Умеренные когнитивные расстройства: некоторые аспекты диагностики и терапии

Д.А. Гришина, А.Б. Локшина

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: изложение современных подходов к диагностике и лечению синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР).

Основные положения. УКР — переходная стадия между нормальными характеристиками когнитивных функций и деменцией. Распространенность УКР чрезвычайно высока, в отсутствие правильной диагностики и лечения может отмечаться их дальнейшее развитие до деменции. Сегодня общепринятые рекомендации по медикаментозной терапии синдрома УКР отсутствуют. На примере клинического наблюдения пациентки с синдромом УКР амнестического типа показана стабилизация когнитивного дефекта в течение 1 года на фоне приема препарата мемантина. Обсуждаются возможности применения препарата на додементной стадии болезни Альцгеймера.

Заключение. Своевременная диагностика и правильное лечение синдрома УКР исключительно важны с учетом высокого риска их прогрессирования в деменцию. Мемантин представляет собой перспективный препарат с нейропротективными свойствами, способствующий продлению времени независимости и самостоятельности пациентов. Целесообразно проведение дальнейших клинических исследований мемантина при недементных КР с длительностью лечения, достаточной для оценки нейропротективных эффектов.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, умеренные когнитивные расстройства, мемантин.

Вклад авторов: Гришина Д.А. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Локшина А.Б. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гришина Д.А., Локшина А.Б. Умеренные когнитивные расстройства: некоторые аспекты диагностики и терапии. Доктор.Ру. 2021; 20(5): 20–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-20-25

Mild Cognitive Impairment: Some Aspects of Diagnosis and Therapy

D.A. Grishina, A.B. Lokshina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 11 Rossolimo St., Bld. 1, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Paper: To describe the modern approaches to diagnosis and management of moderate cognitive disorders (MCD).

Key Points. MCD is a transition between normal characteristics of cognitive functions and dementia. Prevalence of MCD is extremely high; with improper diagnosis and management, the condition can develop to dementia. Currently there are no generally accepted recommendations on MCD medications. We have used an example of a MCD patient to demonstrate cognitive defect stabilisation within 1 year with memantine therapy. The use of the medicine at pre-dementia stage of Alzheimer's disease is discussed.

Conclusion. Timely diagnosis and proper management of MCD syndrome are very important taking into account a high risk of their progression to dementia. Memantine is a promising medication possessing neuroprotective activity and prolonging the period of patient independence. Clinical studies of memantine for non-dementia cognitive disorders should be conducted, where the duration of therapy is sufficient to assess its neuroprotective effects.

Keywords: cognitive disorders, moderate cognitive disorders, memantine.

Contributions: Grishina, D.A. — thematic publications reviewing; data analysis and interpretation; text of the article; Lokshina, A.B. — thematic publications reviewing; clinical materials collection; data analysis and interpretation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Grishina D.A., Lokshina A.B. Mild Cognitive Impairment: Some Aspects of Diagnosis and Therapy. Doctor.Ru. 2021; 20(5): 20–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-20-25

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные расстройства (КР) являются одними из самых распространенных видов неврологических нарушений, которые встречаются в практике как неврологов, так и врачей других специальностей. Изучение КР началось с более тяжелой

формы — деменции, поскольку это наиболее очевидное расстройство, существенно влияющее на качество жизни пациента и его родственников и сопряженное с тяжелыми экономическими потерями. Деменция в подавляющем большинстве случаев развивается спустя многие годы после начала пато-

Гришина Динара Александровна (автор для переписки) — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3535-0620. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>. E-mail: dstepkina@mail.ru
Локшина Анастасия Борисовна — к. м. н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1329-9283. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>. E-mail: aloksh@mail.ru

логического процесса в головном мозге и представляет собой неизбежный итог нейродегенеративных, сосудистых и других заболеваний, сопровождающихся когнитивным снижением.

