передних лобных отделах, височной доли и поясной извилине. Достаточно часто тельца Леви сочетаются с сенильными бляшками и, реже, с нейрофибриллярными сплетениями.

Клиническая картина ДТЛ характеризуется различными сочетаниями когнитивных, экстрапирамидных и нейропсихиатрических расстройств. Когнитивные нарушения на развёрнутых стадиях заболевания представлены деменцией, на первый план которой выходят нарушения зрительного внимания, пространственного гнозиса и праксиса. Также характерны нарушения памяти на текущие и отдалённые события жизни, замедленность когнитивных процессов, нарушение исполнительных функций (обобщения, умозаключения и др.). Когнитивные нарушения носят прогрессирующий характер и со временем приводят к формированию зависимости от окружающих.

В неврологическом статусе при ДТЛ выявляются экстрапирамидные симптомы. Наиболее характерны нарушения походки в виде укорочения длины шага, шарканья, трудностей инициации ходьбы. Могут быть также другие симптомы паркинсонизма, такие как гипокинезия, ригидность, постуральные нарушения. Тремор отсутствует или возникает при постуральных и кинетических нагрузках, что отличает его от классического дрожания в покое, характерного для БП. Экстрапирамидная симптоматика при ДТЛ чаще, но не всегда, является двухсторонней и симметричной. Экстрапирамидные нарушения при ДТЛ часто сочетаются с вегетативной недостаточностью.

Самым ярким клиническим признаком ДТЛ являются повторяющиеся зрительных иллюзий и галлюцинаций. Галлюцинации возникают уже на стадии лёгкой деменции. При этом, критика к ним в начале заболевания, как правило, сохранна, но со временем может нарушаться. В наиболее тяжёлых случаях, яркие повторяющиеся галлюцинации сочетаются со спутанностью сознания и

резким нарастанием выраженности когнитивных и двигательных нарушений. Галлюцинаторным нарушениям могут предшествовать яркие сновидения.

Для ДТЛ характерны спонтанные колебания выраженности симптоматики - так называемые, флюктуации. При этом, без видимой причины увеличивается выраженность когнитивных и неврологических расстройств, усиливаются нейропсихиатрические нарушения. Впоследствии отмечается спонтанное восстановление функций, которое может быть полным или частичным. Для ДТЛ характерны как кратковременные флюктуации, когда симптоматика колеблется в течение одного дня, так и длительные ухудшения, продолжительностью до нескольких недель.

Диагноз ДТЛ базируется на характерном сочетании когнитивных, экстрапирамидных и нейропсихиатрических симптомов, наличии флюктуации. При МРТ головного мозга выявляется картина церебральной атрофии, а ряде случаев также умеренный перивентрикулярный лейкоареоз. Специфический нейровизуализационный признак ДТЛ - значительное расширение задних рогов боковых желудочков (см. Рисунок 2). Общепринятые диагностические критерии ДТЛ приведены в Таблице 7.

Таблица 7. Критерии диагноза "вероятная ДТЛ". Эксперты I Международного симпозиума по ДТЛ. (McKeith и соавт., 1996).

1. Обязательный признак - прогрессирующее нарушение когнитивных функций, достаточное по выраженности для того, чтобы препятствовать нормальным социальным и профессиональным функциям (деменция). Выраженные нарушения памяти не обязательно присутствуют на начальных стадиях, но, как правило, имеются на развёрнутых стадиях заболевания. Характерно наличие "лобно-подкорковых" когнитивных расстройств: нарушение произвольного внимания, зрительно-пространственных способностей и др.

2. По меньшей мере, два из следующих признаков:

- а) колебания выраженности когнитивных нарушений, внимания, тревожности (флюктуации);
- б) повторяющиеся зрительные галлюцинации (подробные, детальные);
- в) симптомы паркинсонизма, не связанные с приемом нейролептиков.

3. Дополнительные диагностические критерии:

- а) повторные падения;
- б) преходящие потери сознания;
- в) повышенная чувствительность к нейролептикам;
- г) иллюзии;
- д) галлюцинации других модальностей (не зрительные).

4. Диагноз ДТЛ маловероятен при наличии:

- а) связанной с перенесенным инсультом очаговой неврологической симптоматики или постинсультных изменений при визуализации мозга.
- б) каких-либо других заболеваний мозга или соматических заболеваний, достаточных для объяснения клинической картины.

Для лечения ДТЛ применяются те же препараты, что и для лечения БА. Это связано с тем, что основным нейробиохимическим субстратом данного заболевания также является ацетилхолинергическая недостаточность, а одним из наиболее важных механизмов гибели нейронов - повышенная активность глутаматергической медиации. Таким образом, для коррекции нейротрансмиттерных нарушений при ДТЛ применяются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) и модуляторы NMDA-рецепторов (мемантин). По данным ряда исследований, нейротрансмиттерные нарушения при ДТЛ выражены в большей степени, чем при БА. Поэтому, ответ на проводимую терапию при ДТЛ нередко оказывается более выраженным, чем при БА.

Так как для ДТЛ весьма характерны нейропсихиатрические симптомы, часто встаёт вопрос о назначении нейролептиков. С патогенетической точки зрения, применение данных препаратов крайне нежелательно, так как для ДТЛ, в целом, характерна повышенная чувствительность к данным препаратам, весьма велик процент двигательных и психических осложнений. Следует отметить, что зрительные галлюцинации, как правило, значительно регрессируют на фоне патогенетической терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы и/или мемантином. В крайних случаях допустимо назначение атипичных нейролептиков, которые не вызывают экстрапирамидных побочных эффектов (кветиапин, оланзапин, клозапин).

3. Сосудистые когнитивные расстройства.

Цереброваскулярные расстройства являются второй (третьей) после БА (и ДТЛ) причиной когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Эпидемиологические исследования при деменциях свидетельствуют, что сосудистая этиология лежит в основе 10-15% тяжёлых когнитивных нарушений. Весьма вероятно, что лёгкие и умеренные когнитивные нарушения связаны с сосудистой мозговой недостаточностью ещё более часто.

Причинами сосудистых когнитивных расстройств (СКР) являются разнообразные заболевания сердечно-сосудистой системы, которые приводят к острым нарушениям мозгового кровообращения или к хронической ишемии мозга. Самыми важными из них, безусловно, являются гипертоническая болезнь, атеросклероз церебральных головы, гипертоническая болезнь, заболевания сердца, сахарный диабет.

СКР представляют собой разнородное весьма состояние по этиологии, патогенезу и клинической картине. Основными вариантами СКР являются следующие:

- Когнитивные расстройства в результате единичного инфаркта мозга. Наиболее часто когнитивные нарушения возникают при поражении таламуса, полосатых тел, гиппокампа, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга. При этом, когнитивные нарушения развиваются внезапно, а затем полностью или частично регрессируют, как это бывает с другими очаговыми неврологическими расстройствами при инсультах.

- Много-инфарктное состояние. Является результатом повторных крупноочаговых инфарктов мозга, чаще всего тромботической или тромбоэмболической природы. При вовлечении в зону инфарктов зон, важных для когнитивной деятельности, закономерно возникают когнитивные

нарушения, вплоть до сосудистой деменции. Течение этого варианта СКР характеризуется периодами стационарного состояния когнитивных функций и эпизодами значительного ухудшения, которые связаны с инсультами.

- Субкортикальные СКР. Причиной данного патогенетического варианта СКР чаще всего является хроническая неконтролируемая артериальная гипертензия. Гипертоническая болезнь, как известно, поражает сосуды небольшого калибра. Анатомические особенности кровоснабжения головного мозга таковы, что при гипертоническом артериолосклерозе поражаются, в первую очередь, подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества. Патоморфологически, в указанных структурах выявляются лакунарные инфаркты и лейкоареоз. При "субкортикальном" варианте СКР, когнитивные нарушения могут иметь непрерывно прогрессирующий характер с эпизодами резкого ухудшения вследствие инсультов.

- Когнитивные нарушения после геморрагических инсультов субарахноидального или паренхиматозного кровоизлияния. Данные когнитивные расстройства, как и пост-инфарктные нарушения, характеризуются острой манифестацией клинических проявлений с последующим постепенным регрессом.

Клиническая картина СКР разнообразна и зависит от патогенетического варианта и локализации поражения мозга. Специфические клинические особенности сопровождают субкортикальный вариант СКР. В данном случае, поражение глубинных отделов белого вещества головного мозга приводит к разобщению лобных долей и подкорковых базальных ганглиев. Результатом этого процесса становится вторичная дисфункция лобных долей головного мозга. В когнитивной сфере это проявляется недостаточностью "исполнительных" функций: снижается внимание, уменьшается скорость обработки информации, нарушается способность к обобщениям, выявлению сходств и различий, вынесению умозаключений. В мнестической сфере отмечается нарушение кратковременной (оперативной) памяти при относительной сохранности памяти на события жизни. Когнитивные нарушения при субкортикальном варианте СКР, как правило, сочетаются с эмоциональными нарушениями в виде депрессии или эмоциональной лабильности. Тяжёлые когнитивные нарушения (сосудистая деменция) нередко также сочетается с поведенческими расстройствами, такими как снижение критики, раздражительность, пищевая и сексуальная несдержанность.

В подавляющем большинстве случаев СКР сочетается с очаговой неврологической симптоматикой. При этом, говорят о синдроме *дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ)*, клиническую картину которого составляют различные сочетания когнитивных, эмоциональных, двигательных и других неврологических нарушений. В настоящее время под дисциркуляторной энцефалопатией принято понимать клинический синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, связанный с повторными острыми нарушениями мозгового кровообращения и/или хронической недостаточностью кровоснабжения мозга. Типичными проявлениями развёрнутой клинической картины ДЭ, наряду с когнитивными нарушениями, являются псевдобульбарный синдром, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, атаксия, нарушение ходьбы, могут быть также тазовые нарушения.

Выделяют три стадии ДЭ. На I стадии нарушения возникают повышенная утомляемость, снижение памяти, головная боль, несистемное головокружение,

шум или тяжесть в голове, нарушение сна. Часто в основе подобных жалоб лежит лёгкое или умеренное снижение фона настроения. При этом, депрессия при сосудистой мозговой недостаточности имеет органическую природу ("сосудистая депрессия"). Как уже говорилось выше, эмоциональные нарушения являются одним из проявлений дисфункции лобных долей, которая, в свою очередь, связана с поражением глубоких отделов головного мозга вследствие гипертонического артериосклероза.

Объективно, на I стадии ДЭ выявляются отдельные неврологические симптомы, которые не образуют целостного клинического синдрома. В когнитивной сфере чаще всего выявляются лёгкие когнитивные нарушения нейродинамического и дизрегуляторного характера. Обычно, данные расстройства сочетаются с оживлением рефлексов орального автоматизма, асимметричным повышением сухожильных рефлексов, лёгкими дискоординаторными расстройствами.

На II стадии ДЭ субъективная симптоматика становится менее актуальной, в то время как объективные нарушения формируют целостный неврологический синдром. Когнитивные нарушения прогрессируют, но остаются лёгкими или умеренными по тяжести. При наиболее частых патогенетических вариантах СКР, связанных с поражением подкорковых церебральных образований, ведущими остаются когнитивные расстройства нейродинамического и дизрегуляторного характера.

III стадия ДЭ характеризуется тяжёлыми нарушениями, в структуру которых входят несколько клинически очерченных неврологических синдромов. На III стадии ДЭ когнитивные нарушения, как правило, достигают выраженности деменции. Общепринятые диагностические критерии сосудистой деменции приведены в Таблице 8.

Таблица 8. Клинические диагностические критерии для "вероятной" сосудистой деменции. Эксперты Национального (США) Института Неврологических и Коммуникативных Расстройств и Инсульта и Международной Ассоциации по Исследованиям и Образованию в области Нейронаук. (G.Roman и соавт., 1993.)

1. Деменция, то есть ухудшение когнитивных функций по сравнению с прошлым, в том числе:

- нарушение памяти
- не менее двух из следующих: нарушения ориентировки, внимания, речи, зрительно-пространственных функций, "исполнительных" функций, праксиса
- трудности повседневной жизни не только вследствие неврологических нарушений
- нет нарушений сознания, бреда, психозов, тяжёлой афазии, выраженных сенсомоторных нарушений, препятствующих нейропсихологическому тестированию.
- нет признаков системных болезней или заболеваний головного мозга (включая болезнь Альцгеймера), которые сами по себе могут быть причиной деменции.

2. Наличие сосудистой мозговой недостаточности:

-присутствие на момент клинического осмотра или анамнестические сведения о наличии очаговых неврологических симптомов, связанных с инсультом

и/или

-доказательства перенесенных инсультов, полученные с помощью нейровизуализации или выраженные изменения белого вещества вследствие хронической ишемии мозга.

3. Временные взаимоотношения между деменцией и цереброваскулярными расстройствами (кроме случаев "субкортикальной" сосудистой деменции):

-начало деменции в пределах 3-6 месяцев после инсульта

-внезапное ухудшение когнитивных функций, ступенчатое прогрессирование когнитивных нарушений.

Приведенные критерии в последнее время подвергаются критике, хотя при низкой чувствительности, их специфичность высока. V.Hachinski и J.Bowler (1994), предложили концепцию сосудистых когнитивных расстройств, в основе которой лежит необходимость, по мнению авторов, рассмотрения всего континуума когнитивных нарушений от состояния высокого риска до развития деменции.

