



Павловская Т.С., Астапенко А.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Недементные когнитивные нарушения в клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Павловская Т.С. – идея статьи, обзор публикаций по теме, концепция и структура статьи, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи; Астапенко А.В. – идея статьи, план написания, обзор публикаций по теме, редактирование статьи.

Подана: 06.10.2023

Принята: 06.11.2023

Контакты: tanya-pavlovskaya@list.ru

Резюме

Во всем мире наблюдается неуклонный рост количества пациентов с когнитивными нарушениями, что является значимой медико-социальной проблемой. Деменция представляет собой конечный этап сосудистых, дегенеративных и других заболеваний головного мозга, сопровождающихся когнитивным дефицитом. В настоящее время деменция является неизлечимым состоянием, поэтому особое внимание следует уделять недементным формам когнитивного снижения, своевременная диагностика которых расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия и в ряде случаев позволяет замедлить или приостановить прогрессирование когнитивного дефицита. В статье приведен обзор современных представлений о терминологии недементных когнитивных нарушений, их клинических особенностях, рассмотрены принципы классификации, подходы к диагностике, а также описаны основные аспекты ведения пациентов с данной патологией. В связи с низкой осведомленностью врачей различного профиля о самых ранних проявлениях когнитивного дефицита особое внимание уделено проблеме субъективных когнитивных нарушений.

Ключевые слова: недементные когнитивные нарушения, субъективные когнитивные нарушения, когнитивные функции



Pavlovskaya T., Astapenko A.

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Cognitive Impairment without Dementia in Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pavlovskaya T. – idea of the article, review of publications on the topic, concept and structure of the article, analysis and systematization of literature data, writing the article; Astapenko A. – idea of the article, writing plan, review of publications on the topic, editing the article.

Submitted: 06.10.2023

Accepted: 06.11.2023

Contacts: tanya-pavlovskaya@list.ru

Abstract

There is a steady increase in the number of patients with cognitive impairments all over the world, which is a significant medical and social problem. Dementia is the final stage of vascular, degenerative and other brain diseases accompanied by cognitive deficits. Currently, dementia is an incurable condition, therefore, special attention should be paid to cognitive decline without dementia, the timely diagnosis of which expands the potential for therapeutic effects and, in some cases, allows you to slow down or suspend the progression of cognitive deficits. The article provides an overview of modern ideas about the terminology of cognitive impairment without dementia, their clinical features, discusses the principles of classification, approaches to diagnosis, and describes the main aspects of managing patients with this pathology. Due to the low awareness of doctors of various profiles about the earliest manifestations of cognitive deficits, special attention is paid to the problem of subjective cognitive decline.

Keywords: cognitive impairment without dementia, subjective cognitive decline, cognitive functions

Когнитивные нарушения (КН) относятся к наиболее распространенным неврологическим расстройствам, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей в условиях стационара и на амбулаторном приеме [1]. Они представляют собой значимую медико-социальную проблему, поскольку являются одним из основных инвалидизирующих факторов людей пожилого и старческого возраста [2]. Во всем мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению удельного веса старших возрастных групп населения, что во многом связано с улучшением условий жизни, научно-техническим прогрессом, а также развитием медицины. Согласно опубликованным данным, когнитивный дефицит обнаруживается у 13–22% лиц в возрасте 60–69 лет, а в возрастной категории старше 80 лет – более чем в 40% случаев [3, 4]. Эксперты прогнозируют, что к 2050 году доля лиц пожилого возраста во многих регионах будет превышать 30%, поэтому проблема сохранения когнитивного здоровья становится все более актуальной [4].

Под КН принято понимать субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций (КФ) (памяти, внимания, речи, праксиса, восприятия, управляющих функций) по сравнению с исходным уровнем (более высоким) или средними возрастными и образовательными показателями вследствие органической патологии головного мозга или нарушения его функции различной этиологии, влияющее на эффективность обучения, профессиональную, бытовую и/или социальную деятельность [5].

Причины когнитивной дисфункции у пациентов пожилого и старческого возраста многообразны. Ведущая роль принадлежит болезни Альцгеймера, цереброваскулярной патологии, другим нейродегенеративным заболеваниям, а также их сочетанию [6]. Определенный вклад в развитие КН вносят аффективные расстройства и различные соматические заболевания. В ряде случаев КН имеют многофакторную этиологию, когда у пациента церебральное заболевание сочетается с дисметаболическими или психогенными нарушениями.

В установлении нозологического диагноза, определении прогноза и лечебной тактики большое значение принадлежит оценке тяжести когнитивного дефицита [5].

Деменция

Деменция представляет собой синдром приобретенного длительного (более 6 месяцев) выраженного мультифункционального нарушения КФ, который сопровождается частичной или полной утратой независимости в повседневной жизни и нарушением адаптации в социальной, профессиональной и бытовой сферах [7].

Важно иметь в виду, что от дебюта патоморфологических изменений головного мозга до клинической манифестации КН проходит несколько лет или десятилетий и развитию деменции предшествует длительный период бессимптомного, а затем малосимптомного течения заболевания. Таким образом, тяжелые КН развиваются на финальной стадии патологического процесса, когда компенсаторные возможности головного мозга исчерпаны.

