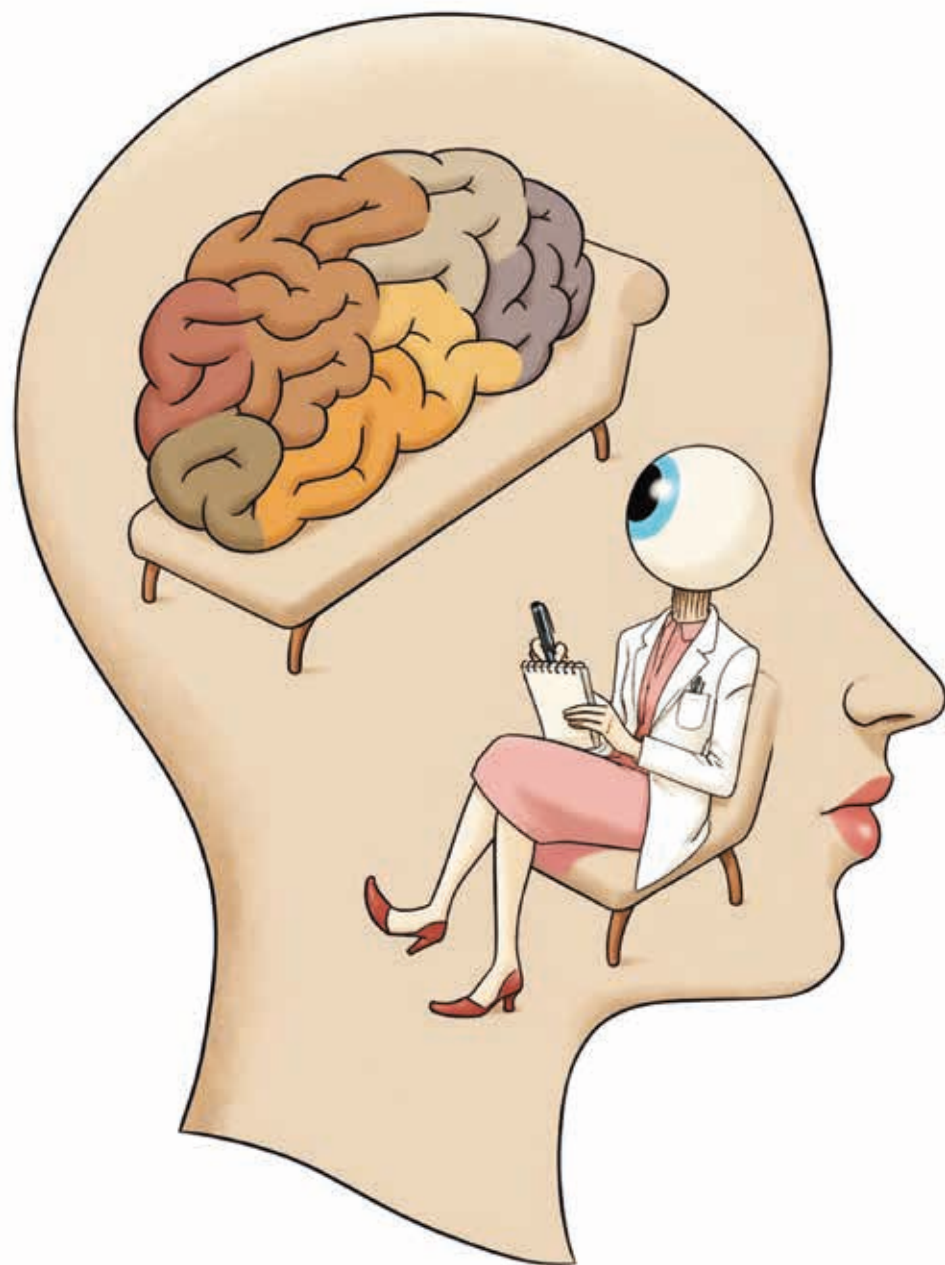




В ПОМОЩЬ ТЕРАПЕВТУ



Автор:
Анатолий Иванович Федин, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии Института непрерывного образования и профессионального развития, почетный заведующий кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), научный руководитель «Первой клиники реабилитации в Хамовниках», заслуженный врач Российской Федерации

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Когнитивные функции (КФ) – это комплекс психических процессов, обеспечивающих восприятие, обработку, хранение и использование информации. Они лежат в основе мышления, обучения, памяти, внимания, речи и принятия решений. Эти функции регулируются головным мозгом, преимущественно корой больших полушарий, а также подкорковыми структурами, такими как гиппокамп, базальные ганглии и таламус. КФ определяют адаптацию к среде, обучение, профессиональную деятельность и социальное взаимодействие. Таким образом, КФ являются основой сознательной деятельности человека, а их сохранение и развитие – ключ к продуктивному долголетию.

Хорошо известно, что КФ страдают с возрастом, поскольку около 40% людей в возрасте 65 лет и старше имеют ту или иную форму ухудшения памяти [1]. Наиболее важным изменением КФ при нормальном старении является снижение эффективности выполнения когнитивных задач, требующих быстрой обработки или преобразования информации для принятия решений. В первую очередь это касается скорости переработки информации, рабочей памяти и исполнительных функций. Ряд исследований показал, что легкие когнитивные нарушения (ЛКН) поражают примерно 16% людей старше 70 лет, около 14% людей той же возрастной группы страдают деменцией [2]. Согласно данным более поздней публикации с анализом 51 исследования (n=287 689 пожилых людей), глобальная распространенность ЛКН в гериатрической популяции составила 23,7% [3]. Кроме того, по оценкам отдельных авторов, около 15–20% случаев ЛКН в итоге могут прогрессировать до деменции [4].

