

MRI correlates of dementia after first clinical ischemic stroke. J Neurol Sci 2000;181:111–7.

34. Hachinski V. Stroke: a global agenda (Victor and Clara Soriano Award Lecture). J Neurol Sci 2009;285(Suppl. 1):S1.

35. Mok V., Leung E.Y., Chu W. et al. Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia. J Neurol Sci 2010;290:135–7.

36. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменции. Рук-во для врачей. М.: МЕД-пресс-информ, 2010;264 с.

37. Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. Neurobiol Aging 1998;19:109–16.

38. Shaw L.M., Korecka M., Clark C.M. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. Nat Rev Drug Dis 2007;6:295–303.

39. Яхно Н.Н., Белушкина Н.Н., Успенская О.В. Нейрохимические маркеры нейродегенерации в ранней диагностике болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Журн неврол и психиатр 2010;8:36–40.

40. Dubois B., Picard G., Sarazin M. Early detection of Alzheimer's disease: new diagnostic criteria. Dial Clin Neurosci 2009;11:135–9.

41. Hansson O., Zetterberg H., Buchhave P. et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol 2006;5:228–34.

42. Hesse C., Rosengren L., Vanmechelen E. et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. J Alzheimers Dis 2000;2:199–206.

43. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. et al. Cerebrospinal fluid [beta]-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. Arch Neurol 2009;66:382–9.

44. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. Неврол журн 2010;2:4–18.

45. Скворцова В.И., Концевой В.А., Петрова У.А. и др. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте. Журн неврол и психиатр 2009;9:4–11.

46. Robinson R.G., Spalletta G. Poststroke depression: a review. Can J Psychiatry 2010;55:341–9.

47. Alexopoulos G.S., Meyers B.S., Lavretsky H. et al. Depressive disorders and cerebrovascular disease. Vascular disease and Affective Disorders. Eds E. Chiu et al. London: Martin Dunitz Ltd., 2002;9:127–43.

48. Остроумова О.Д., Степура О.Б., Бонда-

рец О.В. и др. Антигипертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта и постинсультной деменции. Сист гипертенз 2010;2:15–20.

49. Левин О.С., Дударова М.А., Усольцева Н.И. Диагностика и лечение постинсультных когнитивных нарушений. Cons Med 2010;2:5–12.

50. Вахнина Н.В., Захаров В.В. Опыт применения ривастигмина (экселона) в лечении постинсультных когнитивных нарушений. Неврол журн 2009;4:42–7.

51. Kavirajan H., Schneider L.S. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Neurol 2007;6:782–92.

52. Thomas S.J., Grossberg G.T. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. Clin Interv Aging 2009;4:367–77.

53. Вознесенская Т.Г. Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина. Неврол журн 2009;3:49–55.

54. Cummings J.L., Mackell J., Kaufer D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. Alzheimers Dement 2008;4:49–60.

55. Orr W.B. Apathy in the older adult. Geriatrics 2004;59:34–6.

О.С. Левин, М.А. Аникина, Е.Е. Васенина

Кафедра неврологии РМАПО, Центр экстрапирамидных заболеваний, Москва

Когнитивные и нейропсихиатрические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях

Поражение базальных ганглиев и их связей, лежащее в основе экстрапирамидных заболеваний, приводит не только к разнообразным движениям, но и к широкому спектру нервно-психических расстройств, в том числе когнитивных, эмоционально-личностных и психотических. В основе этих расстройств чаще всего лежит дисфункция одного или нескольких параллельных фронтостриарных кругов, объединяющих в единую функциональную систему базальные ганглии с таламусом, лимбическими структурами, лобным и другими отделами коры. Структура нервно-психических расстройств имеет как специфические, так и общие черты, обсуждение которых и является предметом данной статьи. Анализ особенностей нейропсихологических и поведенческих расстройств позволяет уточнить локализацию патологического процесса и степень его распространенности, что может иметь важное дифференциально-диагностическое значение. Когнитивные и эмоционально-личностные нарушения иногда развиваются раньше, чем двигательные, и их выявление может иметь значение для ранней диагностики болезни Паркинсона или болезни Гентингтона у лиц с предрасположенностью к этим заболеваниям. Кроме того, установление характера психических расстройств и степени их дезадаптирующего влияния, выделение пораженных и сохранных звеньев в психических процессах важны для подбора адекватной фармакотерапии и разработки программ нейропсихологической реабилитации.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, нейропсихиатрические расстройства, экстрапирамидные заболевания.