Для верификации сосудистой природы когнитивных нарушений большое значение имеют результаты нейровизуализации. В соответствии с современными требованиями, диагноз СКР не является правомочным при отсутствии нейровизуализационного подтверждения. То есть, для обоснованной диагностики СКР, помимо собственно когнитивных нарушений и клинических (или анамнестических) признаков сосудистой мозговой недостаточности, абсолютно необходимо подтверждение сосудистого поражения головного мозга с помощью КТ или МРТ. К настоящему времени, международными экспертами достигнута договорённость о нейровизуализационных диагностических критериях сосудистой деменции (см. Таблица 9). Однако, до сегодняшнего дня нет единого представления о том, какие нейровизуализационные признаки являются достаточными для верификации сосудистой этиологии лёгких и умеренных когнитивных нарушений. Высказываются мнения, что о клинически значимой сосудистой мозговой недостаточности свидетельствуют хотя бы один лакунарный инфаркт или превышающий по выраженности возрастную норму лейкоареоз. При этом, инфаркты мозга являются более надёжными диагностическими признаками, хотя изменения белого вещества (перивентрикулярный или подкорковый лейкоареозис) также связаны с хронической ишемией. Преимущественное поражение белого вещества характерно для подострой артериосклеротической энцефалопатии (болезнь Бинсвангера), частота которой не столь мала, как предполагали ранее. Как известно, главной причиной этого варианта СКР является артериальная гипертензия, приводящая к патологии мелких сосудов и хронической, с острыми эпизодами, ишемией подкоркового белого вещества.

Таблица 9. Нейровизуализационные диагностические критерии "вероятной сосудистой деменции". Эксперты Национального (США) Института Неврологических и Коммуникативных Расстройств и Инсульта и Международной Ассоциации по Исследованиям и Образованию в области Нейронаук. (G.Roman и соавт., 1993).

1. Инфаркты в области васкуляризации крупных сосудов:
 - двусторонние инфаркты в бассейне передних мозговых артерий
 - инфаркт в бассейне задней мозговой артерии
 - инфаркт теменно-височной и височно-затылочных ассоциативных зон
 - инфаркт передней лобной и теменной зоны смежного кровоснабжения
2. Инфаркты в области кровоснабжения мелких сосудов
 - лакуны в области базальных ганглиев и в белом веществе лобных долей
 - двусторонние таламические инфаркты
 - выраженные изменения белого вещества (не менее 25% объёма белого вещества)

Патогенетическое лечение СКР должно быть направлено, прежде всего, на основное заболевание, которое приводит к поражению головного мозга. Наличие атеросклероза магистральных артерий головы требует назначения антиагрегантов. При наличии гемодинамически значимого атеросклеротического стеноза крупных артерий, возможно также применение методов сосудистой хирургии.

Важнейшее значение при СКР имеет адекватная терапия артериальной гипертензии. Следует добиваться полного контроля артериальной гипертензии. Международные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что при достижении целевых цифр АД в 110-120/70-80 мм рт. ст. риск развития деменции достоверно меньше, чем при неполном контроле гипертензии. Однако, следует оговориться, что добиваться нормализации артериального давления следует последовательно и постепенно в течение нескольких месяцев. Быстрое снижение артериального давления может отрицательно сказаться на церебральной перфузии. Высказывается мнение, что у больных старческого возраста оптимальное систолическое артериальное давление составляет 140-150 мм рт. ст.

Другие сердечно-сосудистые заболевания также требуют адекватной терапии. Так, мерцательная терапия предсердий, клапанные пороки и другая кардиальная патология с высоким риском тромбоэмболии в головной мозг являются показаниями для назначения непрямых антикоагулянтов. Следует, по возможности, добиваться максимальной коррекции известных факторов риска церебральной ишемии, таких как курение, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение и др.

К патогенетической терапии СКР относится назначение так называемых сосудистых препаратов, которые действуют преимущественно на микроциркуляторное русло. "Сосудистые" препараты принято назначать курсами по 2-3 месяца 1-2 раза в год. Однако, патогенетически оправдано и, возможно, более эффективно непрерывное использование сосудистых лекарственных средств.

Данные международных исследований свидетельствуют, что на этапе сосудистой деменции достоверный положительный эффект в отношении когнитивных функций оказывают ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин. Основанием для применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы послужили данные о том, что связанные с хронической ишемией мозга повреждения подкоркового белого вещества поражают ацетилхолинергические проводящие пути. Таким образом, ацетилхолинергическая недостаточность развивается не только при дегенеративных заболеваниях головного мозга, таких как ДТЛ и БА, но и при СКР. Применение мемантина при СКР также абсолютно оправдано, так как повышенная активность глутаматергической системы (глутаматергическая эксайтотоксичность) отмечается не только при нейродегенеративном процессе, но и при ишемии и гипоксии. Клинический опыт показывает, что эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и мемантина при сосудистой деменции не уступает эффективности указанных препаратов при нейродегенеративных заболеваниях.

4. Смешанные (сосудисто-дегенеративные) когнитивные расстройства.

Клинико-морфологические сопоставления, проведенные в последние годы прошлого и в начале этого века, показали, что когнитивные нарушения сравнительно редко имеют исключительно сосудистую или дегенеративную этиологию. По данным банка мозга штата Флорида, у 77% пациентов с прижизненным диагнозом "вероятная сосудистая деменция" при аутопсии, наряду с сосудистым поражением головного мозга, выявляются также морфологические признаки БА - сенильные бляшки и нейрофибриллярные сплетения. С другой стороны, у 48% пациентов с прижизненным диагнозом "вероятная БА" при аутопсии выявляются признаки сосудистой мозговой недостаточности в виде лакунарных инфарктов и/или выраженного лейкоареоза. У пожилых лиц без деменции, указанные признаки цереброваскулярного заболевания встречались достоверно реже (в 33% случаев). Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что большинство деменции имеют в своей основе смешанную, сосудисто-дегенеративную морфологию.

Столь частое сочетание сосудистой мозговой недостаточности и самого распространенного дегенеративного заболевания головного мозга не является случайным. Согласно эпидемиологическим данным БА и СКР имеют общие факторы риска. К числу последних относятся пожилой возраст, атеросклероз магистральных артерий головы, гипертоническая болезнь, другая сердечно-сосудистая патология, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, носительство патологического гена АПОЕ4 и др. Общие факторы риска обуславливают одновременное возникновение БА и сосудистой мозговой недостаточности у одного и того же пациента. В дальнейшем, хроническая ишемия мозга ускоряет прогрессирование нейродегенеративного процесса, что доказано в ряде экспериментальных исследований. С другой стороны, при БА нередко развивается амилоидная ангиопатия, которая, в свою очередь,

увеличивает выраженность сосудистой мозговой недостаточности. Важное значение сосудистые нарушения имеют, по видимому, и в развитии и прогрессировании деменции с тельцами Леви.

Приведенные результаты клинико-морфологических сопоставлений были получены на материале пациентов с деменцией. Однако, мы можем предположить, что аналогичная ситуация имеет место и на стадии менее тяжёлых когнитивных нарушений. Так, по данным, полученным в нашей клинике, у 40% пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с умеренными когнитивными расстройствами отмечены нейропсихологические признаки сопутствующего нейродегенеративного процесса, которые выражались в нарушениях памяти первичного характера, сходными с БА (амнестическая форма УКН).

Однако, в настоящее время нет чётко обозначенной общепринятой договорённости о диагностических критериях "смешанной" деменции или "смешанных" когнитивных расстройств. Большинство ведущих мировых специалистов в области поведенческой неврологии предлагают отказаться от самого термина "смешанная" деменция, заменив его термином "болезнь Альцгеймера с цереброваскулярными расстройствами". Этот диагноз считается правомерным при наличии в головном мозге достаточного для диагноза БА количества сенильных бляшек и нейрофибриллярных сплетений в сочетании с одним или более инфарктом мозга или клинически значимым лейкоарозом.

Клинически, смешанную природу когнитивных нарушений можно заподозрить при сочетании типичных симптомов БА и СКР. Как было отмечено выше, самым ранним и одним из основных симптомов БА является прогрессирующая забывчивость на текущие события. Для СКР первичные нарушения памяти, напротив не характерны, но на первый план выходят нейропсихологические симптомы лобной дисфункции, такие как снижение мотивации и инициативы, персеверации, повышенная импульсивность. При сочетании вышеуказанных нейропсихологических признаков и при подтверждении с помощью МРТ сосудистой мозговой недостаточности, смешанная сосудисто-дегенеративная этиология когнитивных расстройств считается наиболее вероятной.

Лечение когнитивных нарушений сосудисто-дегенеративной этиологии должно включать как мероприятия, рекомендуемые для лечения сосудистой мозговой недостаточности, так и применение препаратов, эффективных при нейродегенеративном процессе. Патогенетическим лечением смешанных когнитивных расстройств является адекватная терапия имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, а также применение "сосудистых" препаратов. На стадии деменции абсолютно необходимо назначение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепилзин, галантамин, ривастигмин) и/или модулятора NMDA-рецепторов мемантина. Эффективность указанных препаратов при БА с цереброваскулярными расстройствами была доказана в серии международных многоцентровых рандомизированных исследований последних лет.

5. Лобно-височная деменция.

Лобно-височная деменция (ЛВД) представляет собой клинический синдром тяжёлых когнитивных нарушений преимущественно дизрегуляторного характера, который развивается в результате дегенеративного поражения лобных и передних отделов височных долей головного мозга. Согласно статистике 5-10% тяжёлых когнитивных нарушений относятся к группе лобно-височных деменций.

ЛВД может быть семейным аутосомно-доминантным заболеванием или выявляться спорадически. Ген, передающий данное заболевание, локализуется на 17 хромосоме и кодирует один из основных белков внутренней нейрональной мембраны - тау-протеин. В основе патогенеза ЛВД лежит нарушение метаболизма генетически дефектного тау-протеина, что приводит к повреждению нейронального цитоскелета и гибели нейронов. Таким образом, ЛВД относится к, так называемым, *таупатиям*.

Морфологическая картина ЛВД представляет собой разнородную в гистохимическом отношении группу нейродегенеративных изменений, максимально выраженных в передних отделах головного мозга. Выделяют, по меньшей мере, три морфологических варианта ЛВД:

-болезнь Пика, которая характеризуется специфическими внутриклеточными включениями - тельцами Пика, содержащими изменённый тау-протеин;

-ЛВД с интранейрональными убиквитиновыми включениями;

-ЛВД без специфических интранейрональных включений.

Кроме вышеуказанных вариантов, в литературе встречаются единичные описания сочетания клинических и морфологических изменений, характерных для ЛВД с клиническими и морфологическими признаками бокового амиотрофического склероза.

Заболевание начинается исподволь, обычно в возрасте 50-60 лет, без видимой причины, характеризуется непрерывным и, часто, весьма быстрым прогрессированием. В большинстве случаев первым симптомом ЛВД является изменение личности и поведения. Снижается мотивация и инициатива, что проявляется утратой интереса к работе, семье, прежним увлечениям и социальной активности. С другой стороны, снижается способность критического восприятия ситуации. Поэтому, может появляться сексуальная несдержанность, повышенный аппетит, в особенности тяга к сладкому, алкогольные эксцессы и другие формы неадекватного поведения. Больные перестают следить за своим внешним видом, становятся неряшливыми и неопрятными. Часто отмечается дурашливость, плоский и неуместный юмор, могут быть раздражительность и агрессивность.

Одновременно с поведенческими нарушениями развиваются изменения в эмоциональной сфере. Наиболее характерны эмоциональная тупость и уплощение аффекта, которые нередко ошибочно принимаются за депрессию. Также часто встречается эмоциональная лабильность, которая проявляется быстрой и беспричинной сменой настроения. Описывается также истинное снижение фона настроения.

Третьим типичным проявлением ЛВД являются речевые расстройства. Больные становятся немногословны, речевая продукция сводится, в основном, к односложным ответам на задаваемые вопросы, редкие спонтанные высказывания приобретают специфический "телеграфный стиль". Может нарушаться понимание речи. Описаны также случаи мутизма, когда речевая продукция полностью отсутствует.

Память на текущие события и события жизни, праксис и гнозис при ЛВД остаются относительно интактными, по крайней мере, в дебюте нарушений, что составляет принципиальное отличие ЛВД от БА. В дальнейшем, выраженная лобная дисфункция и речевые нарушения могут существенно затруднять оценку

других когнитивных функций. Поэтому, на стадии развёрнутой деменции, дифференциальный диагноз БА, ЛВД и сосудистой деменции может быть достаточно сложен.

В неврологическом статусе пациентов с ЛВД выявляются признаки лобной дисфункции: оживление рефлексов орального автоматизма, феномен противодержания, хватательные рефлексы. Описываются также симптомы паркинсонизма, нарушения походки, тазовые расстройства.

Диагноз ЛВД является, по преимуществу, клиническим и базируется на доминировании в начале заболевания поведенческих и эмоциональных нарушений при относительной сохранности памяти на текущие события. Методы нейровизуализации имеют вспомогательное значение. Специфическим для ЛВД нейровизуализационным признаком является церебральная атрофия с акцентом на передние отделы головного мозга (см. Рисунок 3). Однако, этот признак не является обязательным для постановки диагноза. Общепринятые диагностические критерии ЛВД приведены в Таблице 10.

Таблица 10. Диагностические критерии фронто-темпоральной деменции. Эксперты научной группы Lund и Manchester. (M.Neary и соавт., 1995).

1. Поведенческие расстройства, связанные с нарушением критики: снижение чувства дистанции, нарушение правил приличия, обжорство, чрезмерная тяга к сладкому, гиперсексуальность, неадекватные поступки, небрежность в одежде, плоский неуместный юмор и др.

2. Эмоциональные расстройства: уплощение аффекта, апатия, безынициативность, эмоциональная лабильность, депрессия.

3. Редукция речи: уменьшение спонтанной речевой активности, "телеграфный стиль", иногда мутизм.

4. Неврологические нарушения: оживление примитивных рефлексов (хоботковый, хватательный), феномен противодержания, гипокинезия, ригидность.

Эффективного патогенетического лечения ФТД не существует. По некоторым данным, небольшой положительный эффект в отношении коррекции поведенческих нарушений оказывают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (*флюоксетин, флювоксамин, пароксетин и др.*).

Как один из клинических вариантов ЛВД в последние годы рассматривается **кортико-базальная дегенерация (КБД)**. КБД является спорадическим нейродегенеративным заболеванием из группы *таупатий*. Характеризуется одновременным поражением корковых отделов головного мозга и подкорковых базальных ганглиев. Клиническая картина КБД в начале заболевания характеризуется гемипаркинсонизмом и идеомоторной апраксией в одноимённой руке. Описываются также нарушения сложных видов чувствительности и дистонические расстройства. Деменция на начальных этапах болезни отсутствует, однако, со временем обычно развивается полная клиническая картина ЛВД.