Вместе с тем в последние десятилетия отмечаются значительные изменения в возрастных показателях когнитивных нарушений (КН). Так,

в США были проанализированы более 4,5 млн ответов на опросы, собранные в период с 2013 по 2023 год. Результаты исследования показывают устойчивый рост в 2023 году числа людей, сообщающих о КН (с 5,3% среди взрослого населения в 2013 году до 7,4% в 2023 году). При этом в возрасте от 18 до 39 лет уровень зарегистрированных КН почти удвоился (с 5,1 до 9,7% соответственно) [5].

Достижения в области нейробиологии и нейрофармакологии позволяют сегодня рассматривать когнитивные расстройства как частично курабельные состояния. Поэтому чрезвычайно важными представляются своевременная диагностика и раннее начало терапии КН. Но при опросе врачей и анализе медицинских записей выявлено, что более чем у 40% пациентов с КН врачи их не диагностировали [6].

Причин несвоевременной диагностики КН несколько. Во-первых, это недостаточное понимание как врачами, так и родственниками пожилого человека природы возрастной забывчивости. Многие полагают, что снижение памяти и других КФ является нормальным в пожилом и старческом возрасте. Именно поэтому пациенты и их родственники не обращаются к врачу или, обратившись, получают в ответ: «Это возрастное», «А что ж вы хотите в вашем возрасте?» и т.д. Между тем эффективность лечения КН напрямую зависит от срока начала терапии. Очевидно, что на этапе крайне тяжелых нарушений, когда пациенты утрачивают навыки самообслуживания или перестают узнавать окружающих, возможности оказания помощи весьма невелики.

Другая причина поздней диагностики – недостаточное владение терапевтами, неврологами, психиатрами, геронтологами и врачами других специальностей ее методами. Обычный сбор жалоб, анамнеза и клинический осмотр

не позволяют получить достаточную информацию о состоянии КФ. Для выявления КН необходимо использовать нейропсихологические методы, представляющие собой специальные пробы и задания для оценки памяти, внимания, интеллекта и других высших психических функций. Врачи разных специальностей должны применять хотя бы самые простые нейропсихологические методы, такие как тест «Мини-Ког» и другие скрининговые шкалы.

Таким образом, своевременное выявление КН – залог эффективности терапии, которая может предотвратить или хотя бы отсрочить наступление слабоумия. Адекватное ведение пожилого человека с начальными проявлениями когнитивной недостаточности значительно повышает качество жизни как самого пациента, так и его родственников.

ОСНОВНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Наиболее важные КФ – гнозис, внимание, ориентировка, память, исполнительные функции, праксис, язык, социальное познание и зрительно-пространственные навыки.

Гнозис – это способность мозга узнавать ранее усвоенную информацию, такую как объекты, люди или места, воспринятые органами чувств. Существует несколько типов гнозиса:

- зрительный гнозис – умение зрительно узнавать различные элементы и приписывать им значение (объекты, лица, места, цвета и т.д.);
- слуховой гнозис – умение узнавать и различать различные звуки;
- тактильный гнозис – умение распознавать различные объекты на ощупь;
- обонятельный гнозис – умение узнавать по запаху различные ароматы;
- вкусовой гнозис – умение узнавать на вкус различные продукты;
- схема тела – умение мысленно воспринимать тело как единое целое и понимать его различные части, а также ориентировать тело в пространстве.

Ориентировка – это способность, которая обеспечивает осознание себя и своего окружения в каждый момент времени:

- личная ориентация – умение интегрировать информацию, связанную с личной историей и идентичностью;
- временная ориентация – умение управлять информацией, связанной со временем су-

ток, датой, месяцем, годом, праздниками, сезонами;

- пространственная ориентация – умение понимать, откуда человек пришел, где он находится в данный момент, куда направляется.

Внимание – это процесс направления когнитивных ресурсов на определенные аспекты окружения или на выполнение определенных действий, которые кажутся наиболее важными для правильной обработки информации. Существует пять различных процессов внимания:

- устойчивое внимание – способность поддерживать концентрацию на задаче в течение длительного времени;
- избирательное внимание – умение сосредотачиваться на чем-то, не давая другим стимулам прерывать процесс;
- переключение внимания – способность плавно переводить фокус с одной задачи на другую;
- скорость обработки – скорость, с которой мозг выполняет задачу;
- контрольное внимание: способность отслеживать правильность собственных действий, контролировать ошибки и корректировать поведение.

Исполнительные функции – это сложные когнитивные процессы, необходимые для планирования, организации, контроля, регуляции и оценки поведения, требуемого для эффективной адаптации к окружающей среде и достижения целей. Исполнительное функционирование включает:

- рабочую память – систему, которая позволяет удерживать, управлять и обрабатывать информацию в уме;
- планирование – способность ставить цели и разрабатывать план действий для их достижения;
- умозаключение – умение сравнивать результаты, делать выводы и устанавливать абстрактные связи;
- гибкость – способность создавать новые стратегии для адаптации поведения к меняющимся требованиям;
- торможение – умение игнорировать импульсы или нерелевантную информацию при выполнении задачи;
- принятие решений – способность выбрать способ действия после взвешивания различных возможных вариантов;

- оценка времени – умение примерно оценивать ход времени и длительность деятельности;
- двойное выполнение – способность одновременно выполнять две задачи;
- многозадачность – умение выполнять несколько задач одновременно, контролируя состояние каждой.