Контакты: Олег Семенович Левин neurolev@mail.ru

Cognitive and neuropsychiatric disorders in extrapyramidal diseases

O.S. Levin, M.A. Anikin, E.E. Vasenina

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Center of Extrapyramidal Diseases, Moscow

The affliction of basal ganglia and their associations, which underlies extrapyramidal diseases, leads not only to diverse movements, but also to a broad spectrum of neuropsychological disorders, including cognitive, emotional-personality, and psychotic ones. The basis for these disorders are most commonly dysfunction of one or a few parallel frontostriatal circuits combining the basal ganglia with the thalamus, limbic structures,

frontal and other cortical regions into the uniform functional system. The pattern of neuropsychological disorders has both specific and common features, the discussion of which is the subject matter of this paper. Analysis of the specific features of neuropsychological and behavioral disorders allows one to specify the localization of a pathological process and its extent, which may be of important differential diagnostic value. Cognitive and emotional-personality impairments sometimes develop earlier than motor disorders and their detection may be of significance for the early diagnosis of Parkinson's disease or Huntington's disease in persons who are predisposed to these diseases. Moreover, to establish the nature of mental disorders and the degree of their disadapting effect and to identify the affected and preserved components in the psychic processes are important for the choice of adequate pharmacotherapy and the elaboration of neuropsychological rehabilitation programs.

Key words: *cognitive impairments, neuropsychological disorders, extrapyramidal diseases.*

Contact: *Oleg Semenovich Levin neurolev@mail.ru*

Длительное время поражение подкорковых структур ассоциировалось преимущественно с двигательными нарушениями. Но в последние десятилетия стало очевидным, что благодаря тесным связям с лобной корой и лимбической системой базальные ганглии участвуют в регуляции не только двигательных, но и психических функций и при их поражении часто возникают психические расстройства [1–3]. Эти расстройства можно условно разделить на три основные группы: когнитивные, эмоционально-личностные и психотические [4]. Последние две группы нередко объединяют термином «нейропсихиатрические расстройства» [2, 5]. Диагностика психических нарушений у больных с экстрапирамидной патологией — задача не менее важная, чем выявление двигательных нарушений. Анализ особенностей нейропсихологических и поведенческих расстройств позволяет уточнить локализацию и степень распространенности патологического процесса, что может иметь большое дифференциально-диагностическое значение [6]. Нейропсихологические нарушения иногда развиваются раньше, чем двигательные, и их выявление может способствовать ранней диагностике болезни Паркинсона или болезни Гентингтона у лиц с предрасположенностью к этим заболеваниям [7]. Кроме того, установление характера психических расстройств и степени их дезадаптирующего влияния, выделение пораженных и сохранных звеньев в психических процессах важны для создания программ нейропсихологической реабилитации [1, 8].

Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения бывают представлены нарушением памяти, внимания, ориентации, зрительно-пространственных функций, речи, гнозиса, праксиса, мышления и т. д. Структурно они могут быть связаны с нарушением функции каждого из трех основных структурно-функциональных блоков головного мозга, выделенных А.Р. Лурия [8].

При поражении образований, входящих в состав первого (энергетического) блока (структур среднего и промежуточного мозга и связанных с ними медиобазальных отделов лобных долей), страдают активизационные процессы, обеспечивающие включение отдельных структур головного мозга. В результате развиваются преимущественно *нейродинамические* нарушения, которые включают расстройства внимания, вторичные нарушения памяти, психомоторную замедленность.

При поражении второго блока (приема, переработки и хранения информации), включающего структуры теменных, височных и затылочных долей коры, страдают модально-специфические процессы, связанные с переработкой зрительной, слуховой или проприоцептивной информации, а также сложные интегративные когнитивные процессы, лежащие в основе символической, речевой, интеллектуаль-

ной деятельности. Расстройства речи (афазия), праксиса (апраксия), гнозиса (агнозия), первичные расстройства памяти, возникающие при поражении этого блока, обозначают как *операциональные* нарушения [1, 8].

