

И.С. Преображенская

Кафедра нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

## Легкие и умеренные когнитивные нарушения: клинические проявления, этиология, патогенез, подходы к лечению

*В статье обсуждаются распространенность, клинические проявления, а также возможности лечения умеренных когнитивных нарушений (УКН). Подробно рассмотрены критерии диагностики синдрома УКН. Описаны эволюция взглядов на УКН и современные представления об этом синдроме. Подробно изложены нейропсихологические особенности при УКН в зависимости от их этиологии. Приведены основные направления лечения синдрома УКН; а также данные межрегионального исследования эффективности акинтола мемантина у пациентов с УКН различной этиологии.*

**Ключевые слова:** умеренные когнитивные нарушения, легкие когнитивные расстройства, латентные когнитивные расстройства, субъективные когнитивные расстройства, нейропсихология, клинические проявления, лечение.

**Контакты:** Ирина Сергеевна Преображенская [irinasp2@yandex.ru](mailto:irinasp2@yandex.ru)

*Mild and moderate cognitive impairments: clinical manifestations, etiology, pathogenesis, treatment approaches*

*I.S. Preobrazhenskaya*

*Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*The paper discusses the prevalence, clinical manifestations, and possibilities of treatment of moderate cognitive impairments (MCI). Criteria for the diagnosis of MCI are considered in detail. The evolution of views on MCI and the current ideas on this syndrome are described. Neuropsychological features in MCI are detailed in relation to their etiology. The main lines of MCI treatment and the data of an interregional study of the efficacy of akatinol memantine in patients with MCI of varying etiology are given.*

**Key words:** moderate cognitive impairments, mild cognitive disorders, latent cognitive disorders, neuropsychology, clinical manifestations, treatment.

**Contact:** Irina Sergeyevna Preobrazhenskaya [irinasp2@yandex.ru](mailto:irinasp2@yandex.ru)

Когнитивные функции — основа познания окружающего мира, самого себя, определения своей роли в мире и выстраивания взаимоотношений с окружающим миром, собой и другими людьми.

Попытки анализа познавательного процесса с той или иной степенью успешности люди предпринимали во все времена. Анализировались возможные причины развития когнитивных нарушений, в частности слабоумия в пожилом возрасте. Так, Марк Туллий Цицерон в трактате «О старости» писал [1]: «Но, скажут мне, память слабеет. — Пожалуй, если ты не упражняешь ее и если ты и от природы не сообразителен. Фемистокл помнил имена всех сограждан. Так неужели вы думаете, что у него, когда он состарился, вошло в привычку при встрече называть Аристидом Лисимахом? Что до меня, то я знаю не только тех, кто жив теперь, но и их отцов и дедов и, читая надмогильные надписи, не боюсь, как говорят, «потерять память»; напротив, именно такое чтение воскрешает во мне память об умерших. Да право же, я ни разу не слышал, чтобы какой-нибудь старик позабыл, в каком месте он закопал клад; все то, что их заботит, они помнят: назначенные сроки явки в суд, имена должников или работодателей. А правоведа? А понтифика? А авгуры? А философы? Сколь многое помнят они в старости! Старики сохраняют свой ум, только бы усердие и настойчивость у них сохранялись до конца! И это относится не

только к прославленным и высокочтимым мужам, но и к частным лицам, живущим спокойно. Софокл до глубокой старости сочинял трагедии. Так как он из-за этого занятия, казалось, небрежно относился к своему имуществу, то сыновья привлекли его к суду, чтобы — подобно тому, как, по нашему обычаю, отцам, дурно управляющим своим имуществом, пользование им запрещается, — суд отстранил его от управления имуществом как слабоумного. Тогда старик, как говорят, прочитал перед судьями трагедию, которую он, только что сочинив, держал в руках, — «Эдип в Колоне», и спросил их, кажутся ли им эти стихи сочинением слабоумного; после того как он прочитал трагедию, по решению судей он был оправдан. Так неужели его, неужели Гомера, Гесиода, Симонида, Стесихора, неужели тех, о ком я уже говорил, — Исократ и Горгия, неужели родоначальников философии — Пифагора, Демокрита, неужели Платона и Ксенократа, неужели впоследствии Зенона и Клеанфа или того, кого и вы видели в Риме, — стоика Диогена, старость заставила умолкнуть и прекратить занятия? Не вели ли они своих занятий до конца своей жизни?» Этот отрывок замечательным образом соединяет прошлые и настоящие представления о причинах когнитивных нарушений. Действительно, накопленный научный и практический опыт свидетельствует о правоте этого высказывания — когнитивные нарушения никогда не являются следствием возраста.

