

Умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза

И.В.Дамулин¹, А.А.Струценко²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
МЗ РФ, Москва

²Российский университет дружбы народов,
Москва

Когнитивные нарушения являются частым проявлением дисциркуляторной энцефалопатии. По степени тяжести выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные нарушения. Необходимо максимально раннее выявление когнитивных нарушений, поскольку своевременное проведение адекватной терапии позволяет существенно улучшить прогноз. Поэтому в последние годы все большее внимание уделяется проблеме умеренных когнитивных расстройств. Распространенность синдрома умеренных когнитивных расстройств среди лиц старше 65 лет составляет от 11 до 17%. В большинстве случаев они рассматриваются как преддементная форма сосудистой деменции. Длительные наблюдения показывают, что в 10–15% случаев в течение года умеренные когнитивные расстройства трансформируются в деменцию, что в 5–10 раз превышает риск развития деменции в общей популяции пожилых лиц. Диагноз основывается на жалобах пациента, данных, полученных с помощью нейропсихологических тестов и клинической оценке повседневной деятельности пациента. Для объективизации диагноза используются нейропсихологические методы исследования. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в случае своевременной диагностики и адекватной патогенетической терапии основного заболевания могут быть значительно компенсированы. Исходя из современных представлений о патогенезе умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии, представляется весьма перспективным применение препаратов, улучшающих церебральный метаболизм и обладающих нейропротективными свойствами. Одним из препаратов с выраженным метаболическим действием является церебролизин. Известно его мультимодальное нейроспецифическое действие и подтверждена нейротрофическая активность, сходная с таковой у естественных нейротрофических факторов. Церебролизин способствует увеличению плотности синапсов и индуцирует нейрогенез в области гиппокампа. Также церебролизин способствует формированию в области гиппокампа высокодифференцированных ГАМК-ергических нейронов из недифференцированных стволовых клеток.

Ключевые слова: умеренные когнитивные расстройства, дисциркуляторная энцефалопатия, церебролизин.

Mild Vascular Cognitive Impairment

I.V.Damulin¹, A.A.Strutsenko²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

²RUDN University

Cognitive impairment is a frequent manifestation of dyscirculatory encephalopathy. Mild, moderate, and severe cognitive impairment are distinguished by severity. It is necessary to detect cognitive impairment as early as possible, since timely adequate therapy can significantly improve the prognosis. Therefore, in recent years, more and more attention is paid to the problem of moderate cognitive disorders. The prevalence of the syndrome of moderate cognitive disorders among people over 65 years of age is from 11 to 17%. In most cases, they are treated as precursory form of vascular dementia. Long-term observations show that moderate cognitive disorders are transformed into dementia in the course of a year in 10–15% of the cases, which is 5–10 times higher than the risk of dementia in the general population of the elderly. The diagnosis is based on patient's complaints, data obtained by neuropsychological tests and clinical evaluation of patient's daily activities. Neuropsychological research methods are used to objectify the diagnosis. Cognitive disorders of vascular genesis can be significantly compensated in case of timely diagnosis and adequate pathogenetic therapy of the underlying disease. Based on the modern ideas about the pathogenesis of mild cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy, it is very promising to use drugs that improve cerebral metabolism and have neuroprotective properties. One of the drugs with a pronounced metabolic effect is Cerebrolysin. Its multimodal neurospecific effect is well known, and its neurotrophic activity, which is similar to that of natural neurotrophic factors, has been confirmed. Cerebrolysin increases the density of synapses and induces neurogenesis in the hippocampus. Also, Cerebrolysin promotes the formation of highly differentiated GABA-ergic neurons from undifferentiated stem cells in the hippocampal region.

Keywords: mild cognitive disorders, dyscirculatory encephalopathy, Cerebrolysin.

Когнитивные нарушения являются частым проявлением дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Сосудистые поражения головного мозга уже на ранних стадиях могут приводить к выраженному снижению когнитивных функций, на поздних же стадиях нарушают способность к самообслуживанию больных. По степени тяжести выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные нарушения. Традиционно основное внимание уделялось тяжелым когнитивным расстройствам – деменции, которая чаще всего возникает в результате постепенного прогрессирования менее тяжелых когнитивных нарушений. Соответственно не вызывает сомнений актуальность максимально раннего выявления когнитивных нарушений, поскольку своевременное проведение адекватной терапии позволяет существенно улучшить прогноз. Именно поэтому в последние годы все большее внимание уделяется проблеме умеренных когнитивных расстройств (УКР).

