

Легкое когнитивное расстройство: судьба неопределенных диагнозов?

О.А.Скугаревский, доктор медицинских наук, зав. кафедрой психиатрии и медицинской психологии, Е.И.Скугаревская, доктор медицинских наук, профессор
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Как относиться к жалобам на ослабление памяти у пожилого человека? На что можно рассчитывать в ближайшей и отдаленной перспективе? Эти вопросы беспокоят не только «носителей проблемы», но и занимают умы исследователей в последние десятилетия. От надежного ответа на них зависит лечебная тактика, реабилитационная перспектива, планирование финансирования служб здравоохранения и социальной помощи.

По-видимому, субъективные жалобы на память обладают относительной клинической значимостью. На их основании нельзя однозначно предполагать начало необратимых болезненных расстройств, приводящих к деменции (например, при болезни Альцгеймера или при повреждении белого вещества полушарий мозга) хотя бы потому, что жалобы на плохую память чаще наблюдаются у лиц с выраженными депрессивными переживаниями на фоне сохранности познавательной сферы. Лонгитудинальные наблюдения за людьми, предъявлявшими жалобы на снижение памяти, но имеющими сохраненный когнитивный статус установили малую вероятность ослабления когнитивных функций на протяжении ближайших 3,5 лет [23, 39, 42]. Однако, жалобы на плохую память приобретают иное «звучание» в отдаленной перспективе если учитывать наличие у человека верифицированной когнитивной дисфункции или повреждения белого вещества. В этом случае есть основание ожидать прогрессирование когнитивного снижения [5].

В стремлении уточнить феноменологию возрастных изменений психики появилась категория «легкого когнитивного расстройства» (ЛКР). Ее выделение, несомненно, сопровождалось «благими намерениями». Например, с ее помощью можно рассчитывать на раннее выявление предвестников деменций пожилого возраста (болезни Альцгеймера (БА), сосудистой деменции (СД), деменции с тельцами Леви и пр.), обогащение представлений о дифференциальном диагнозе дегенеративных процессов в головном мозге, разрабатывать технологии предупреждения когнитивного снижения в пожилом возрасте и пр.. Феномен ЛКР касается нарушений когнитивного функционирования по своей тяжести недостаточных для диагностики синдрома деменции и занимает промежуточное положение между когнитивными изменениями в процессе нормального старения и самыми ранними проявлениями деменции [28].

Однако, этот позитивный контекст описания когнитивных нарушений среди недементных индивидов вскоре повлек за собой озабоченность, обусловленную: (1) отсутствием жесткой категоризации проявлений ЛКР; (2) множественностью причин ЛКР; (3) разнообразием последствий расстройства. Не стоит игнорировать и этический аспект обсуждаемого феномена – является ли диагноз ЛКР «приговором» человека, обреченного на слабоумие и, - если нет, - то какова обоснованность лечебного вмешательства? [46]

В свою очередь эпидемиологические данные о распространенности ЛКР не утешительны. От 2 до 30% в общей популяции и от 6 до 85% контингента стационарных больных (средние показатели – порядка 40%) имеют его проявления [44].

Определение ЛКР. Базовые представления об отличии лиц с ЛКР от здоровых пожилых людей касались нарушений памяти, в то время как иные когнитивные функции остаются интактными. При сравнении лиц с ЛКР и больных с начальными проявлениями болезни Альцгеймера характер нарушений памяти был сопоставимым, но при болезни Альцгеймера имелся больший характер повреждений в иных когнитивных доменах. Лонгитудинальные наблюдения дают основания предполагать, что скорость нарастания когнитивных нарушений у

лиц с ЛКР выше, чем у здоровых, но ниже, чем у больных с ранними проявлениями болезни Альцгеймера [29].

Исследователи попытались систематизировать свои представления в отношении ЛКР. В итоге среди различных попыток определить операциональные критерии ЛКР шесть основных подходов могут быть обозначены достаточно четко:

- диагноз ЛКР, основывающийся только на когнитивных жалобах;
- ЛКР, определяющееся только на основании легких нарушений функционирования субъекта;
- ЛКР, подтвержденное только на основании отклонений в оценках когнитивных тестов;
- ЛКР, проявляющееся комбинацией как когнитивных жалоб, так и нарушений когнитивного функционирования по данным тестов;
- ЛКР, связанное с легкими нарушениями функционирования субъекта и отклонениями в когнитивных тестах;
- и, наконец, ЛКР, констатируемое по легким нарушениям функционирования субъекта или отклонениям в когнитивных тестах.

В пределах каждого подхода дифференциация ЛКР затем проводилась с учетом характера повреждения конкретного когнитивного домена:

- повреждение как минимум домена памяти;
- повреждение исключительно домена памяти;
- повреждение любых когнитивных доменов;
- повреждение комбинации доменов.