Несомненно, познавательный процесс неодинаков в разные периоды жизни. С возрастом темп познавательного процесса снижается; мы видим это в более медленном усвоении новых навыков и общем снижении беглости психических процессов. Однако, усвоив новую программу или новый навык, пожилой человек будет пользоваться ими так же уверенно, как и более молодой. Снижение социальной, бытовой и профессиональной адаптации разной степени выраженности вследствие нарушения познавательных функций — всегда проявление болезни [2–8].

Изучение когнитивных расстройств началось с более тяжелых форм — деменции, поскольку такие пациенты чаще попадали в поле зрения неврологов и психиатров. Первое описание пациента с умеренными когнитивными нарушениями большинство исследователей приписывают американскому психиатру W.A. Kral [9]. Он сообщил, что наблюдал некоторое количество пациентов, предъявляющих жалобы на нарушение памяти и действительно страдающих мнестическими расстройствами; однако выраженность этих нарушений была такова, что не оказывала значительного влияния на повседневную социальную и трудовую активность больных.

W.A. Kral предложил термин «доброкачественная старческая забывчивость», или «связанные с возрастом нарушения памяти» (англ. age-associated memory impairment). Именно тогда нарушения памяти в пожилом возрасте стали связывать с нормальным старением. В настоящее время эта точка зрения считается совершенно ошибочной, и термин «связанные с возрастом нарушения памяти» не используется ни в научной, ни в повседневной клинической практике.

Термин «умеренные когнитивные нарушения» (УКН) впервые использовал R.S. Petersen [10]. Согласно предложенным критериям, УКН могли быть диагностированы при сочетании жалоб на нарушения памяти и объективно подтвержденных нарушений памяти, выявленных при нейропсихологическом тестировании, на фоне относительной сохранности других когнитивных способностей. Нарушения памяти не должны ограничивать повседневную активность — это отличает УКН от деменции. Мы видим, что в целом критерии УКН и связанных с возрастом нарушений памяти очень близки. За одним серьезным исключением: УКН не связаны с возрастом, а являются результатом текущего заболевания.

Конечно же, критерии R.S. Petersen были направлены в первую очередь на выявление ранней стадии болезни Альцгеймера (БА). Не случайно в них подчеркнута доминирование в клинической картине и жалобах пациента мнестических расстройств. Последующие исследования показали, что распространенность УКН гораздо шире, чем только УКН, проявляющихся нарушениями памяти. Это привело к созданию новых критериев УКН, в которых не было столь жесткой привязки болезненной симптоматики именно к мнестическим расстройствам [11].

### **Модифицированные диагностические критерии УКН (J. Touchon, R. Petersen, 2004):**

- 1) когнитивные нарушения, по словам пациента или его родственников;
- 2) нейропсихологическое подтверждение когнитивных нарушений;
- 3) ухудшение когнитивных способностей по сравнению с недавним прошлым;

4) отсутствие выраженных нарушений повседневной активности;

5) отсутствие деменции.

Последующее изучение синдрома УКН позволило выявить его предстadium, или легкие когнитивные нарушения (ЛКН) [2–4, 6, 11]. ЛКН — состояние, проявляющееся снижением когнитивных функций, которое находит отражение в жалобах пациента и выявляется клинически, но лишь при выполнении сложных нейропсихологических тестов. Еще более легкий вариант — так называемые субклинические, или латентные, когнитивные нарушения (СКН), когда снижение когнитивных функций ощущается пациентом и заставляет его обратиться к врачу, но не выявляется при проведении нейропсихологического исследования.

Долгое время СКН считали проявлением преимущественно тревожных расстройств или вариантом нормы. Всем знакомо ощущение забывчивости, возникающее время от времени: мы вдруг не можем вспомнить имя известного актера или политика, которого видели по телевизору; не сразу вспоминаем, где оставили нужную вещь; входя в комнату, забываем, зачем. Указанные расстройства (иначе называемые «мнимыми когнитивными нарушениями») являются вариантом нормы и связаны не с поражением собственно памяти, а с физиологическими колебаниями внимания, характерными для человека. Внимание в свою очередь определяется целым рядом факторов — мотивацией, напряженностью бодрствования, количеством предъявлений запоминаемого материала, увеличением объема работы и/или уменьшением времени для отдыха.