Распространенность синдрома УКР среди лиц старше 65 лет составляет от 11 до 17%. Причем эти нарушения неуклонно прогрессируют – вероятность развития деменции в течение 5 лет после постановки диагноза УКР составляет 55–70%. В большинстве случаев сосудистые УКР рассматриваются как преддементная форма сосудистой деменции.

УКР – когнитивные расстройства, выходящие за рамки возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции. Особое значение для врачей

представляет проблема когнитивных расстройств, связанных с сосудистой патологией головного мозга, в первую очередь у пациентов пожилого и старческого возраста, что обуславливает практическую значимость этой проблемы [1, 2]. Известно, что к 2020 г. численность лиц старше 65 лет составит 20–30% населения.

Под ДЭ понимается состояние, проявляющееся прогрессирующими многоочаговыми расстройствами функций головного мозга, в основе которых лежит недостаточность церебрального кровообращения. Одним из наиболее тяжелых проявлений ДЭ является сосудистая деменция. Возникновение неврологических, нейропсихологических и психических нарушений при ДЭ может быть вызвано хронической недостаточностью мозгового кровообращения и (или) повторными эпизодами дисциркуляции, протекающими субклинически или с явной клинической симптоматикой в виде инсульта или транзиторной ишемической атаки. В связи с этим важен тот факт, что почти у 80% пожилых лиц с выявленными при аутопсии инфарктами при жизни указаний на перенесенный инсульт не было.

Этиологически выделяют атеросклеротическую, гипертоническую, смешанную и венозную ДЭ, хотя возможны и иные ее причины, такие как васкулиты, системные гемодинамические расстройства, заболевания крови и др. В последнее время все большее значение придается артериальной гипотензии, в том числе обусловленной неадекватно активным использованием гипотензивных препаратов. Патогенез ДЭ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных эпизодов дисциркуляции. В результате патологических изменений сосудистой стенки происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, возникает все большая его зависимость от состояния системной гемодинамики. К этому добавляются нарушения нейрогенной регуляции системной и церебральной гемодинамики. Немаловажным в этом отношении являются изменения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, обусловленные старением, что приводит к развитию или усилению гипоксии мозга. Сама же по себе гипоксия мозга лежит в основе дальнейшего повреждения механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения.

Пациенты с УКР, в отличие от пациентов с деменцией, сохраняют независимость и самостоятельность в повседневной жизни, а также профессиональную и социальную активность. В то же время пациенты с УКР предъявляют многочисленные жалобы на трудности при запоминании новой информации и приобретении новых знаний, нарушения памяти на текущие события, новые имена и лица, невозможность вспомнить содержание беседы, трудности подбора слов при разговоре, сложности при попытке сориентироваться в новом пространстве. Доминируют субъективные расстройства в виде головных болей и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, снижения памяти и внимания, головокружения (чаще несистемного характера). Эти нарушения сопровождаются хотя и легкими, но достаточно стойкими объективными расстройствами в виде анизорефлексии, неглубокой атаксии, чаще вестибулярного характера, симптомов орального автоматизма, снижения памяти. Диагностические критерии УКР включают следующие пункты:

1. Жалобы на когнитивные проблемы со стороны самого пациента и/или знающих его людей.

2. Указания со стороны знающих пациента людей на снижение его когнитивных функций или функциональных возможностей в течение последнего года по сравнению с предшествующим уровнем.
3. Умеренный когнитивный дефицит при нейропсихологическом исследовании: нарушение памяти и/или других когнитивных функций (речь, зрительно-пространственные, регуляторные или другие функции).
4. Сохранный общий уровень интеллекта.
5. Отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность (возможны легкие затруднения при выполнении наиболее сложных повседневных действий).
6. Отсутствие клинических признаков деменции.