В отличие от деменции недементные КР малозаметны, не имеют выраженной симптоматики и поэтому редко диагностируются. Недементные КР (субъективные, легкие и умеренные КР, УКР) предшествуют развитию деменции на протяжении многих месяцев и даже лет. Поскольку предполагается, что потенциальный эффект терапии заболеваний, приводящих к деменции, в первую очередь к болезни Альцгеймера (БА), на додементных стадиях будет значительно выше, недементным КР следует уделять особое внимание. При адекватном лечении больные с недементными КР могут находиться в стабильном состоянии, такие КР иногда даже регрессируют [1–7].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Среди недементных КР наиболее хорошо изученными являются УКР, частота которых среди лиц в возрасте 60 лет и старше составляет от 5% до 37% [4, 5]. Распространенность УКР увеличивается с возрастом и составляет от 6,7% в возрасте 60–64 года до 25,2% в возрасте 80–84 года [6]. По данным российского эпидемиологического исследования, проведенного в 2004–2005 гг., КР различной степени тяжести были выявлены в 73% случаев, частота легких КР и УКР при этом составила 44% [7].

Впервые термин и диагностические критерии синдрома УКР предложили R.C. Petersen и соавт. в 1997 г. [8]. В дальнейшем с учетом клинической гетерогенности были предложены следующие модифицированные диагностические критерии синдрома УКР:

- жалобы на когнитивные проблемы, о которых сообщает пациент и/или лица из его ближайшего окружения;
- свидетельства снижения когнитивных способностей по сравнению с исходным более высоким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения;
- объективные проявления нарушений памяти и/или других когнитивных функций, выявленные при помощи нейропсихологических тестов;
- отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную деятельность (допускаются лишь легкие затруднения при выполнении наиболее сложных повседневных действий);
- отсутствие деменции [9].

С учетом нейропсихологического профиля выделяют четыре варианта синдрома УКР:

- монофункциональный тип, при котором изолированно нарушается одна когнитивная функция, включающий амнестический тип с преимущественным нарушением памяти и неамнестический тип с нарушением какой-либо другой когнитивной функции;
- полифункциональный тип, при котором отмечается одновременное страдание нескольких когнитивных функций, включающий типы с нарушением памяти и без них.

Монофункциональный амнестический тип в подавляющем большинстве случаев трансформируется в БА. Полифункциональный амнестический тип обычно также знаменует собой начальные проявления БА либо смешанной (сосудисто-нейродегенеративной) деменции.

Неамнестические типы УКР могут быть вызваны цереброваскулярными заболеваниями, деменцией с тельцами Леви, болезнью Паркинсона, лобно-височной деменцией или не иметь конкретной патологической основы [6, 9].

Среди типов УКР монофункциональный амнестический тип является наиболее распространенным. По результатам международных исследований, частота амнестического типа УКР в популяции составляет от 11% до 16% [6, 10]. Так, в исследовании китайских авторов показано, что в Гуанчжоу 14,2% лиц старше 65 лет имеют диагноз УКР, при этом чаще встречается амнестический тип данного синдрома (12,2%) и реже — неамнестический (2%) [10]. Это может свидетельствовать о том, что более 2/3 случаев УКР предположительно связаны с продромальным периодом БА. В 2019 г. опубликованы данные нашего исследования 551 пациента с УКР на базе специализированного когнитивного амбулаторного приема. В соответствии с международными критериями, амнестические типы (монофункциональный и полифункциональный) УКР обнаружены в 37,7% случаев, а неамнестические — в 62,3% [3].

Таким образом, результаты российского исследования о соотношении амнестических и неамнестических типов синдрома УКР отличаются от международных показателей. Указанное расхождение можно объяснить более широкой распространенностью сосудистых заболеваний и их церебральных осложнений в нашей стране.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика УКР базируется на тщательной оценке жалоб как самого пациента, так и его окружающих (родственников, друзей, медперсонала), данных анамнеза, верификации наличия КР с помощью нейропсихологических методов обследования и оценки степени независимости и самостоятельности в повседневной жизни. На сегодняшний день клинико-нейропсихологический опрос пациента и его ближайших родственников с использованием нейропсихологических тестов является единственным методом диагностики КР. Параклинические методы исследования, включая методы структурной и функциональной нейровизуализации, не дают информации об актуальном состоянии когнитивных функций, хотя могут предоставить важные сведения о причинах КР.