Выделение СКН в синдром, представляющий собой все же проявление не нормы, а болезни, стало следствием того, что в ряде случаев субъективные, не подтверждаемые клинически когнитивные нарушения — это самый ранний симптом болезни. Выраженность симптомов на этом этапе настолько мала, что не может быть определена существующими методами нейропсихологического тестирования [5, 12].

Субъективные, ЛКН и УКН составляют группу недементных когнитивных расстройств. Термин «недементные когнитивные расстройства» в свою очередь начал использоваться относительно недавно вместо термина «додементные когнитивные расстройства». Это различие представляется исключительно важным, поскольку отражает одну из основных идей когнитивной неврологии — далеко не каждое когнитивное снижение является неуклонно прогрессирующим и при своевременном выявлении причины и назначении необходимой терапии может быть обратимо. Таким образом, основной интерес клинического невролога, специализирующегося на обследовании и лечении пациентов с когнитивными нарушениями, состоит в выявлении потенциально излечимых форм когнитивных расстройств.

Согласно существующей классификации, выделяют *монофункциональный тип* УКН (со снижением памяти или без него) и *полифункциональный тип* УКН (также со снижением памяти или без него). Разные авторы приводят неодинаковую распространенность УКН в популяции, однако цифры эти весьма впечатляющи. Так, в исследовании распространенности синдрома УКН у людей старше 65 лет показано, что он встречается в 11–16% случаев [10]. В проведенном в Российской Федерации в 2004–2005 гг. исследовании «Прометей», в котором анализировали частоту УКН среди пациентов амбулаторного неврологического приема,

установлено, что этот синдром отмечается у 44% пациентов, обратившихся за помощью к неврологу [5]. Экстраполирование данных эпидемиологических исследований на популяцию Российской Федерации показывает, что приблизительное число пациентов с УКН может превышать 18 млн.

Трансформация УКН в деменцию происходит у 10–15% пациентов в год [13]. В большей степени трансформация в деменцию типична для монофункционального типа УКН, часто являющегося предстадией БА (амнестический вариант синдрома УКН) или других медленно прогрессирующих нейродегенеративных деменций (неамнестический монофункциональный вариант синдрома УКН).

УКН могут быть проявлением огромного количества заболеваний. Часто когнитивные нарушения имеют сердечно-сосудистую природу. В этом случае следует учитывать как выраженность поражения сосудистым процессом вещества головного мозга, так и когнитивный и церебральный резерв пациента. Так, было показано, что у тех, кто имеет в течение жизни повседневную или частую когнитивную нагрузку (интеллектуальный труд, высокий уровень образования), формируется большее количество синаптических нейрональных связей [4, 5, 12], и для развития у таких пациентов клинических проявлений когнитивных расстройств необходимо поражение большего объема вещества головного мозга. Уровень интеллектуального развития и функциональное состояние головного мозга (в частности, и количество нейрональных связей) определяют когнитивный и церебральный резерв пациента.

Когнитивные нарушения — частое проявление сахарного диабета (СД), гипотиреоза, другой соматической патологии (нарушения сердечного ритма, недостаточность кровообращения головного мозга вследствие сердечной патологии и сердечной недостаточности; острая и хроническая патология печени; уремия; хроническая obstructивная болезнь легких). Исключительно частой причиной УКН являются экзогенные интоксикации (алкоголизм, наркомания, прием психотропных препаратов, использование препаратов без учета их взаимодействия) [2, 5, 6]. Традиционно часто когнитивные нарушения выявляются при онкологических заболеваниях, при которых они могут быть следствием как прямого воздействия опухоли (опухоль головного мозга, канцероматоз мозговых оболочек, состояние после химио- или лучевой терапии, канкротная интоксикация), так и в значительной степени сопутствующих эмоциональных расстройств. У каждого пациента с онкологической патологией отмечается депрессия как реакция на тяжелое, потенциально опасное заболевание и сложное лечение. Без оценки этой составляющей и адекватной лекарственной, психологической коррекции и психологической поддержки обеспечить удовлетворительное качество жизни онкологическим пациентам независимо от тяжести заболевания невозможно.

Эмоциональные нарушения часто сочетаются с когнитивными и могут быть причиной развития последних [5, 14]. Так, когнитивное снижение обязательно возникает у пациента с депрессией. Эмоциональные нарушения также отмечаются в начальном периоде БА. Сочетание у одного пациента когнитивных и эмоциональных нарушений значительно увеличивает выраженность познавательных расстройств.