7. Пост-травматическая энцефалопатия.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является весьма частой причиной когнитивных нарушений. Согласно эпидемиологическим исследованиям, с перенесённой ЧМТ связано до 5-10% тяжёлых когнитивных нарушений. При этом, можно выделить три основных варианта пост-травматических когнитивных нарушений:

- когнитивные нарушения в остром периоде ЧМТ разной степени тяжести. Характеризуются пост-травматической амнезией разной продолжительности и нейродинамическими нарушениями. В отсутствие локального повреждения мозга, данные когнитивные расстройства регрессируют в течение 3-6 месяцев. Эффективно применение сосудистых и метаболических препаратов.

- когнитивные нарушения в результате локального повреждения мозга при тяжёлой ЧМТ. Клиническая картина в данном случае определяется локализацией очагового повреждения мозга. Данные нарушения носят регрессирующий или стационарный характер. В первые 3-6 месяцев после ЧМТ рекомендуется применение сосудистых и метаболических препаратов, когнитивный тренинг. В отдалённом периоде эффективной терапии нет.

- прогрессирующие нарушения в отдалённом периоде ЧМТ различной тяжести. В этом случае в основе нарушений лежит дегенеративный процесс с сенильными бляшками и нейрофибриллярными сплетениями, а собственно травма носит характер пускового фактора. В этих случаях оправдано применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или мемантина.

8. Дисметаболическая энцефалопатия.

Далеко не всегда когнитивные нарушения отражают наличие первичного поражения головного мозга. Приблизительно в 5-7% случаев, тяжёлые когнитивные нарушения развиваются вследствие дисметаболических расстройств, которые, в свою очередь, являются осложнением различных соматических и эндокринных заболеваний или экзогенных интоксикаций.

Наиболее распространёнными причинами дисметаболической энцефалопатии являются гипотиреоз, печёночная и почечная недостаточность, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Причинами когнитивных нарушений также могут быть злоупотребление алкоголем, психотропными препаратами, применение ацетилхолинблокаторов, наркотических веществ, интоксикации тяжёлыми металлами и др.

В большинстве случаев, дисметаболическая энцефалопатия характеризуется когнитивными нарушениями нейродинамического характера. Уменьшается скорость реакции, мыслительные процессы становятся замедленными, больные не могут длительное время концентрировать внимание, легко устают и отвлекаются. Страдает кратковременная (оперативная) память, поэтому пациенты испытывают трудности при работе с информацией, обучении, приобретении новых навыков. В выраженных случаях снижается уровень бодрствования, и больные становятся патологически сонливы. В то же время, критика к своему состоянию не нарушается, нет также первичных нарушений памяти на события жизни.

Иная клиническая картина развивается при дефиците витаминов В₁₂ или фолиевой кислоты, а также при длительном употреблении препаратов с холинолитическим эффектом. В этих случаях первично нарушается память на текущие события, и симптоматика весьма напоминает начальные признаки болезни Альцгеймера.

Дисметаболическая энцефалопатия должна быть заподозрена во всех случаях сочетания когнитивных нарушений с соответствующими изменениями биохимических показателей крови. Регресс когнитивных расстройств после нормализации системного метаболизма подтверждает данный диагноз. Следует, однако, оговориться, что когнитивные нарушения дисметаболической природы являются полностью обратимыми лишь в первые месяцы после своего возникновения. В дальнейшем нарушения могут принимать стойкий характер.

9. Нормотензивная гидроцефалия

Нормотензивная гидроцефалия (НТГ) представляет клинический синдром, с которым связано не менее 1-2% тяжёлых когнитивных нарушений в пожилом возрасте. НТГ развивается в результате нарушения всасывания спинномозговой жидкости из желудочков, что приводит к вторичной атрофии головного мозга. НТГ может быть отдалённым осложнением перенесённого субарахноидального кровоизлияния, менингита или развиваться без видимых причин. Идиопатическая НТГ в пожилом возрасте нередко развивается у пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью; однако, причинно-следственные связи между хронической ишемией мозга и ликвородинамическими нарушениями требуют уточнения.

Ядро клинической картины НТГ составляет триада Хакима-Адамса: деменция лобного типа, нарушение ходьбы и недержание мочи.

Деменция лобного типа характеризуется нарушением "исполнительных функций" при относительной сохранности памяти на события жизни. На первый план выходят трудности обобщений, выявления сходств и различий, вынесения умозаключений, недостаточность произвольного внимания. Как правило, когнитивные нарушения "лобного" типа сочетаются с поведенческими нарушениями, связанными со снижением критики.

Походка при НТГ характеризуется увеличением площади опоры (ходьба на широкой базе) и одновременно уменьшением длины шага (*marche a petites pas*). Такое изменение стереотипа ходьбы также характерно для поражения лобных долей головного мозга (так называемая, лобная дисбазия). Третий симптом НТГ представляет собой эпизодическое недержание мочи вследствие императивных позывов на мочеиспускание.

Подтверждает диагноз НТГ наличие выраженного расширения желудочковой системы, что можно определить с помощью КТ или МРТ головного мозга. Важное прогностическое значение в отношении эффективности оперативного лечения имеет проба с выведением 30-40 мл ликвора. Клинически значимое улучшение когнитивных и двигательных функций после данной процедуры является весьма благоприятным прогностическим признаком.

НТГ относится к частично обратимым формам деменции: своевременно проделанная операция вентрикуло-перитонеального шунтирования примерно в половине случаев приводит к уменьшению, а в некоторых случаях - к полному регрессу когнитивных нарушений.

10. Заболевания с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев.

Заболевания с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев лежат в основе 1-2% тяжёлых когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Подкорковые базальные ганглии играют существенную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Полосатые тела являются важными

информационными реле, которые получают коллатерали от проводящих сенсорных путей и принимают на себя нисходящие влияния со стороны разных отделов коры головного мозга. Результат суммации и обработки полученной информации, полосатые тела, через бледный шар и таламус, передают на префронтальные отделы лобных долей головного мозга. Предполагается, что в результате этого процесса создаётся определённый информационный контекст, который облегчает или наоборот препятствует принятию лобными долями того или иного решения. Данный процесс получил в нейропсихологической литературе название "процедурной мобилизации" лобных долей головного мозга.

Поражение полосатых тел или других подкорковых структур, интегрированных в фронто-стриарные связи, неизбежно влечёт за собой возникновение когнитивных нарушений, в патогенезе которых важную роль играет вторичная дисфункция лобных долей.

Клиническая картина когнитивных расстройств, связанных с поражением подкорковых базальных ганглиев, в значительной степени напоминает клинику поражения лобных долей головного мозга. Снижается активность и инициатива, вследствие чего когнитивные процессы становятся замедленными - развивается так называемая, *брадифрения*. На стадии тяжёлых когнитивных нарушений может также снижаться критика, что будет приводить к изменениям личности и поведения. Как правило, когнитивные и поведенческие нарушения при поражении подкорковых структур сочетаются с депрессией.

Другим типичным проявлением поражения подкорковых базальных ганглиев являются зрительно-пространственные расстройства. Они проявляются недостаточностью зрительного внимания, трудностями восприятия сложных визуальных изображений, нарушением перерисовывания геометрических фигур и расстройствами конструктивного праксиса. Предполагается, что непосредственной причиной пространственных нарушений при подкорковой патологии является поражение полосатых тел, которые играют важную роль в создании пространственной картины мира.

Память на события жизни при заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев не страдает, если нет дополнительного поражения соответствующих корковых отделов головного мозга. Однако, весьма характерно нарушение кратковременной (оперативной) памяти, что будет проявляться трудностями при обучении и усвоении новых навыков.

Наиболее выраженные когнитивные нарушения развиваются при ***прогрессирующем надъядерном параличе (ПНП)***. Это достаточно редкое спорадическое дегенеративное заболевание головного мозга, которое, как и ФТД, относится к *таупатиям*. В своё время ПНП послужил моделью для описания так называемой "подкорковой деменции". Действительно, в большинстве случаев когнитивные нарушения при ПНП быстро достигают выраженности деменции. В неврологическом статусе выявляются парез вертикального взора, разгибательная установка шеи, псевдобульбарный синдром, гипокинезия, ригидность, наиболее выраженная в аксиальной мускулатуре, постуральные расстройства с тенденций к падению назад,

нарушения походки, возможна также мышечная дистония. Заболевание, как правило, начинается в пожилом возрасте и имеет прогрессирующее течение. Эффективной терапии двигательных или когнитивных нарушений при ПНП на сегодняшний день не разработано.

Выраженные когнитивные нарушения "подкоркового" характера развиваются также при хорее Гентингтона (ХГ). ХГ представляет собой наследственное дегенеративное заболевание с преимущественным поражением полосатых тел. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования с почти полной пенетрантностью патологического гена. Первые признаки заболевания чаще всего отмечаются в среднем возрасте (40-60 лет). Помимо когнитивных нарушений, ХГ характеризуется генерализованным хореическим гиперкинезом. Эффективной терапии когнитивных нарушений при ХГ на сегодняшний день не разработано.

Также значительными когнитивными расстройствами, нередко достигающими выраженности деменции, характеризуется болезнь Вильсона-Коновалова. Как и ХГ, болезнь Вильсона-Коновалова - наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом передачи и высокой пенетрантностью патологического гена. В основе заболевания лежит отложение меди в печени, базальных ганглиях и некоторых других органах. Таким образом, болезнь Вильсона-Коновалова является дисметаболическим заболеванием. Первые признаки обычно развиваются в детском или юношеском возрасте. Неврологические нарушения разнообразны: описываются симптомы паркинсонизма, экстрапирамидные гиперкинезы, мозжечковые, пирамидные нарушения и др. Когнитивные расстройства при данном заболевании полностью или частично регрессируют на фоне патогенетической терапии медьвыводящими препаратами.

Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространённых дегенеративных заболеваний головного мозга и развивается приблизительно у 1% пожилых. Как и ДТЛ, БП относится к *синуклеинопатиям* и характеризуется формированием внутриклеточных телец Леви. Всегда или почти всегда БП сопровождается лёгкими или умеренными когнитивными нарушениями подкорково-лобного характера. У пожилых пациентов со значительной длительностью заболевания когнитивные расстройства часто достигают выраженности деменции. При этом, может меняться характер когнитивных нарушений, что связывается с распространением дегенеративного процесса с тельцами Леви на корковые отделы головного мозга или развитием дополнительного дегенеративного процесса с сенильными бляшками и нейрофибриллярными сплетениями. При сочетании БП с деменцией положительный эффект в отношении когнитивных функций оказывает ингибитор ацетилхолинэстеразы *ривастигмин*.

Редким дегенеративным заболеванием с преимущественным поражением подкорковых структур является **множественная системная атрофия (МСА)**. Как ДТЛ и БП, МСА относится к *синуклеинопатиям*, однако внутриклеточные включения при данном заболевании по гистохимическому составу отличаются от классических телец Леви. Данное спорадическое дегенеративное заболевание головного мозга характеризуется атипичным и быстро прогрессирующим паркинсонизмом в сочетании с вегетативной

недостаточностью, мозжечковой атаксией, пирамидными и тазовыми нарушениями. Когнитивные нарушения при данном заболевании выражены в лёгкой или умеренной степени. Деменция нехарактерна. Эффективной терапии двигательных и когнитивных нарушений при МСА нет.

В заключение, следует сказать, что когнитивные нарушения при различных заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев носят весьма сходный характер с доминированием в клинической картине симптомов лобной дисфункции и зрительно-пространственных нарушений. Различия между отдельными нозологическими формами являются в большей степени количественными, чем качественными. У пациентов пожилого возраста велик риск присоединения дополнительного дегенеративного процесса с сенильными бляшками и нейрофибриллярными сплетениями, что клинически будет проявляться присоединением нарушений памяти на события жизни. В этих случаях оправданы попытки применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или мемантина.

11 .Редкие заболевания с клиникой когнитивных расстройств.

Одной из наиболее редких и наиболее злокачественных форм деменции является деменция при **болезни Крейцфельда-Якоба**. Данное заболевание представляет собой прионовую инфекцию с неизвестным механизмом передачи. Деменцию при болезни Крейцфельда-Якоба называют "мультифокальной", так как она может начинаться с любых очаговых неврологических или нейропсихологических симптомов. Затем стремительно нарастает тяжесть когнитивных нарушений, развивается деменция, присоединяются миоклонии, другие неврологические нарушения. Болезнь носит злокачественный характер, продолжительность жизни от возникновения первых симптомов составляет не более одного года. Эффективного лечения не существует. При морфологическом исследовании, микроскопически головной мозг не изменён, однако, при микроскопии клеточные структуры изменены и напоминают губку (отсюда - "губчатый энцефалит").

Редкой нозологической формой когнитивных нарушений является **первичная прогрессирующая афазия (ППА)**. Она представляет собой вариант редких в клинике состояний, относящихся к группе первичных фокальных атрофии. Единственным или ведущим нарушением при ППА являются речевые расстройства.

Выделяют две формы ППА: ППА со снижением беглости речи и ППА без снижения беглости речи (другое название - "семантическая деменция"). Под термином "беглость речи" в нейропсихологии принято понимать среднее количество слов, которое индивидуум произносит за единицу времени. При ППА со снижением беглости речи больные становятся немногословными, речевая продукция сводится к односложным ответам на вопросы, спонтанная речь приобретает "телеграфный стиль" или вовсе отсутствует. При семантической деменции речь больных свободная, плавная, но бедная существительными, которые заменяются местоимениями. Больные испытывают выраженные трудности при назывании предметов по показу, может страдать узнавание существительных на слух. Таким образом, по семиотике речевые расстройства при ППА со снижением беглости речи напоминают динамическую афазию, а при семантической деменции - акустико-мнестическую афазию.