При проведении нейропсихологического тестирования следует применять стандартные методики, направленные на оценку памяти, лобных управляющих и других когнитивных функций, которые сравниваются с таковыми у лиц соответствующего возраста контрольной группы (без жалоб когнитивного характера). При этом в качестве скрининговой шкалы, с помощью которой можно диагностировать синдром УКР, наиболее информативной является Монреальская шкала оценки когнитивных функций.

Важный критерий, позволяющий классифицировать КР по тяжести, — оценка функционального статуса (влияние КР на повседневную жизнь). Для оценки функционального статуса применяют стандартизированные шкалы, например Опросник функциональной активности или Шкалу повседневной активности. Все они основаны на опросе членов семьи или других близких пациенту людей.

В случае деменции наблюдаются выраженные затруднения хотя бы в одной из сфер повседневной жизни (профессиональной, социальной, бытовой). При УКР пациент может испытывать незначительные затруднения по сравнению с прошлым опытом, которые не ограничивают его независимость.

При оценке когнитивных функций необходимо учитывать эмоциональное состояние (тревожность, депрессию) пациента. Эмоциональные расстройства могут сопровождаться когнитивной дисфункцией, которая регрессирует при успешном лечении. УКР могут быть побочным эффектом

лекарственных препаратов (препаратов с холинолитическими свойствами, транквилизаторов, нейролептиков и др.), а также связаны с дефицитом витамина B₁₂, фолиевой кислоты или гипотиреозом. При своевременной диагностике и лечении КР дисметаболической природы обратимы [2].

Возможности диагностики и лечения УКР на додементной стадии БА хорошо иллюстрирует нижеследующий клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 65 лет, имеет высшее образование, работает учителем истории в средней школе, пришла на специализированный прием в кабинет памяти в сопровождении дочери с жалобами на прогрессирующее снижение памяти о текущих событиях в течение последних 2 лет. Пациентка начала замечать, что ей стало гораздо труднее справляться с обычными нагрузками на работе. Вынуждена вести очень подробный план работы, хотя в прошлом легко обходилась без этого, стала забывать фамилии своих учеников. В быту забывает местоположение предметов, кто что сказал, и сама может несколько раз рассказывать одно и то же. Может дважды сходить в магазин, забыв, что уже купила необходимое. Откладывая книгу, быстро забывает содержание прочитанного фрагмента. Иногда путает даты тех или иных последних событий, но суть их помнит хорошо.

Память об отдаленных событиях жизни сохранена. Профессиональная память не страдает, при проведении уроков ошибок не допускает. Иногда возникают трудности при подборе нужного слова в разговоре. Со слов пациентки и ее дочери, ориентировка в пространстве и времени не нарушена. Выполняет домашнюю работу в прежнем объеме.

Анамнез жизни. Ранее развитие — без особенностей. Травм, операций, инфекционных заболеваний не было. Менопауза в 54 года. Год назад диагностирован СД 2 типа, корригируемый соблюдением диеты. Замужем, есть дочь 44 лет. Профессиональных вредностей не имела. Аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает. У матери отмечались выраженные нарушения памяти в старческом возрасте (после 90 лет), отец умер в 76 лет от инфаркта миокарда, нарушения памяти, другие психические расстройства у него не отмечались.

При осмотре: пациентка в ясном сознании, правильно ориентирована в месте и времени, контактна, адекватна, несколько встревожена. Бред, галлюцинации отсутствуют. *Соматический статус:* кожные покровы чистые, сухие и теплые на ощупь; слизистые чистые, периферические лимфатические узлы без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет; ЧДД — 16 в минуту; АД — 125/85 мм рт. ст., ЧСС — 62 уд/мин, пульс ритмичный. Тоны сердца приглушены, патологических шумов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, стул регулярный, дизурии нет.