Наконец, при нарушении функции третьего блока (программирования, регуляции и контроля за протеканием деятельности), преимущественно связанного с префронтальными отделами лобных долей и базальными ганглиями, образующими фронтостриарную систему, расстраиваются формирование замыслов и целей психической деятельности, регуляция и контроль отдельных действий и поведения в целом. Эти когнитивные нарушения можно обозначить как регуляторные. В англоязычной литературе для определения подобных функций применяют термин «executive functions» (исполнительные, или распорядительные, функции), а для обозначения нарушений этих функций — «dysexecutive syndrome», русскоязычным эквивалентом которого может быть термин «дисрегуляторный синдром» [9]. Лобные доли и базальные ганглии образуют единую систему, выполняющую функцию целенаправленного выбора наиболее адекватной в данный момент программы действия, отслеживания ее реализации и эффективности, торможения неадекватных действий, при необходимости — коррекции или смены выполняемой программы на другую [10].

Кора больших полушарий связана с базальными ганглиями тремя параллельными корково-подкорковыми кругами, которые начинаются от трех основных отделов префронтальной коры (дорсолатеральной, орбитофронтальной, медиальной) и обеспечивают регуляцию различных аспектов психической деятельности и поведения [9, 11]. Регуляторные когнитивные функции во многом зависят от функционирования *дорсолатерального префронтального («ассоциативного») нейронного круга* [9].

Функция круга страдает при поражении не только отдельных его звеньев, но и восходящих систем, модулирующих его активность, прежде всего мезокортикального дофаминергического пути, холинергических проекций, основным источником которых являются базальное ядро Мейнерта, серотонинергических проекций, следующих от ядра шва, и норадренергических проекций (основной источник — голубоватое пятно) [10, 11].

Условно когнитивные нарушения при экстрапирамидных заболеваниях можно представить как единый спектр (континуум), который простирается от легких нарушений, не сопровождающихся существенным снижением интеллекта и ограничением повседневной активности, до деменции. При переходе от более легких форм к более тяжелым происходят не только количественные изменения, выражающиеся в увеличении степени интеллектуального де-

фекта, но и качественное изменение профиля нейропсихологических расстройств: в легких случаях обычно доминируют нейродинамические и регуляторные нарушения, в более тяжелых — операциональные [12].

Внутри этого спектра можно с определенной долей условности выделить три синдрома: брадифрению, подкорково-лобный (дизрегуляторный) когнитивный синдром, синдром деменции [13, 14].

Брадифрения характеризуется преимущественным нарушением нейродинамических функций, что выражается в снижении скорости реакций, замедленности речи, мнестических процессов, быстрой отвлекаемости [15].

Подкорково-лобный когнитивный синдром обусловлен более выраженными регуляторными расстройствами, преимущественно связанными с повреждением фронтостриарных кругов и вторичной дисфункцией лобных долей в результате их деафферентации или гипоактивации [9]. В основе синдрома лежит нарушение внутренней организации когнитивных процессов, которая затрудняет актуализацию имеющихся и приобретение новых знаний и навыков [16, 17]. Особые сложности возникают при выполнении многоэтапных заданий, которые требуют планирования и длительной концентрации внимания, принятия решения, переключения с одного этапа интеллектуальной деятельности на другой. В результате могут развиваться ментальная ригидность (затруднения при смене стратегии или умственного действия), персеверации, уплощение и нарушение избирательности мышления, склонность к импульсивным ответам. Часто отмечается снижение речевой активности, выявляемое в тестах на свободные и направленные ассоциации. Вторично страдают память и зрительно-пространственные функции, особенно в тех звеньях, которые требуют внимания и произвольного контроля. Дефектными оказываются прежде всего процессы воспроизведения предъявляемой информации, в то время как собственно запоминание и прочность хранения запомненного материала существенно не страдают. Об относительной сохранности процесса консолидации следов памяти свидетельствует и то, что узнавание предъявленного ранее материала оказывается гораздо более успешным, чем активное воспроизведение. Запоминание и воспроизведение предъявляемого материала можно улучшить с помощью семантической категоризации (больному предлагают в процессе запоминания группировать слова по семантическим категориям либо в процессе воспроизведения воспользоваться семантическими подсказками). Все это показывает, что нарушение запоминания и воспроизведения преимущественно связано со «стратегическими» аспектами памяти: дефицитом внутреннего контроля, неспособностью активно и самостоятельно организовывать материал для лучшего запоминания или производить системный целенаправленный поиск при воспроизведении [18].