Часто умеренные (и иногда тяжелые) когнитивные нарушения являются следствием дефицитарных состояний — недостаточности всасывания или потребления витаминов

группы В или фолиевой кислоты. У таких пациентов будут в первую очередь наблюдаться нарушения памяти, часто сходные с таковыми при БА.

При диагностике когнитивных нарушений, в том числе УКН, крайне важно помнить о принципе первичного выявления потенциально обратимых состояний и своевременного их лечения. Так, нарушения памяти при дефицитарных состояниях в отличие от наблюдаемых при БА являются полностью обратимыми при назначении правильной терапии. Для обнаружения потенциально обратимых состояний пациенту должно быть выполнено *развернутое клиническое и неврологическое обследование*, включающее:

- 1) анализ соматической патологии и возможной ее связи с развитием когнитивных расстройств;
- 2) инструментальное и лабораторное подтверждение клинической патологии (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, липидный спектр, коагулограмма, оценка уровня витамина В<sub>12</sub> в плазме крови, дуплексное или триплексное сканирование магистральных артерий головы, при необходимости — другие методы исследования);
- 3) оценку неврологического статуса;
- 4) анализ данных нейровизуализации (при необходимости — другие методы исследования, подтверждающие ту или иную неврологическую патологию, проявляющуюся в том числе и когнитивными расстройствами).

Важны результаты нейропсихологического тестирования, в частности оценка качества и выраженности мнестических расстройств. Правильный анализ данных нейропсихологического исследования позволит решить вторую задачу специализированного приема пациентов с когнитивными нарушениями — выявление потенциально неблагоприятных и, возможно, прогрессирующих заболеваний и, соответственно, пациентов нуждающихся в динамическом наблюдении. Известно, что при БА нарушения памяти проявляются в виде сложности запоминания предъявляемого материала и не корректируются или не полностью корректируются при введении подсказки. Наличие таких нарушений памяти («первичные», или гиппокампальные, нарушения памяти [8]) позволит с высокой степенью вероятности предположить у пациента дебют БА. Согласно новым международным критериям БА, для установления этого диагноза не нужно ждать наступления деменции. Диагноз БА может быть поставлен при наличии у пациента жалоб на нарушения памяти и первичных нарушений памяти, подтвержденных при нейропсихологическом исследовании. Указанные клинические и анамнестические изменения должны быть подтверждены — данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), выявляющей атрофию коры височных, теменных, затылочных отделов головного мозга и гиппокампов; исследованием биомаркеров (бета-амилоида и тау-протеина) в ликворе; результатами позитронно-эмиссионной томографии с питсбургской субстанцией, указывающими на отложение в головном мозге амилоидного белка. Для верификации диагноза БА, согласно новым критериям, достаточно сочетания жалоб, характерных нейропсихологических изменений и данных одного из приведенных выше методов исследования (например, МРТ) [8]. Таким образом, БА может быть установлена у пациента уже на этапе УКН.

Лечение УКН — сложная и не всегда адекватно выполняемая задача. Как следует из сказанного выше, синдром УКН полиэтиологичен, и одним из важнейших принципов

лечения когнитивных нарушений в данном случае будет лечение основного заболевания. Применение симптоматических средств для уменьшения выраженности когнитивных нарушений при синдроме УКН многократно обсуждалось. К сожалению, проведенные клинические исследования не показали эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении УКН, в том числе амнестического варианта УКН [3, 5, 12, 15]. Возможно, отсутствие результатов в данном случае было следствием использования неэффективных методов. Так, на ранних этапах БА традиционные шкалы, применяемые для оценки когнитивных нарушений на стадии деменции, могут недостаточно объективизировать картину когнитивных нарушений и их динамику на фоне терапии. Обсуждалась возможность применения у таких пациентов церебролизина, ноотропов, танакана и других препаратов.