В неврологическом статусе: черепно-мозговая иннервация интактна, за исключением наличия хоботкового рефлекса. Парезов нет. Мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, патологических пирамидных знаков нет. Чувствительность интактна. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Походка без особенностей. Тазовые функции контролирует.

Нейropsychологическое обследование. Познавательная деятельность протекает в замедленном темпе. Тест соединения цифр, часть А — 90 с, тест соединения цифр и букв, часть Б — 130 с, что выходит за допустимые для возраста нормативы. Обращенную к ней речь пациентка понимает пол-

ностью, собственная речь беглая, плавная, грамматически правильная. Беглость речи умеренно снижена: тест на название лтеральных ассоциаций (слова на букву «с») — 11 слов (норма — более 12 слов), название категориальных ассоциаций (животные) — 8 слов (норма — более 12 слов).

При выполнении Бостонского теста названия потребовалось 6 фонематических подсказок, что свидетельствует о наличии очень легкой амнестической дисфазии (нарушении номинативной функции речи). Чтение и письмо не нарушены.

Память нарушена в умеренной степени в виде недостаточности запоминания. Тест на запоминание и воспроизведение 12 слов: непосредственное воспроизведение — 11 слов (7 слов самостоятельно, 4 слова с подсказкой), отсроченное воспроизведение — 6 слов (4 слова самостоятельно, 2 слова с подсказкой). При выполнении теста было 5 посторонних влечений (в норме посторонние влечения не отмечаются).

Кинестетический, конструктивный праксис без особенностей. Гнозис не нарушен. Трактовка пословиц и поговорок правильная. Счет сохранен. По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 27 из 30 баллов, по Шкале оценки лобной дисфункции — 18 (норма). Монреальская шкала оценки когнитивных функций: 25 баллов (норма — не менее 26). Проведено исследование эмоциональной сферы. По Госпитальной шкале тревоги и депрессии пациентка имеет субклинический уровень тревоги и депрессии (депрессия — 9 баллов, тревога — 8 баллов).

Дополнительные методы исследования. В общем и биохимическом анализах крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина B₁₂) изменения не обнаружены. ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС — 63 уд/мин. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий головы со стенозированием устья левой внутренней сонной артерии на 20%. Непрямолинейность хода обеих позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков. По данным МРТ головного мозга, на коронарных срезах T1-взвешенных изображений выявляются атрофические изменения, наиболее выраженные в области височных долей и гиппокампов (*рис.*).

Таким образом, данные анамнеза, нейропсихологического обследования и нейровизуализационных изменений позволили диагностировать синдром УКР, полифункциональный амнестический тип.

Рис. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки М. T2-взвешенное изображение, коронарный срез через область гиппокампов.

Иллюстрация авторов

Fig. Brain MRI of patient M. T2-weighted image, coronal view (hippocampus area). Image courtesy of the authors

Рекомендации. Мемантин по схеме: 1-я неделя — 5 мг утром 1 раз в день, 2-я неделя — 10 мг утром 1 раз в день, 3-я неделя — 15 мг утром 1 раз в день, с 4-й недели и далее постоянно — по 20 мг утром 1 раз в день. Даны рекомендации по когнитивному тренингу.

На повторных консультациях через 6 и 12 месяцев пациентка сообщила о положительной динамике: повысилась толерантность к умственным нагрузкам. Со слов родственников, состояние не ухудшилось, память, речь без изменений. Пациентка продолжает работать, бытовая независимость сохранена. При повторном неврологическом осмотре сохраняется умеренный хоботковый рефлекс.

Нейропсихологическое обследование: наблюдается увеличение темпа познавательной деятельности в тесте соединения цифр, часть А (70 и 73 с соответственно) и тесте соединения цифр и букв, часть Б (118 и 120 с соответственно). Беглость речи без изменений. Сохраняются признаки легкой амнестической дисфазии. Отмечается улучшение показателей памяти за счет увеличения количества слов при отсроченном воспроизведении.