В связи с отсутствием эффективных методов лечения деменции в фокусе внимания врачей различных специальностей должны находиться недементные формы расстройств – умеренные, легкие и субъективные КН, которые наиболее перспективны в отношении успешной терапии, направленной на замедление прогрессирования и регресс когнитивного дефицита [2, 4, 6, 7].

Умеренные когнитивные нарушения

Умеренные когнитивные нарушения (англ. Mild Cognitive Impairment) характеризуются снижением одной или нескольких КФ, которые осознаются пациентом и/или заметны окружающим, а также подтверждаются с помощью нейропсихологических методов исследования (снижены интегральные показатели скрининговых шкал). Умеренные когнитивные нарушения (УКН) не сказываются на профессиональной, социальной и бытовой активности пациентов, однако могут затруднять или делать невозможным освоение новых сложных интеллектуальных навыков [7–11]. Изначально разработанные R. Petersen критерии УКН предназначались для диагностики когнитивного дефицита, являющегося продромальной стадией болезни Альцгеймера [12], однако последующая модификация расширила возможности их использования, в том числе для диагностики КН сосудистого генеза [8].

Принято выделять несколько клинических вариантов синдрома УКН:

- монофункциональный (с нарушением какой-либо одной сферы когнитивной деятельности), включает амнестический тип (преимущественное нарушение памяти) и неамнестический тип (страдают другие КФ);
- полифункциональный (вовлекается несколько когнитивных доменов), выделяют типы с нарушениями памяти и без нарушений памяти.

Амнестический вариант УКН чаще ассоциируется с дебютом болезни Альцгеймера, а неамнестический – с цереброваскулярными заболеваниями, деменцией с тельцами Леви, фронтотемпоральной деменцией, болезнью Паркинсона и др. [6].

Легкие когнитивные нарушения

Сотрудники лаборатории нарушений памяти Клиники нервных болезней им. Кожевникова пришли к заключению, что возможна более ранняя диагностика КН, основанная на выявлении когнитивного дефицита нейродинамического характера [13, 14]. Это послужило основанием

к выделению академиком Н.Н. Яхно с соавт. диагностических критериев легких КН (ЛКН). Считается, что ЛКН могут быть как проявлением физиологического процесса старения, так и наиболее ранним признаком органического поражения головного мозга. Одной из наиболее частых причин возникновения ЛКН (68%) являются цереброваскулярные заболевания [5, 15].

На стадии ЛКН пациенты предъявляют жалобы на снижение когнитивных способностей, однако общий балл скрининговых шкал всегда находится в пределах нормальных значений. Когнитивный дефицит выявляется лишь при расширенном нейропсихологическом исследовании с использованием чувствительных тестов и характеризуется небольшим (менее 1–1,5 сигмы по сравнению с нормальными возрастными, гендерными, образовательными характеристиками) снижением нескольких показателей, отражающих нейродинамический характер имеющихся нарушений (снижение скорости реакции, замедленность мышления, трудности концентрации внимания и избыточная отвлекаемость). В первую очередь нарушается выполнение нейропсихологических тестов, предполагающих учет времени, затраченного на их выполнение [11, 13, 14, 16, 17]. Имеющиеся у пациента когнитивные симптомы могут флюктуировать, но при этом не вызывают затруднений в повседневной жизни, в том числе в наиболее сложных видах профессиональной и социально-бытовой активности [7]. Следует отметить, что ранние признаки когнитивной дисфункции в значительной части случаев ускользают из поля зрения пациента и окружающих, однако своевременная диагностика ЛКР, проявляющихся замедлением и инертностью когнитивных процессов, снижением концентрации и устойчивости внимания, способствует предупреждению прогрессирования КН и развития клинически значимого неврологического дефицита.

Субъективные когнитивные нарушения

Концепция субъективных когнитивных нарушений (англ. Subjective Cognitive Decline) была предложена в 1982 г. В. Reisberg с соавт. [18]. Субъективные когнитивные нарушения (СКН) характеризуются наличием субъективных жалоб на снижение КФ при отсутствии объективных признаков КН.

У пожилых пациентов СКН диагностируются при наличии жалоб на ухудшение памяти и/или других КФ по отношению к изначальному уровню умственной работоспособности при условии, что когнитивное снижение не удастся объективизировать ни одним, даже самым чувствительным, нейропсихологическим тестом. Важно отметить, что нарушения могут отмечаться в любых когнитивных доменах, а не только затрагивать память как наиболее частое первое проявление болезни Альцгеймера [10, 19]. Жалобы на повышенную забывчивость, снижение концентрации внимания, быструю утомляемость при умственной работе, трудности в подборе нужного слова могут служить самостоятельным поводом для обращения пациента к врачу. Несмотря на то что пациенты полностью сохраняют независимость, данные проявления могут существенно снижать качество жизни. Проблемы в когнитивной сфере незаметны для окружающих пациента, которое расценивает его КФ как сохраненные [2, 10, 11].