Для оценки эффективности симптоматического лечения УКН проведено исследование использования акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными нарушениями и легкой деменцией [16]. В исследовании участвовали неврологи из 21 города Российской Федерации (Тюмень, Иркутск, Москва и Московская область, Санкт-Петербург, Ижевск, Самара, Челябинск, Кемерово, Екатеринбург, Пермь, Новосибирск, Казань, Томск, Уфа, Омск, Ростов-на-Дону, Волгоград, Краснодар, Воронеж, Нижний Новгород, Красноярск). Единый протокол осмотра пациентов, анализ качества протоколов и составление статистической базы выполнены на базе кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

В исследование включили пациентов 55 лет и старше, предъявляющих жалобы на снижение когнитивных функций, у которых при выполнении клинического нейропсихологического исследования выявлены УКН или легкая деменция, общий балл по краткой шкале оценки психических функций (КШОПС) составлял 22–28 включительно. У отобранных для исследования пациентов не было тяжелой соматической патологии, острого нарушения мозгового кровообращения или тяжелой черепно-мозговой травмы в течение последнего года, алкоголизма, эпилепсии, паркинсонизма, рассеянного склероза, тяжелых двигательных расстройств, а также выраженной депрессии (оценка по шкале депрессии Гамильтона >14 баллов).

Всего в исследование включено 240 пациентов (средний возраст – 69,5±5,5 года). Пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 148 пациентов, принимавших во время наблюдения акатинол мемантин, группу сравнения – 92 пациента, не получавших этот препарат. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию таких факторов риска, как атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия, СД, черепно-мозговая травма в анамнезе, наследственная отягощенность по деменции.

Эффективность терапии оценивали с помощью количественных нейропсихологических шкал, а также по динамике соматического и неврологического статуса и выраженности эмоциональных расстройств. Количественное нейропсихологическое тестирование включало КШОПС, батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БЛД), тест повторения цифр в модификации С. Маттиса, тест на запоминание 5 слов по методике А.Р. Лурия, тест рисования часов, оценку беглости речи (тесты «литеральные ассоциации» и «категориальные ассоциации»). Выраженность эмоцио-

нальных расстройств оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона. Указанное исследование было выполнено всем пациентам основной группы и группы сравнения при включении в исследование (до начала лечения), а также через 1,5; 3 и 6 мес терапии. В течение всего времени наблюдения проводилась оценка безопасности лечения (оценка витальных показателей, регистрация всех возникающих нежелательных явлений).

Большинство пациентов основной группы получали 20 мг акатинола мемантина на протяжении всего исследования. На фоне терапии акатинолом достоверно уменьшилась выраженность когнитивных расстройств, о чем свидетельствовало достоверное увеличение суммарного балла по КШОПС ( $p < 0,00000$ ). Наблюдалась также положительная динамика когнитивных функций: в первую очередь уменьшилась выраженность мнестических расстройств, улучшилось выполнение счетных операций и тестов на конструктивный праксис. В меньшей степени лечение повлияло на речь. У пациентов группы сравнения не отмечено как достоверного улучшения, так и достоверного ухудшения когнитивных расстройств в течение наблюдения.

На фоне лечения акатинолом выявлено достоверное уменьшение выраженности нарушений программирования, обобщения и контроля за выполняемыми операциями (оценка по БЛД). Отмечалось статистически значимое нарастание общего балла БЛД ( $p < 0,00000$ ). Положительная динамика регуляции психической деятельности была выявлена через 3 мес лечения акатинолом. У пациентов группы сравнения не отмечено достоверной динамики лобных функций в течение наблюдения.

Анализ динамики нарушений памяти на фоне лечения акатинолом показал, что у пациентов основной группы происходило достоверное уменьшение выраженности мнестических расстройств, что проявлялось как в увеличении числа запоминаемых слов при заучивании материала (все предъявления,  $t$ -тест,  $p < 0,00000$ ), так и в воспроизведении большего количества слов после проведения интерференции ( $p < 0,00000$ ). У пациентов группы сравнения не было отмечено какой-либо динамики мнестических расстройств на протяжении всего периода наблюдения. Различия между группами, как и динамика показателей в основной группе по сравнению с визитом включения, достигали статистической достоверности через 3 мес терапии акатинолом ( $p < 0,05$ ).

У пациентов основной группы отмечались достоверное увеличение беглости речи ( $p < 0,00000$ ), нарастание уровня внимания ( $p < 0,00000$ ) и уменьшение выраженности зрительно-пространственных расстройств ( $p < 0,00000$ ). Эффект терапии проявился на 3-м месяце лечения и продолжал нарастать в дальнейшем. У пациентов группы сравнения не отмечалось значимой динамики указанных когнитивных нарушений. Различия между выраженностью зрительно-пространственных расстройств, степенью беглости речи и уровнем внимания у пациентов исследуемых групп достигали статистической значимости на 3-й месяц наблюдения и сохранялись в дальнейшем ( $p < 0,05$ ).