Праксис – это моторная деятельность, освоенная путем обучения. Существуют разные виды праксиса:

- идеомоторный праксис – умение намеренно выполнить движение или простой жест;
- идеаторный праксис – умение манипулировать объектами с помощью последовательности действий;
- мимический праксис – способность произвольно совершать движения или жесты различными частями лица;
- зрительно-конструктивный праксис – умение планировать и выполнять необходимые движения для расположения элементов в пространстве.

Память – это способность кодировать, сохранять и эффективно извлекать ранее усвоенную информацию или прошлый опыт. Выделяют:

- эпизодическую память – информацию об отдельных событиях и опыте;
- семантическую память – общие знания;
- процедурную память – усвоенные движения, воспроизводимые автоматически.

Язык – это высокоуровневая КФ, связанная с процессами символизации, кодирования и декодирования. В языке выделяют: экспрессию, понимание, словарный запас, название, беглость, различение, повторение, письмо, чтение.

Социальное познание – это совокупность познавательных и эмоциональных процессов, с помощью которых мы интерпретируем, анализируем, запоминаем и используем информацию о социальном мире.

Зрительно-пространственные навыки – это способность представлять, анализировать и мысленно манипулировать объектами в двух и трех измерениях.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

О КН можно говорить при снижении умственной работоспособности, памяти и других КФ по срав-

нению с исходным уровнем. Их классифицируют по тяжести на недементные когнитивные расстройства (легкие и умеренные) и деменцию.

Этим нарушениям может предшествовать **субъективное когнитивное расстройство** – наличие жалоб на снижение памяти, внимания или других КФ без объективного подтверждения отклонений при нейропсихологическом тестировании. Несмотря на то что жалобы пациентов по результатам метаанализов только в 20–30% случаев свидетельствуют о реальном когнитивном снижении, субъективное когнитивное снижение может быть значимым в оценке рисков дальнейшего развития умеренных когнитивных расстройств и деменции [7].

ЛКН констатируют в случае снижения одной или нескольких КФ по сравнению с исходным более высоким уровнем (индивидуальной нормой). ЛКН отражаются в жалобах больного, но не обращают на себя внимания окружающих и не вызывают затруднений в повседневной жизни.

Умеренные КН (УКН) представляют собой моно- или полифункциональные расстройства КФ, которые выходят за рамки возрастной нормы, но не вызывают дезадаптации, хотя могут приводить к трудностям в сложных и непривычных для пациента ситуациях [8]. Они отражаются в жалобах индивидуума и обращают на себя внимание окружающих.

Диагностические критерии УКН:

- когнитивные расстройства по словам пациента и/или окружающих лиц;
- объективные свидетельства КН по данным нейропсихологических методов;
- приобретенное недавнее снижение КФ по сравнению с прошлым уровнем;
- отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;
- отсутствие деменции.

Тяжелые КН (деменция) – это моно- или полифункциональные расстройства КФ, которые приводят к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности пациента. Симптомы должны наблюдаться не менее шести месяцев при сохранном сознании.

Основные диагностические критерии деменции (МКБ-10):

- снижение памяти (нарушение способности запоминать новый материал или воспроизводить старый);
- снижение интеллекта (нарушения мышления, планирования, организации, ориентации);

- эмоциональные и поведенческие нарушения (апатия, раздражительность, эмоциональная лабильность).

Критерии степени тяжести деменции:

- легкая – профессиональная и социальная активность ограничены, сохраняется способность жить самостоятельно;
- средняя – трудности при самостоятельном проживании, необходим определенный контроль;
- тяжелая – повседневная активность нарушена, необходимы постоянное обслуживание и уход.

ДИАГНОСТИКА КН В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Исследование когнитивной сферы у всех пожилых пациентов неоправдано. Однако такое исследование целесообразно при:

- активных (самостоятельно излагаемых) жалобах пациента на снижение памяти или трудности концентрации внимания;
- свидетельствах родственников о когнитивном снижении за последнее время;
- невозможности для пациента самостоятельно и полно изложить свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача;
- симптоме «поворачивающейся головы» – в ответ на вопрос врача пациент поворачивает голову к сопровождающему родственнику.

Сбор анамнеза. Помимо оценки собственных жалоб пациента, рекомендуется активно расспрашивать его о наличии нарушений памяти на текущие события, трудностей концентрации внимания, затруднений при выполнении счетных операций или целенаправленных действий, нарушений узнавания, затруднений при подборе слов в разговоре, нарушений ориентировки в малознакомой местности. Это важно, поскольку пациент с КН на приеме у врача часто предпочитает акцентировать внимание не на своей забывчивости, а на головной боли, головокружении или других жалобах. Также необходимо понимать, что предъявление «когнитивных» жалоб еще не означает наличия КН: многие пациенты с депрессией, тревогой и другими психоэмоциональными нарушениями предъявляют жалобы на снижение памяти, за которыми не стоит реальное когнитивное снижение [9].

При сборе анамнеза необходимо уточнять давность возникновения КН и характер их раз-

вития (острое или постепенное начало), наличие связи дебюта когнитивных симптомов с какой-либо причиной (инфекция, травма, эмоциональный стресс), семейный анамнез и анамнез жизни пациента (уровень образования, профессиональная деятельность, вредные привычки).

Рекомендуется уделить особое внимание оценке сопутствующих заболеваний, способных влиять на возникновение и динамику КН: цереброваскулярных заболеваний и сосудистых факторов риска (курение, ожирение, гиподинамия, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца). Дополнительная информация может быть получена из медицинской документации и беседы с сопровождающими лицами.