Ш. ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Наблюдения за больными ППА показывают, что судьба пациентов с данным клиническим синдромом может быть различной. У части больных прогрессирующие речевые расстройства остаются главным проявлением заболевания на протяжении многих лет. У других со временем развивается клиническая картина ЛВД или, реже, БА.

Диагноз ППА является клиническим и базируется на доминировании в клинической картине речевых нарушений. Эффективного лечения не существует.

Диагностический поиск при наличии когнитивных нарушений включает два основных этапа. На первом этапе осуществляется **синдромальная диагностика**. Синдромальная диагностика включает установление факта снижения когнитивных способностей по сравнению с индивидуальной нормой, и оценку тяжести когнитивных нарушений. На втором этапе диагностического поиска осуществляется определение наиболее вероятной причины когнитивных расстройств, то есть осуществляется **нозологическая диагностика**.

Отправной точкой **синдромальной диагностики** когнитивных нарушений в большинстве случаев являются *жалобы* на снижение памяти или уменьшение умственной работоспособности. Подобные жалобы могут исходить как от самого больного, так и от его родственников, друзей или сослуживцев. Важно отметить, что информация, полученная от ближайшего окружения пациентов, как правило, является более объективной. Самооценка состояния когнитивных способностей самим пациентом далеко не всегда бывает верной. Хорошо известно, что большинство пожилых лиц, равно как и немалое число лиц молодого и среднего возраста, недовольны своей памятью. Поэтому, в ответ на активный вопрос врача о состоянии памяти, большинство пациентов искренне и справедливо пожалуются на то, что "память уже не такая как раньше". Данный ответ не следует однозначно рассматривать как патологический симптом. Принципиально иным должно быть отношение к активным жалобам пациента, особенно, если повышенная забывчивость становится основным или одним из основных поводов обращения к врачу.

При сборе жалоб и анамнеза всегда необходимо уточнить, что конкретно пациент имеет в виду, сообщая о снижении памяти. Не следует преувеличивать значение таких жалоб как "не помню, зачем пришёл в комнату" или "забыл как фамилия такого-то актёра или политика, а потом вспомнил". Очевидно, что подобная забывчивость не вызывает серьёзных затруднений в жизни и, наверное, в те или иные моменты, присуща большинству людей. Если же подобные жалобы становятся причиной обращения к врачу, то это говорит скорее о повышенной тревожности, нежели о реальных когнитивных расстройствах.

Вообще, самооценка когнитивных способностей находится в тесной связи с эмоциональным состоянием больного. Пациенты с расстройствами тревожно-депрессивного ряда обычно склонны преувеличивать выраженность имеющихся у них нарушений. Регулярно в клинической практике встречаются ситуации, когда активные жалобы пациента на выраженное снижение памяти не подтверждаются объективными методами исследования. В большинстве случаев, в основе таких ситуаций лежат повышенная тревожность или депрессия. Однако, могут встречаться случаи, когда стандартные исследования не выявляют нарушений памяти у пациентов с

соответствующими жалобами, но имевшими ранее индивидуально очень высокими показателями мнестической функции.

С другой стороны, пациенты с когнитивными нарушениями, но без эмоциональных расстройств, могут не предъявлять жалобы на забывчивость. В особенности это положение справедливо при наличии деменции, поскольку уже на ранних стадиях тяжёлых когнитивных нарушений снижается критика, и пациенты начинают отрицать наличие у себя мнестико-интеллектуальных нарушений.

Исходя из вышесказанного, при подозрении на наличие у больного когнитивных нарушений, весьма желательно побеседовать с его родственниками, чтобы узнать, как они оценивают его когнитивные способности. Как уже говорилось, информация, полученная от ближайшего окружения пациента, как правило, является более надёжной. Однако, при работе с пациентами пожилого и старческого возраста следует иметь в виду, что родственники могут недооценивать значимость когнитивных расстройств. Известно, что среди неспециалистов широко распространено мнение, что когнитивные расстройства и даже лёгкая деменция является нормальным и неизбежным результатом старения.

Подозрение на наличие у больного когнитивных нарушений может возникнуть у врача в отсутствие активных жалоб пациента или его родственников. Такое подозрение должно закономерно появляться при сбивчивом или неполном изложении анамнеза заболевания или наличии очевидных речевых расстройств, таких как поиск нужного слова, парафазии, снижении беглости речи. Весьма демонстративен симптом "поворачивающейся головы", когда, услышав тот или иной вопрос врача, пациент оборачивается к сопровождающему его лицу и переадресует заданный вопрос ему. Вообще, сопровождение пациента кем-либо из родственников чаще всего свидетельствует о несамостоятельности больного, причиной которой могут быть, в том числе, и когнитивные расстройства.

В любом случае подозрение врача на наличие у больного когнитивных нарушений требует применения объективных методов исследования. В настоящее время, наиболее надёжным способом объективизации состояния когнитивных функций является нейропсихологическое тестирование. Существует три различных методических подхода к проведению данного тестирования.

• Исследование высших мозговых функций по методу А.Р.Лурия. Данное исследование предусматривает применение обширной батареи нейропсихологических проб на память, праксис, гнозис речи, внимание и интеллектуальные операции. Исследование занимает 1-2 часа времени, требует использования стандартного реквизита (специальные картинки для исследования гнозиса и зрительной памяти). Целью исследования является топическая диагностика, то есть определение очага поражения в головном мозге. Интерпретация результатов проводится на основании качественных характеристик тех ошибок, которые пациенты совершают в разных пробах. Метод А.Р.Лурия незаменим в тех случаях, когда имеется локальное поражение головного мозга (опухоль, инсульт, травма и др.). Недостатками метода является необходимость привлечения специалиста нейропсихолога, большая

продолжительность исследования и отсутствие количественной оценки выраженности когнитивных нарушений.

• Применение стандартных нейропсихологических тестов. Стандартными тестами называются тесты с количественной оценкой результатов и с установленными нормативными данными. В настоящее время разработано большое количество таких тестов, каждый из которых оценивает, как правило, какую-то одну когнитивную функцию. В распоряжении нейропсихологов имеются также стандартные батареи, то есть наборы стандартных тестов, которые могут оценить как каждую когнитивную функцию в отдельности, так и общее состояние когнитивных способностей в целом. Преимуществом стандартных тестов является наличие количественной оценки результатов, что позволяет оценить тяжесть нарушений и проследить их динамику на фоне проводимой терапии. Однако, при этом, как правило, не учитываются качественные характеристики ошибок, совершаемых пациентом, что затрудняет установление топического диагноза. Как и исследование по методу А.Р.Лурии, использование стандартных тестов требует применения специального реквизита и привлечения нейропсихолога. Следует также отметить, что большинство стандартных тестов не адаптированы к российским социокультуральным особенностям.

• Применение скрининговых нейропсихологических шкал. Скрининговые нейропсихологические шкалы были специально разработаны для широкого применения в клинической практике без обязательного привлечения нейропсихолога. Они просты в применении и интерпретации, в большинстве случаев достаточны для установления синдромального диагноза, не требуют специального реквизита, имеют количественную оценку, что позволяет использовать их для динамического наблюдения за пациентом. Однако, скрининговые шкалы не позволяют провести тонкий анализ качественных особенностей когнитивных нарушений, они также могут быть недостаточно чувствительны при лёгкой или умеренной выраженности когнитивных нарушений.

В большинстве случаев для первичной синдромальной диагностики когнитивных нарушений достаточно применения скрининговых нейропсихологических шкал. Мы рекомендуем для широкого применения в клинической практике четыре методики:

- Краткую шкалу оценки психического статуса
- Батарею тестов на лобную дисфункцию
- Тест рисования часов
- Тест 5 слов.

Наиболее хорошо зарекомендовавшей себя скрининговой шкалой, которая используется уже более 30 лет неврологами и психиатрами большинства стран мира, является краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini-Mental State Examination, MMSE). Данная шкала представляет собой набор из 11 проб, оценивающих ориентировку во времени и месте, повторение слов, счёт, слухо-речевую память, название предметов по показу, повторение фразы, понимание команды, чтение, письмо и рисунок. Описание проб, методология их применения и интерпретация результатов приведена ниже.

Таблица 11. Краткая шкала оценки психического статуса

ОЦЕНКА (баллы)	
1.Ориентировка во времени:	
Назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 - 5
2.Ориентировка в месте:	
Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)	0 - 5
3.Восприятие:	
Повторите три слова: лимон, ключ, шар	0 - 3
4.Концентрация внимания:	
Серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз	0 - 5
5.Память:	
Припомните 3 слова (см. п.3)	0 - 3
6.Речь:	
Называние (ручка и часы)	0 - 2
Повторите предложение: "Никаких если, и или но"	0 - 1
3-этапная команда:	0 - 3
"Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	
Чтение:	
Прочтите и выполните "Закройте глаза"	0 - 1
Напишите предложение	0 - 1
Срисуйте рисунок	0 - 1
Общий балл	0 - 30

Инструкции

1 .Ориентировка во времени. Попросите больного полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год, день недели и время года. За каждый правильный ответ начисляется 1 балл. Таким образом, больной может получить от 0 до 5 баллов.

2.Ориентировка в месте. Задается вопрос: "Где мы находимся?". Больной должен назвать страну, область, город, учреждение в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). За каждый правильный ответ больной получает 1 балл. Таким образом, за данную пробу пациент также может получить от 0 до 5 баллов.

3.Восприятие. Дается инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: лимон, ключ, шар". Слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду. Правильное повторение слова больным оценивается в один балл для каждого из слов. После этого спрашиваем больного: "запомнили слова? Повторите их ещё раз". Если больной затрудняется повторно их повторить, предъявляем слова вновь, пока больной их не запомнит (но не

более 5 раз). В баллах оценивается только результат первого повторения. В этой пробе пациент может получить от 0 до 3 баллов.

4.Концентрация внимания. Дается следующая инструкция: "Пожалуйста, отнимите от 100 семь, от того что получится ещё раз отнимите семь, и так сделайте несколько раз. Исследуется пять вычитаний (до результата "65"). За каждое правильное вычитание начисляется один балл. Пациент, таким образом, может получить в данной пробе от 0 до 5 баллов. В случае ошибки, врач должен поправить пациента, подсказав, правильный ответ. Балл за ошибочное действие не начисляется.

5.Память. Просят больного вспомнить слова, которые заучивались в пункте 3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6.Речь.

6.1.Называние. Показывают карандаш и спрашивают: "Что это такое?", аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл.

6.2.Повторение фразы. Просят больного повторить следующую фразу: "Никаких но". Фраза произносится только один раз. Правильное повторение оценивается в один балл.

6.3.3-х этапная команда. Устно дается команда, которая предусматривает последовательное совершение трех действий. "Возьмите лист бумаги правой рукой, сложите его вдвое и положите на стол". Каждое правильное выполненное действие оценивается в один балл.

6.4.Чтение. Даём больному лист бумаги, на котором крупными буквами написано: "ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗА". Дается следующая инструкция: "Прочитайте вслух и сделайте то, что здесь написано". Больной получает один балл, если после правильного прочтения вслух он действительно закрывает глаза.

6.5.Письмо. Просим пациента придумать и написать какое-нибудь предложение. Пациент получает 1 балл в том случае, если придуманное им предложение является осмысленным и правильным в грамматическом отношении.

6.6.Рисунок. Больному дается образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами, см. Рисунок 4), который он должен перерисовать на нелинованной бумаге. В том случае, если пациент перерисовывает обе фигуры, каждая из которых содержит 5 углов, линии пятиугольников соединены, и фигуры действительно пересекаются, пациент получает 1 балл. Если хотя бы одно из условий не соблюдено (хотя бы в одной фигуре меньше или больше 5 углов, угловые линии не соединяются, фигуры не пересекаются) балл не начисляется (см. Рисунок 5).

Общий результат теста получается путем суммации результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

По данным разных исследователей, результаты краткой шкалы оценки психического статуса могут быть интерпретированы следующим образом:

- 28-30 баллов - нет нарушений когнитивных функций или лёгкие когнитивные нарушения
- 25-27 баллов - умеренные когнитивные нарушения
- 20-24 балла - деменция легкой степени выраженности
- 11-19 баллов - деменция умеренной степени выраженности
- 0-10 баллов - тяжелая деменция

Однако, приведённая выше интерпретация является ориентировочной. При наличии доказательных нарушений профессиональной, социальной и бытовой адаптации диагноз деменции правомерен и при наличии высокого балла по краткой шкале оценки психического статуса. Напротив, только низкий балл шкалы при достаточной адаптации пациента к повседневной жизни не является основанием для диагностики деменции. Следует также учитывать, что на результат выполнения краткой шкалы оценки психического статуса оказывает влияние уровень образования. В целом, одним из основных условий диагностики когнитивных нарушений является наличие до болезни более высокого уровня когнитивных способностей.

Недостатком краткой шкалы оценки психического статуса является её низкая чувствительность в отношении когнитивных нарушений лобного характера. Более чувствительной в отношении данного вида когнитивных расстройств является **батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД)**, предложенная французским неврологом В. Dubois в 1999 году.

Таблица 12. БАТАРЕЯ ТЕСТОВ НА ЛОБНУЮ ДИСФУНКЦИЮ.

1. **Концептуализация.** Пациента спрашивают: "Что общего между яблоком и грушей?" Правильным считают ответ, который содержит категориальное обобщение ("Это фрукты"). Если больной затрудняется или дает иной ответ, ему подсказывают правильный. Потом спрашивают: "Что общего между пальто и курткой?" ... "Что общего между столом и стулом?". Каждое категориальное обобщение оценивается в 1 балл. Максимальный балл в данной пробе - 3, минимальный - 0.

2. **Беглость речи.** Просят закрыть глаза и в течение минуты называть слова на букву "с". При этом имена собственные не засчитываются. Результат: более 9 слов за минуту - 3 балла, от 7 до 9 - 2 балла, от 4 до 6 - 1 балл, 3 и менее - 0 баллов.