Не менее характерно нарушение так называемой *имплицитной (процедурной) памяти*, которая в отличие от более известной *эксплицитной (декларативной) памяти* (реализующейся, например, при запоминании слов или рисунков) не требует активного участия сознания. Запоминание при этом происходит за счет постоянного повторения и приводит к появлению не знаний, а навыков, не только двигательных, но и когнитивных (например, в тесте на обучение чтению зеркально отображенного материала). Нарушение этого типа памяти часто связано с дисфункцией базальных

ганглиев, прежде всего хвостатого ядра, и в развернутом виде наблюдается, например, при болезни Гентингтона [5]. При усвоении нового материала или новых навыков больные чаще вынуждены прибегать к менее продуктивной эксплицитной стратегии, требующей сознательных усилий, что замедляет обучение. Обратная ситуация возникает у больных с поражением медиальных отделов височных долей, у которых нарушается эксплицитная память, тогда как имплицитная память остается относительно сохранной (феномен «двойной диссоциации»).

Нарушение зрительно-пространственных функций, выявляющееся при копировании сложных рисунков, конструировании фигур из отдельных деталей и в других тестах, по-видимому, можно объяснить невозможностью создания и поддержания интегрированного образа задачи, который играет важную организующую роль в процессе ее выполнения, а также дефектом планирования и реализации последовательности ряда действий, но не первичным расстройством пространственного гнозиса или праксиса, которые, как показывает нейропсихологическое исследование, остаются сохранными [3, 19]. Кроме того, характерно нарушение решения задач, требующих запоминания условий, выделения значимых элементов, планирования, актуализации знаний, генерации и проверки гипотез. Описанные расстройства могут быть в значительной степени компенсированы за счет внешней организации когнитивных процессов (например, с помощью привлечения внимания или подсказок) [20].

Но по мере прогрессирования заболевания возможности компенсации истощаются, к регуляторным компонентам нарушения интеллекта могут добавляться операциональные (снижение процессов обобщения, дефектность логических умозаключений), что в итоге может приводить к дезорганизации поведения, социальной и бытовой дезадаптации, т. е. развитию деменции. Указанный профиль когнитивных расстройств был подробно описан у больных прогрессирующим надъядерным параличом, болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и получил название «подкорковая деменция» [11, 16, 18]. По ряду проявлений «подкорковая деменция» действительно отличалась от классического варианта деменции, свойственного болезни Альцгеймера, который был преимущественно связан с дегенерацией височно-теменной коры и получил название *корковой деменции*.

В последние годы установлена роль мозжечка и дентато-таламокортикальных путей в обеспечении когнитивных функций, таких как память, мышление, речь, обучение, распознавание сложных зрительных образов, планирование, программирование и контроль деятельности. Поражение нейронов мозжечка (например, при оливопонтocerebellарном, или мозжечковом, типе мультисистемной атрофии) также может вызывать нейропсихологические нарушения регуляторного характера.

Кортикобазальная дегенерация — одно из немногих экстрапирамидных заболеваний, при котором, помимо брадифрении и подкорково-лобного синдрома, могут развиваться выраженные операциональные нарушения в отсутствие деменции. Асимметричное поражение лобно-теменной коры при этой болезни может приводить к развитию апраксии, афазии, игнорированию контралатеральной половины пространства. Тем не менее у части больных с кортикобазальной дегенерацией деменция развивается уже на ранней стадии заболевания [6].

Таблица 1. *Отличительные нейропсихологические признаки деменции подкорково-лобного и альцгеймеровского типов [18]*

Когнитивные функции	Деменция	
	подкорково-лобный тип	альцгеймеровский тип
Речь: моторные аспекты называние речевая активность: семантическая фонетическая	Дизартрия Не нарушено или легко нарушено Значительно снижена Умеренно снижена	Не нарушены Нарушено Легко снижена или в норме Резко снижена
Зрительно-пространственные функции	Нарушены	Нарушены
Регуляторные функции	Грубо нарушены	Нарушены
Память: отсроченное воспроизведение отсроченное узнавание способность к семантической группировке запоминаемого материала эффективность опосредующих процедур (семантического кодирования, подсказок и т. д.) имплицитная (процедурная) память	Нарушено Нормальное или несколько снижено Нормальная или несколько снижена Высокая Снижена	Нарушено Резко снижено Снижена Снижена Сохранна или несколько снижена
Праксис, гнозис	Не нарушены или умеренно нарушены	Нарушены вариательно
Интеллект: регуляторные аспекты операции обобщения и логического умозаключения	Нарушены Не нарушены или умеренно нарушены	Умеренно нарушены Нарушены