В свою очередь выраженность нарушений когнитивных функций, оцениваемых по тестам, также должна подлежать формализованной оценке. В исследованиях варибельность этих показателей колебалась от 1 стандартного отклонения ниже средних значений у здоровых лиц молодого возраста до 2 стандартных отклонений ниже средних показателей для соответствующей возрастной группы.

Такого рода подробный анализ феноменологии ЛКР, к сожалению, привел к появлению чрезмерно широкого набора терминов, тяготеющих к классификации проявлений обсуждаемого расстройства: «минимальные когнитивные повреждения», «мнестические нарушения», «сомнительная деменция», «ассоциированный с возрастом когнитивный дефицит», «когнитивное снижение, связанное с возрастом», «когнитивное повреждение без деменции» и пр.. Возникшая своеобразная путаница феноменологии ЛКР связана отчасти с тем, что различные термины зачастую использовались в рамках одной и той же концепции ЛКР и, наоборот, сходные термины были применимы для описания ЛКР, базирующегося на различных концепциях. Среди наиболее устоявшихся и широко используемых определений ЛКР следует отметить *критерии амнестического типа ЛКР* [29]:

- жалобы на ухудшение памяти;
- объективное подтверждение расстройств памяти на основании оценки по соответствующим тестам с учетом коррекции на возраст и полученное образование;
- сохраненный уровень общего когнитивного функционирования;
- сохраненный уровень ежедневной бытовой активности;
- отсутствие деменции.

В конце 80-х – начале 90-х годов широко распространенным термином для обсуждаемой группы феноменов было понятие об «ассоциированном с возрастом нарушении памяти», который включал: жалобы на ухудшение памяти; снижение как минимум на одно стандартное отклонение показателей тестов памяти относительно средних значений таковых у здоровых молодых людей; сохранное интеллектуальное функционирование; отсутствие деменции и расстройств, которые могут вызвать нарушение памяти [38]. В настоящее время эта категория используется существенно реже.

Клинической новизной обладает группировка причин ЛКР на 3 группы по критерию вероятностной связи с развитием расстройства [44]. В целом спектр этиологических факторов ЛКР распространяется широко за пределы болезни Альцгеймера и включает разнообразные соматические, неврологические и психиатрические расстройства. Так, первая группа причин охватывает состояния, которые могут служить самостоятельным **достаточным основанием** для повреждения мозгового функционирования и которые могут быть подтверждены при клиническом обследовании и/или на основании вспомогательных (лабораторных, нейровизуализационных) тестов:

Болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, тяжелая ЧМТ, инфекционные процессы в головном мозге, большого размера опухоли интрацеребральной локализации, мозговое кровоизлияние, обширные инфаркты мозга, распространенные патологические процессы в белом веществе полушарий, тяжелая депрессия, психотические расстройства, продолжительная и тяжелая алкогольная интоксикация, интоксикация препаратами (т.е. пролонгированное использование высоких доз бензодиазепинов), выраженный дефицит тиамина или витамина B12, некомпенсированный сахарный диабет или патология щитовидной железы.

В частности, нейровизуализационные признаки повреждения белого вещества полушарий головного мозга являются частой находкой при обследовании людей в возрасте старше 60 лет, особенно при наличии у них сопутствующих цереброваскулярных заболеваний или их факторов риска [25]. Накоплен значительный багаж доказательств о связи повреждений белого вещества и наличием глобальных или селективных когнитивных повреждений, особенно при большей выраженности повреждений [9, 41]. Наиболее частыми когнитивными доменами, претерпевающими нарушения при повреждении белого вещества являются: исполнительские функции, скорость психических процессов и внимание. Важно отметить и наличие сопряженных отношений между наличием депрессии, манифестирующей в позднем возрасте и признаками повреждения белого вещества [10, 22, 47].

Вторая группа причин охватывает состояния, которые имеют **тесную причинно-следственную связь** с легким когнитивным расстройством, но которые трудно распознать при клинической оценке и/или на основании вспомогательных (лабораторных, нейровизуализационных) тестов:

Продромальные стадии болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, фронтотемпоральной деменции, сосудистой деменции, болезни Паркинсона, множественной системной атрофии, болезни Гентингтона.