3. **Динамический праксис.** Больному предлагается повторить за врачом одной рукой серию из трех движений: кулак (ставится горизонтально, параллельно поверхности стола) - ребро (кисть ставится вертикально на медиальный край) - ладонь (кисть ставится горизонтально, ладонью вниз). При первом предъявлении трёх

описанных выше серий больной только следит за врачом, при втором предъявлении трёх серий - повторяет движения врача, наконец, следующие два раза по три серии делает самостоятельно. При самостоятельном выполнении подсказки больному недопустимы. Результат: правильное выполнение девяти серий движений - 3 балла, шести серий - 2 балла, трёх серий (совместно с врачом) - 1 балл.

4. **Простая реакция выбора.** Дается инструкция: "Сейчас я проверю Ваше внимание. Мы будем выстукивать ритм. Если я ударю один раз, Вы должны ударить два раза подряд. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз". Выстукивается следующий ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата: правильное выполнение - 3 балла, не более 2 ошибок - 2 балла, более 2 ошибок - 1 балл, полное копирование ритма врача - 0 баллов.

5. **Усложненная реакция выбора.** Дается инструкция: "Теперь если я ударю один раз, то Вы ничего не должны делать. Если я ударю два раза подряд, Вы должны ударить только один раз". Выстукивается ритм: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2. Оценка результата аналогично п. 4.

6. **Исследование хватательных рефлексов.** Больной сидит, его просят положить руки на колени ладонями вверх и проверяют хватательный рефлекс. Отсутствие хватательного рефлекса оценивается в 3 балла. Если больной спрашивает, должен ли он схватить, ставится оценка 2. Если больной хватает, ему дается инструкция не делать этого и хватательный рефлекс проверяется повторно. Если при повторном исследовании рефлекс отсутствует ставится 1, в противном случае - 0 баллов.

Общепринятого подхода к интерпретации результата БТЛД сегодня не существует. По опыту нашей клиники и лаборатории памяти, результат батареи от 16 до 18 баллов соответствует нормальным когнитивным функциям или лёгким когнитивным нарушениям; 12-15 баллов свидетельствует об умеренной лобной дисфункции в отсутствие деменции, а 11 баллов и ниже характерны для деменции лобного типа. Однако, как и в отношении краткой шкалы оценки психического статуса, результаты теста не следует рассматривать в отрыве от клинических и анамнестических данных.

В последнее время в обиход неврологов и врачей других специальностей прочно входит **тест рисования часов**. Данная методика является одной из самых простых и, в тоже время, высокочувствительных. Пациента просят самостоятельно нарисовать круглый циферблат часов и с цифрами и стрелками, которые бы указывали заданное врачом время (см. Рисунок 6). При этом, желательно использовать чистую белую бумагу, без линий и клеток. Существует несколько методик интерпретации рисунка больного. Одна из наиболее общепотребительных приведена ниже.

Таблица 13. Количественная оценка теста рисования часов.

- 10 баллов - норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время.
- 9 баллов - незначительные неточности расположения стрелок.
- 8 баллов - более заметные ошибки в расположении стрелок: одна из стрелок отклоняется от нужного времени более чем на один час.
- 7 баллов - обе стрелки показывают неправильное время
- 6 баллов - стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком, или написано пациентом в числовом виде)
- 5 баллов - неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое.
- 4 балла - утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга
- 3 балла - числа и циферблат более не связаны друг с другом
- 2 балла - деятельность больного показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно
- 1 балл - больной не делает попыток выполнить инструкцию

8 баллов и ниже, в соответствии с вышеприведённой системой оценки, свидетельствуют о наличии у больного клинически значимых когнитивных нарушений. Однако, жестко градуировать тяжесть нарушений, основываясь только на данном тесте, достаточно затруднительно.

Большое значение в диагностике и дифференциальной когнитивных нарушений в пожилом возрасте имеет анализ характера мнестических расстройств. Самой частой причиной когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте является болезнь Альцгеймера. БА характеризуется специфическим типом мнестических расстройств. При этом, определяется значительная разница между непосредственным и отсроченным от предъявления материала воспроизведением, а подсказки при воспроизведении неэффективны. При сосудистой мозговой недостаточности, заболеваниях с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев и нормальном старении нарушения памяти носят принципиально иной характер: непосредственное и отсроченное воспроизведения различаются незначительно, подсказка семантической категории при воспроизведении помогает вспомнить слово. В связи с этим, для скрининга БА среди пожилых в конце 80-х годов американскими нейропсихологами Гробером и Бушке был разработан метод, который сегодня в упрощённой модификации В. Dubois (тест "5 слов") широко используется европейскими клиницистами.

Таблица 14. ТЕСТ "5 СЛОВ". (В. Dubois, 2002).

1 .Предъявление материала.

Пациенту дается список из 5 слов, написанных в столбик (кинотеатр - лимонад - кузнечик - блюдец - грузовик) и следующая инструкция: "Пожалуйста, прочитайте вслух эти слова и постарайтесь запомнить их; позже я попрошу Вас назвать их". После прочтения, не забирая списка, пациента просят: "Найдите в этом списке название напитка ... посуды ... транспортного средства ... здания ... насекомого".

2. Непосредственное воспроизведение.

Затем врач забирает у пациента список слов и просит: "Припомните, пожалуйста, слова, которые Вы только что читали". Если пациент затрудняется припомнить какое либо слово (и только в этом случае), дается подсказка: "А какой был напиток? ... посуда?" и другие названия соответствующих семантических категорий.

За каждое правильно воспроизведенное слово, с подсказкой или без, дается один балл (максимально - 5 баллов).

Суммарная оценка за непосредственное воспроизведение равная 5 баллам свидетельствует об адекватном заучивании слов. После этого можно переходить к собственно тестированию памяти, то есть к исследованию отсроченного воспроизведения. Последнему должно предшествовать интерферирующее задание (см. ниже).

Если пациент вспомнил менее 5 слов, ему вновь дается список слов и врач обращает внимание пациента на пропущенные слова (например, таким образом: "из напитков был лимонад" и др.). Затем забирают список слов и вновь просят пациента повторить пропущенные слова, используя соответствующие подсказки ("Так что же было из напитков? ..." и др.). Цель указанной процедуры - убедиться в том, что представленные слова усвоены адекватно.

3. Интерферирующее задание

Цель интерферирующего задания - отвлечь внимание пациента на достаточный промежуток времени (от 3 до 5 минут). В это время может проводиться тест рисования часов, другие нейропсихологические тесты, кроме тестов на память.

4. Отсроченное воспроизведение

После выполнения интерферирующего задания, пациента просят: "Теперь давайте вновь вспомним те 5 слов, которые мы с Вами учили". Если пациент затрудняется вспомнить какое либо слово (и только в этом случае), дается подсказка: "А что было из (соответствующая категория)".

Как и при исследовании непосредственного воспроизведения, за каждое правильно воспроизведенное слово, с подсказкой или без неё, дается один балл, максимально - 5 баллов.

Суммарный результат теста получается сложением результата суммарных оценок непосредственного и отсроченного воспроизведения и, таким образом, максимально может составить 10 баллов.

Результат теста менее 9 баллов высоко специфичен для БА. К сожалению, тест "5 слов" обладает низкой чувствительностью. Как правило, данная методика не выявляет лёгких и умеренных когнитивных нарушений, а также тяжёлых когнитивных нарушений, несвязанных с БА. Более того, на наиболее ранних стадиях БА тест "5 слов" также может дать ложно отрицательный результат. Для повышения чувствительности метода иногда удлиняют список слов до семи и даже до двенадцати. В то же время вероятность избыточной диагностики БА с помощью теста "5 слов" крайне мала: низкий результат теста позволяет почти не сомневаться в данном диагнозе.

Скрининговые нейропсихологические шкалы позволяют с высокой степенью надёжности диагностировать тяжёлые когнитивные нарушения (деменцию). Данные методики также применимы, хотя и обладают существенно меньшей чувствительностью, для диагностики умеренных когнитивных нарушений. Однако, приведённые выше шкалы практически нечувствительны у пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями. Поэтому, при жалобах когнитивного характера, неподтверждаемых с помощью скрининговых шкал целесообразно дополнить нейропсихологическое исследование более сложными стандартными нейропсихологическими тестами. Так как при лёгких когнитивных нарушениях чаще всего страдает нейродинамическая составляющая когнитивной деятельности, целесообразно использовать тесты, чувствительные к когнитивным нарушениям нейродинамического характера. Примерами таких тестов могут служить тест вербальных ассоциаций и проба Шульте.

Тест вербальных ассоциаций исследует беглость речи и состояние семантической памяти. Он состоит из двух проб. В первой пробе (литеральные ассоциации) пациента просят закрыть глаза и назвать как можно больше слов, которые начинаются на букву "л". Врач подсчитывает количество слов, названное за одну минуту. В норме их должно быть не менее 20. За каждое названное слово начисляется один балл, однако максимальный балл в данной пробе составляет 20. Имена собственные не засчитываются.

Вторая проба заключается в том, что пациента просят назвать как можно больше животных (категориальные ассоциации). Как и в первой пробе, врач подсчитывает количество животных названных за минуту и за каждое животное начисляет один балл. Максимальный балл составляет 20. Как и при выполнении пробы на литеральные ассоциации, больной называет слова с закрытыми глазами, имена собственные не засчитываются.

В норме, число слов в пробе на литеральные ассоциации обычно бывает меньше, чем в пробе на категориальные ассоциации, но не менее 20. При когнитивных нарушениях нейродинамического характера уменьшается число слов как в пробе на литеральные, так и на категориальные ассоциации, однако соотношение между литеральными и категориальными ассоциациями остаётся прежним. Преимущественное снижение числа слов в пробе на категориальные ассоциации характерно для нарушения семантической памяти, что чаще всего наблюдается при болезни Альцгеймера или семантической деменции.

Другим рекомендуемым тестом для диагностики лёгких и умеренных когнитивных нарушения является **проба Шульте**. В этой пробе исследуется быстрота реакции и способность концентрировать внимания. Необходимо иметь стандартную таблицу Шульте с цифрами от 1 до 25 (см Рисунок 7). Таблицу мельком показывают пациенту и дают следующую инструкцию:

"Сейчас Вам нужно будет показать мне по порядку все цифры от 1 до 25. Делайте это как можно быстрее, но аккуратно, не пропуская ни одной цифры". Дают пациенту таблицу и включают секундомер. В норме, время выполнения пробы Шульте составляет 25-30 секунд.

Итак, применение нейропсихологических методов исследования позволяет верифицировать когнитивные нарушения. Однако, не так редко в нейрогерiatricкой практике, жалобы пациента на снижение памяти и умственной работоспособности не подтверждаются с помощью объективных методов исследования. Как уже говорилось выше, наиболее часто когнитивные нарушения преимущественно субъективного характера обусловлены эмоциональными расстройствами тревожно-депрессивного ряда. Поэтому, таким пациентам следует тщательно оценивать эмоциональное состояние (см. ниже). Однако, следует также иметь в виду, что нейропсихологические тесты могут дать ложно-отрицательный результат при очень лёгких (субклинических) когнитивных нарушениях. Поэтому, помимо оценки эмоционального состояния, за пациентами с когнитивными нарушениями преимущественно субъективного характера необходимо осуществлять динамическое наблюдение с повторными, с интервалом в 3-6 месяцев, клинико-психологическими исследованиями.

В том случае, если нейропсихологическое тестирование подтверждает наличие у больного когнитивных нарушений, следует оценить их тяжесть. При этом, помимо количественных показателей скрининговых шкал, следует учитывать влияние когнитивных расстройств на повседневную жизнь. Основным критерием диагноза тяжёлых когнитивных нарушений (деменции) является профессиональная и социально-бытовая дезадаптация пациента вследствие имеющихся мнестико-интеллектуальных расстройств. Умеренные когнитивные нарушения не приводят к дезадаптации, но могут вызывать некоторые трудности при наиболее сложных видах активности. Наконец, лёгкие когнитивные нарушения не оказывают отрицательного влияния на повседневную жизнь.

Для оценки влияния когнитивных нарушений на повседневную активность следует выяснить, продолжает ли пациент свою профессиональную деятельность, способен ли он самостоятельно выполнять финансовые операции, путешествовать без постороннего сопровождения, пользоваться бытовой техникой, выполнять домашнюю работу, обслуживать себя и др.

Для оценки тяжести когнитивных расстройств в мировой неврологической практике широко используются так называемые клинические когнитивные и функциональные шкалы. Из данных шкал, наиболее популярной среди неврологов, психиатров и гериатров мира является **клиническая рейтинговая шкала деменции**, (англ. Clinical Dementia Rating, CDR). Клиническая рейтинговая шкала деменции (КРШД) представляет собой описание 5 стадий когнитивных нарушений от нормы до тяжёлой деменции (см. Таблица 15). Для каждой из стадий описана характерная симптоматика в каждой из шести сфер: память, ориентировка, мышление, взаимодействие в обществе, поведение дома и увлечения, самообслуживание. При определении стадии когнитивных нарушений по данной шкале, врач должен, прежде всего, ориентироваться на выраженность нарушений памяти. Однако, если балл по трём другим пунктам шкалы совпадает между собой, но отличается от оценки нарушений памяти, общая стадия нарушений определяется в соответствии с баллом трёх

совпавших пунктов. Общая оценка 0 баллов соответствуют норме или лёгким когнитивным нарушениям, 0,5 баллов - умеренным когнитивным нарушениям, 1 балл - лёгкой деменции, 2 балла - умеренной деменции и 3 балла - тяжёлой деменции.

Таблица 15. Клиническая Рейтинговая Шкала Деменции

1. Нарушения памяти:

0 - отсутствуют

0,5 - пограничные нарушения: постоянная, но лёгкая "доброкачественная" забывчивость, неполное припоминание происшедших событий.

1 - легкие нарушения: более значительная забывчивость на текущие события, которая мешает в повседневной жизни.

2 - умеренные нарушения: выраженная забывчивость, текущие события не остаются в памяти, сохранены лишь наиболее воспоминания о наиболее значимых событиях жизни.