Концепция умеренных когнитивных расстройств (англ. – Mild Cognitive Impairment, сокр. MCI)

- возникновение развернутой картины деменции – обычно проходит этап, когда имеющиеся у пациента когнитивные нарушения существенно не влияют на его социальные и профессиональные навыки;
- фактор риска возникновения деменции;
- более значительные возможности терапии, чем при деменции.

Длительные наблюдения показывают, что в 10–15% случаев в течение года УКР трансформируются в деменцию, что в 5–10 раз превышает риск развития деменции в общей популяции пожилых лиц.

Умеренные когнитивные расстройства: некоторые неблагоприятные прогностические факторы

- возраст;
- низкий образовательный уровень;
- исходно более низкий уровень выполнения тестов на мнестические функции;
- нарушения ориентировки;
- постуральные расстройства;
- повышение уровня в цереброспинальной жидкости фосфорилированного тау-протеина (англ. – p-tau 231);
- определенные нейровизуализационные изменения (атрофия гиппокампа, нарушения метаболизма в задних отделах височной доли).

Диагноз УКР основывается на жалобах пациента, данных, полученных с помощью нейропсихологических тестов и клинической оценке повседневной деятельности пациента.

Ключевыми для диагноза являются жалобы когнитивного характера – на снижение памяти, утомляемость при интеллектуальной работе, забывчивость, исходящие не только от самого пациента, но и от его близких. Жалобы окружающих нередко могут быть более значимы, так как самооценка пациентов может быть не всегда адекватной.

Для объективизации диагноза УКР используются нейропсихологические методы исследования, причем такие популярные тесты, как Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination) и тест рисования часов, мало пригодны для диагностики УКР из-за их низкой чувствительности. В качестве скрининговой методики целесообразно использовать Монреальскую когнитивную шкалу. Снижение результатов тестов более чем на 1–1,5 стандартных отклонения от среднестатистической возрастной нормы свидетельствует о наличии объективного снижения когнитивных функций. Для диагностики мнестических расстройств можно использовать методики, основанные на запоминании и воспроизведении списка слов или пересказе текста. Для разграничения УКР и легкой деменции

важна оценка влияния когнитивной дисфункции на повседневную жизнь. Важно, что больные с УКР остаются полностью состоятельными как профессионально, так и социально, хотя и испытывают сложности в новых видах деятельности. В случае, если помимо вышеописанных, присоединяются трудности в привычных для пациента видах деятельности, снижается критика и появляется потребность в помощи и подсказках со стороны родственников, правомочен диагноз деменции.

Особенно актуально не только своевременное выявление синдрома УКР, но и определение причин развития этого синдрома у того или иного пациента, для чего нередко требуется целый комплекс не только клинических, но и лабораторных и инструментальных методов исследования. Необходимость верификации нозологического диагноза обусловлена тем, что в ряде случаев мы имеем дело с потенциально обратимыми когнитивными расстройствами, связанными, например, с дефицитарными состояниями (в частности, дефицит витамина В₁₂), дисметаболическими и дисгормональными синдромами, нарушениями ликвородинамики, объемными процессами головного мозга. Помимо рутинных лабораторных методов, как-то общий и биохимический анализ крови, исследование уровня гормонов щитовидной железы, В₁₂ и фолиевой кислоты, и т.п., необходимо проведение нейровизуализационного исследования, предпочтительно МРТ головного мозга. Нейровизуализационное исследование позволяет исключить нейрохирургическую патологию (опухоль мозга, ликвородинамические расстройства) и провести дифференциальную диагностику основных нозологических вариантов УКР. Например, для УКР, связанных с болезнью Альцгеймера, характерна атрофия гиппокампа и височно-теменных отделов головного мозга, а при фронто-темпоральной дегенерации выявляются атрофические изменения преимущественно в лобных и/или передних отделах височных долей головного мозга. Для УКР сосудистого генеза характерно наличие инфарктов мозга и лейкоареоза.

Гетерогенность умеренных когнитивных расстройств

- лица с нарушениями памяти, обусловленными нормальным старением;
- болезнь Альцгеймера;
- цереброваскулярные поражения;
- депрессия;
- деменция с тельцами Леви;
- фронто-темпоральная деменция;
- первичная прогрессирующая афазия.