Третья группа состояний имеет **слабую взаимосвязь с ЛКР**. При такого рода состояниях ЛКР может иметь место в целом в группе пациентов, но установление причинной связи у конкретного индивида проблематично:

Легкая черепно-мозговая травма, транзиторные ишемические атаки, эпилепсия, расстройства, сопровождающиеся хроническим или временным нарушением мозговой перфузии (гипер/гипотензия, стеноз сонной артерии, распространенный атеросклероз, кардиохирургические вмешательства), легкая депрессия, биполярное аффективное расстройство, тревожные расстройства, компенсированный сахарный диабет или заболевание щитовидной железы, легкий дефицит тиамина или витамина B12, сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ сна, хронические обструктивные болезни легких, анемия, тяжелые формы болезней печени и почек, потеря слуха, «нормальное старение», страх деменции, психосоциальные проблемы, связанные с работой, проблемы взаимоотношений, кризовые биографические периоды, соматические расстройства.

На наш взгляд, неоспоримую значимость проблемы легкого когнитивного расстройства привносят метааналитические исследования его катамнеза. Их выводы могут быть обозначены следующим образом:

- с каждым последующим годом катамнестического наблюдения отмечается примерно 10% «переход» ЛКР в деменцию [8], а через 8-10 лет от 50 до 80% наблюдаемых пациентов становятся дементными [14, 30]. При этом скорость прироста деменции за счет ЛКР выше в наблюдениях, базирующихся на выборке стационарных пациентов по сравнению с исследованиями общей популяции;
- порядка 90% пациентов с деменцией, которые изначально наблюдались как ЛКР, имели в отдаленном катамнезе деменцию Альцгеймеровского типа;

- по мере увеличения продолжительности наблюдения за когортой ЛКР темп преобразования расстройства в деменцию уменьшается и даже в 10-летнем катамнезе существенная доля лиц имеет сохраненный интеллект и не становятся слабоумными.

Выделение чувствительных предикторов перехода ЛКР в деменцию с определением значимого «порогового» уровня повреждения остается, к сожалению, на сегодняшний день лишь желаемой перспективой. Это связано с несколькими причинами. Например, принимая в расчет существенную долю деменций альцгеймеровского типа в структуре ЛКР, спектр предикторов прогрессирования ЛКР в деменцию по сути сужается до предикторов деменции при болезни Альцгеймера, а не деменции в целом. С другой стороны, поиск изолированных надежных маркеров, предвосхищающих переход от ЛКР к деменции, не увенчался успехом из-за их низкой диагностической точности. В частности, для того, чтобы считать предиктор чувствительным в отношении прогнозирования перехода ЛКР в деменцию, пороговое значение отношения шансов¹, свидетельствующее об удовлетворительной диагностической точности, соответствует 25. Такие параметры как возраст, балл Мини-исследования психического статуса (MMSE), наличие атрофии медиальной поверхности височной доли и генотип APOE (ε4-изоморфный вариант гена аполипопротеина E) определяют отношение шансов в диапазоне от 2 до 5. Несколько большую предикторную значимость имеют наличие функциональных нарушений и амнестические расстройства (отношение шансов от 5 до 8).

Среди прочих исследованных изолированных предикторов перехода ЛКР в деменцию оценивалась роль *нарушений в иных (кроме памяти) когнитивных доменах* (речь, исполнительские функции, внимание) [44], *маркеры нейровизуализационных тестов* (повреждение белого вещества [21], гипоперфузия и снижение метаболизма в теменно-височных областях по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии) [13, 37], *электрофизиологические показатели* (вызванные потенциалы) [2], *ряд биохимических параметров* (содержание тау-протеина и β-амилоида, содержащего 42 аминокислоты (Aβ42) в спинномозговой жидкости и др.) [7, 11]. Однако ни одна из находок не получила надежного подтверждения в других исследованиях и ни один из изолированных предикторов не характеризовался отношением шансов более 8.

Несколько более обещающими могут быть попытки оценивать вероятность наступления деменции у больных с ЛКР на основании учета комплекса факторов [16]. Так, например, одномоментное использование сочетания шести маркеров болезни Альцгеймера (возраст, балл по Мини-исследованию психического статуса, степень функциональных нарушений, результат выполнения когнитивных тестов, атрофия медиальных отделов височных долей, специфический генотип APOE) обладает 82%-ной чувствительностью (процент субъектов, страдающих деменцией, у которых предиктор был выявлен) и 75%-ной позитивной предикторной значимостью (т.е. процент субъектов, имевших данный предиктор и у кого развилась деменция в проспективном наблюдении) [45].

Таким образом, современные диагностические критерии ЛКР включают признаки когнитивного снижения, верифицированные либо на основании *прямой оценки по специфическим тестам* или по данным клинического интервью, а также, в ряде случаев, с использованием обоих подходов. Предложенные Petersen R.C. [29, 35] оригинальные критерии диагностики расстройства опирались на отклонение в меньшую сторону более чем 1,5 стандартных отклонения от нормированных по возрасту показателей нейропсихологических тестов (НПТ) оценки кратковременной памяти с сохраненными показателями иных (не ориентированных на мнестическую функцию) тестов и сохранностью социального функционирования. Далее, используя аналогичный подход, Международная рабочая группа по

¹ Шанс (odds) - отношение вероятности, что событие произойдет, к вероятности, что событие не произойдет. Отношение шансов (ОШ) (odds ratio (OR.)) - термин используется для представления результатов исследований типа "случай-контроль".