Необходимо уточнять перечень всех лекарственных средств (ЛС), принимаемых пациентом, для выявления препаратов с возможным негативным влиянием на КФ. Особое внимание следует обратить на ЛС с антихолинергическим действием.

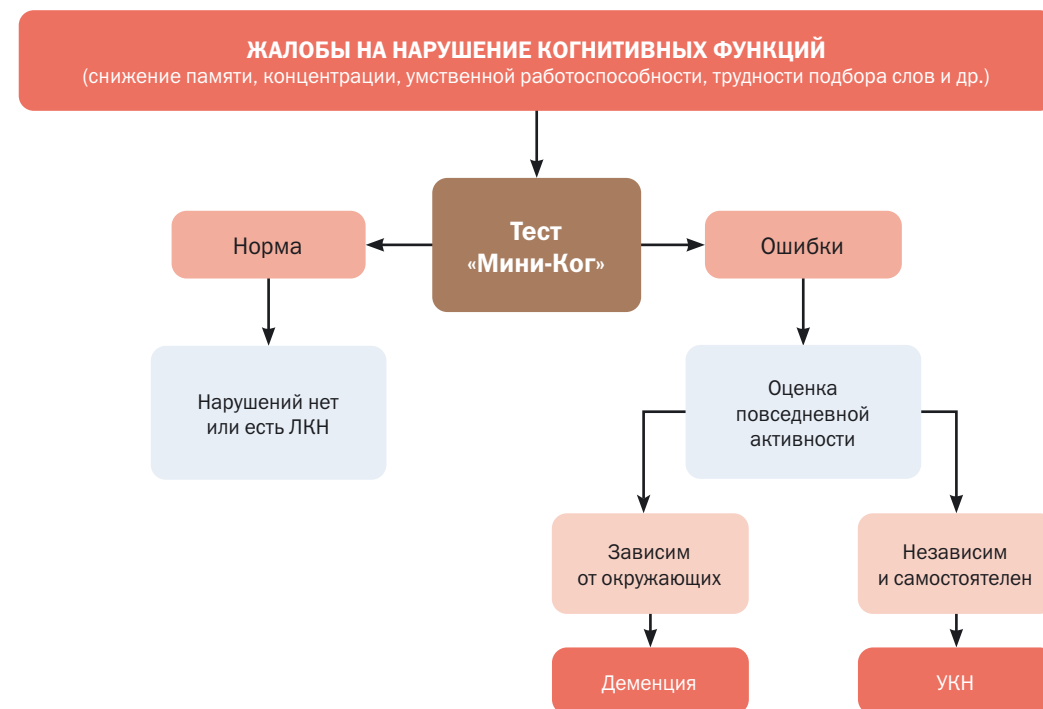
НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Для исследования КФ врач может использовать любые известные ему нейропсихологические методы. Для амбулаторной практики рекомендуется тест «Мини-Ког».

Методика проведения теста «Мини-Ког»

- 1. Запоминание трех слов.** Пациенту предлагают запомнить три слова. Слова должны быть общеупотребительными, хорошо знакомыми пациенту и произноситься четко, разборчиво. После того как пациент повторил все три слова, исследователь просит повторять их до тех пор, пока не будет достигнуто правильное воспроизведение всех трех слов (допускается не более трех попыток).
- 2. Рисование часов.** Пациенту дается инструкция: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками. Установите стрелки так, чтобы часы показывали четверть одиннадцатого». Время может быть произвольным, но должно фиксироваться исследователем. Пациент должен самостоятельно нарисовать круг, расставить все цифры (1–12) на соответствующие места и изобразить стрелки, указывающие заданное время. Использование наручных или настенных часов в качестве образца не допускается.

Рис. 1. Синдромальная диагностика когнитивных нарушений с применением теста «Мини-Ког» [10]



3. Воспроизведение слов. После завершения задания с часами исследователь обращается к пациенту: «Теперь вспомните, пожалуйста, три слова, которые мы учили в начале». В случае затруднений допускается использование подсказки (например, семантической или категориальной). Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы одно слово или ошибки при рисовании часов свидетельствуют о наличии клинически значимых КН. Определить выраженность таких нарушений можно в беседе с родственниками, задавая им вопросы о степени профессиональной, социальной и бытовой адаптации пациента.

Тест «Мини-Ког», не отнимая много времени, в то же время является весьма чувствительным (рис. 1).

Дополнительные тесты (на запоминание и речевую активность)

- **Тест на запоминание 5 слов**
Пациенту дается список из 5 слов. Непосредственное воспроизведение: врач забирает у пациента список и просит его повторить слова. Затем следует отвлечь внимание пациента на 3–5 минут. Отсроченное воспроизведение:

пациента просят вспомнить 5 слов. Результаты: непосредственное воспроизведение – 0–5 баллов; отсроченное воспроизведение – 0–5 баллов; итог – 0–10 баллов (8 баллов и менее – деменция альцгеймеровского типа).

• **Семантически опосредованные ассоциации**
Пациенту предлагают назвать как можно больше животных (растений, предметов мебели, одежды и т.д.). Фонетически опосредованные ассоциации: пациенту предлагают назвать как можно больше слов на букву «с». Нормой считается называние 20 и более слов за минуту.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

Шкала содержит 30 вопросов и позволяет оценить такие параметры высших корковых функций, как счет, память, способность к ориентировке во времени и пространстве. Результаты оценки неспецифичны для отдельных заболеваний. За каждый правильный ответ начисляется один балл.