Принято считать, что СКН представляют собой самые ранние проявления церебральной патологии сосудистого или нейродегенеративного происхождения, когда симптоматику крайне трудно объективизировать [7]. При динамическом наблюдении за пациентами установлено, что субъективные когнитивные симптомы могут прогрессировать вплоть до развития деменции, оставаться стабильными либо флюктуировать [10]. У пациентов пожилого и старческого возраста развитие СКН может быть предиктором появления клинически значимых КН, поэтому в современной литературе они рассматриваются как возможный этап, предшествующий ЛКН, УКН и деменции [6, 10, 20]. Международные исследования свидетельствуют о том, что риск развития дементирующих заболеваний среди пациентов с СКН достоверно выше, чем в среднем в популяции [11]. Результаты нескольких метаанализов говорят о том, что СКН повышают вероятность развития УКН и деменции в 2 раза, поэтому даже

изолированные когнитивные жалобы, не подтвержденные нейропсихологическими тестами, не должны оставаться без внимания врачей [21, 22].

Поскольку у лиц с СКН повышен риск конверсии в деменцию, необходимо динамическое наблюдение за данной категорией пациентов с регулярной оценкой нейропсихологического статуса [23]. Сами по себе СКН не могут служить основанием для установления какого-либо определенного клинического диагноза, однако их наличие служит показанием для применения мер активной профилактики [10, 11].

Установлено, что СКН не всегда являются предвестниками более тяжелых КН, а могут быть проявлением возрастных изменений, нарушений сна, а также отражать характерологические особенности личности пациента, связанные с отрицательной самооценкой [2, 10].

Следует помнить, что частой причиной субъективных жалоб на снижение памяти при отсутствии нейропсихологического подтверждения являются эмоциональные нарушения в виде повышенной тревожности, снижения фона настроения (депрессия, дистимия), расстройств ипохондрического спектра. Связь между когнитивными и аффективными нарушениями может быть разнонаправленной: КН могут быть следствием депрессии либо депрессия может быть реакцией на прогрессирующее ухудшение КФ. Нередко отмечается ситуация, когда когнитивные и эмоциональные нарушения являются независимыми, параллельно возникающими симптомами одного заболевания [24].

Определяющую роль в понимании причины СКН играет возраст пациента. У лиц молодого и среднего возраста субъективный когнитивный дефицит чаще всего отражает снижение внимания и трудности его переключения при большом потоке поступающей информации. Наличие жалоб когнитивного характера у молодых пациентов зачастую обусловлено наличием депрессии, тревоги или их сочетанием и может быть компенсировано при адекватной коррекции аффективных нарушений [23]. Это определяет необходимость обязательной оценки эмоциональной сферы у данной категории лиц.

Согласно концепции PASA (posterior-anterior shift aging) у пациентов старших возрастных групп происходит переключение функционально активных зон с задних на передние корковые отделы, поэтому внимание перестает играть определяющую роль в когнитивных процессах. Естественное снижение скорости когнитивного функционирования, характерное для пожилых пациентов, компенсируется опытом и приобретаемыми в течение жизни поведенческими реакциями. Благодаря наличию компенсаторных механизмов люди старших возрастных групп меньше страдают от дефицита внимания в отличие от лиц молодого и среднего возраста, а СКН у пожилых пациентов чаще обусловлены органической патологией головного мозга [23, 25]. Однако у пациентов старших возрастных групп также обнаружена корреляция СКН с депрессией и установлена возможность коррекции КН при назначении антидепрессантов. В данном случае депрессия выступает как сопутствующее клиническое состояние, а не как первопричина когнитивного дефицита. Установлено, что в 30% наблюдений при наличии депрессии у лиц пожилого возраста выявлено значимое отложение β -амилоида, следовательно, СКН и депрессия могут быть первыми симптомами нейродегенеративного процесса [23, 26].

Диагностические критерии синдрома субъективных когнитивных нарушений

Международной группой исследователей предложены критерии диагностики СКН [19]:

- 1) жалобы пациента на стойкое ухудшение умственной работоспособности по сравнению с прошлым, возникшее без видимой причины;
- 2) отсутствие отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера и других заболеваний с КН, приводящих к деменции;
- 3) отсутствие связи когнитивных жалоб с установленным диагнозом неврологического, психиатрического заболевания или интоксикацией.



Критериями исключения являются умеренные КН и деменция, наличие психиатрических или неврологических заболеваний, злоупотребление психоактивными веществами, которые могут объяснить имеющиеся симптомы. Признаки депрессии или тревоги, которые не достигают пороговых значений, не являются критериями исключения [19].

В настоящее время отсутствуют «золотой стандарт» и общепринятые рекомендации по использованию конкретных методик и нейропсихологических инструментов для диагностики СКН [27, 28].

Шведские исследователи предлагают использовать опросник SASCI-Q (Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire), который позволяет дифференцировать СКН от нормы, однако до настоящего времени он не нашел широкого применения [29].

В специализированных учреждениях («клиники памяти») СКН диагностируют в случаях, когда при обращении пациента по поводу когнитивных симптомов результаты нейропсихологического тестирования полностью соответствуют нормативным значениям [30].