Диагностика деменции остается трудной задачей, которая требует совместных усилий неврологов, психиатров, нейропсихологов. В многообразных определениях синдрома деменции можно выделить пять общих положений: 1) когнитивные (интеллектуальные) способности должны снижаться по сравнению с исходным (т. е. существовавшим до заболевания) уровнем; 2) когнитивный дефект должен быть диффузным или по крайней мере охватывать несколько (а не одну) когнитивных сфер (память, речь, праксис, внимание, мышление, ориентация, зрительно-пространственные функции и т. д.); 3) когнитивные расстройства должны затруднять повседневную (профессиональную или бытовую) деятельность, а не только выполнение нейропсихологических тестов; 4) причиной когнитивных нарушений должно выступать определенное органическое (структурное или метаболическое) поражение головного мозга; 5) должны быть исключены иные психические расстройства, способные повлечь за собой нарушение когнитивных функций (спутанность сознания, делирий, депрессия и т. д.) [13, 21].

Диагностика деменции затруднена и тем, что при разных заболеваниях головного мозга ее нейропсихологическая структура имеет особенности, предопределяемые различной локализацией патологического процесса и неодинаковым сценарием его распространения.

Выделение коркового и подкоркового типов деменции в середине 70-х годов XX в. было полезным шагом, указавшим на гетерогенность деменции как клинического синдрома и возможность ее развития не только при диффузном поражении мозга, но и при вовлечении его отдельных систем [22]. В частности, клинические особенности деменции при экстрапирамидной патологии определяются важной ролью дисфункции подкорково-лобных систем в ее патогенезе. Отличительные признаки деменции подкорково-лоб-

ного типа и деменции альцгеймеровского типа, связанной с дисфункцией лимбических и височно-теменных структур, представлены в табл. 1.

Хотя по мере прогрессирования когнитивного дефекта представленность операциональных нарушений возрастает, их выраженность у больных с экстрапирамидными заболеваниями все же остается ниже, а регуляторных выше, чем при классическом варианте корковой деменции — болезни Альцгеймера [7]. До сих пор не решен вопрос, способно ли чисто подкорковое поражение вызывать деменцию или для ее развития необходимо обязательное вовлечение определенных отделов коры, прежде всего лобной или височно-теменной. Данные функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ — и др.) показывают нарушение функционального состояния лобных и височных отделов коры у страдающих деменцией пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом, болезнью Паркинсона или болезнью Гентингтона.

Об этом же свидетельствуют и результаты нейропсихологических исследований, практически всегда выявляющих у больных деменцией операциональные расстройства, связанные с дисфункцией тех или иных отделов коры. Последние могут заключаться в нарушениях памяти (расстройства не только активного запоминания, но и консолидации и хранения следов), речи (трудности подбора слов и понимания сложных грамматических конструкций, обеднение активной речи), праксиса (нарушение динамического праксиса, апраксия позы, конструктивная апраксия и др.). У значительной части пациентов с болезнью Паркинсона в височно-теменной коре и лимбических структурах обнаруживаются морфологические изменения в виде телец Леви, характерных для этого заболевания, либо отложений амилоида и других изменений, типичных для болезни Альцгей-

мера, которые могут объяснить развитие деменции [14]. Но в других случаях, например при прогрессирующем надъядерном параличе и у части больных болезнью Паркинсона, морфологические изменения в коре если и выявляются, то по выраженности и локализации явно не соответствуют степени когнитивных нарушений, что указывает на решающую роль деафферентации определенных отделов коры и утраты восходящих нейромедиаторных влияний (холинергических, дофаминергических, норадренергических, серотонинергических) в патогенезе деменции [23].

В любом случае противопоставление «корковой» и «подкорковой» деменции представляется условным — на практике деменция нередко оказывается смешанной, т. е. несущей черты как корковой, так и подкорковой дисфункции. В связи с этим более рационально говорить о различном соотношении когнитивных нарушений, связанных с дисфункцией определенных нейроанатомических структур (например, фронтальных, фронтостриарных, таламо-кортикальных, височно-лимбических, теменных и т. д.) или определенных нейромедиаторных систем (холинергических, дофаминергических, серотонинергических, норадренергических) при том или ином заболевании, которое зависит от преимущественной локализации патологического процесса и может меняться по мере его прогрессирования. В то же время при одних экстрапирамидных заболеваниях преобладает подкорковый (подкорково-лобный) компонент деменции, при других подкорковые и корковые компоненты развиваются параллельно.