Интерпретация результатов MMSE: 28–30 баллов – нормальный когнитивный статус; 26–27 баллов – ЛКН; 24–25 баллов – УКН; 23 балла и менее – выраженные когнитивные нарушения.

Таблица 1. Типичные результаты МРТ при различных причинах прогрессирующего когнитивного расстройства

Заболевание	Типичные результаты МРТ
Болезнь Альцгеймера	Атрофия гиппокампа, медиальных височных и задних теменных долей
Деменция с тельцами Леви	Норма или умеренная неспецифическая атрофия с относительным сохранением медиальных височных долей
Лобно-височная деменция	Атрофия лобных и височных долей
Сосудистые когнитивные нарушения	Множественные двусторонние лакунарные инфаркты, гипертензивные изменения белого вещества
Гидроцефалия нормального давления	Вентрикуломегалия, непропорционально увеличенное субарахноидальное пространство

• Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест)

MoCA-тест предназначен для выявления (скрининга) и оценки тяжести когнитивного расстройства. Шкала оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, управляющие функции (исполнительные функции), память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентировку. Время проведения теста составляет примерно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30. Результат 26 баллов и более считается нормальным, 25 баллов и менее свидетельствует о наличии КН.

Лабораторные исследования и МРТ

Пациентам с КН целесообразно провести клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов и комплексный биохимический анализ крови для выявления анемии, почечной или печеночной недостаточности, электролитных нарушений. Также следует провести скрининг на гипотиреоз и дефицит витамина B₁₂. В зависимости от клинической ситуации врач может рассмотреть назначение дополнительных лабораторных исследований: определение уровня фолиевой кислоты и витамина D, анализ на содержание тяжелых металлов, измерение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка, выявление антинуклеарных антител, а также серологическую диагностику сифилиса и болезни Лайма, иммуноферментный анализ на вирус иммунодефицита человека. Пациентам с подозрением на апноэ во сне следует провести исследование сна или направить к специалисту по нарушениям сна.

Всем пациентам с КН следует пройти **структурную нейровизуализацию** головного мозга.

Предпочтительным методом является магнитно-резонансная томография (МРТ) без контраста. Рентгеновская компьютерная томография является альтернативой при противопоказаниях к МРТ или когда ее невозможно провести по другим причинам.

Нейровизуализация позволяет оценить наличие структурных изменений (опухоль, бессимптомный инсульт, субдуральная гематома), а также выявить признаки, указывающие на конкретные неврологические диагнозы. Некоторые заболевания, вызывающие деменцию, характеризуются специфическими изменениями на МР-изображениях (табл. 1). Однако эти изменения могут быть незначительными, и связь между результатами визуализации и основным заболеванием лучше всего рассматривать как вероятностную, причем наиболее убедительными являются случаи, когда клинические симптомы и результаты визуализации совпадают.

ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Лечение пациентов с КН должно быть индивидуальным и направленным на патогенетические факторы, определяемые при клиническом и инструментальном исследованиях. Основными принципами лечения являются предотвращение возникновения или прогрессирования патологического процесса, улучшение КФ и общетерапевтические меры. Вследствие большого числа патогенетических механизмов не существует единого стандартизированного метода лечения.

При КН на ранних стадиях развивается дефицит ацетилхолинергической нейромедиации. Воздействие на ацетилхолинергическую систему может быть реализовано через использование предшественников ацетилхоли-

на, ингибиторов холинэстеразы и агонистов холинергических рецепторов.

• Ацетилхолинергические препараты

Одним из наиболее эффективных препаратов, влияющих на КФ, является холина альфосцерат – производное экзогенного холина. Препарат воздействует на пресинаптические мембраны холинергических нейронов, усиливая синтез и высвобождение ацетилхолина. Ацетилхолин является основным нейромедиатором, эффекты которого противодействуют адренергической, серотонинергической и глутаматергической передаче.

Цитиколин – эндогенный моноклеотид (цитидин-5-дифосфохолин), участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточных мембран. Показано, что цитиколин активирует синтез фосфатидилхолина в головном мозге и повышает церебральный энергетический метаболизм у пожилых людей, что сопровождается улучшением когнитивных способностей. В многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность цитиколина при КН на фоне хронической цереброваскулярной патологии.

• Антихолинэстеразные препараты

Для коррекции дефицита ацетилхолина назначают также антихолинэстеразные препараты. Активирующее влияние ингибиторов холинэстеразы двойного действия (периферического и центрального) на холинергическую систему центральной нервной системы связано не только со стимуляцией нейронов головного мозга, но и с усилением сенсорной афферентации, что приводит к субъективному улучшению концентрации внимания, нормализации цикла «сон – бодрствование», улучшению качества сна и рабочей памяти.

• Ноотропные препараты

К настоящему времени накоплен богатый практический опыт применения при ЛКН и УКН препаратов, стимулирующих нейрональные метаболические процессы.

Механизм действия ноотропных препаратов связан с их способностью стимулировать окислительно-восстановительные процессы, увеличивать синтез глюкозы и аденозинтрифосфата, тем самым активируя метаболические процессы и повышая устойчивость мозга к гипоксии. Значительную роль в механизмах действия ноотропов играет улучшение микрогемодикуляции в головном мозге за счет оптимизации пассажа эритроцитов через сосуды микроциркуляторного русла и ингибирования агрегации тромбоцитов. Эффект ряда ноотропных препаратов опосредуется через нейромедиаторные системы головного мозга: моноаминергическую, холинергическую, глутаматергическую. Результатом комплексного воздействия ноотропных средств является усиление корково-подкорковых связей, улучшение интегративной деятельности мозга, что приводит к улучшению памяти, восприятия, внимания и повышению способности к обучению.

