
Обзор литературы

ДИАГНОСТИКА СОСУДИСТЫХ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Новиков А.Е., Бугрова С.Г., Колсанов А.Б.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра неврологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФДППО

Цереброваскулярные заболевания составляют важнейшую медико-социальную проблему во всем мире. Инсульт, как правило, развивается на фоне хронической ишемии головного мозга, являясь определенной стадией длительно-го дисциркуляторного процесса [2, 7, 15].

Наряду с очаговой неврологической симптоматикой, клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространенностью. Расстройства в познавательной сфере представляют одну из важнейших проблем современной неврологии и нейрогериатрии, имеющую как медицинское, так и социальное значение [8, 11, 16, 25, 42]. Предложены специальные термины «сосудистые когнитивные нарушения» (vascular cognitive impairment) и «сосудистые умеренные когнитивные нарушения» [42]. Умеренные когнитивные нарушения (УКН) диагностируются у 50% больных с окклюзией внутренней сонной артерии и транзиторными ишемическими атаками, у 30—70% пациентов, перенесших инсульт [20]. Распространенность УКН достигает 10% среди лиц старше 65 лет. Лишь у 10—15% из них в течение года развертывается клиника болезни Альцгеймера [32, 40].

Термин «умеренные когнитивные нарушения» (mild cognitive impairment, MCI) предложен американским неврологом R.C. Petersen в 1997 г. для обозначения преддементной стадии болезни Альцгеймера [41]. В последующем это название стало широко применяться

в диагностике различных заболеваний головного мозга с исходом в деменцию [24, 32].

Сосудистые УКН рассматриваются как преддементная форма при хронической цереброваскулярной недостаточности [3, 29]. Однако их выраженность определяется целым рядом до конца не определенных факторов, включая возраст больных и происхождение [9, 25]. В научной литературе недостаточно освещены особенности преддементных нарушений при хронической ишемии мозга, что обусловлено сложными механизмами их возникновения, поиском специфических диагностических критериев и рейтинговых шкал оценки когнитивных нарушений [19, 36].

Пациенты с УКН являются значимой группой с теоретических и практических позиций. Теоретически важно приблизиться к пониманию особенностей клиники ранних симптомов деменции в контексте «неврологии нормального старения». С практической точки зрения лица с УКН относятся к группе риска развития деменции, что позволяет использовать терапевтические программы с большей степенью эффективности [9, 10, 14, 21, 22, 32].

Вопросы диагностики сосудистых УКН тесно сопряжены с терапевтическим вмешательством, особенно у лиц трудоспособного возраста. У данной категории больных в настоящее время широко применяются, например, ингибиторы холинэстеразы [32, 33], что основывается на снижении активности холинергической нейромедиаторной системы головного мозга [43, 44]. Перспективным направлением является назначение нейропротективных препаратов. Широко

Novikov A.E., Bugrova S.G., Kolsanov A.B.

DIAGNOSIS OF VASCULAR MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

обсуждается возможность использования антагонистов NMDA-рецепторов при сосудистой деменции [25, 26, 38].

С целью внести определенность в концепцию УКН в 2004 г. группой ученых предложены модифицированные критерии диагноза данного состояния¹. Авторы предприняли попытку вывести синдром УКН за рамки болезни Альцгеймера и исключили из него признаки «нормального старения». В итоге диагностические критерии синдрома УКН стали выглядеть следующим образом (MCI-Revised).

1. Когнитивные нарушения со слов пациента и/или его ближайшего окружения.
2. Ухудшение когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем для данного человека, которое произошло в недавнее время.
3. Объективные свидетельства когнитивных нарушений, полученные с помощью нейропсихологических тестов (снижение результатов нейропсихологического тестирования не менее чем на 1,5 стандартных отклонения от среднестатистической возрастной нормы).
4. Отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности, однако возможны трудности в сложных видах деятельности.
5. Отсутствие деменции (результат краткой шкалы оценки психического статуса не менее 24 баллов).

Синдром УКН включен в Международную классификацию болезней 10 пересмотра (МКБ-X) в качестве самостоятельной диагностической позиции.

Определены три варианта синдрома УКН [40]:

- 1) амнестический (в клинической картине доминируют нарушения памяти на текущие события, которые, как правило, являются «предвестником» болезни Альцгеймера);
- 2) с множественной когнитивной недостаточностью;
- 3) с нарушением какой-либо одной функции познания, кроме памяти (например, преимущественно зрительно-пространственные расстройства характерны для начала

деменции с тельцами Леви, изолированные дисфазические расстройства могут свидетельствовать о редком неврологическом заболевании — первичной прогрессирующей афазии).