3 - грубые нарушения: фрагментарные воспоминания о жизни.

2. Нарушения ориентации:

0 - нарушения отсутствуют

0,5 - пограничные нарушения: полностью ориентирован, но могут быть неточности при назывании даты.

1 - легкие нарушения: не полностью ориентирован во времени, но всегда правильно называет место; в то же время, могут быть трудности самостоятельного ориентирования на местности.

2 - умеренные нарушения: дезориентирован во времени, не полностью ориентирован в месте.

3 - ориентирован только в собственной личности

3. Нарушения мышления

0 - нарушения отсутствуют

0,5 - пограничные нарушения: незначительные трудности при решении задач, анализе сходств и различий.

1 - легкие нарушения: умеренные затруднения при решении задач, анализе сходств и различий, которые влияют на повседневную жизнь.

2 - умеренные нарушения: выраженные трудности при решении задач и анализе сходств и различий, которые оказывают негативное влияние на повседневную жизнь

3 - грубые нарушения: решение интеллектуальных задач невозможно.

4. Взаимодействие в обществе.

0 - нарушения отсутствуют

0,5 - пограничные нарушения: незначительные трудности

1 - легкие нарушения: утрачена независимость, однако, возможно осуществление отдельных социальных функций. При поверхностном знакомстве нарушения могут быть неочевидны.

2 - умеренные нарушения: утрачена самостоятельность вне своего дома, однако, может вступать в социальное взаимодействие под контролем других лиц.

3 - грубые нарушения: нарушения препятствуют социальному взаимодействию за пределами своего дома.

5. Поведение дома и увлечения

0 - нарушения отсутствуют.

0,5 - пограничные нарушения: незначительные трудности в быту.

1 - легкие нарушения: легкие, но отчетливые бытовые трудности, потеря интереса к сложным видам активности.

2 - умеренные нарушения: крайнее ограничение интереса, способность к выполнению только наиболее простых видов деятельности.

3 - грубые нарушения: не способен выполнять бытовые обязанности.

6. Самообслуживание.

0 - нарушения отсутствуют

0,5 - пограничные нарушения: способность к самообслуживанию сохранена

1 - легкие нарушения: нуждается в напоминаниях.

2 - умеренные нарушения: нуждается в помощи при одевании, гигиенических процедурах, естественных отправлениях.

3 - грубые нарушения: постоянно нуждается в уходе; частое недержание.

Другой весьма распространённой оценочной клинической шкалой является **шкала общих нарушений** (англ. Global Deterioration Scale, GDS). Шкала общих нарушений (ШОН) описывает семь последовательных стадий когнитивных нарушений, начиная от очень лёгких и заканчивая тяжёлой деменцией. По общему мнению, вторая стадия данной шкалы соответствует лёгким или умеренным когнитивным нарушениям, третья стадия - умеренным когнитивным нарушениям или лёгкой деменции, а четвёртая - седьмая стадии - деменции разной степени выраженности (см. Таблица 16). Недостатком данной шкалы является ее жесткая привязанность к клинике болезни Альцгеймера. Фактически, симптомы, описанные в данной шкале, характерны только для БА.

Таблица 16. Шкала общих нарушений

1 - нет ни субъективных, ни объективных симптомов нарушений памяти или других когнитивных функций.

2 - очень лёгкие расстройства: жалобы на снижение памяти, чаще всего двух видов (а) - не помнит, что куда положил; (б) - забывает имена близких знакомых. В беседе с больным нарушения памяти не выявляются. Больной полностью справляется с работой и самостоятелен в быту. Адекватно встревожен имеющейся симптоматикой.

3 - лёгкие расстройства: негрубая, но клинически очерченная симптоматика. Не менее двух из следующих: (а) - невозможность найти дорогу при поездке в незнакомое место; (б) - сослуживцы пациента знают о его когнитивных проблемах; (в) - трудности поиска слова и забывчивость на имена очевидна для домашних; (г) - пациент не запоминает то, что только что прочел; (д) - не запоминает имена людей, с которыми знакомится; (е) - куда-то положил и не смог найти важный предмет; (ж) - при нейропсихологическом тестировании может отмечаться нарушение серийного счета.

Объективизировать когнитивные расстройства можно лишь с помощью тщательного исследования высших мозговых функций.

Нарушения могут сказываться на работе и в быту. Больной начинает отрицать имеющиеся у него нарушения. Часто легкая или умеренная тревожность.

4 - умеренные нарушения: очевидная симптоматика. Основные проявления: (а) - пациент недостаточно осведомлен о происходящих вокруг событиях; (б) - нарушена память о некоторых событиях жизни; (в) - нарушен серийный счет; (г) - нарушена способность находить дорогу, осуществлять финансовые операции и т.д.

Обычно нет нарушений (а) - ориентировки в месте и в собственной личности; (б) - узнавания близких знакомых; (в) - способности находить хорошо знакомую дорогу.

Неспособность выполнения сложных заданий. Отрицание дефекта становится основным механизмом психологической защиты. Отмечается уплощение аффекта и избегание проблемных ситуаций.

5 - умеренно тяжелые нарушения: утрата независимости. Невозможность припомнить важные жизненные обстоятельства, например, домашний адрес или телефон, имена членов семьи (например, внуков), название учебного заведения, которое заканчивал.

Обычно дезориентация во времени или в месте. Трудности серийного счета (от 40 по 4 или от 20 по 2).

В то же время, основная информация о себе и окружающих сохранна. Пациенты никогда не забывают собственное имя, имя супруга и детей. Не требуется посторонней помощи при еде и естественных отправлениях, хотя могут быть трудности при одевании.

6 - тяжелые нарушения: не всегда возможно припоминание имени супруга или другого лица, от которого имеется полная зависимость в повседневной жизни. Амнезия на большинство событий жизни. Дезориентация во времени. Трудности счета от 10 до 1, иногда также от 1 до 10. Большую часть времени нуждается в посторонней помощи, хотя иногда сохраняется способность находить хорошо знакомую дорогу. Часто нарушается цикл "сон-бодрствование". Почти всегда сохранно припоминание собственного имени. Обычно сохранно узнавание знакомых людей.

Изменяется личность и эмоциональное состояние. Могут быть: (а) - бред и галлюцинации, например, идеи о том, что супруга подменили, разговор с воображаемыми лицами или с собственным отражением в зеркале; (б) - навязчивости; (в) - тревожность, психомоторное возбуждение, агрессия; (г) - когнитивная абулия - отсутствие целенаправленной деятельности в результате утраты способности к ней.

7 - очень тяжелые нарушения: Обычно отсутствует речь. Недержание мочи, необходима помощь при приеме пищи. Утрачиваются основные психомоторные навыки, в том числе навык ходьбы. Мозг больше не способен руководить телом.

Отмечаются неврологические симптомы декорткации.

Таким образом, алгоритм синдромальной диагностики когнитивных нарушений может быть следующим. При подозрении на наличие у больного когнитивных нарушений, которое базируется на жалобах самого больного, словах родственников или общем клиническом впечатлении, следует провести нейропсихологическое исследование. Если простые скрининговые нейропсихологические шкалы, такие как краткая шкала

оценки психического статуса, подтверждают наличие клинически значимых расстройств, можно предположить наличие у больного деменции или синдрома умеренных когнитивных нарушений. При этом, диагноз деменции правомерен в тех случаях, когда когнитивные нарушения вызывают профессиональную и социальную дезадаптацию. В противном случае речь идёт об умеренных когнитивных нарушениях. В том случае, если для выявления когнитивных нарушений простых скрининговых шкал недостаточно, но необходимо применение более чувствительных нейропсихологических методик, и если нарушения не оказывают клинически значимого влияния на повседневную жизнь, тяжесть нарушений следует определить как лёгкую.

Вторым этапом диагностического поиска является установление причины когнитивных нарушений, то есть **нозологического диагноза**. Нозологический диагноз базируется на анамнестических данных, характере очаговой неврологической симптоматики, качественных особенностях когнитивных расстройств, результатах инструментальных методов исследования.

При сборе *анамнеза* заболевания особое внимание следует уделять дебюту и характеру формирования когнитивных нарушений. Начало исподволь, в пожилом возрасте, постепенное, но непрерывное прогрессирование нарушений весьма специфично для дегенеративных заболеваний головного мозга. Подострая манифестация нарушений и быстрое прогрессирование когнитивных нарушений требует исключения нормотензивной гидроцефалии, злокачественной опухоли головного мозга, болезни Крейтцфельда-Якоба. Острая манифестация нарушений в первые месяцы после инсульта, чередование периодов стационарного состояния и резких ухудшений, весьма характерны для сосудистых пост-инсультных или много-инфарктных когнитивных расстройств. Непрерывное прогрессирование с эпизодами резкого ухудшения характерно для сосудистых субкортикальных когнитивных расстройств, смешанных сосудисто-дегенеративных нарушений и болезни диффузных телец Леви.

Клинический *неврологический осмотр* является важной составной частью обследования пациента с когнитивными нарушениями. Изолированное поражение когнитивных функций, отсутствие в неврологическом статусе очаговой патологии характерно для болезни Альцгеймера. При сосудистых и смешанных сосудисто-дегенеративных когнитивных расстройствах, неврологическая симптоматика, напротив, выражена в значительной степени. Весьма специфичным для сосудистых или смешанных когнитивных расстройств является синдром дисциркуляторной энцефалопатии, в структуру которого входят псевдобульбарные, пирамидные, экстрапирамидные, атактические расстройства, нарушения походки и тазовых функций. Сочетание когнитивных нарушений с экстрапирамидными расстройствами характерно для заболеваний с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев, а также для деменции с тельцами Леви. При лобно-височных деменциях когнитивные расстройства сочетаются с так называемыми примитивными рефлексам: орального автоматизма, хватательным, феноменом противодержания и др.

Важно помнить, что когнитивные нарушения не всегда развиваются в результате первичного заболевания головного мозга. Поэтому, помимо оценки неврологического статуса, абсолютно необходимым является *общее физикальное исследование по органам и системам*. Наличие когнитивных нарушений служит также показанием для проведения *лабораторного скрининга* наиболее частых причин дисметаболической энцефалопатии. При этом, необходимыми мероприятиями являются общий анализ крови и мочи, исследование активности печёночных трансаминаз и гамма-ГТ, гормонов щитовидной железы, исследование концентрации билирубина, альбумина, креатинина и азота мочевины, при возможности - концентрации витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Выявление клинически значимых дисметаболических нарушений требует проведения соответствующих мероприятий с целью их скорейшей коррекции. Регресс на этом фоне когнитивных нарушений подтверждает диагноз дисметаболической энцефалопатии. Если, несмотря на нормализацию показателей системного метаболизма, когнитивные нарушения сохраняются, необходимо вновь вернуться к детальному анализу данного клинического случая.

Весьма существенную для установления нозологического диагноза информацию даёт анализ качественных особенностей когнитивных нарушений. Преобладание нарушений памяти на текущие события над другими когнитивными расстройствами характерно для болезни Альцгеймера или для смешанных, сосудисто-дегенеративных когнитивных расстройств. Нарушения памяти в сочетании с выраженными зрительно-пространственными нарушениями типичны для деменции с тельцами Леви. Доминирование в клинической картине нарушений исполнительных функций (обобщения, выявление сходств и различий, вынесение умозаключений, произвольное внимание) и поведенческих расстройств в сочетании с нарушениями речи, характерно для лобно-височных деменции, а в сочетании со зрительно-пространственными нарушениями - для заболеваний с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев или для "субкортикальных" сосудистых когнитивных расстройств.

Всем пациентам с жалобами когнитивного характера, подтверждёнными или не подтверждёнными нейропсихологическими методами исследования, следует исследовать эмоциональное состояние. Расстройства тревожно-депрессивного ряда являются самой распространённой причиной субъективной забывчивости. Выраженная депрессия может сопровождаться также объективными нарушениями когнитивных функций и даже имитировать деменцию (так называемая, псевдодеменция). С целью скрининга депрессии в пожилом возрасте, можно использовать гериатрическую шкалу депрессии. Данная шкала, представляет собой список из 30 вопросов, которые следует задать пациенту для оценки его эмоционального состояния. На каждый вопрос пациент должен дать ответ "Да" или "Нет" на основании того, что как он чувствует себя в течение последнего месяца. Список вопросов и трактовка ответов на них приводится в Таблице 17.

Таблица 17. ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ШКАЛА ДЕПРЕССИИ 1.В последнее время Вы довольны своей жизнью ? 2. Вы потеряли интерес ко многому из того, что интересовало Вас раньше?

3. Жизнь кажется Вам интересной?
4. Вам часто бывает скучно?
5. Вы надеетесь на будущее?
6. Вас беспокоят мысли, от которых Вы не можете избавиться?
7. Большую часть времени у Вас хорошее расположение духа?
8. Вы опасаетесь, что с Вами случится что-то плохое?
9. Большую часть времени Вы счастливы?
10. Часто ли Вы чувствуете беспомощность?
11. Вы очень тревожны и беспокойны?
12. Вы избегаете новых для Вас людей или занятий?
13. Вас тревожит будущее?
14. Вам кажется, что Вы забываете больше, чем другие люди?
15. Вы уверены, что жить в наше время - это замечательно?
16. Вы часто бываете расстроены или грустны?
17. Ваша жизнь Вас устраивает?
18. Вы переживаете о прошлом?
19. Вы находите жизнь увлекательной?
20. Вам трудно начать новое для Вас дело?
21. Вы энергичный человек?
22. Положение, в котором Вы оказались, кажется Вам безнадежным?
23. Большинство людей лучше Вас, не так ли?
24. Вы часто расстраиваетесь из за пустяков?
25. Вам часто хочется поплакать?
26. Вам трудно сосредоточить внимание?
27. Вы просыпаетесь с хорошим настроением?
28. Вы избегаете больших собраний людей?
29. Вам легко принять решение?
30. Ваш разум также ясен как и всегда?