Пирацетам был первым препаратом ноотропного ряда, который нашел применение в клинической практике. Показан положительный ноотропный эффект пирацетама у пациентов с возрастными ЛКН. Эффект пирацетама зависит от используемой дозы. Рекомендуемая доза пирацетама при возрастной когнитивной дисфункции составляет 2400 мг/сут перорально.

Фонтурацетам, близкий к пирацетаму по химической формуле, согласно проведенным экспериментальным и клиническим исследованиям, значительно превосходит аналогичные дозы пирацетама по ноотропной активности и оказывает дополнительные психостимулирующие и анксиолитические эффекты. Нейромодулирующий потенциал фонтурацетама определяется совокупностью таких взаимодействующих эффектов, как психостимулирующий, противосудорожный, антидепрессантный, анксиолитический, ноотропный, антигипоксанта и адаптогенный.

Гопантеповая кислота (D,L-гопантеповая кислота) оказывает ноотропное и легкое противотревожное действие. Активное вещество содержит смесь равных количеств двух стереоизомеров гопантеповой кислоты, за счет чего расширяется спектр нейрорецепторного действия: более выраженное взаимодействие не только с ГАМК-В-рецепторами (за счет D-стереоизомера), но и, благодаря L-изомеру, с ГАМК-А-рецепторами (влияние на небензодиазепиновые сайты), а также с D₂-дофаминовыми рецепторами. D,L-гопантеповая кислота стимулирует анаболические процессы в нейронах, повышает устойчивость мозга к гипоксии, активирует умственную деятельность и работоспособность, упорядочивает поведение, сочетает мягкий стимулирующий эффект с легким противотревожным, оказывает ноотропное и противосудорожное действие.

Аминофенилмасляная кислота (АФК) является производным гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). АФК способна оказывать влияние на ГАМК-В-рецепторы (являясь их агонистом), расположенные на различных нейронах. У АФК есть два основных компонента механизма действия, имеющих значение для клинического применения препарата: тормозящий (может быть востребован при патологических состояниях, патогенез которых связан с повышенной активностью глутаматных, норадреналиновых, ацетилхолиновых и гистаминовых нейронов) и активирующий (влияние на дофаминовые нейроны). В отличие от бензодиазепинов, АФК обладает активирующим компонентом действия на дофаминовые нейроны. Дофаминовая активность необходима для реализации функций интеллектуальной и моторной сферы как у взрослых, так и у детей. Именно дофаминовые нейроны отвечают за развитие мотивации, системы подкрепления и, следовательно, целенаправленного поведения в процессе обучения новым навыкам. Кроме того, дофаминовые нейроны чрезвычайно важны для переключения с одной задачи на другую. Наконец, они отвечают за эмоции, организацию точных движений и их плавность, а также регулируют эндокринную систему.

Гинкго билоба. Основные действующие вещества этого растения – флавоногликозиды (кверцетин, кемферол, изорамнетин) и терпенлактоны (гинкголиды А, В, С и билобалид). Согласно международным требованиям, стандартизированный экстракт листьев гинкго билоба должен содержать 22–27% флавоноидов и 5–7% терпенлактонов. Флавоноиды гинкго билоба выступают в роли «ловушек» (сквенджер) супероксидного аниона, гидроксильного радикала, пероксида и оксида азота.

Дополнительное не прямое антиоксидантное действие связано с повышением активности ферментов физиологической антиоксидантной системы (ФАОС) – супероксиддисмутазы, каталазы – а также со стимуляцией синтеза глутатиона. С антиоксидантным эффектом тесно связан мембраностабилизирующий эффект экстракта гинкго билоба. Одной из стратегических мишеней свободных радикалов выступают фосфолипиды клеточных мембран. Нейромедиаторное действие гинкго билоба связано с его активирующим влиянием на процессы холинергической медиации, в частности со стимуляцией обратного захвата холина и повышением плотности М-холинорецепторов в коре и гиппокам-

пе. Нейротрофическое действие обусловлено стимуляцией экспрессии в мозге нейротрофинов. Вазотропное действие экстракта гинкго билоба обусловлено вазорегулирующим и релогическим эффектами. Эффект от применения препаратов гинкго билоба не уступает по силе действию синтетических ноотропов, но отличается от них благоприятным профилем безопасности и переносимости, что позволяет использовать гинкго билоба на долгосрочной основе у людей разного возраста, в том числе у пожилых.

• Нафтидрофурил

Особенностью фармакологического действия нафтидрофурила является улучшение КФ через влияние на мозговой кровоток, преимущественно на церебральную микроциркуляцию. По основному механизму действия нафтидрофурил относится к селективным ангиопротекторам, так как целенаправленно устраняет вазоспастические и тромбогенные реакции в участках сосудов, неблагополучных с точки зрения целостности эндотелиального слоя или атероматозного поражения. Такое направленное противоишемическое действие возможно благодаря блокаде специфических серотониновых 5-HT₂-рецепторов. Нафтидрофурил, блокируя 5-HT₂-рецепторы, исключает их участие в развитии серотонин-опосредованных сосудистых реакций, ликвидируя вазоконстрикцию и тромбоцитарный сдвиг, тем самым восстанавливая нарушенное кровоснабжение зон ишемии.