Когнитивные нарушения сосудистого генеза в случае своевременной диагностики и адекватной патогенетической терапии основного заболевания могут быть частично, а нередко и значительно компенсированы, поэтому в последнее время активно исследуются возможности и разрабатываются методы эффективной терапии когнитивных нарушений у пожилых на самых ранних стадиях заболеваний, до формирования клинически очерченной деменции. Лечение пациентов с ДЭ является сложной не только медицинской, но и социальной проблемой. Исходя из современных представлений о патогенезе УКР при ДЭ, представляется весьма перспективным применение препаратов, улучшающих церебральный метаболизм и обладающих нейропротективными свойствами.

Основными компонентами нейрогенеза являются клеточная пролиферация, миграция и дифферен-

цировка клеток. На активацию нейрогенеза может влиять целый ряд различных факторов. Образование нейронов после повреждения коры может происходить под действием нейротрофических факторов, которые вырабатываются выжившими нейронами, а также под внешним воздействием, в том числе, поведенческих факторов вследствие ингибирования спонтанного апоптоза и увеличения числа клеток-предшественников. Основная проблема, возникающая при лечении УКР, развивающихся на фоне ДЭ, связана с неоднозначностью суждений в отношении причин возникновения этого состояния. Раньше, исходя из теории «атеросклеротической деменции», которая связывала возникновение мнестико-интеллектуальных нарушений с атеросклеротическим поражением сосудов, использовались вазодилататоры. После разработки концепции «мультиинфарктной деменции» стала применяться терапия, направленная на уменьшение риска развития церебральных инфарктов, учитывая их причины – поражение магистральных артерий и кардиальную патологию. В последующем было показано значение поражения мелких церебральных сосудов. Считается, что к пациентам с сосудистыми заболеваниями головного мозга необходим дифференцированный подход, что определяется гетерогенностью патологического процесса.

Основными принципами терапии является предотвращение возникновения или прогрессирования патологического процесса, улучшение когнитивных функций и общетерапевтические меры. Вследствие большого числа патогенетических механизмов не существует единого и стандартизированного метода лечения данной категории больных. В любом случае профилактика развития и прогрессирования заболевания должна учитывать этиологические механизмы ее возникновения, так как будет различаться у больных с поражением мелких сосудов, окклюзирующим поражением магистральных артерий головы или эмболией кардиогенного генеза.

Целью лечения является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения, улучшение мозгового кровотока и метаболизма, а также компенсация нередко отмечающихся, особенно у пожилых больных, сопутствующих соматических заболеваний. Также весьма перспективным представляется применение препаратов, улучшающих метаболизм мозговой ткани, обладающих нейропротективными и нейровосстановительными свойствами. Одним из таких препаратов является церебролизин. Ранее в ряде экспериментальных исследований было установлено его мультимодальное нейроспецифическое действие и подтверждена нейротрофическая активность, сходная с таковой у естественных нейротрофических факторов [3]. Сравнение эффективности естественно образующегося в организме фактора роста нервов, который вводился в желудочки головного мозга, и церебролизина, вводившегося интраперитонеально подтвердило, что по своему эффекту и его значимости действие последнего напоминает действие фактора роста нервов. Было отмечено, что церебролизин эффективнее уменьшает мнестические расстройства, чем фактор роста нервов. Также церебролизин ускорял процесс обучения, в то время как введение фактора роста нервов не влияло на способность к обучению [4]. Так, у экспериментальных животных отмечено существенное улучшение выполнения тестов, оценивающих мнестические функции и способность к обучению. Было отмечено, что улучше-

ние возникало после применения препарата в течение не менее чем 4 нед, а его применение в течение 2 нед приводило к временному эффекту. Существует мнение, что церебролизин препятствует развитию мнестических расстройств как при его применении сразу после повреждения, так и через несколько месяцев после повреждения головного мозга [4].

Экспериментальные данные подтверждают, что церебролизин способен увеличивать плотность синапсов и индуцировать нейрогенез в области зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярной зоне боковых желудочков [7–10].

Немаловажным представляется и то, что церебролизин способствует формированию в области гиппокампа, структуры критически важной в осуществлении мнестических функций, высокодифференцированных ГАМК-ергических нейронов из недифференцированных стволовых клеток. Параллельно увеличению числа синапсов и уменьшению отложения бета-амилоида отмечается уменьшение выраженности поведенческих расстройств.