Второй вариант отмечается при таких патологиях, как болезнь Альцгеймера, цереброваскулярная недостаточность, фронто-темпоральная дегенерация. По результатам исследования С.Г. Бугровой [3] именно этот вариант УКН определялся у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии.

Учитывая гетерогенность УКН, предложено разграничить данное состояние дегенеративной природы и субкортикальные сосудистые УКН на основе критериев субкортикальной сосудистой деменции Т. Erkinjuntti с коллегами [27]. Диагностика субкортикальных сосудистых УКН включает выявление обязательных и сомнительных признаков. К обязательным относятся когнитивные нарушения в виде снижения исполнительных функций, мнестического дефекта и их прогрессирования. Сосудистое поражение головного мозга верифицируется по данным нейровизуализации в виде перивентрикулярных нерегулярных или диффузных областей понижения плотности с отсутствием нелакунарных инфарктов и специфических причин поражения белого вещества. Клинические проявления включают легкую пирамидную недостаточность, нарушение походки, поведенческие и эмоциональные нарушения. К сомнительным признакам УКН сосудистой природы относятся нарушения в познавательной сфере без структурных изменений по данным методов нейровизуализации.

Совершенствование критериев диагностики сосудистых УКН идет параллельно с подбором рейтинговых нейропсихологических шкал [1, 12, 22, 23, 30, 38]. Ряд проб используется как с диагностической целью, так и в качестве основных критериев эффективности лечебных мероприятий.

Большинством исследователей для оценки выраженности сосудистых УКН применяется краткая шкала оценки психического статуса — Mini-Mental State Examination (MMSE), которая предложена M.F. Folstein с коллегами в 1975 г. [28]. MMSE содержит пробы на ориентировку во времени и месте, восприятие, концентрацию внимания, память и речь, выполнение трехэтапной команды, чтение. Оценка в баллах позволяет дифференцировать преддементные когнитивные нарушения

¹ Цит. S. Guatherir, J. Touchon, R. Petersen (2004) по Артемьеву Д.В., Захарову В.В., Левину О.С. с соавт. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте / Под ред. Н.Н. Яхно. — М.: Servier, 2005. — С. 13.

от деменции легкой, умеренной и тяжелой степени выраженности.

При старении, нейродегенеративных расстройствах, ДЭ рекомендуется применение батареи лобных тестов [1, 3]. С ее помощью так же, как и по результатам MMSE, можно выявлять когнитивные нарушения различной степени выраженности. Более того, эта методика позволяет диагностировать нарушения лобного типа. Клинические изменения при ДЭ II стадии связываются с участками пониженной плотности в перивентрикулярном белом веществе [34, 37]. По V.C. Natchinski [31] подобные признаки соответствуют лейкоареозу. Ряд авторов считает, что при данной морфологической картине происходит двустороннее повреждение кортикофугальных волокон, особенно в субкортикальном веществе лобных долей. С замедлением сложных мозговых процессов у больных высвобождаются примитивные рефлексы, возникают расстройства походки и поведения, которые сближаются с симптомами поражения лобных долей [5, 17]. Интересно отметить, что начиная с 50 лет и в течение 30 лет у пациентов с ДЭ постепенно падают показатели по всем пунктам батареи лобных тестов [3]. Обращено внимание, что оценки по шкале MMSE и лобной батарее тестов не идентичны. В 20% случаев, когда по шкале MMSE диагностировались преддементные нарушения, результаты тестирования соответствовали степени деменции [4].

Обращение к оценке высших мозговых функций с учетом уровня сложности у гериатрических больных воплощено в шкале И.Ф. Рощиной с соавт. [13]. Анализ результатов нейропсихологического исследования больных с сенильной деменцией альцгеймеровского типа, болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией показал, что при формировании синдрома УКН они сочетаются с повреждением разных структур головного мозга [13].

В ряде работ показано, что снижение когнитивных функций у пациентов сопровождается дисфункцией нейромедиаторных систем, на чем основано терапевтическое вмешательство [1, 23, 36]. Исследования в направлении нейрорхимического базиса когнитивных нарушений ведутся с 1970 г. Первоначально они касались изменения состояния холинергических нейронов при болезни Альцгеймера. К настоящему времени симптоматика при данном заболевании объясняется гипохолинергическим статусом [39].

Применение препаратов нейропротективного действия основано на гипотезе глутаматиндуцированной нейротоксичности (эксайто-токсичности) при ишемии [38]. Избыточное поступление ионов кальция в клетки приводит к снижению функции митохондрий, оксидантному стрессу, избыточному высвобождению возбуждающих нейротрансмиттеров и гиперактивности нейронов [6].