Важно отметить, что в некоторых случаях преимущественно субъективный характер нарушений объясняется методологическими недоработками при объективизации когнитивного статуса пациента. Это связано с использованием тестов с низкой чувствительностью, что приводит к недостаточной диагностике ЛКН и УКН, соответственно, избыточной диагностике СКН [11].

Немаловажное значение имеет высокий преморбидный интеллектуальный уровень пациента. В этом случае, снижаясь по сравнению с исходно высоким состоянием, первое время когнитивные показатели пациента формально будут оставаться в пределах возрастной нормы. Поскольку в процессе нейропсихологического тестирования используются среднестатистические нормативные показатели, следовательно, когнитивный дефицит может оставаться неподтвержденным, то есть «субъективным». В таких случаях целесообразны динамическое наблюдение за пациентом и повторные клинико-психологические исследования с интервалом в три-шесть месяцев [11].

В гетерогенной группе пациентов с СКН наибольший интерес представляют лица со снижением толерантности к умственным нагрузкам, поскольку данное патологическое состояние может являться наиболее ранним клиническим проявлением дементирующего процесса. Установлено, что на самых начальных стадиях цереброваскулярного или нейродегенеративного заболевания клиническая симптоматика может отсутствовать даже на фоне значительного органического поражения головного мозга. Это объясняется наличием так называемого церебрального резерва, то есть компенсаторных возможностей головного мозга, благодаря которым при нейропсихологическом тестировании возможно получение ложноотрицательного результата. В то же время при определенных условиях, например в состоянии эмоционального стресса или утомления, когда церебральный резерв истощается, пациент может испытывать существенные затруднения в когнитивной сфере. Этим обусловлен повышенный интерес исследователей к разработке методологии «интеллектуальный тредмилл», которая позволит обнаружить снижение толерантности к повышенным умственным нагрузкам, вплоть до развития клинически очерченных КН [11].

Поэтому врачу необходимо помнить, что при состояниях, сопровождающихся КН, жалобы опережают объективную симптоматику и на самых ранних стадиях цереброваскулярного или нейродегенеративного заболевания клиническая симптоматика отсутствует из-за больших компенсаторных возможностей головного мозга. По мере прогрессирования патологического процесса церебральный резерв прогрессивно уменьшается и появляются клинически явные, поддающиеся объективизации симптомы.

Жалобы пациента при отсутствии объективного подтверждения с использованием нейропсихологических методов исследования не могут служить основанием для нозологического диагноза (клинический диагноз формируется в процессе динамического наблюдения за пациентом), но являются основанием для проведения мероприятий профилактики прогрессирования нарушений КФ.

Поскольку многие лица пожилого возраста не придают КН особого значения, считая их неотъемлемой частью процесса старения, целесообразно проведение активного расспроса пациента о возможном снижении памяти, нарушении концентрации внимания, затруднениях при выполнении счетных операций и т. д.

Тактика врача при наличии у пациента когнитивных нарушений

При сборе анамнестических данных необходимо уточнять давность возникновения КН, динамику развития симптомов (прогрессирующее, стационарное, волнообразное течение), наличие связи между дебютом когнитивного дефицита и другими состояниями (перенесенное инфекционное заболевание, травма, стрессовая ситуация и т. д.). У всех пациентов с жалобами когнитивного характера важно оценить степень влияния имеющихся нарушений на повседневную активность, включая профессиональную и бытовую деятельность, способность к самообслуживанию, ведению домашнего хозяйства и социальному взаимодействию.

Во время сбора анамнеза следует уточнить наличие сопутствующих заболеваний, способных спровоцировать возникновение КН, а также перечень принимаемых лекарственных средств (ЛС). Антихолинергическая активность, под которой принято понимать способность оказывать блокирующее влияние на функционирование одного из ведущих медиаторов центральной нервной системы – ацетилхолина, присуща препаратам различных фармакологических групп (трициклические антидепрессанты, нейролептики, барбитураты, производные бензодиазепина, антигистаминные препараты, некоторые бета-адреноблокаторы, статины с липофильными свойствами, сердечные гликозиды и др.). В клинической практике при проведении медикаментозного лечения пациентов пожилого возраста целесообразна оценка антихолинергического действия ЛС при помощи шкалы антихолинергической нагрузки АСВ, которая позволяет выявить лиц с высоким риском развития когнитивного дефицита, а также помогает при коррекции фармакотерапии. Следует помнить, что даже если пациент не принимает ЛС с негативным влиянием на КФ, то сама по себе полипрагмазия (прием 5 и более ЛС) ассоциирована со значимым риском КН [4, 31–33].

Причинами потенциально обратимых КН могут быть дефицит гормонов щитовидной железы, витаминов В₁₂ и D, фолиевой кислоты, электролитные нарушения, гипергомоцистеинемия, дисметаболические нарушения при сахарном диабете, почечной и печеночной недостаточности. Это обуславливает целесообразность проведения в ряде случаев лабораторных тестов и дополнительных методов исследования. Кроме того, важным фактором риска КН является старческая астения, что требует ее прицельного выявления и оценки степени тяжести [4, 34, 35].