Действие церебролизина

- улучшение нейронального окислительного метаболизма;
- воздействие на механизмы оксидантного стресса;
- уменьшение неблагоприятных эффектов факторов воспаления;
- улучшение транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер;
- активизация нейроглиальных элементов;
- нормализация нейротрансмиттерных нарушений;
- улучшение синаптической передачи.

Учитывая высокий риск развития деменции при наличии УКР, особенно важным является их своевременная диагностика и терапия. У этой категории больных доминируют когнитивные нарушения в виде лобно-подкорковой дисфункции. Нередко при относительно высоком показателе Краткой шкалы оценки психической сферы пациенты неудовлетворительно выполняют тесты на концептуализацию и инициацию психической деятельности, динамический праксис. У больных отмечается значительное снижение внимания, повышенная импульсивность, вследствие чего пациенты хуже выполняют тесты, направленные на исследование мнестических функций. На фоне проводимой терапии церебролизинотерапией постепенно отмечается улучшение показателей нейропсихологического тестирования. При проведении нейропсихологического тестирования сразу после окончания лечения выявляется достоверное улучшение когнитивных функций, пациенты лучше ориентируются во времени, считают, у них также улучшается кратковременная память по сравнению с исходным уровнем.

Улучшение когнитивных функций не может быть объяснено эффектом обучения, так как при исследовании памяти каждый раз предъявляются различные слова, для оценки конструктивных способно-

стей предъявляются различные рисунки, на часах предлагается обозначить разное время.

Следует заметить, что церебролизин эффективен как при когнитивных нарушениях сосудистой природы, так и при болезни Альцгеймера (БА). Так результаты 2 метаанализов рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют об эффективности церебролизина при легкой/умеренной сосудистой деменции и БА [5, 6, 11].

Таким образом, проблема УКР сосудистого генеза является крайне актуальной как с теоретической, так и с практической точки зрения. Своевременная диагностика этих расстройств позволяет предотвратить развитие деменции. Одним из препаратов, показавшим эффективность при сосудистой патологии головного мозга является церебролизин.

Литература/References

1. Ritchie K., Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *The Lancet*. 2000; 355(9199): 225–228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06155-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06155-3)
2. Touchon J., Portet F. Mild cognitive impairment: evaluation and prospects. *Psychogeriatrics*. 2004; 4: 137–138. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2004.00044.x>
3. Windisch M., Albrecht E., Eggenreich U., Paier B. Neurotrophic effects of the nootropic drug cerebrolisin – a summary. In: Third Int. Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders. Padova, 1992; 4–5.
4. Francis-Turner L., Valouskova V. Nerve growth factor and nootropic drug Cerebrolisin but not fibroblast growth factor can reduce spatial memory impairment elicited by fimbria-fornix transection: short-term study. *Neuroscience Letters*. 1996; 202(3): 193–196. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12240-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12240-0)
5. Panisset M., Gauthier S., Moessler H., Windisch M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with cerebrolisin in Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology*. 2000; 10: 355. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(00\)80462-9](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(00)80462-9)
6. Gauthier S., Proa J.V., Jia J., Froelich L., Vester J.C., Doppler E. Cerebrolisin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2015; 39(5-6): 332-347. <https://doi.org/10.1159/000377672>
7. Chunling Zhang, Michael Chopp et al., Cerebrolisin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke. *Journal of Neuroscience Research* 2010; 88: 3275–81.
8. Tatebayashi et al., The dentate gyrus neurogenesis: A therapeutic target for Alzheimer disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2003; 105: 225–32.
9. Rockenstein E. et al., Effects of Cerebrolisin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease; *Acta Neuropathol*. 2007; 113: 265–2.
10. Zhang Y et al., Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolisin after experimental closed head injury *Journal of Neurosurgery* 2013; 118:1343–1355.
11. Chen N. et al. Cerebrolisin for vascular dementia (review) *The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library*. 2013; 1, 2013.

Сведения об авторах:

Дамулин Игорь Владимирович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва

Струценко Алла Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинского Института РУДН, Москва