ЛКР адаптировала критерии Petersen R.C., принимая во внимание вероятность различного паттерна когнитивной дисфункции, включающего как повреждение памяти, так и иные неамнестические нарушения, а также как фокальные (т.е. нарушения в одном когнитивном домене), так и множественные нарушения в различных доменах.

Диагностика, основанная на клиническом интервью, включает использование валидизированных клинических инструментов, позволяющих констатировать степень когнитивных и функциональных нарушений в континууме феноменологии болезни Альцгеймера (например, клиническая шкала для оценки деменции – Clinical Dementia Rating, CDR). Общий балл оценки по CDR, составляющий 0,5 как правило используется для подтверждения ЛКР [3, 30, 31].

Дальнейшее использование указанных критериев выявило любопытный факт: различные критерии диагностики ЛКР приводят не только к разнородным данным по распространенности этого расстройства. Исключительно важным, на наш взгляд, является различный прогноз состояний, диагностированных либо на основании нейропсихологических тестов, либо с использованием клинического интервью (CDR). При этом *большая частота ЛКР констатируется на основании CDR* (по сравнению с оценкой по НПТ). С другой стороны, - большой процент больных с диагнозом ЛКР, установленного на основании нейропсихологических тестов, имеет *неблагоприятную тенденцию прогрессирования* состояния до деменции. Таким образом, диагностика ЛКР на основании валидизированных клинических шкал, оценивающих, в частности, функциональный характер нарушений у пациента, дает большой процент ложнопозитивных диагнозов ЛКР из-за большей чувствительности к минимальным степеням когнитивной дисфункции, демографическим и сопутствующим клиническим факторам. Поэтому, диагностика ЛКР лишь на основании CDR не может считаться корректной [24].

Среди клинических параметров, которые «вносят коррективы» в оценку ЛКР обращает на себя внимание профиль нейропсихиатрических симптомов у таких пациентов. Психопатологические проявления депрессивного, тревожного спектров, раздражительность являются частым «спутником» клинически выраженной деменции. При ЛКР имеет место сходный спектр симптомов, а их частота составляет от 35% до 85% наблюдений с большей долей у стационарных пациентов [6]. Выявление нейропсихиатрических симптомов на фоне начальных проявлений когнитивных расстройств обсуждается с позиции их предикторной значимости в отношении неблагоприятной динамики состояния в сторону деменции [4, 33, 40]. Особого внимания заслуживает феноменология депрессии и тревоги у пожилых пациентов. Исследования дают основание предполагать, что примерно в 2 раза чаще за депрессивной симптоматикой скрываются ЛКР или деменция и примерно в половине случаев ремиттирующей депрессии у пожилого человека можно ожидать сопутствующего диагноза, связанного с когнитивной дисфункцией [33]. Что касается коморбидных тревожных проявлений, то наличие в клинической картине ЛКР тревоги повышает риск негативной динамики ЛКР и его перехода в деменцию, а этот риск нарастает по мере увеличения количества симптомов тревоги [36], хотя эти данные не столь однозначны [43].

Терапевтические подходы к лечению ЛКР подразделяются на нефармакологические и фармакологические. Нефармакологические стратегии разворачиваются на фоне коррекции сопутствующих соматических страданий, которые могут быть причиной (и/или фактором риска) развития ЛКР (в частности, сосудистые факторы риска). Они включают в себя, как правило, когнитивные и психосоциальные вмешательства, стимулирование физической активности. Фармакологические подходы при ЛКР ориентированы на использование различных групп препаратов для предупреждения перехода расстройства в деменцию. Среди этих средств прицельного внимания в исследованиях были удостоены: ингибиторы холинэстеразы, нестероидные противовоспалительные препараты, эстрогензаместительная терапия, Гинкго

Билоба и витамин Е. Однако, принимая во внимание отсутствие значимого эффекта в отношении профилактики развития болезни Альцгеймера, никакие из специфических фармакологических вмешательств не могут, по мнению ряда исследователей, быть надежно рекомендованы для использования [15]