Тест на память «12 слов» через 6 месяцев: отсроченное воспроизведение — 8 слов (4 слова самостоятельно, 4 слова с подсказкой), через 12 месяцев — 9 слов (4 слова самостоятельно, 5 слов с подсказкой), уменьшилось количество посторонних влечений.

Практисис, гнозис без особенностей. По Краткой шкале оценки психического статуса пациентка набрала 28 и 27 баллов (через 6 и 12 месяцев соответственно). Монреальская шкала оценки когнитивных функций: 26 баллов (норма — не менее 26).

Таким образом, на момент повторного обследования результаты нейропсихологического тестирования соответствовали синдрому УКР. Рекомендовано продолжить терапию мемантином в суточной дозе 20 мг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлена пациентка пожилого возраста с развивающимися исподволь, без видимой причины нарушениями памяти. Расстройства затрагивают кратковременную оперативную память (пациентка забывает местоположение предметов) и память на недавние события (забывает, что купила в магазине). Жалобы на снижение памяти объективно подтверждаются данными нейропсихологического обследования.

В подобном случае можно говорить о гиппокампальном типе мнестических расстройств. Для выявления указанных мнестических нарушений используется следующий прием. Пациентке дают для заучивания слова, которые относят к определенным семантическим категориям. В дальнейшем название категории используется в качестве подсказки при воспроизведении слов. Неэффективность подсказок с высокой степенью вероятности указывает на гиппокампальный тип нарушения памяти, присущий БА. Описанная методология лежит в основе теста «12 слов», который использовался у нашей пациентки [2].

Результаты нейропсихологического тестирования свидетельствовали о неэффективности семантических подсказок: пациентка после интерферирующей паузы, несмотря на подсказки, не смогла вспомнить 6 из 12 слов. Одновременно у нее в картине КР выявлялись признаки легкой амнестической дисфазии, о чем свидетельствовала недостаточность номинативной функции речи в Бостонском тесте называния: больная испытывала трудности при попытке назвать демонстрируемый предмет. Амнестическая дисфазия является признаком, характерным для начальных стадий БА.

Кроме того, обращало на себя внимание снижение речевой активности в пробе на категориальные ассоциации при относительно нормальных показателях пробы на литеральные ассоциации. Известно, что у пациентов с УКР подобные изменения речевой активности свидетельствуют о высоком риске конверсии в БА [11].

В данном клиническом примере субъективные и объективные КР не приводят к выраженным затруднениям в работе и быту: пациентка сохраняет независимость и самостоятельность в повседневной жизни, затруднены лишь наиболее сложные виды деятельности. Следовательно, нарушение познавательных функций пациентки соответствует синдрому УКР.

Так как одновременно страдают несколько когнитивных функций (память, речь, управляющие функции), УКР в обсуждаемом случае можно отнести к полифункциональному амнестическому типу. В основе данного синдрома УКР может лежать нейродегенеративный процесс альцгеймеровского типа. На это указывают нейропсихологический профиль КР, а также отсутствие изменений в неврологическом статусе, отсутствие двигательных расстройств, данные МРТ (двусторонняя атрофия гиппокампа) и семейный анамнез нарушений памяти.

В представленном клиническом случае на фоне проводимой терапии в течение одного года наблюдения не отмечено прогрессирование КР. Частота перехода УКР в деменцию составляет до 15% случаев в течение года и до 50–70% за 5 лет наблюдения [6, 12]. Риск развития деменции у пациентов с УКР в течение ближайших 2–5 лет в 3,3 раза выше по сравнению с таковым у их сверстников без УКР. В то же время состояние ряда пациентов с УКР может оставаться стабильным, а в отдельных случаях возможно возвращение к возрастной норме. Следует отметить, что такой исход наиболее характерен для неамнестических типов УКР [3, 6, 12].

Кроме того, показано, что у таких больных остается более высоким риск конверсии обратно в УКР или деменцию. Обратимый характер КР также отмечается у пациентов с эмоционально-аффективными расстройствами (например, депрессией) и у принимающих лекарственные препараты с негативным действием на когнитивные функции [6].