Для диагностики КН, связанных с болезнью Альцгеймера, целесообразно использовать краткую шкалу оценки психического статуса (англ. Mini Mental State Examination, MMSE) [4]. Могут применяться методики с отсроченным воспроизведением заученного материала, направленные на выявление дефекта эпизодической памяти (тест 5 слов), или методика «вербальных ассоциаций». Наиболее чувствительным скрининговым инструментом для диагностики УКН сосудистой этиологии считается Монреальская шкала оценки КФ (MoCA-тест) [4]. В рутинной клинической практике врачей первичного звена часто возникает необходимость быстрой оценки КФ, для этой цели могут использоваться скрининговые инструменты, применение которых требует всего нескольких минут, например, шкала «Мини-Ког» или 3-КТ.

Оценка эмоционально-аффективной сферы пациента является обязательным этапом диагностического процесса. С этой целью применяются стандартные шкалы и опросники (гериатрическая шкала депрессии, шкала депрессии Бека, шкала Спилбергера – Ханина, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкалы апатии, нарушений сна и др.) [4].

Пациентам с жалобами когнитивного характера для исключения органического поражения головного мозга целесообразно проведение нейровизуализационного исследования, предпочтительно магнитно-резонансной томографии с напряженностью магнитного поля

не менее 1,5 Тесла. Нейровизуализация позволяет оценить выраженность и локализацию структурных изменений головного мозга (атрофические изменения гиппокампа, височной доли головного мозга, лакунарные инфаркты, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз, постинсультные изменения и т. д.). Кроме того, проведение нейровизуализации позволяет исключить наличие опухоли головного мозга, хронической субдуральной гематомы, гидроцефалии, артериовенозной мальформации и т. д. Данные магнитно-резонансной томографии играют важную роль при проведении дифференциальной диагностики различных нозологических форм КН (нейродегенеративный процесс, хроническая сосудистая мозговая недостаточность и др.) [4, 24].

При наличии у пациента сосудистых факторов риска необходимо выполнение электрокардиографии, эхокардиографии, а также исследование магистральных сосудов головы при помощи дуплексного или триплексного сканирования [4].

Ведение пациентов с недементными когнитивными нарушениями

Основные принципы ведения пациентов с недементными КН [4]:

- всестороннее обследование пациента для уточнения причин когнитивного дефицита;
- ранняя диагностика и раннее начало патогенетической терапии;
- вторичная профилактика прогрессирования КН – коррекция потенциально корригируемых факторов риска;
- адекватное лечение сопутствующих соматических, неврологических и психических нарушений;
- немедикаментозное лечение – физическая активность, когнитивный тренинг, оптимальная диета;
- медикаментозное лечение;
- динамическое наблюдение (корректировка диагноза и проводимой терапии).

Основная задача ведения пациентов с недементными КН – предупреждение прогрессирования когнитивного дефицита. Акцент должен быть сделан на коррекции модифицируемых факторов риска: отказ от курения, контроль артериального давления, гиперхолестеринемии, гипергомоцистеинемии, гипергликемии, метаболического синдрома, а также устранение дефицита гормонов щитовидной железы, витаминов B_{12} , D и фолиевой кислоты [4, 6, 36, 37]. Большое значение имеет лечение сопутствующих заболеваний, особенно протекающих с хронической сердечной, дыхательной, почечной и печеночной недостаточностью [23, 37].

При приеме пациентом ЛС, обладающих седативным и холинолитическим эффектами, следует рассмотреть вопрос их отмены, снижения дозы или замены препаратами без негативного влияния на познавательную сферу [23].

У пациентов с КН любой степени тяжести необходима своевременная коррекция нарушений зрения и слуха (замена хрусталика, подбор очков, консультация сурдолога, подбор слухового аппарата), поскольку ограничение сенсорной стимуляции способствует быстрому прогрессированию КН вплоть до деменции [38–40].

Положительный эффект на состояние КФ оказывают регулярные физические упражнения, активная интеллектуальная и социальная деятельность, а также оптимизация рациона [37].

В ходе научных исследований доказан протективный эффект комбинированных физических упражнений у лиц пожилого возраста с сохранными КФ и при наличии КН [2, 41]. Результаты длительных наблюдений за лицами пожилого возраста свидетельствуют о том, что регулярная физическая активность связана с замедлением прогрессирования когнитивного дефицита и снижением частоты развития деменции [2].

У пациентов с КН хорошие результаты получены при тренировке памяти и других высших корковых функций. Когнитивная стимуляция (позволяет более интенсивно задействовать когнитивный резерв) может осуществляться путем когнитивного тренинга или за счет поддержания высокого уровня бытовой, социальной и профессиональной активности. Когнитивный

тренинг должен быть направлен на различные КФ, причем частые и короткие занятия эффективнее, чем редкие и продолжительные [2]. Для тренировки памяти используются программы, включающие обучение эффективным стратегиям запоминания (мнемонические приемы), развитие способности длительно поддерживать высокий уровень внимания, активное использование воображения и эмоционально окрашенной информации. Освоение компьютера (минимум 1,5 часа в неделю) является одним из самых эффективных направлений интеллектуального стимулирования пожилых пациентов [37].