Что касается подходов к оценке эффективности терапии когнитивных нарушений в структуре деменции при болезни Альцгеймера и ЛКР, то важно обратить внимание на наличие определенного рассогласования. На фоне относительной эффективности назначений препаратов из группы ингибиторов холинэстеразы при легких и умеренных проявлениях болезни Альцгеймера этот эффект оказывается слабовыраженным/отсутствующим для лиц с ЛКР. В отсутствие специфического лечения ЛКР на сегодняшний день в качестве его терапии предпочтение отдается лечению сопутствующих нарушений и факторов риска когнитивных дисфункций [34]. Однако, учитывая причинную общность когнитивных нарушений при ЛКР и деменции при болезни Альцгеймера, большую долю амнестического подтипа ЛКР (имеющего высокий риск преобразования в деменцию альцгеймеровского типа) в эпидемиологическом спектре всех его форм, представляется возможным допустить, что *вывод о неэффективности препаратов из группы ингибиторов АХЭ при ЛКР хотя бы отчасти является ложноотрицательным из-за указанных выше различий в подходах к диагностике расстройств (базирующихся на нейропсихологических тестах или структурированных клинических оценках)* [18]. Среди иных возможных причин этого следует рассматривать, несомненно, гетерогенность клинических проявлений ЛКР, а также медленное прогрессирование болезни на ранней стадии. В частности, сравнительная эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) у пациентов с легкими и умеренными проявлениями болезни Альцгеймера сопоставима (донепезил, галантамин, ривастигмин). Их использование при такого рода состояниях позволяет отсрочить глобальное ухудшение когнитивного функционирования как минимум на 6 месяцев [17]. У пациентов с ЛКР применение ингибиторов АХЭ зачастую сопровождается нежелательными явлениями и, по мнению ряда исследователей, не все препараты этого класса могут быть рекомендованы. В частности, если по некоторым данным донепезил может отсрочить прогрессирование ЛКР в деменцию (несмотря на малую величину эффекта и значимые побочные явления), использование галантамина сопряжено с увеличением частоты смертельных исходов, а терапевтический эффект витамина Е отсутствует [20, 27]. С учетом возможной «отягчающей» роли депрессии у пожилых в плане маркера прогрессирования ЛКР в деменцию, донепезил, возможно, обладает способностью снижать повышенный риск перехода ЛКР в деменцию на фоне депрессивного расстройства [19].

Несмотря на сдержанность в оценке клинического эффекта ингибиторов холинэстеразы при ЛКР в ряде рандомизированных исследований были достигнуты статистически достоверные положительные изменения (например, в отношении показателя скорости нарастания атрофических изменений в целом в мозге) [12]. Несмотря на определенный разброс взглядов в отношении эффективности ингибиторов АХЭ при ЛКР, краткосрочные плацебо-контролируемые исследования эффективности привели исследователей к ряду важных выводов [26]. Во-первых, при оценке клинического эффекта препаратов необходимо исходить из первичных когнитивных и функциональных оценок статуса пациента, которые зарекомендовали себя как надежные и чувствительные к изменениям состояния больных ЛКР. В этом отношении маркерами эффекта могут быть характеристики кратковременной памяти, скорости психомоторных реакций и нейропсихологические характеристики внимания. Функциональной оценке должны подлежать ключевые сферы ограниченных функциональных способностей пациента, что обычно включает сохранность исполнительских функций при ежедневном функционировании. Во-вторых, переносимость ингибиторов АХЭ при ЛКР может быть выше при использовании гибких режимов дозирования препаратов, а оценку их переносимости целесообразно производить при увеличении продолжительности наблюдения с 6 до 12 месяцев

и при расширении выборки пациентов за счет включения в нее лиц с большей вероятностью ухудшения состояния за время исследования.

Обсуждая вопросы эффективности фармакотерапии больных ЛКР, хотелось бы вернуться к зарегистрированному в настоящее время на белорусском рынке препарату из группы центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы, предназначенному для терапии когнитивных нарушений при деменции – ипидакрину (нейромидин, амиридин). Ипидакрин был синтезирован в СССР в институте азотной промышленности и продуктов органического синтеза под названием «амиридин». В 1988 г. препарат был разрешен к применению как стимулятор нервно-мышечной передачи для лечения заболеваний периферической нервной системы, а в 1990 – для лечения болезни Альцгеймера. Патенты на его использование были приобретены США, Великобританией, Швейцарией, Францией, Италией.

Механизм действия и клинические эффекты. В силу своего химического строения (ипидакрин является производным 4-аминопиридина) препарат способствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптических терминалей холинергических нейронов и влияет на K- и Na-каналы. Кроме того, опосредованно увеличивается скорость вхождения ионов кальция в терминаль аксона. Блокада K-каналов вызывает удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения импульса, что в свою очередь обеспечивает выход больших количеств ацетилхолина в синаптическую щель. С влиянием на Na-каналы связывают слабые седативные и анальгезирующие свойства ипидакрина. Кроме указанных механизмов действия препарата предполагается его влияние также на ГАМК-ергическую систему и обмен катехоламинов.