• Нейротрофическая терапия

Концепция нейротрофической терапии связана с плейотропной ролью нейротрофинов и ростовых факторов в регуляции функций мозга. Нейротрофины и ростовые факторы относятся к физиологически значимым полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов, их функциональную стабильность и пластичность синаптических процессов. Малые нейропептиды содержат сигнальные молекулы – эндогенные химические соединения, обеспечивающие управление метаболизмом клеток-мишеней при взаимодействии с соответствующими рецепторами. Регуляторные сигнальные белки составляют непрерывную цепь процессов передачи сигнала – от синапса до аппарата ДНК в нейроне. Наиболее распространенными, хорошо изученными и имеющими доказательную базу препаратами этой

Таблица 2. Дифференцированное назначение препаратов при недементных когнитивных нарушениях

Препараты при легких когнитивных нарушениях	
Ноотропные препараты	Пирацетам
	Фонтурацетам
	Гопантенная кислота
	Аминофенилмасляная кислота
	Гинкго билоба
Препараты с влиянием на микроциркуляцию	Нафтидрофурил
Нейропептиды	Полипептиды коры головного мозга скота
	Церебролизин
Антиоксиданты	Этилметилгидроксипиридина сукцинат
	Инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота
Препараты при умеренных когнитивных нарушениях	
Ноотропные препараты	Фонтурацетам
	Гинкго билоба
Препараты с влиянием на микроциркуляцию	Нафтидрофурил
Холинергические вещества	Холина альфосцерат
	Цитиколин
Нейропептиды	Полипептиды коры головного мозга скота
	Церебролизин
Антиоксиданты	Этилметилгидроксипиридина сукцинат
	Инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота
Антихолинэстеразные средства	Галантамин
	Ипидакрин
	Донепезил
Блокаторы NMDA-рецепторов	Акатинол Мемантин

группы являются полипептиды коры головного мозга крупного рогатого скота.

• Антиоксиданты

В основе КН, независимо от их этиологии, лежит тканевое повреждение вследствие каскада биохимических реакций, включающего истощение энергетических ресурсов в условиях ацидоза ткани мозга, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукцию активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса, который характеризуется повышенным образованием свободных радикалов и снижением активности ФАОС. Поскольку механизм, предупреждающий

и устраняющий последствия повреждений, наносимых окислительным стрессом (а именно ФАОС), не справляется с патологическим процессом, требуется поступление антиоксидантов извне. Наибольшее распространение в медицинской практике получил этилметилгидроксипиридина сукцинат – инновационный препарат Мексидол.

• Акатинол Мемантин

Препарат представляет собой обратимый блокатор (антагонист) NMDA-рецепторов. Он блокирует кальциевые потоки, усиливает утилизацию глюкозы в мозге и выделение дофамина, обладает нейропротекторными свойствами, повышает устойчивость митохондрий к гипок-

сии и замедляет процессы нейродегенерации. Акариол Мемантин улучшает КФ и уменьшает поведенческие нарушения. Клиническая эффективность препарата отмечена у пациентов с различной степенью выраженности КН, прежде всего при выраженных нарушениях.

При лечении КН следует соблюдать дифференцированный принцип назначения препаратов в зависимости от их выраженности (табл. 2).

• Наднозологическая (hub) терапия

Базовыми принципами медикаментозного лечения в пожилом и старческом возрасте следует считать: назначение минимально допустимых разовых и суточных доз лекарственных средств, комплексность воздействия ЛС, минимизацию полипрагмазии и безопасность фармакотерапии.

Одним из перспективных направлений терапии в неврологии может стать так называемая узловая (hub) терапия, или наднозологическая фармакотерапия [12]. При многих заболеваниях, относящихся к сосудистым факторам риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, большую роль в патогенезе играют окислительный стресс и следующая за ним эндотелиальная дисфункция. Эти два ведущих патофизиологических механизма запускают патологические реакции при ишемически-гипоксическом каскаде. Выяснена также их патологическая роль при старении и нейродегенерации.

Таким образом, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция, способствующие нейровоспалению, выступают в роли «узлов» взаимодействия (хабов), влияющих на многие патологические факторы, строго не привязанные к определенному нозологическому заболеванию. Воздействуя на эти хабы, можно корректировать окислительный стресс, факторы воспаления, гуморальные и нейромедиаторные системы, решая сразу несколько терапевтических задач. Кроме того, применение таких препаратов целесообразно при коморбидных заболеваниях, имеющих общие звенья патогенеза [13].

К таким мультимодальным препаратам относится Мексидол (оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат), который состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и сукцината, сочетание которых обуславливает его мультимодальные свойства. С наличием гидроксипиридина

в структуре Мексидола связаны антиоксидантная и мембранотропная активность препарата, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать работу рецепторов и ионных каналов [14]. На рис. 2 показано мембранотропное действие Мексидола.

Сукцинат в составе Мексидола обеспечивает способность индуцировать сукцинатный рецептор SUCNR1, улучшать сукцинатную сигнализацию, стимулировать митохондриогенез, восстанавливать митохондриальное дыхание и активизировать цикл Кребса, повышать энергетический статус клетки, что обуславливает антигипоксическое действие препарата [14].

Мексидол не только оказывает защитное действие на нейроны за счет антиоксидантной, антигипоксической и мембраностабилизирующей активности, но и может стимулировать нейрорегенерацию, повышая уровень основных регуляторных нейротрофических молекул в области ишемического повреждения [16].