1 балл ставится за ответ "Да" на вопросы 2,4, 6, 8, 10-14, 16, 18, 20, 22-26, 28 и за ответ "Нет" на вопросы 1,3,5, 7,9, 15, 17, 19,21,27,29,30. Менее 10 баллов не дают основания для диагностики депрессии, от 11 до 20 баллов характерны для лёгкой, а более 20 баллов - для выраженной депрессии.

Наличие депрессии у пациента с когнитивными нарушениями требует проведения соответствующей терапии. При этом следует избегать антидепрессантов с выраженным холинолитическим эффектом, например, таких как amitриптилин, так как подобные препараты могут отрицательным образом повлиять на когнитивные функции. Напротив, современные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина оказывают благоприятное воздействие на нейропсихологические симптомы лобной дисфункции. Регресс когнитивных нарушений на фоне антидепрессантов подтверждает их вторичный характер по отношению к депрессии. В сомнительных случаях антидепрессанты могут быть назначены ex juvantibus.

Необходимой частью обследования пациентов с когнитивными нарушениями является проведение нейровизуализации - компьютерной рентгеновской или магнитно-резонансной томографии головного мозга (последнее более предпочтительно). С помощью нейровизуализации можно надежно исключить опухоль мозга, которая в некоторых случаях проявляется только прогрессирующими когнитивными расстройствами. Соответствующие изменения на МРТ головного мозга абсолютно необходимы для обоснованного диагноза сосудистых когнитивных расстройств. К таким изменениям относятся инфаркты мозга и лейкоареоз. НТГ характеризуется выраженным расширением желудочков в сочетании с нормальными или незначительно расширенными субарахноидальными пространствами. При дегенеративных заболеваниях головного мозга изменения при нейровизуализации могут отсутствовать. Однако, есть ряд признаков, не являющихся обязательными, но которые могут рассматриваться в качестве дополнительного подтверждения диагноза. Так, специфическим признаком БА является атрофия гиппокампа. Для ДТЛ характерно значительное расширение задних рогов боковых желудочков. При ФТД нередко выявляется локальная атрофия лобных и передних отделов височных долей головного мозга, иногда асимметричная.

Нередко для установления точного нозологического диагноза нередко требуется динамическое наблюдение за пациентом. По опыту специализированных "клиник памяти", ведущих наблюдение за пациентами с когнитивными расстройствами, в течение первых двух лет наблюдения всегда остаётся большая или меньшая вероятность пересмотра первичного диагноза. Однако, время не должно быть упущено для диагностики и терапии так называемых обратимых когнитивных нарушений, к числу которых относятся дисметаболическая энцефалопатия, нормотензивная гидроцефалия, опухоли мозга и когнитивные нарушения при депрессии.

IV. ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ.

Выбор терапевтической тактики при когнитивных нарушениях определяется как причиной, так и тяжестью нарушений. С патогенетической целью используются *сосудистые, метаболические, дофаминергические, ацетилхолинергические и глутаматергические* препараты. Наличие дополнительных поведенческих нарушений требует также проведения соответствующей *симптоматической терапии*.

Сосудистые препараты. К "сосудистым" или вазоактивным препаратам, относятся лекарственные средства, которые благоприятно воздействуют на церебральную микроциркуляцию, не вызывая эффекта обкрадывания. К таким препаратам относятся:

-*ингибиторы фосфодиэстеразы*: эуфиллин, пентоксифиллин, винпоцетин, препараты гинкго билобы и др. Сосудорасширяющий эффект данных препаратов связан с увеличением в гладкомышечных клетках сосудистой стенки содержания цАМФ, что приводит к их расслаблению и увеличению просвета сосудов.

-*блокаторы кальциевых каналов*: циннаризин, флюнаризин, нимодипин. Оказывают вазодилатирующий эффект благодаря уменьшению внутриклеточного содержания кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Предполагается, что препараты данной фармакологической группы оказывают более выраженный эффект на сосуды вертебрально-базилярного сосудистого бассейна.

-*блокаторы α2-адренорецепторов*: ницерголин. Данный препарат устраняет сосудосуживающее действие медиаторов симпатической нервной системы: адреналина и норадреналина.

Применение сосудистых препаратов патогенетически оправдано, прежде всего, при сосудистых и смешанных, сосудисто-дегенеративных, когнитивных расстройствах различной степени выраженности. Кроме того, у многих сосудистых препаратов есть дополнительные метаболические и нейропротекторные эффекты, что позволяет их применять при дегенеративных заболеваниях головного мозга. В частности, стандартизованный экстракт гинкго билоба (EGb 761) оказывает выраженный антиоксидантный эффект. В ряде европейских исследований было показано, что постоянный приём EGb 761 уменьшает риск развития БА у пожилых лиц с жалобами на снижение памяти. Эти данные, дают основание использовать данный препарат у пожилых лиц с лёгкими и умеренными когнитивными нарушениями для профилактики их трансформации в деменцию.

Метаболические препараты. К препаратам, оптимизирующим нейрональный метаболизм, относятся пирацетам и его производные, а также пептидергические и аминокислотные препараты, такие как церебролизин и актовегин.

Пирацетам представляет собой синтезированный аналог гамма-аминомасляной кислоты. В многочисленных экспериментальных исследованиях было показано, что пирацетам увеличивает утилизацию нейроном глюкозы и кислорода, усиливает внутриклеточный синтез белков, способствует увеличению мозгового кровотока.

В клинической практике был показан положительный ноотропный эффект пирацетама у пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями возрастного характера (age-associated memory impairment), в восстановительном периоде ишемического инсульта, особенно при корковых очагах с клиникой афазии, а также при умственной отсталости в детском возрасте. В то же время, опыт применения данного препарата при деменциях свидетельствует о низкой эффективности пирацетама при тяжёлых когнитивных нарушениях.

Эффект пирацетама зависит от используемой дозы препарата. Рекомендуемые сегодня дозы пирацетама составляют 2400-4800 мг в сутки перорально при возрастной когнитивной дисфункции и до 12 г в сутки, внутривенно капельно, в восстановительном периоде ишемического инсульта. Следует учитывать, что пирацетам обладает лёгким психостимулирующим эффектом. Поэтому назначение больших доз пожилым пациентам с деменцией может приводить к спутанности сознания и психомоторному возбуждению.

Церебролизин представляет собой гидролизат головного мозга свиней, который содержит биологически активные полипептиды и аминокислоты. Активные компоненты данного препарата стимулируют пролиферацию дендритов и образование новых синапсов, способствуют выживаемости нейронов в условиях гипоксии и ишемии, оказывают антиоксидантное и антиамилоидное действие.

Практический опыт применения церебролизина показал эффективность данного препарата при БА, сосудистой и смешанной деменции, деменции при болезни Паркинсона, пост-травматических когнитивных нарушениях, в остром и восстановительном периоде ишемического инсульта, а также при дисциркуляторной энцефалопатии, с когнитивными нарушениями, не достигающими выраженности деменции.

Эффект церебролизина, также как и пирацетама, зависит от используемых доз препарата. Рекомендуемые дозы составляют 10-60 мл внутривенно капельно на физиологическом растворе. При этом, эффект от 20 инфузий сохраняется в течение, по меньшей мере, 5 месяцев. Церебролизин не оказывает психостимулирующего действия, поэтому может применяться в высоких дозах, в том числе, у пожилых пациентов с деменцией.

Актовегин - это депротеинизированный гемодериват крови телят, который содержит биологически активные низкомолекулярные полипептиды и аминокислоты. Актовегин способствует увеличению транспорта глюкозы через клеточную мембрану, что оказывает стимулирующий эффект на интранейрональный метаболизм. Клинический опыт свидетельствует о благоприятном эффекте актовегина в отношении когнитивных функций при БА и сосудистой деменции, а также при когнитивных нарушениях различной этиологии, не достигающих выраженности деменции.

Есть также отдельные сообщения об эффективности аминокислотных препаратов семакс и глицин, а также метаболического препарата энцефабол при сосудистых когнитивных нарушениях различной тяжести.

Дофаминергические препараты. Дофаминергическая система играет важную роль в обеспечении когнитивной деятельности. Дофаминергическая медиация играет ключевую роль в процессе переключения внимания с одного

вида когнитивной деятельности на другой. Поэтому, недостаточность дофаминергической нейротрансмиссии неизбежно приводит к замедленности мнестико-интеллектуальных процессов (брадифрении) и персеверациям.

Исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии, проведённые в конце XX - начале XXI веков, показали, что с возрастом у большинства людей активность дофаминергической системы закономерно уменьшается. Есть основание полагать, что с данным феноменом связано естественное возрастное уменьшение когнитивных способностей, в особенности, уменьшение скорости реакции, объёма оперативной памяти и интеллектуальная инертность.

В настоящее время из всех дофаминергических препаратов для коррекции когнитивных нарушений применяется *пирибедил*. Пирибедил является препаратом двойного действия и сочетает в себе свойства агониста D2/D3 дофаминовых рецепторов и антагониста постсинаптических альфа-2-адренорецепторов. Последнее свойство способствует более выраженному ноотропному эффекту препарата, так как стимуляция норадренергической системы также благоприятно влияет на мнестическую функцию.

В ряде отечественных и зарубежных клинических исследований был показан положительный эффект пирибедила при лёгких и умеренных когнитивных нарушениях возрастного или сосудистого характера. При этом, наибольший эффект препарата отмечался у пациентов с когнитивными нарушениями так называемого "лобного" типа. В качестве ноотропного препарата пирибедил назначается по 1 таблетке (50 мг) 1 раз в день.

Ацетилхолинэргические препараты. Начало применению ацетилхолинэргических препаратов было положено в 1980-х годах работами П.Вайтхауса и других исследователей, которые показали, что дегенеративный процесс при БА начинается с медио-базальных отделов лобных долей головного мозга - базального ядра Мейнерта и безымянного вещества. Данные анатомические образования являются источниками восходящей ацетилхолинэргической медиации в гиппокамп и другие отделы коры головного мозга. Таким образом, уже на ранних стадиях БА развивается дефицит ацетилхолинэргической медиации, с которым достоверно коррелирует выраженность когнитивных нарушений.

Первым препаратом, эффективность которого при БА была доказана с применением двойного слепого метода исследования был ингибитор ацетилхолинэстеразы *тетрааминоакридин* (такрин, когнекс). Препарат оказывал клинически значимый положительный эффект в отношении памяти и других когнитивных функций, поведения пациентов и функциональной адаптации к повседневной жизни. Однако, этот эффект отмечался лишь у 25% пациентов с БА (так называемые, "респондеры"). Кроме того, данный препарат изредка вызывал токсический гепатит, поэтому его применение требовало постоянного мониторинга печёночной функции.

Недостатки тетрааминоакридина побудили к поиску других ингибиторов ацетилхолинэстеразы, эффективных в отношении коррекции когнитивных нарушений. В настоящее время, на мировом фармацевтическом рынке имеются три таких препарата, доказавших свой терапевтический потенциал в международных рандомизированных исследованиях: *донепизил*,

ривастигмин и *галантамин*. Данные препараты лишены гепатотоксических свойств, имеют существенно больший процент "респондеров" (от 50 до 75%) и почти не уступают тетрааминоакридину по терапевтическому эффекту. В настоящее время применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы является "золотым стандартом" терапии БА с лёгкой или умеренной выраженностью деменции.

Ещё один ингибитор ацетилхолинэстеразы - ипидакрин - был синтезирован отечественными учёными в конце 80-х годов. Как и третираминоакридин, ипидакрин является препаратом двойного действия, сочетая в себе свойства ингибитора ацетилхолинэстеразы и блокатора калиевых каналов. Однако, в отличие от тетрааминоакридина, ипидакрин не оказывает токсического влияния на печень. В отечественных исследованиях было показано, что ипидакрин оказывает положительное влияние на когнитивные функции при БА, достоверно превосходящее эффект плацебо.

В последние годы отмечается тенденция к расширению показаний к применению ингибиторов ацетилхолинэстеразы, что связано с расширением знаний о нейрхимическом субстрате когнитивных нарушений при различных заболеваниях головного мозга. В серии нейрхимических работ было показано, что ацетилхолинэргическая недостаточность обуславливает когнитивные расстройства не только при болезни Альцгеймера, но и при деменции с тельцами Леви, сосудистой и смешанной, сосудисто-дегенеративной, деменции и деменции при болезни Паркинсона. Проведённые к настоящему времени клинические исследования подтвердили эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы при указанных заболеваниях.

Следует отметить, что эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы доказана только при деменции лёгкой и умеренной выраженности. В настоящее время изучается эффективность данных препаратов на стадии тяжёлой деменции. В то же время, исследования ингибиторов ацетилхолинэстеразы при умеренных когнитивных нарушениях показали, что на стадии преддементных когнитивных расстройств эффект данных препаратов недостаточен для того, чтобы рекомендовать их к широкому практическому применению.

Таким образом, лёгкая или умеренная деменция при БА, ДТП, СКР или БП, является показанием для назначения одного из ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Лечение начинают с маленьких доз, которые затем постепенно увеличивают до терапевтических (см. Таблица 18). Целью медленного "титрования" дозы является профилактика желудочно-кишечных побочных явлений, связанных с активацией ацетилхолинэргической системы. К числу таких побочных явлений относятся тошнота, рвота, диарея и потеря аппетита. При возникновении подобных симптомов рекомендуется уменьшить дозу препарата до максимально переносимой. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями печени, синдромом слабости синусового узла, брадикардией, тяжёлой бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки. Несмотря на отсутствие у современных ингибиторов ацетилхолинэстеразы выраженного гепатотоксического эффекта, в начале терапии целесообразно исследовать активность печеночных трансаминаз.

Таблица 18. Схема титрования ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Препарат	Начальная доза	На сколько увеличивать	Периодичность увеличения	Максимальная доза
Донепизил	5 мг/сут в один приём	5 мг/сут	4 недели	10 мг/сут в два приёма
Ривастигмин	3,0 мг/сут в два приёма	3,0 мг/сут	4 недели	12,0 мг/сут в два приёма
Галантамин	8 мг/сут в два приёма	8 мг/сут	4 недели	24 мг/сут в два приёма
Ипидакрин	20 мг/сут в два приёма	20 мг/сут	2 недели	80 мг/сут в два приёма

Модуляторы NMDA-рецепторов. Хорошо зарекомендовавшее себя в клинической практике применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы было основано на ацетилхолинергической гипотезе когнитивных нарушений. Однако, дальнейшие исследования показали, что ацетилхолинергические нейроны находятся под регулирующим влиянием глутаматергической медиации.