Таким образом, можно предположить, что стабилизация состояния нашей пациентки обусловлена приемом препарата мемантин. В настоящее время общепринятые рекомендации по медикаментозной терапии синдрома УКР отсутствуют. Доказана важная роль немедикаментозных вмешательств. Необходима коррекция всех сосудистых факторов риска: терапия АГ, гиперлипидемии, нарушений сердечного ритма, контроль уровня глюкозы в крови [13]. Употребление в пищу в большом количестве антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот (свежих овощей и фруктов, оливкового масла, рыбы и морепродуктов) связано со снижением частоты развития БА и УКР и скорости прогрессирования их в деменцию [14].

Во многих исследованиях отмечено положительное влияние регулярных аэробных упражнений на когнитивный статус пациентов с УКР, которые включали плавание, занятия на тренажерах, скандинавскую ходьбу и даже обычные регулярные прогулки на свежем воздухе [6, 15]. Американская Академия неврологии рекомендует физические упражнения (не менее 2 раз в неделю) больным с диагнозом УКР [6]. В систематическом обзоре и метаанализе подтверждено положительное воздействие аэробных упражнений на общие показатели когнитивного статуса, а также памяти и управляющих функций [15].

Среди немедикаментозных методов лечения УКР особое место занимает когнитивная стимуляция (когнитивный тренинг) [16]. Эффективность когнитивной реабилитации пациента напрямую зависит от когнитивного резерва, который включает структурно-функциональные особенности головного мозга, уровень образования и интеллектуальной активности. При нейродегенеративных заболеваниях когнитивный резерв и механизмы нейропластичности позволяют определенное время компенсировать функцию погибших нейронов за счет других сохранных структур головного мозга [17]. Во многих исследованиях продемонстрировано, что проведение когнитивного тренинга способствует значимому улучшению когнитивных функций и повседневной активности у пациентов с УКР [17, 18].

Стратегия выбора медикаментозной терапии КР определяется степенью их тяжести. Для лечения БА на стадии деменции используют базисные препараты двух групп: ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов глутамата (NMDA — ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат) [19]. Исследование эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы у пациентов с БА на стадии УКР не выявило замедление прогрессирования КР, более того, терапия была сопряжена с повышенным риском нежелательных явлений [20].

Приоритетным направлением лечения недементных КР является нейропротективная терапия. В патогенезе КР как нейродегенеративной, так и сосудистой природы важную роль играет эксайтотоксичность, связанная с повышенной активностью возбуждающего медиатора — глутамата. Избыточная активация глутаматных рецепторов неизбежно приводит к истощению энергетических ресурсов нейрона, результатами чего становятся нестабильность мембранного потенциала и гибель клетки. Уменьшения активности глутаматергической системы можно добиться путем блокирования постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Однако эта блокада должна быть обратимой, поскольку нормальная передача возбуждения через глутаматергический синапс играет важную роль в обеспечении процессов памяти и внимания [21].

Мемантин (Акатинол Мемантин, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Способность мемантина предупреждать гибель клеток продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны от повреждения, связанного не только с эксайтотоксичностью, но и с токсическим действием β -амилоида. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного τ -протеина в цереброспинальной жидкости [22].

Данные многочисленных международных двойных слепых рандомизированных исследований свидетельствуют, что мемантин способствует улучшению когнитивных функций

у пациентов с БА различной степени выраженности, повышает степень самостоятельности в повседневной жизни, уменьшает нагрузку на ухаживающих лиц. У пациентов, принимающих мемантин, отмечается более высокая приверженность к длительной терапии по сравнению с таковой у использующих ингибиторы ацетилхолинэстеразы, что связано с хорошим профилем безопасности и переносимости препарата [23–25].

Наличие у мемантина нейропротективных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе УКР. Высказано предположение, что причина ограниченной эффективности мемантина при БА на стадии умеренной и тяжелой деменции заключается в слишком позднем для реализации нейропротективных эффектов начале терапии, когда нейродегенеративные изменения уже необратимы [26].