Доказанным фактором риска развития и прогрессирования КН является социальная изоляция, в связи с этим сочетание интеллектуальной деятельности с физическими нагрузками и социализацией в группе (занятия йогой, медитация, танцы, пение, театральные кружки, занятия хобби и ремеслами) зарекомендовало себя как эффективный метод профилактики когнитивного дефицита [42, 43].

Оптимизация рациона выступает в качестве одной из мер профилактики когнитивного снижения. Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты, растительные масла), кисломолочных и цельнозерновых продуктов, орехов при одновременном ограничении свободных сахаров, ассоциируется с уменьшением частоты развития болезни Альцгеймера, УКН и снижением скорости прогрессирования их до степени деменции. Изменение рациона в сторону приверженности средиземноморской диете показано с целью профилактики развития и прогрессирования КН любой степени тяжести [44, 45].

Коррекция нарушений сна играет значимую роль при проведении профилактических мероприятий у пациентов с КН. Инсомния, фрагментация и изменение продолжительности сна, ночное апноэ являются независимыми предикторами развития когнитивного дефицита и возникают задолго до его манифестации. Поскольку во время сна происходит консолидация знаний, полученных в течение дня, терапевтические стратегии должны быть направлены на обеспечение достаточной продолжительности и хорошего качества сна, что особенно эффективно на ранних стадиях когнитивного дефицита [46, 47].

Особое внимание следует уделять своевременному выявлению и лечению аффективных нарушений с учетом их высокой распространенности среди лиц пожилого и старческого возраста, а также негативного влияния на состояние КФ. При этом нужно учитывать, что назначаемый антидепрессант не должен оказывать негативное влияние на КФ, но при этом должен обладать выраженным противотревожным действием (тревожная симптоматика дополнительно усугубляет дефицит внимания). У данной категории пациентов желательно избегать назначения трициклических антидепрессантов (широкий спектр неблагоприятных побочных эффектов, наличие холинолитических свойств). При выборе антидепрессанта следует отдавать предпочтение современным ЛС из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [4, 23, 48].

Согласно результатам, полученным при проведении рандомизированного контролируемого исследования FINGER (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability, 1260 участников, возраст 60–77 лет), наибольший профилактический эффект при наличии КН может быть достигнут путем мультитаргетного воздействия, включающего физическую активность, рациональное питание, коррекцию сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг [49].

Подходы к медикаментозной терапии у пациентов с когнитивными нарушениями

В настоящее время стратегия выбора медикаментозной терапии КН определяется степенью их тяжести. При деменции различной этиологии (болезнь Альцгеймера, сосудистая и смешанная деменция, деменция с тельцами Леви) назначаются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы и мемантин. Однако, как показали многочисленные исследования, при более легких формах КН указанные препараты недостаточно эффективны, выраженность побочных

эффектов превышает потенциальную терапевтическую пользу и их прием не замедляет прогрессирование КН до деменции.

Поскольку общепринятых рекомендаций по фармакотерапии недементных форм КН не существует, при лечении СКН, ЛКН и УКН традиционно используются вазоактивные, нейрометаболические препараты патогенетического действия. Следует отметить, что между данными группами ЛС нет четкого разграничения, поскольку ряд из них сочетают в себе вазоактивный и нейрометаболический эффекты [24].

Медикаментозная терапия у пациентов с КН проводится с целью улучшения микроциркуляции и создания метаболической защиты нейронов головного мозга в условиях ишемии и гипоксии. Следует помнить, что цереброваскулярная недостаточность имеет место не только у пациентов с КН сосудистого генеза, но и при нейродегенеративных заболеваниях. Установлено, что при болезни Альцгеймера патологический белок откладывается не только в паренхиме, но и в сосудах головного мозга, приводя к развитию амилоидной ангиопатии [24].

Одним из препаратов мультимодального плейотропного действия, который широко используется в терапии пациентов с КН, является винпоцетин (Кавинтон®), производное винкамина, алкалоида растений рода Барвинок – *Vinca minor*. Важнейшие клинические эффекты данного ЛС обусловлены вазоактивным, антиоксидантным и нейропротективным действием [24, 50].

Основной механизм действия винпоцетина связан с его способностью ингибировать фосфодиэстеразу 1-го типа с последующим накоплением внутриклеточного цАМФ и усилением активности вазодилатирующего соединения – оксида азота. В результате влияния на гладкомышечные клетки сосудистой стенки наступает расслабление миофибрилл и расширение просвета сосудов, что сопровождается улучшением церебрального кровотока. При этом перераспределение и усиление кровообращения ишемизированных участков головного мозга происходит без эффекта «обкрадывания» интактных областей. Кроме того, улучшение микроциркуляции у пациентов, принимающих винпоцетин, достигается благодаря уменьшению агрегационных свойств форменных элементов крови (торможение агрегации тромбоцитов и повышение деформируемости эритроцитов) [24, 50].