B. Pillon и соавт. [6] выделили три группы экстрапирамидных заболеваний, различающихся по нейропсихологическому профилю: 1) заболевания, при которых выявляются умеренные нейродинамические и регуляторные когнитивные расстройства, но деменция может отсутствовать вплоть до самой поздней стадии заболевания (мультисистемная атрофия, часть случаев болезни Паркинсона); 2) заболевания с выраженным подкорково-лобным когнитивным дефектом, прогрессирование которого может привести к деменции (в том числе при присоединении корковых поражений): прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Паркинсона с деменцией, болезнь Гентингтона; 3) заболевания, при которых выражены операциональные нарушения, вызванные дисфункцией лимбических, височно-теменных или иных отделов коры, наблюдаются уже на ранней стадии (деменция с тельцами Леви, болезнь Альцгеймера с экстрапирамидными нарушениями, болезнь Крейтцфельда—Якоба) [6].

Таким образом, исследование нейропсихологического профиля позволяет более точно представить картину вовлечения в патологический процесс различных структур головного мозга и тем самым облегчить дифференциальную диагностику экстрапирамидных заболеваний. Например, выявление у больного с паркинсонизмом и вегетативной недостаточностью прогрессирующей деменции указывает на деменцию с тельцами Леви, тогда как в отсутствие грубых когнитивных нарушений более вероятным диагнозом будет мультисистемная атрофия [1, 6]. Определенное диагностическое значение имеет временное соотношение нейропсихологических нарушений с двигательными. Например, появление выраженных когнитивных расстройств на фоне уже развившегося синдрома паркинсонизма указывает на болезнь Паркинсона или прогрессирующий надъядерный паралич, тогда как развитие экстрапирамидных симптомов на фоне демен-

ции более характерно для болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции или болезни Крейтцфельда—Якоба. Вместе с тем легкие или умеренные когнитивные нарушения могут быть одним из наиболее ранних немоторных проявлений таких экстрапирамидных заболеваний, как болезнь Паркинсона или болезнь Гентингтона. Умеренное когнитивное расстройство выявляется более чем у 20% пациентов с болезнью Паркинсона, а при болезни Гентингтона — примерно у 40% лиц с диагнозом, установленным при генетическом исследовании, не имеющих классических клинических признаков заболевания [1, 19].

Следует также учитывать гетерогенность нейропсихологического профиля даже в рамках одной нозологической формы. Например, при болезни Паркинсона можно выделить по меньшей мере три типа деменции с различающимся профилем:

- *деменция 1-го типа* характеризуется преимущественно подкорково-лобным когнитивным дефицитом, развивается более медленно, часто проявляясь спустя 10 лет и более после возникновения симптомов паркинсонизма;
- *деменция 2-го типа* также присущ комбинированный подкорково-корковый когнитивный дефицит, включающий более выраженные зрительно-пространственные, речевые и мнестические нарушения, раннее развитие депрессии, психотических и поведенческих нарушений. Такая деменция часто развивается быстрее, чем деменция 1-го типа, и клинически близка к деменции с тельцами Леви, но в отличие от последней проявляется, как правило, более чем через 1 год после возникновения первых симптомов паркинсонизма;
- *деменция 3-го типа* характеризуется когнитивным дефектом, близким к таковому при болезни Альцгеймера, и выраженными альцгеймеровскими изменениями в мозге. Однако различия между этими вариантами деменции, которые иногда можно проследить начиная со стадии умеренного когнитивного расстройства, размываются из-за наличия большого количества переходных случаев с переменным соотношением коркового и подкоркового компонентов деменции и гетерогенностью коркового компонента [4].

Эмоционально-личностные расстройства

Эмоционально-личностные расстройства (депрессия, маниакальный синдром, апатико-абулический синдром, обсессивно-компульсивный синдром, расторможенность, агрессивность и др.) обычно развиваются на фоне когнитивного дефицита, но могут быть диспропорционально более выражены и даже возникать независимо от него. Сложное взаимодействие когнитивных и эмоционально-личностных нарушений во многом определяет психический статус больного и играет важную роль в формировании клинической картины деменции [22]. Эмоционально-личностные нарушения развиваются в результате дисфункции фронтостриарных кругов, главным образом латерального орбитофронтального и медиального фронтального, и поэтому могут напоминать поведенческие изменения, возникающие при поражении лобных долей [1, 24].