Целесообразность лечения пациентов с сосудистыми УКН еще оспаривается, но не отрицается, ибо обеспечивает терапевтическую эффективность у лиц пожилого возраста с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию [18, 33, 35]. С другой стороны, применение, например, антагонистов NMDA-рецепторов основано лишь на предположении о возможном эффекте, что противоречит этическим нормам использования этих препаратов при УКН. Поэтому лабораторное определение состояния холинергической и глутаматергической систем у лиц с данной патологией сосудистого генеза могло бы решать две задачи — быть дополнением к существующим диагностическим критериям когнитивных нарушений и обоснованием терапевтического воздействия. Выполненные нами исследования показали, что при синдроме УКН у пациентов с ДЭ II стадии обнаруживается снижение уровня ацетилхолинэстеразы и повышение содержания гамма-глутамилтрансаминазы в крови [3, 4].

Таким образом, анализ клинических, морфологических и лабораторных данных позволяет трактовать проблему сосудистых УКН с позиций функционального дисбаланса холинергической и глутаматергической систем головного мозга. Эффективность применяемых селективных препаратов в последнее время подчеркивает правомерность такого подхода.

Вместе с тем мы далеки от мысли, что приведенные гипотезы целиком объясняют всю сложность обсуждаемого синдрома. Представленные механизмы отнюдь не исключают вероятности вовлечения в процесс других нейромедиаторных систем. Он скорее дополняет представления о гетерогенной нейрохимической патологии. Когнитивные расстройства, несомненно, базируются на сочетанных сдвигах в работе разных, прежде всего дофаминергических и норадренергических, механизмов, тесно взаимодействующих между собой, с холинергическими и глутаматергиче-

скими нейронами. Данные механизмы универсальны и не обладают нозологической специфичностью. Однако их взаимосвязь с клиникой сосудистых УКН позволяет предложить лабораторные критерии диагностики, обосновать применение патогенетической

терапии данной патологии и методы профилактики сосудистой деменции. Настоящий обзор показывает, что решение задачи по диагностике сосудистых УКН невозможно без учета роли нейромедиаторных механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев Д.В., Захаров В.В., Левин О.С. и др. Старение и нейродегенеративные расстройства: когнитивные и двигательные нарушения в пожилом возрасте / Под ред. Н.Н. Яхно. — М. : Servier, 2005. — 48 с.
2. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В., Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) // Журн. доказательной медицины для практикующих врачей. — 2005 (экстравыпуск).
3. Бугрова С.Г. Клинико-нейрофизиологическая характеристика больных с когнитивными расстройствами при дисциркуляторной энцефалопатии I—II стадий : Дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2005. — 130 с.
4. Бугрова С.Г., Новиков А.Е. Умеренные когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. — Иваново, 2006. — 107 с.
5. Верещагин Н.В. Неврологические проблемы сосудистой деменции // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1993. — № 3. — С. 91—95.
6. Гусев Е.И., Виленский Б.С., Скоромец А.А. и др. Основные факторы, влияющие на исход инсультов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1995. — № 1. — С. 4—7.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М. : Медицина, 2001. — 327 с.
8. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. — М., 2002.
9. Дамулин И.В. Сосудистые легкие когнитивные нарушения // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7, № 5.
10. Захаров В.В., Локшина А.Б. Проноран (пирибедил) в лечении легких когнитивных нарушений у пожилых пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Неврологический журнал. — 2004. — № 2.
11. Иллариошкин С.Н. Когнитивный дефицит в пожилом возрасте: патофизиологические механизмы и пути коррекции. — М. : Servier, 2005. — 12 с.
12. Новиков А.Е., Бугрова С.Г., Колсанов А.Б. Когнитивные нарушения, уровень холинэстеразы и гамма-глутамилтрансферазы в крови больных с дисциркуляторной энцефалопатией I—II стадий // Материалы IX Всероссийского съезда неврологов. — Ярославль, 2006. — С. 598.
13. Рощина И.Ф., Жариков Г.А. Нейропсихологический метод в диагностике мягкой деменции у лиц пожилого и старческого возраста // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1998. — Т. 98, № 2. — С. 34—39.
14. Руженская Е.В. Организационные аспекты совершенствования диагностического процесса и технологий динамической оценки состояния пациентов с когнитивными расстройствами : Методическое пособие. — Иваново, 2006. — 63 с.
15. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1985. — № 9. — С. 1281—1288.
16. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогерiatrics // Достижения в нейрогерiatrics / Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. — М. : ММА, 1995. — Ч. 1. — С. 9—29.
17. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2 : когнитивные нарушения // Неврологический журнал. — 2001. — Т. 6, № 3. — С. 10—19.
18. Allain H., Bentue-Ferrer D., Belliard S. et al. Mild cognitive impairment: potential therapeutics // Rev. Neurol. (Paris). — 2002. — Vol. 158 (10 Suppl). — P. 35—40.
19. Alladi S., Arnold R., Mitchell J. et al. Mild cognitive impairment: applicability of research criteria in a memory clinic and characterization of cognitive profile // Psychol. Med. — 2006. — Vol. 23. — P. 1—9.
20. Bakker F.C., Klijn C.J.M., Jennekens-Schinkel A. et al. Cognitive impairment in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks // J. Neurol. — 2003. — Vol. 250. — P. 1340—1347.
21. Bowler J.V., Steenhuis R., Hachinski V. Conceptual background to vascular cognitive impairment // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. — 1999. — Vol. 13(3). — P. 30—37.
22. Bowler J.V. Vascular Cognitive Impairment // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 386.
23. Craig D., Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — Vol. 1. — P. 46—47.
24. Davis H.S., Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review // J. Geriatr. Psychiatr. — 2004. — Vol. 19. — P. 313—319.