Прием винпоцетина способствует увеличению утилизации глюкозы мозговой тканью, улучшает снабжение ее кислородом и стимулирует синтез аденозинтрифосфата в тканях головного мозга [24]. Антиоксидантные свойства данного ЛС связаны со способностью поглощать гидроксильные радикалы и ингибировать перекисное окисление липидов. Нейропротективное действие винпоцетина обусловлено снижением активности натриевых каналов в нервной ткани, а также защитой нейронов от токсичности глутамата и N-метил-D-аспартата (NMDA).

Большой интерес представляют опубликованные результаты исследования с использованием фармакологической фМРТ, которые позволили дополнить хорошо известные клинические эффекты винпоцетина новыми данными. Установлено, что прием винпоцетина сопровождался улучшением нейропластичности головного мозга в связи с повышением концентрации нейротрофического фактора (физиологически активный полипептид, регулирующий рост и дифференцировку нейронов, а также способствующий формированию новых синаптических связей в головном мозге). Влияние винпоцетина на когнитивные и другие высшие корковые функции во многом может быть объяснено церебропротективным и цереброактивирующим эффектами препарата (обнаружено расширение зон активации и усиление интенсивности сигнала в теменно-затылочной области, а также появление новых зон активации в проекции ассоциативных волокон) [51].

Опубликованы данные, свидетельствующие о способности винпоцетина восстанавливать структуру измененной сосудистой стенки (антиремоделирующий эффект), что дает основание для использования данного ЛС в качестве патогенетически обоснованной терапии у пациентов с церебральной микроангиопатией [52]. Стандартная доза, которая применялась

в большинстве клинических исследований и рекомендуется к назначению в амбулаторной клинической практике, составляет 30 мг (по 10 мг 3 раза) в сутки.

Многoletний опыт практического применения винпоцетина согласуется с данными серии крупных интервенционных клинических исследований и подтверждает терапевтическую эффективность данного ЛС у пациентов с недементными формами КН [24, 50].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недементные КН широко распространены в старших возрастных группах населения и, несмотря на клиническую гетерогенность, в большинстве случаев являются продромальной стадией деменции. Врачи всех специальностей не должны оставлять без внимания жалобы пациентов когнитивного характера, поскольку большое значение принадлежит диагностике КН на начальных стадиях патологического процесса, когда имеется потенциальная возможность модифицировать течение заболевания. Важная роль в предотвращении прогрессирования когнитивного снижения принадлежит повышению осведомленности врачей о проблеме СКН как наиболее ранней стадии когнитивного дефицита, которая требует проведения активных профилактических мероприятий медикаментозного и немедикаментозного характера. Персонализированный подход к ведению лиц с недементными КН должен включать обязательную оценку преморбидного фона каждого пациента. Большое значение принадлежит адекватной коррекции всех имеющихся факторов риска, изменению образа жизни, а также применению ЛС вазоактивного и нейрометаболического действия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Solov'eva A.P., Goryachev D.V., Arhipov V.V. Criteria for assessing cognitive impairment in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2018;8(4):218–230. Available at: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230>. (in Russian)
2. Zakharov V.V., Kabayeva A.R. Non-dementia cognitive impairment: subjective, mild and moderate. *Nervnyye bolezni*. 2017;4:3–9. (in Russian)
3. Rodríguez-Sánchez E., Mora-Simón S., Patino-Alonso M. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol*. 2011;11(1):147. doi: 10.1186/1471-2377-11-147
4. Tkacheva O.N. *Program for the prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in the elderly and older. Guidelines*. Moscow: Prometei. 2019. (in Russian)
5. Kurbanova M.M., Galaeva A.A., Stefanovskaya E.V. Modern methods for diagnosing cognitive impairments. *Rossiyskiy semeyniy vrach*. 2020;24(1):35–44. (in Russian)
6. Starchina Yu.A., Zakharov V.V. Severity and therapy of cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021;13(3):119–124. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124. (in Russian)
7. Lokshina A.B., Zakharov V.V. Physiological and pathological forgetfulness: differential diagnosis, approaches to therapy. *Povedencheskaya nevrologiya*. 2021;1:28–35. doi: 10.46393/2712-9675-2021-1-28-35. (in Russian)
8. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
9. Petersen R.C., Knopman D.S., Boeve B.F. Mild cognitive impairment: 10 years later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447–1455.
10. Koberskaya N.N., Ostroumova T.M. Moderate cognitive decline. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2020;12(2):92–97. doi: 10.14412/2074-2711-2020-2-92-97. (in Russian)
11. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Koberskaya N.N. "Intentional" (subjective and mild) cognitive disorders. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2017;22(4):198–204. (in Russian)
12. Petersen R.S. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. of Neurology*. 1999;56(3):303–308.
13. Zakharov V.V. Evolution of cognitive deficits: mild and moderate cognitive impairment. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;4(2):16–21. (in Russian)
14. Yakhno N.N. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2006;11(1):4–12. (in Russian)
15. Seo E.H., Kim H., Lee K.H. Altered executive function in pre-mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis*. 2016;54(3):933–940.
16. Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. *Cognitive disorders*. Moscow. 2014; 192 p. (in Russian)
17. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Koberskaya N.N. Influence of age, gender, comorbid, cardiovascular and emotional factors on subjective cognitive decline. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2018;23(4):184–190. (in Russian)
18. Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*. 1982;139(9):1136–1139.
19. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844–852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
20. Reisberg B. Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics*. 1986;41(4):30–46.
21. Mitchell A.J., Beaumont H., Ferguson D. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(6):439–451.
22. Burmester B., Leatham J., Merrick P. Subjective cognitive complaints and objective cognitive function in aging: a systematic review and meta-analysis of recent cross-sectional finding. *Neuropsychology Review*. 2016;26(4):376–393.