По своей химической структуре ипидакрин (нейромидин) является аминопиридином и напоминает такрин, однако обладает существенно меньшими побочными явлениями, включая гепатотоксичность, столь существенно ограничивающую использование такрина. Действие такрина, в частности, основано на способности обратимо блокировать ацетилхолинтрансферазу, увеличивая, таким образом, содержание ацетилхолина в головном мозге. Известно, что положительное влияние на когнитивные функции у такрина развивается дозозависимо. Однако его использование в терапевтически эффективных дозировках (при низкой биодоступности) существенно ограничено в связи с токсичностью препарата. Дозо-зависимые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) и дозо-независимая гепатотоксичность требуют тщательного наблюдения за пациентами и мониторинга печеночных ферментов во время проведения лечения. Имеются данные, что на фоне лечения у 25% больных уровень печеночных ферментов в 3 раза превышал верхнюю границу нормы, у 7% - в 10 раз выше и у 2% - в 20 раз выше указанного предела [32].

Поэтому вполне понятен интерес к препаратам, обладающим менее выраженными побочными эффектами. К этим препаратам относится и ипидакрин (нейромидин). Основным показанием для назначения ипидакрина (нейромидина) в клинической практике, учитывая способность ингибировать ацетилхолинэстеразу, является болезнь Альцгеймера. Причем этот эффект носит дозо-зависимый и обратимый характер. Препарат быстро поступает в головной мозг, накапливается он преимущественно в коре больших полушарий и гиппокампе - структурах, которые наиболее подвержены поражению при болезни Альцгеймера [1].

Сравнительные клинические исследования эффектов ипидакрина (нейромидина), пирацетама или физостигмина в отношении влияния на память свидетельствует о существенно более высокой активности первого. Принимая во внимание холинергический эффект препарата, нейромидин — единственный препарат, обладающий способностью влиять на все звенья в передаче возбуждения в холинергических нейронах. Он увеличивает длительность потенциалов действия пресинаптического нервного волокна, способствует увеличению выброса медиатора в синаптическую щель, уменьшает метаболизм ацетилхолина вследствие ингибирования холинэстеразы, повышает функциональную активность постсинаптического нервного

образования как путем усиления медиаторных воздействий, так и в результате прямого мембранного эффекта. В отличие от этого ингибиторы холинэстеразы, включая физостигмин, действуют лишь на одно звено в этой цепи — на метаболизм ацетилхолина в синаптической щели. Поэтому есть основания обсуждать в сравнительном аспекте более разностороннее влияние нейромидина на нарушения у больных болезнью Альцгеймера и другими формами расстройств памяти, сопровождающихся дефицитом холинергической трансмиссии.

Помимо ацетилхолинэстеразы ипидакрин (нейромидин) способен ингибировать и другой фермент, разрушающий ацетилхолин — бутирилхолинэстеразу. Несмотря на определенное химическое сходство, эти два фермента действуют отдельно и кодируются различными генами. В центральной и периферической нервной системе мембраны клеток содержат и тот, и другой фермент, однако в эритроцитах содержится только ацетилхолинэстераза, а плазме крови — бутирилхолинэстераза. При болезни Альцгеймера бутирилхолинэстераза выявлена в сенильных бляшках, нейрофибриллярных клубочках и в стенке сосудов (при амилоидной ангиопатии). Предполагается, что этот фермент участвует в образовании сенильных бляшек. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибирование бутирилхолинэстеразы сопровождается улучшением способности к обучению, памяти и зрительно-пространственных функций. Было показано, что по мере прогрессирования болезни Альцгеймера активность ацетилхолинэстеразы в определенных участках головного мозга снижается, а активность бутирилхолинэстеразы — повышается. Учитывая этот факт, представляется более предпочтительным, особенно на поздних стадиях заболевания, назначение препаратов, способных ингибировать и ацетилхолинэстеразу, и бутирилхолинэстеразу, — ингибирование только ацетилхолинэстеразы может быть недостаточным для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Ипидакрин также рассматривается в качестве препарата, способного влиять на процессы пластичности. Возможно, что это связано с особенностями его действия. Существуют различные подтипы М-холинергических рецепторов, при этом при болезни Альцгеймера М1-рецепторы остаются относительно сохранными, в то время как патологические изменения в основном затрагивают пресинаптически расположенные М2-рецепторы. Ипидакрин обладает свойствами частичного агониста М2-холинергических рецепторов, которые располагаются в нервной и кардиальной ткани. Именно с этими свойствами ипидакрин, отличающимися его эффект от эффекта такрина, связывают способность ипидакрин влиять на механизмы нейропластичности, отражением которых является изменение длиннолатентных потенциалов нейронов СА1 области гиппокампа. Этот эффект также носит дозо-зависимый характер. Для сравнения, влияние такрина на холинергические рецепторы проявляется лишь при использовании больших доз препарата.