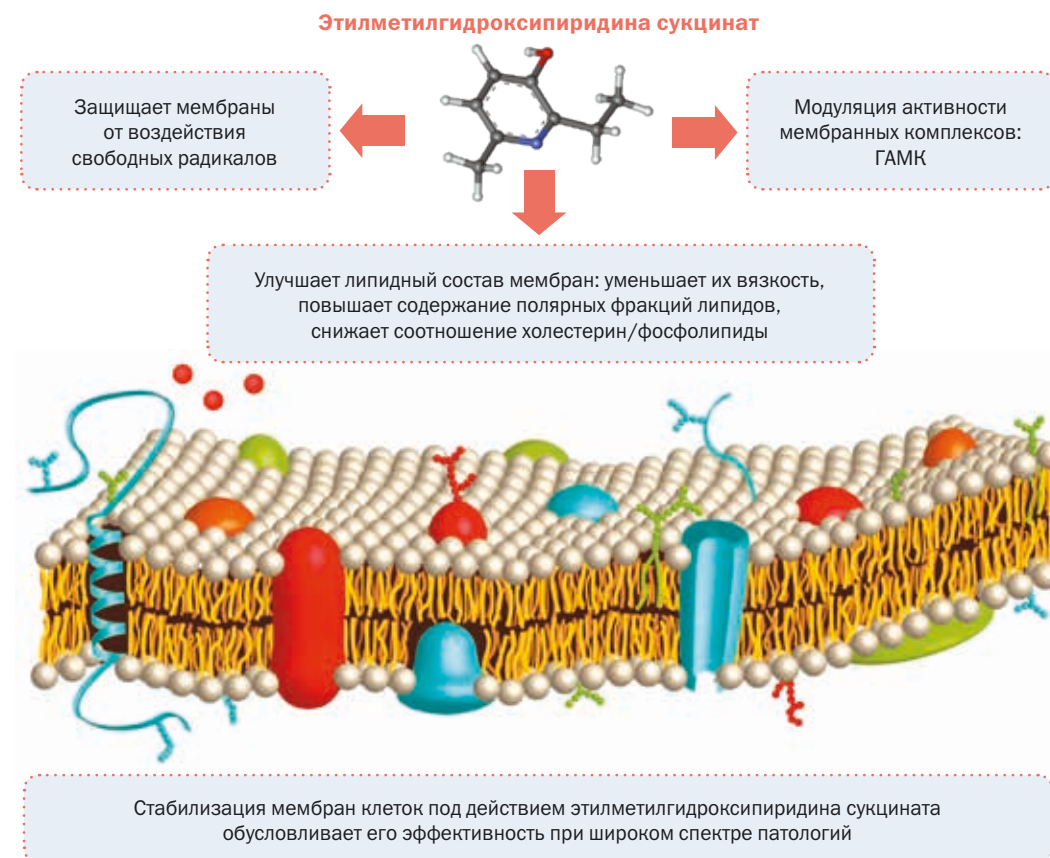
Хемореактомный анализ показал, что Мексидол является агонистом ацетилхолиновых и ГАМК-А-рецепторов, проявляет противовоспалительную активность в виде модуляции (ингибирования) синтеза провоспалительных простагландинов, действует как нейротрофический агент с нейротрофическими свойствами, а также оказывает антикоагулянтное, сахароснижающее и гиполипидемическое действие [17].

Применение Мексидола в клинической практике имеет хорошую доказательную базу. В 2021 году были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО – Мексидол – хроническая ишемия МОЗга), проведенного в 15 клинических центрах с включением 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет [18].

Пациенты были рандомизированы в две группы. Больные первой группы получали Мексидол внутривенно по 500 мг (10 мл) 1 раз в сутки в течение 14 дней, затем Мексидол ФОРТЕ 250 перорально по 250 мг 3 раза в сутки на протяжении последующих 60 дней. Больные второй группы в аналогичном режиме получали плацебо.

В качестве первичного критерия эффективности было выбрано среднее значение измене-

Рис. 2. Механизмы мембраностабилизирующего действия Мексидола [15]



ния балла по шкале MoCA на этапе завершения исследования по сравнению с исходным уровнем. При сравнении медианы изменения баллов по шкале MoCA с исходным уровнем уже после парентерального этапа лечения были отмечены статистически значимые различия динамики баллов между группами.

На фоне длительной последовательной терапии в первой группе наблюдалась нарастающая положительная динамика. Во второй группе по завершении исследования медиана абсолютного значения не достигла показателей нормы. Различия между группами по шкале MoCA были статистически значимы. Достоверные различия между группами также выявлены по шкале тревоги Бека, шкале равновесия и ходьбы Тинетти (оценивались после второй недели терапии, то есть после завершения парентерального введения). После полного завершения исследования статистически достоверные различия между группами отмечены по тесту замены цифровых символов

(когнитивный тест), опроснику SF-36 (психологический компонент здоровья), шкале астении MFI-20, а также по шкале вегетативных нарушений А. М. Вейна.

По результатам субанализа исследования МЕМО у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга и когнитивными нарушениями через 75 дней терапии отмечена положительная динамика выраженности когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений как в группе 40–60 лет, так и в группе 61–75 лет [19]. В исследовании МЕМО статистически значимых различий между сравниваемыми группами в отношении риска возникновения нежелательных явлений выявлено не было.

В монографии «Антиоксиданты. От молекулы до лечебной практики» [20] представлены публикации о действии Мексидола при многих соматических и неврологических заболеваниях, что подтверждает его наднозологические эффекты.