25. Desmond D.W. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive defect? // *J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 226 (1–2). — P. 3–7.
26. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging Therapies for Vascular Dementia and Vascular Cognitive Impairment // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 1010.
27. Erkinjuntti T., Inzitari D., Pantoni L. et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials // *J. Neural. Transm.* — 2000. — Vol. 59 (1). — P. 23–30.
28. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mental state»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatr. Res.* — 1975. — Vol. 12. — P. 189–198.
29. Frisoni G.B., Galluzzi S., Bresciani L. et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome // *J. Neurol.* — 2002. — Vol. 249. — P. 1423–1432.
30. Gomes A.M., Koszuoski R. Current evidence of the impact of acetylcholinesterase inhibitors on mild cognitive impairment and vascular dementia // *Rev. psiquiatr. Rio Gd.* — 2005. — Vol. 27, № 2.
31. Hachinski V. Vascular dementia: A radical redefinition // *Vascular Dementia. Etiological, Pathogenetic, Clinical and Treatment Aspects* / Ed. By L.A. Carlson, C.G. Gottfries, B. Winblad. — Basel etc. S. Karger, 1994. — P. 2–4.
32. Hodl A.K., Bonelli R.M., Kapfhammer H.P. Mild cognitive impairment: A review of the literature // *MMW Fortschr. Med.* — 2005. — Vol. 147 (23). — P. 40–43.
33. Jelic V., Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies // *Acta Neurol. Scand.* — 2003. — Vol. 179 (Suppl.). — P. 83–93.
34. Kawiak W., Pilarczyk M., Chmielewska B., Gieracz-Nazar A. The influence of Nootropil on the content of inorganic phosphorus and lipid phosphorus in the blood of patients with intracerebral haemorrhage // *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med].* — 1995. — Vol. 50. — P. 91–94.
35. Loy C., Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Vol. 1. — P. 17–47.
36. Malouf R., Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — P. 43–95.
37. Martinez-Bisbal M.C., Arana E., Marti-Bonmati L., Molla E., Celda B. Cognitive impairment: classification by 1H magnetic resonance spectroscopy // *Eur. J. Neurol.* — 2004. — Vol. 11 (3). — P. 187–193.
38. Orgogozo J.M., Rigaud A.S., Stoffler A. et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300) // *Stroke.* — 2002. — Vol. 33. — P. 1834–1839.
39. Pennanen C., Kivipelto M., Tuomainen S. et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment // *Neurobiol. Aging.* — 2004. — Vol. 25. — P. 303–310.
40. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Practice parameter: Early detection of dementia; Mild cognitive impairment (an evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology) // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56. — P. 1133–1142.
41. Petersen R.C. MCI as a useful clinical concept // *Geriatric Times.* — 2004. — Vol. 5. — P. 30–36.
42. Roman G.C. Vascular dementia. Advances in nosology, diagnosis, treatment and prevention // *Panminerva Med.* — 2004. — Vol. 46 (4). — P. 207–215.
43. Saez-Valero J., Fodero L.R., Sjogren M. et al. Glycosylation of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase changes as a function of the duration of Alzheimer's disease // *J. Neurosci Res.* — 2003. — Vol. 72 (4). — P. 520–526.
44. Saykin A.J., Wishart H.A., Rabin L.A. et al. Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment // *Brain.* — 2004. — Vol. 127 (7). — P. 1574–1583.

Поступила 31.10.2006 г.