Таким образом, клинический феномен легкого когнитивного расстройства объединяет группу родственных состояний на основании когнитивных (прежде всего мнестических) нарушений при сохранности функционирования субъекта. Внимание к проблеме ЛКР оправдано, поскольку его проявления могут быть предвестником деменций позднего возраста, в том числе — болезни Альцгеймера. Современный уровень знаний о проблеме ЛКР не позволяет выделить однозначные точные предвестники прогрессирования ЛКР в деменцию. И, напротив, относительная терапевтическая эффективность фармакологических вмешательств в плане стабилизации когнитивного статуса больных деменцией (как минимум, легкой и средней степени тяжести) не находят однозначного отклика у больных ЛКР. В качестве средства, ориентированного на восстановление когнитивного функционирования при ЛКР обсуждается ипидакрин (нейромидин, амиридин), сравнительные профили эффектов которого (ожидаемых и побочных) среди препаратов группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы выгодно определяют его терапевтический потенциал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амиридин – первый отечественный препарат для лечения болезни Альцгеймера / Э.Ф. Лаврецкая с соавт. // В кн.: Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии. – М., 1999. – С. 107-108.
2. Abnormal verbal event related potentials in mild cognitive impairment and incipient Alzheimer's disease / J.M. Olichney et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.*- 2002.- Vol. 73.- P. 377-384.
3. A new clinical scale for the staging of dementia / C.P. Hughes et al. // *Br J Psychiatry.*- 1982.- Vol. 140.- P. 566–572.
4. Association of mild cognitive impairment (MCI) and depression / M. DeFrancesco et al. // *Neuropsychiatr.*- 2009.- Vol. 23(3).- P. 144-150.
5. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment / P.W.Schofield et al. // *Am J Psychiatry.*- 1997.- Vol. 154.- P. 609-615.
6. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment / R. Monastero et al. // *J Alzheimers Dis.*- 2009.- Vol. 18(1).-P. 11-30.
7. Blennow, K., Hampel, H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease / K. Blennow, H. Hampel // *Lancet. Neurology.*- 2003.- Vol. 2.- p. 605-613.
8. Bruscoli, M., Lovestone, S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies / M. Bruscoli, S. Lovestone // *International Psychogeriatrics.*- 2004.- Vol. 16.- P. 129-140.
9. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study / J.C. de Groot et al. // *Ann. Neurol.*- 2000.- Vol. 47.- P. 145-151.
10. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults / J.C. de Groot et al. // *Arch Gen. Psychiatry.*- 2000.- Vol. 57.- P. 1071-1076.
11. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment: implications for 2 major pathways / M. Maruyama et al. // *Archives of Neurology.*- 2004.- Vol. 61.- P. 716-720.
12. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials / R.Raschetti et al. // *PLoS Med.*- 2007.- Vol. 4(11).- P. 338.
13. Combined analysis of CSF tau levels and [(123)I] Iodoamphetamine SPECT in Mild cognitive impairment: implications for a novel predictor of Alzheimer's disease / N. Okamura et al. // *American Journal of Psychiatry.*- 2002.- Vol. 159.- P. 474-476.
14. Current concepts in mild cognitive impairment / R. Petersen et al. // *Archives of neurology.*- 2001.- Vol. 58.- P. 1985-1992.
15. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia / C. Howard et al. // *CMAJ.*- 2008.- Vol. 178(10).- P. 1273–1285.
16. Diagnostic accuracy of the Preclinical AD Scale (PAS) in cognitively mildly impaired subjects / P.J. Visser et al. // *Journal of Neurology.*- 2002.- Vol. 249.- P. 312-319.
17. Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over a 6-month period / S. Lopez-Pousa et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord.*- 2005.- Vol. 19(4).- P. 189-195.
18. Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease? / P.J. Visser, P. Scheltens, F.R. Verhey // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*- 2005.- Vol. 76(10).- P. 1348-1354.
19. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms / P.H.Lu et al. // *Neurology.*- 2009.- Vol. 72(24).- P. 2115-2121.
20. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial / R.S. Doody et al. // *Neurology.*- 2009.- Vol. 72(18).- P. 1555-1561.

21. Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study / H.Wolf et al. // *International Journal of Geriatric Psychiatry*.- 2000.- Vol. 15.- P. 803-812.
22. Ferro, J.M., Madureira, S. Age-related white matter changes and cognitive impairment / J.M.Ferro, S.Madureira // *J. Neurol. Sci*.- 2002.- Vol. 203-204.- P. 221-225.
23. Flicker, C. A longitudinal study of cognitive function in elderly persons with subjective memory complaints / C.Flicker, S.H.Ferris, B.Reisberg // *J Am Geriatr Soc*.- 1993.- Vol. 41.- P. 1029-1032.
24. Functional and cognitive criteria produce different rates of mild cognitive impairment and conversion to dementia / J. Saxton et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.- 2009.- Vol. 80.- P. 737-743.
25. Inzitari, D., Mascalchi, M. Leuco-araiosis: a reappraisal. I. CT studies / D.Inzitari, M.Mascalchi // *Ital. J. neurol. Sci*.- 1990.- Vol. 11.- P. 241-248.
26. Key lessons learned from short-term treatment trials of cholinesterase inhibitors for amnesic MCI / S. Salloway, S. Correia, S. Richardson // *Int Psychogeriatr*.- 2008.- Vol. 20(1).- P. 40-46.
27. Kirshner, H.S. Mild cognitive impairment: to treat or not to treat / H.S. Kirshner // *Curr Neurol Neurosci Rep*.- 2005.- Vol. 5(6).- P. 455-457.
28. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials / M. Grundman et al. // *Arch neurol*.- 2004.- Vol. 61.- P. 59-66.
29. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome / R.C. Petersen et al. // *Arch Neurol*.- 1999.- Vol. 56.- P. 303-308.
30. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease / J.C. Morris et al. // *Archives of Neurology*.- 2001.- Vol. 58.- P. 397-405.
31. Morris, J.C. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules / J.C. Morris // *Neurology*.- 1993.- Vol. 43.- P. 2411-2413.
32. Nicotine patches in Alzheimer's Disease: pilot study on learning, memory and safety / A.L. Wilson et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1995. – Vol. 51 – P. 509-514.
33. Patterns of mild cognitive impairment after treatment of depression in the elderly / R.K. Bhalla et al. // *Am J Geriatr Psychiatry*.- 2009.- Vol. 17(4).- P. 308-316.
34. Pavlović, D.M., Pavlović, A.M. Mild cognitive impairment / D.M.Pavlović, A.M. Pavlović // *Srp Arh Celok Lek*.- 2009.- Vol. 137(7-8).- P. 434-439.
35. Petersen, R. Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University Press, 2003.
36. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease / K.Palmer et al. // *Neurology*.- 2007.- Vol. 68(19).- P. 1596-1602.
37. Regional cerebral blood flow assessed with 99mTc-ECD SPET as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease / M. Encinas et al. // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*.- 2003.- Vol. 30.- P. 1473-1480.
38. Report of the National Institute of mental Health Work group. Age-associated memory impairment: proposed criteria and measures of clinical change / T. Crook et al. // *Developmental Neuropsychology*.- 1986.- Vol. 2.- P. 261-267.
39. Self-perceived memory impairment and cognitive performance in an elderly independent population with age-related white matter changes / B. Miranda et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*.- 2008.- Vol. 79.- P. 869-873.
40. Sinoff, G, Werner, P. Anxiety disorder and accompanying subjective memory loss in the elderly as a predictor of future cognitive decline / G. Sinoff, P. Werner // *Int J Geriatr Psychiatry*.- 2003.- Vol. 18(10).- P. 951-959.
41. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study / van der Flier et al. // *Stroke*.- 2005.- Vol. 36.- P. 116-120.

42. Taylor, J.L. Correlates of memory decline: a 4 year longitudinal study of older adults with memory complaints / J.L. Taylor, T.P. Miller, J.L. Linklenberg // *Psychol Aging*.- 1992.- Vol. 7.- P. 185-193.
43. The impact of anxiety on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease / D.J. Devier et al. // *Int J Geriatr Psychiatry*.- 2009.- Vol. 24(12).- P. 1335–1342.
44. Visser, P.J. Diagnosis of predementia AD in a clinical settings. In RW Richter & B. Zoeller-Ricgter (eds) *Alzheimer's Disease. A Physician's Guide to Practical Management* 2003, pp. 157-164; Humana Press, New Jersey.
45. Visser, P.J. Mild cognitive impairment / In: *Principles and Practice of Geriatric Medicine*, 4th ed. Eds.: M.S.John Pathy, Alan J. Sinclair, John E. Morley.- 2006.- John Wiley & Sons.
46. Whitehouse, P.J., Moody, H.R. Mild cognitive impairment: A "hardening of the categories?" / P.J. Whitehouse, H.R. Moody // *Dementia*.- 2006.- Vol.5 (1).- P. 11-25.
47. White matter hyperintensities and depression – preliminary results from LADIS study / M.J. Firbank et al. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*.- 2005.- Vol. 20.- P. 674-679.