В исследовании D. Ilhan Algin пациенты с амнестическим типом УКР принимали мемантин в суточной дозе 20 мг в течение 48 недель. В группе больных, получавших мемантин, отмечено уменьшение выраженности КР, улучшение показателей памяти и внимания по сравнению с таковыми в группе сравнения. Кроме того, снижение выраженности мнестических расстройств было значимо связано с увеличением перфузии, по данным однофотонной эмиссионной КТ, в правой нижней височной доле головного мозга [27].

Косвенным подтверждением вероятного нейропротективного эффекта мемантина также являются результаты исследования Н.Н. Яхно и соавт. На фоне лечения данным препаратом у пациентов с амнестическим типом УКР наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров нейродегенеративного процесса в спинномозговой жидкости [28].

В открытом сравнительном многоцентровом исследовании 148 пациентов с УКР показано, что на фоне лечения мемантином выраженность КР уменьшается. Наибольший эффект отмечен в отношении мнестических, зрительно-пространственных расстройств, управляющих функций, а также эмоциональных нарушений [29].

В представленном клиническом случае имело место положительное влияние мемантина на память и управляющие функции (увеличение темпа познавательной деятельности в тесте соединения цифр и тесте соединения цифр и букв).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение клинко-нейропсихологического обследования позволяет поставить диагноз на начальных стадиях патологического процесса, до наступления деменции. Мемантин представляет собой перспективный препарат с нейропротективными свойствами, способствующий продлению времени независимости и самостоятельности пациентов. Целесообразно проведение дальнейших клинических исследований мемантина при недементных когнитивных расстройствах с длительностью лечения, достаточной для оценки нейропротективных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Захаров В.В. и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал*. 2018; 23(6): 309–15. [Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Zakharov V.V. et al. The influence of age, comorbide cardiovascular and emotional factors on subtle cognitive decline in average, elderly and old age. *Neurological Journal*. 2018; 23(6): 309–15. (in Russian)]. DOI: 10.18821/1560-9545-2018-23-6-309-315

2. Гришина Д.А. Нейропсихологическая диагностика и лечение пациентов с деменцией. *Медицинский совет*. 2018; 18: 16–22. [Grishina D.A. Neuropsychological testing in the diagnosis and management of patients with dementia. *Medical Council*. 2018; 18: 16–22. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-18-16-22.
3. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(5-2): 179–80. [Yakhno N.N., Lokshina A.B., Zakharov V.V. et al. Mild cognitive impairment in Russian population. *S.S. Korsakov*

- Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(5-2): 179–80. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro2019119055
4. Overton M., Pihlsgård M., Elmståhl S. Prevalence and incidence of mild cognitive impairment across subtypes, age, and sex. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2019; 47(4-6): 219–32. DOI: 10.1159/000499763
 5. Sachdev P.S., Lipnicki D.M., Kochan N.A. et al. Cohort studies of memory in an international consortium (COSMIC). The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC Collaboration. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0142388. DOI: 10.1371/journal.pone.0142388
 6. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J. et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90(3): 126–35. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004826
 7. Захаров В.В. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 106(9): 43–7. [Zakharov V.V. Dopaminergic and noradrenergic therapy of cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006; 106(9): 43–7. (in Russian)]
 8. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.* 1997; 9(suppl.1): S65–9. DOI: 10.1017/s1041610297004717
 9. Artero S., Petersen R., Touchon J. et al. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006; 22(5-6): 465–70. DOI: 10.1159/000096287
 10. Dongping R., Xiong L., Muni T. et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in community-dwelling residents aged 65 years or older in Guangzhou, China. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2018; 75: 70–5. DOI: 10.1016/j.archger.2017.11.003
 11. Мхитарян Э.А., Чердак М.А. Возможности дифференциальной диагностики и лечения болезни Альцгеймера на стадии умеренного когнитивного расстройства. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(23): 22–8. [Mkhitaryan E.A., Cherdak M.A. New options for differential diagnosis and treatment of Alzheimer's disease at the stage of mild cognitive impairment. *Effective Pharmacotherapy*. 2020; 16(23): 22–8. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-23-22-28
 12. Petersen R.C., Roberts R.O., Knopman D.S. et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch. Neurol.* 2009; 66(12): 1447–55. DOI: 10.1001/archneurol.2009.266
 13. Peters R., Booth A., Rockwood K. et al. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e022846. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022846
 14. van den Brink A.C., Brouwer-Brolsma E.M., Berendsen A.A.M. et al. The mediterranean, dietary approaches to stop hypertension (DASH), and mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay (MIND) diets are associated with less cognitive decline and a lower risk of Alzheimer's disease — a review. *Adv. Nutr.* 2019; 10(6): 1040–65. DOI: 10.1093/advances/nmz054
 15. Zhu Y., Zhong Q., Ji J. et al. Effects of aerobic dance on cognition in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2020; 74(2): 679–90. DOI: 10.3233/JAD-190681
 16. Науменко А.А., Громова Д.О., Преображенская И.С. Когнитивный тренинг и реабилитация пациентов с когнитивными нарушениями. Доктор.Ру. 2017; 11(140): 31–8. [Naumenko A.A., Gromova D.O., Preobrazhenskaya I.S. Cognitive training and rehabilitation for patients with cognitive impairment. *Doctor.Ru*. 2017; 11(140): 31–8. (in Russian)]
 17. Woods B., Aguirre E., Spector A.E. et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 2: CD005562. DOI: 10.1002/14651858.CD005562.pub2
 18. Giuli C., Fattoretti P., Gagliardi C. et al. My Mind Project: the effects of cognitive training for elderly — the study protocol of a prospective randomized intervention study. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017; 29: 353–60. DOI: 10.1007/s40520-016-0570-1
 19. Cocchiara R.A., De Lucia F., Koci L. et al. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin. Ter.* 2020; 171(4): e357–68. DOI: 10.7417/CT.2020.2239
 20. Matsunaga S., Fujishiro H., Takechi H. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 2019; 71(2): 513–23. DOI: 10.3233/JAD-190546
 21. Mark L.P., Prost R.W., Ulmer J.L. et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22(10): 1813–24.
 22. Mendiola-Precoma J., Berumen L.C., Padilla K. et al. Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Res. Int.* 2016; 2016: 2589276. DOI: 10.1155/2016/2589276
 23. McShane R., Westby M.J., Roberts E. et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 3(3): CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
 24. Kishi T., Matsunaga S., Oya K. et al. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dis.* 2017; 60(2): 401–25. DOI: 10.3233/JAD-170424
 25. Shi X., Lin X., Hu R. et al. Toxicological differences between NMDA receptor antagonists and cholinesterase inhibitors. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2016; 31(5): 405–12. DOI: 10.1177/1533317515622283
 26. Folch J., Busquets O., Ettcheto M. et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 62(3): 1223–40. DOI: 10.3233/JAD-170672
 27. Ilhan Algin D., Dagli Atalay S., Ozkan S. et al. Memantine improves semantic memory in patients with amnesic mild cognitive impairment: a single-photon emission computed tomography study. *J. Int. Med. Res.* 2017; 45(6): 2053–64. DOI: 10.1177/0300060517715166
 28. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В. и др. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недementными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. Российский неврологический журнал. 2019; 24(3): 37–44. [Yahno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V. et al. The effectiveness of memantine administration in patients with non-dementia cognitive impairment. The results of a multicenter clinical follow-up study. *Russian Neurological Journal*. 2019; 24(3): 37–44. (in Russian)]. DOI: 10.30629/2658-7947-2019-24-3-37-44
 29. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрхимическое исследование). Неврологический журнал. 2009; 14 (3): 37–40. [Uspenskaya O.V., Yakhno N.N. The effect of memantine on cognitive functions in patients with amnesic type of mild cognitive impairment (clinical-psychological and neurochemical study). *Neurological Journal*. 2009; 14(3): 37–40. (in Russian)] ■

Поступила / Received: 10.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 12.04.2021