23. Vasinina E.E., Gutorova D.A., Smirnova I.M. Pre-dement cognitive disorders: modern approaches to terminology, diagnosis and treatment. *Farmateka dlya praktikuyushchikh vrachev*. 2018;14. Available at: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2018.14.8-16>. (in Russian)
24. Zaharov V.V. Moderate cognitive impairment as a multidisciplinary problem. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2010;2:5–10. (in Russian)
25. McCarthy P., Benuskova L., Franz E.A. The age-related posterior-anterior shift as revealed by voxelwise analysis of functional brain networks. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;6. doi: 10.3389/fnagi.2014.00301
26. Association between cerebral amyloid deposition and cognitive function in geriatric depression: pilot study using amyloid PET. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2016;19(1):10. doi: 10.1093/ijnp/pyw044.569
27. Mendonça M.D., Alves L., Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk? A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31(2):105–114.
28. Koppara A., Wagner M., Lange C. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(2):194–205. doi: 10.1016/j.dadm.2015.02.005
29. Eckerström M., Skoogh J., Rolstad S. Sahlgrenska Academy Self-reported Cognitive Impairment Questionnaire (SASCI-Q) a research tool discriminating between subjectively cognitively impaired patients and healthy controls. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(3):420–430. doi: 10.1017/S1041610212001846
30. Neto A.S., Nitrini R. Subjective cognitive decline of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):11–24. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.002
31. Coupland C.A.C., Hill T., Denning T. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1084–1093.
32. Joung K.I., Kim S., Cho Y.H. Association of Anticholinergic Use with Incidence of Alzheimer's Disease: Population-based Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9(1):5802. Available at: ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494800/pdf/41598_2019_Article_43066.pdf 105
33. Rawle M.J., Cooper R., Kuh D. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916–923.
34. Borges M.K., Canevelli M., Cesari M. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6(26):1–8.
35. Chen T.B., Yao S.Y., Sun Y. Comorbidity and dementia: A nationwide survey in Taiwan. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175475. Available at: journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0175475&type=printable
36. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
37. Tisher A., Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. 2019;39(2):167–178. doi: 10.1055/s-0039-1683408
38. Amieva H., Ouvrard C., Giulioli C. Self-Reported Hearing Loss, Hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults: A 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2099–2104. doi: 10.1111/jgs.13649
39. Uchida Y., Nishita Y., Tange C. The Longitudinal Impact of Hearing Impairment on Cognition Differs According to Cognitive Domain. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:201. doi: 10.3389/fnagi.2016.00201
40. Jefferis J.M., Mosimann U.P., Clarke M.P. Cataract and Cognitive Impairment: A Review of the Literature. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(1):17–23. doi: 10.1136/bjo.2009.165902
41. Northey J.M., Cherbuin N., Pumpa K.L. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):154–160.
42. Roberts R.O., Cha R.H., Mielke M.M. Risk and protective factors for cognitive impairment in persons aged 85 years and older. *Neurology*. 2015;84(18):1854–1861. doi: 10.1212/WNL.0000000000001537
43. Ahlskog J.E., Geda Y.E., Graff-Radford N.R. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):876–884. doi: 10.4065/mcp.2011.0252
44. Valls-Pedret C., Sala-Vila A., Serra-Mir M. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094–1103. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1668
45. Wu L., Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2017;7:41317. doi: 10.1038/srep41317
46. Yaffe K., Laffan A.M., Harrison S.L. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011;306(6):613–619. doi: 10.1001/jama.2011.1115
47. Chang W.P., Liu M.E., Chang W.C. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. *PLoS One*. 2013;8(10):e78655. doi: 10.1371/journal.pone.0078655
48. Cooper C., Sommerlad A., Lyketsos C.G., Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(4):323–334. doi: 10.1176
49. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
50. Antonenko L.M., Vahnina N.V., Gromova D.O. Cognitive impairment, dizziness and unsteadiness in patients with arterial hypertension. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2020;12(5):92–97. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-92-97. (in Russian)
51. Tanashyan M.M., Kononov R.N., Lagoda O.V. New Approaches to the Correction of Cognitive Impairments in Cerebrovascular Diseases. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2018;12(3):30–39. (in Russian)
52. Cai Y., Knight W.E., Guo S. Vapocetane Suppresses Pathological Vascular Remodeling by Inhibiting Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration. *J Pharmacol Exper Ther*. 2012;343(2):479–488. doi: 10.1124/jpet.112.195446