Глутамат является возбуждающим медиатором, выброс которого увеличивает энергозатраты постсинаптического нейрона. Известно, что бета-амилоид, который накапливается в паренхиме головного мозга при болезни Альцгеймера, способствует повышенному выбросу глутамата в синаптическую щель. Значительное увеличение активности глутаматергической системы наблюдается также в условиях гипоксии, будучи одним из важных звеньев так называемого ишемического каскада.

Таким образом, повышение глутаматергической медиации отмечается при двух наиболее распространённых причинах тяжёлых когнитивных нарушений в пожилом возрасте - БА и сосудистой мозговой недостаточности. Усиление глутаматергических влияний неизбежно приводит к истощению энергетических ресурсов нейрона, результатом чего становится нестабильность мембранного потенциала и гибель клетки. Таким образом, повышение глутаматергической медиации (так называемая, эксайтотоксичность) оказывается общим механизмом повреждения нейронов при наиболее частых заболеваниях с клиникой деменции.

Исходя из вышесказанного, для обеспечения нейропротекции необходимо уменьшить активность глутаматергической системы или повысить порог генерации потенциала возбуждения постсинаптической мембраны. Последнего можно добиться, блокировав пост-синаптические NMDA-рецепторы к

глутамату. Однако, эта блокада должна быть обратимой, так как нормальная передача возбуждения через глутаматергический синапс играет важную роль в обеспечении процессов памяти и внимания.

Мемантин представляет собой обратимый блокатор пост-синаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Применение мемантина повышает порог генерации потенциала возбуждения пост-синаптической мембраны, но не блокирует глутаматергический синапс полностью. Другими словами, при воздействии мемантина для передачи возбуждения необходимы большие количества глутамата в синаптической щели. Так как при БА и сосудистой деменции активность глутаматергической системы повышается и в синаптическую щель выделяется больше медиатора, воздействие мемантина, в целом, нормализует глутаматергическую "иннервацию" ацетилхолинергических нейронов.

Нейропротективные эффекты мемантина были убедительно доказаны в серии экспериментальных работ на моделях дегенеративного процесса и ишемического поражения головного мозга. Исследования свидетельствуют, что применение мемантина способствует увеличению выживаемости нейронов в условиях гипоксии или токсического воздействия бета-амилоида. После применения данного препарата достоверно уменьшается процесс гипрфосфорилирования тау-протеина. Этот процесс является основным механизмом формирования нейрофибрилярных сплетений при БА. Данные внутриклеточные образования в литературе иногда называют "убийцами" нейронов, так как их появление знаменует собой повреждение нейронального цитоскелета, что влечёт за собой скорую гибель клетки.

Нормализация стереотипа глутаматергической передачи под воздействием мемантина оказывает не только нейропротективный, но и положительный симптоматический эффект в отношении когнитивных функций, не уступающий эффекту ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Следует отметить, что в Германии мемантин успешно применяется для лечения первично-дегенеративной и сосудистой деменции вот уже около 30 лет. В 90-х годах XX века была проведена большая серия международных рандомизированных исследований мемантина с применением двойного слепого метода, в ходе которых эффективность мемантина была надёжно доказана согласно всем требованиям современной доказательной медицины.

Вышеупомянутые клинические исследования подтвердили, что применение мемантина способствует улучшению когнитивных функций, нормализации поведения пациентов с деменцией, повышению их адаптации к повседневной жизни, уменьшению бремени родственников по уходу за пациентами. Мемантин эффективен при деменции любой выраженности, в том числе и при тяжёлой деменции. Эффективность мемантина при тяжёлой деменции является уникальным свойством данного препарата, так как эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы при тяжёлой деменции пока не доказана.

Таким образом, показаниями к применению мемантина на сегодняшний день является деменция любой выраженности, связанная с такими заболеваниями как болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, сосудистая и смешанная сосудисто-дегенеративная деменция. Активно исследуется эффективность мемантина при других нозологических формах деменции, а также при умеренных когнитивных нарушениях.

Выгодным свойством мемантина является высокая безопасность его применения и хорошая переносимость. Препарат не влияет на частоту сердечных сокращений, может применяться в терапевтических дозах при заболеваниях печени и почек, не вызывает желудочно-кишечных расстройств. Однако, изредка данный препарат может оказывать лёгкий психостимулирующий эффект, поэтому его нецелесообразно назначать на ночь. Ограничением к применению мемантина являются неконтролируемая эпилепсия и нарушения сознания.

Доза мемантина титруется в начале терапии по следующей схеме:

I неделя - 5 мг один раз в день, утром

II неделя - 5 мг два раза в день, утром и днём

III неделя и далее постоянно - 10 мг два раза в день, утром и днём.

Мемантин может назначаться в качестве монотерапии или в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы. По некоторым данным, комбинированная терапия оказывает максимально выраженный положительный эффект в отношении когнитивных функций. Лекарственного взаимодействия между указанными препаратами не возникает.

Симптоматическая терапия. Появление у пациента с тяжёлыми когнитивными нарушениями *нейропсихиатрических* симптомов, таких как бред, галлюцинации, агрессивное поведение и др., может потребовать проведения дополнительной симптоматической терапии. Симптоматическую терапию следует начинать лишь в том случае, если нейропсихиатрические нарушения не регрессируют на фоне патогенетической терапии.

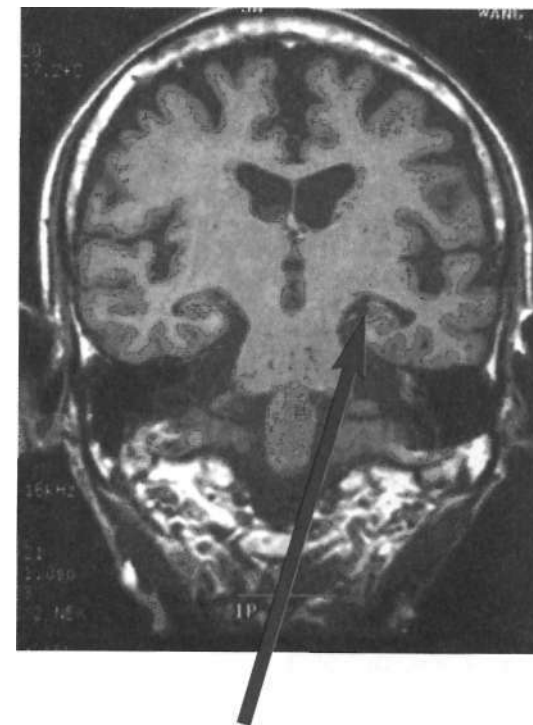
С симптоматической целью назначают нейролептики. Поскольку данные препараты, в целом, оказывают неблагоприятное действие на когнитивные функции, следует стремиться использовать минимальные дозы. При наличии экстрапирамидных симптомов или при подозрении на деменцию с тельцами Леви допустимо применение только атипичных нейролептиков, таких как клозапин, оланзапин или кветиапин. Крайне нежелательно назначение пожилым лицам с деменцией бензодиазепинов.

Другим частым осложнением деменции является острое состояние спутанности сознания с резким ухудшением всех имеющихся психических и неврологических расстройств. Такое состояние может напоминать делирий и нередко так и обозначается этим термином в психогериатрической практике. Фактором риска делирия у пациентов с деменцией является травма, инфекционное заболевание, применение средств для наркоза, госпитализация, жаркая погода и другие внешние стрессорные воздействия. Клинический опыт свидетельствует, что часто в основе делирия лежит общая дегидратация организма в результате нарушения питьевого режима. Поэтому, при возникновении подобного состояния рекомендуется инфузионная терапия и обильное питьё.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

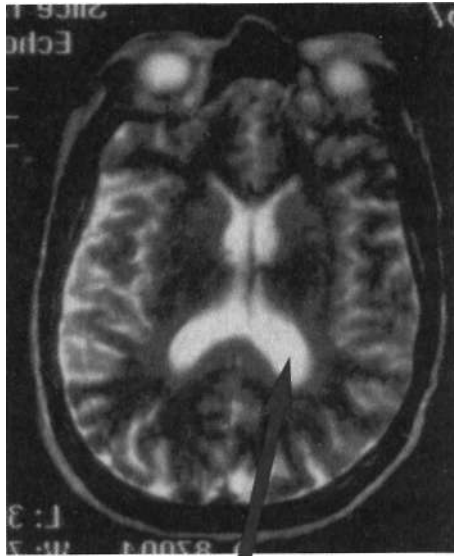
Когнитивные нарушения развиваются при большинстве заболеваний головного мозга, нередко являясь их первыми и/или важнейшими проявлениями. Поэтому, неврологам необходимо овладевать методами клинической и нейропсихологической диагностики и анализа когнитивных расстройств. Выявление качественных особенностей нарушений когнитивных функций имеет большое значение для топического и нозологического диагноза неврологических заболеваний. Следует помнить, что ранняя нозологическая диагностика заболеваний с клиникой когнитивных нарушений является залогом успешности терапии. Не сегодняшний день, представление об абсолютной некурабельности когнитивных расстройств с полным основанием можно считать устаревшим. В настоящее время в распоряжении врачей имеются эффективные лекарственные средства, которые позволяют уменьшить выраженность когнитивных и других психических нарушений и, тем самым, повысить качество жизни пациентов и их родственников.

РИСУНОК 1. МРТ при болезни Альцгеймера.



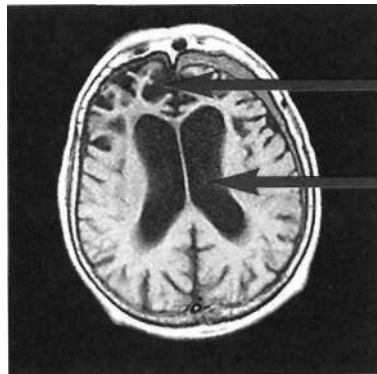
Атрофия гиппокампа

РИСУНОК 2. МРТ при деменции с тельцами Леви



Расширение задних рогов боковых желудочков

РИСУНОК 3. МРТ при лобно-височной деменции



Атрофия лобной доли

Гидроцефалия

РИСУНОК 4. Рисунок из краткой шкалы оценки психического статуса

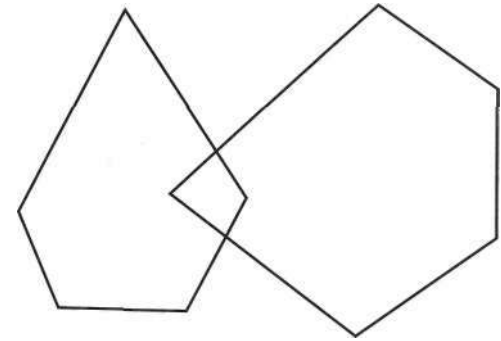


РИСУНОК 5. Примеры неправильного выполнения пробы "рисунок".

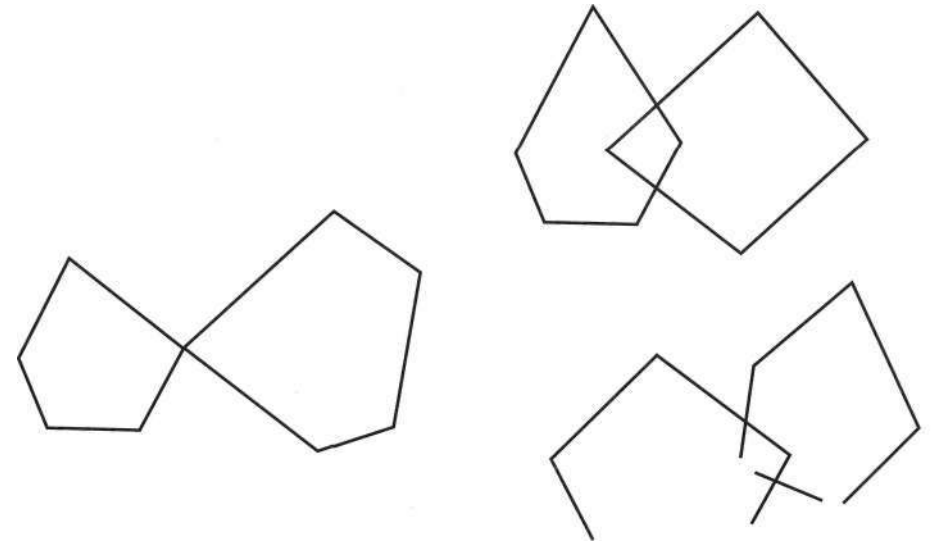


РИСУНОК 6. Тест рисования часов

Правильное выполнение. Заданное время - 13.45

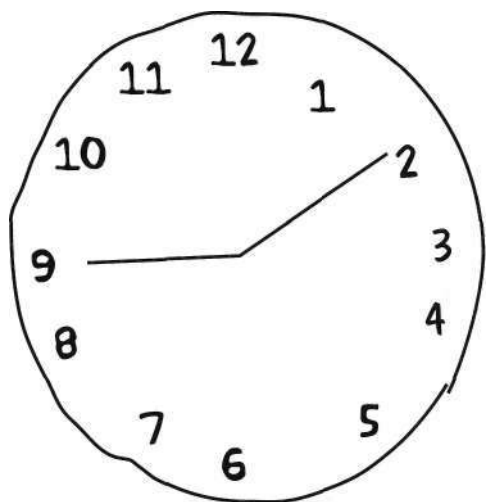


РИСУНОК 7. Таблица Шульте.

21	12	7	1	20
6	15	17	3	18
19	4	8	25	13
24	2	22	10	5
9	14	11	23	16

Неправильное выполнение теста рисования часов больным с УКН.
Заданное время - 14.45.