Пациенты с изначально более выраженными когнитивными нарушениями в целом лучше реагировали на лечение ( $p = 0,044$ ). Однако в подгруппе пациентов с изначально меньшей выраженностью когнитивных расстройств отмечалась большая позитивная динамика нарушений памяти и беглости речи ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования показали, что эффективность лечения была одинаковой независимо от степени отягощенности сосудистыми факторами риска. Также не выявлено достоверной связи между эффективностью лечения и наследственным анамнезом.

Таким образом, проведенное исследование показало, что акатинол мемантин является эффективным симптоматическим средством для лечения как УКН, так и легкой деменции. При этом препарат равно эффективен как при УКН сосудистого генеза, так и при УКН, предположительно представляющих собой дебют БА.

Учитывая возможную эффективность акатинола мемантина у пациентов с ранними стадиями БА, мы считаем целесообразным привести результаты еще одного исследования [17], выполненного О.В. Успенской на базе кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Обследовано 27 пациентов с амнестическим вариантом УКН (средний возраст – 70,4+7,6 года). Пациентам выполняли рутинное неврологическое обследование, а также количественное нейропсихологическое тестирование с использованием КШОПС, БЛД, тестов рисования часов, «литеральные ассоциации» и «категориальные ассоциации», символично-цифрового кодирования, заучивания и воспроизведения 12 слов по модифицированной методике Гробера и Бушке, бостонского теста называния, тестов слежения и Струпа.

У всех пациентов исследовали цереброспинальную жидкость с определением концентраций фосфорилирован-

ного тау-протеина 181 и бета-амилоида 42 с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

После обследования пациентам назначали акатинол мемантин с постепенным повышением дозы до 20 мг/сут. Через 6 мес лечения проводили повторные нейропсихологическое исследование и анализ уровня амилоида и гиперфосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости. Результаты сопоставляли с аналогичными показателями группы сравнения (пациенты, наблюдавшиеся в течение такого же времени, но не получавшие лечение акатинолом мемантином).

У пациентов с амнестическим вариантом УКН на фоне лечения акатинолом не зафиксировано отрицательной динамики когнитивных функций в течение всего наблюдения. В то же время у пациентов контрольной группы отмечена достоверная отрицательная динамика, с нарастанием выраженности как мнестических расстройств, так и степени когнитивного снижения в целом.

На фоне лечения акатинолом также зафиксирована динамика показателей амилоида в ликворе (351+87 и 420+106 пг/мл соответственно,  $p<0,02$ ).

Таким образом, полученные результаты показали, что на фоне лечения акатинолом у пациентов с ранней стадией БА отмечается изменение концентрации амилоидного белка в сторону нормализации, что, несомненно, представляется чрезвычайно интересным эффектом, в том числе и с точки зрения возможного замедления прогрессирования заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Марк Туллий Цицерон. О старости. О дружбе. Об обязанностях. Пер. с лат. и коммент. В.О. Горенштейна. М.: Наука, 1993.
2. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Cons Med* 2004;2:138–41.
3. Гаврилова С.И. Мягкое когнитивное снижение – доклиническая стадия болезни Альцгеймера? *Cons Med* 2004;2:153–6.
4. Захаров В.В. Возрастные когнитивные нарушения. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Servier, 2004; 12 с.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение. *РМЖ* 2004;10:573–6.
6. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике невролога. М., 2006.
7. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
8. Dubois B., Albert M.L. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2004;3:246–8.
9. Kral W.A. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962;86:257–60.
10. Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303–8.
11. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med* 2004;256:183–194.
12. Knopman D.S. Current treatment of mild cognitive impairment an Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6(5):365–71.
13. Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M. et al. Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001;56:1131–42.
14. Palmer K., Wang H.-X., Backman L. et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatry* 2002;159:436–42.
15. Petersen R.C., Thomas R.G., Grudman M. et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *NEJM* 2005;352:2379–88.
16. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврол журн* 2010;15(2):52–8.
17. Успенская О.В., Яхно Н.Н. Влияние мемантина на когнитивные функции пациентов с амнестическим вариантом синдрома умеренных когнитивных расстройств (клинико-психологическое и нейрохимическое исследование). *Неврол журн* 2009;14(3):49–54.