Кроме того, в патогенезе эмоционально-личностных нарушений большое значение могут иметь сопутствующее поражение лимбических структур, дисфункция нейромедиаторных систем (дофаминергических, серотонинергических, норадренергических, холинергических), модулирующих состояние фронтостриарных кругов и лимбической си-

стемы, а также психологическая реакция на тяжелое заболевание и связанную с ним социальную дезадаптацию [7].

Латеральный орбитофронтальный круг связывает орбитофронтальную кору с хвостатым ядром, полюсом височной доли и миндалиной. Активность круга модулируется дофаминергическими нейронами вентральной покрышки среднего мозга, а также серотонинергическими нейронами ядер шва. Круг участвует в социально-детерминированной регуляции поведения, обеспечивая, в частности, самоконтроль и торможение неадекватных в данной ситуации реакций на внешние стимулы [3, 24]. При его дисфункции возникают импульсивность, расторможенность, синдром навязчивых состояний, раздражительность. Эти изменения особенно часто отмечаются при болезни Гентингтона, синдроме Туретта и т. д. [11]. *Поясной (медиальный фронтальный) круг* начинается от передней поясной извилины, связывая ее с вентральным стриатом, лимбическими структурами (миндалиной, гиппокампом, парагиппокампальной извилиной, латеральными отделами гипоталамуса). Он обеспечивает эмоциональную оценку внешних стимулов, определяет направленность и интенсивность эмоциональных реакций, контролирует поведенческую реализацию актуальных мотиваций [9]. При поражении поясного круга возникают апатичность, эмоциональное безразличие, апатико-абулический синдром [13].

Депрессия. Одним из частых вариантов эмоциональных расстройств является депрессия, которая особенно характерна для болезни Паркинсона и болезни Гентингтона [18]. Кроме того, она нередко развивается при дистонии, синдроме Туретта, гепатолентикулярной дегенерации, спиноцереbellарных атаксиях, нейроакантоцитозе, кальцификации базальных ганглиев, прогрессирующем надъядерном параличе [3]. Особенностью депрессии при болезни Гентингтона является то, что она часто приводит к суицидальным попыткам. По-видимому, высокая частота самоубийств объясняется тем, что депрессия возникает на фоне повышенной импульсивности, связанной с дисфункцией орбитофронтального круга [9, 21].

Развитие депрессии можно объяснить (по крайней мере частично) дисфункцией фронтостриарных кругов, причем ключевую роль в этом процессе, возможно, играют лобные доли и хвостатое ядро, при вовлечении которых депрессия развивается особенно часто. При ПЭТ у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона, страдающих депрессией, отмечено снижение метаболизма в области орбитофронтальной коры и хвостатого ядра, а у больных с эндогенной депрессией — гипометаболизм в области дорсолатеральной префронтальной коры и хвостатого ядра [3, 19]. Кроме того, большое значение в патогенезе депрессии имеют нарушение связей стриатума и лобной коры с лимбическими структурами, сопутствующее поражение серотонинергических ядер шва, норадренергического голубоватого пятна, а также нарушение взаимодействия между серотонинергической, норадренергической и дофаминергической системами [2]. Выраженность депрессии при экстрапирамидной патологии часто не соответствует степени двигательных нарушений и может быть связана также с преморбидными особенностями личности [10, 21].

Апатия. Не реже депрессии при экстрапирамидных заболеваниях встречается притупление аффекта или апатия — эмоциональное безразличие, не сопровождающееся тревогой или тоской. В тяжелых случаях развивается грубый апа-

тико-абулический синдром, и больные, предоставленные сами себе, длительное время пребывают в одной позе, и лишь интенсивные внешние стимулы могут на короткое время вывести их из этого состояния. Выраженная апатия особенно часто отмечается при двустороннем некрозе бледного шара, связанном с отравлением угарным газом, прогрессирующем надъядерном параличе, постэнцефалитическом паркинсонизме [6]. Ведущую роль в развитии апатико-абулического синдрома играет дисфункция переднего поясного круга. Наблюдение за пациентами с болезнью Паркинсона показывает, что депрессия может трансформироваться в апатию по мере развития более выраженной дофаминергической и холинергической недостаточности, а преимущественно одностороннее поражение трансформируется в двустороннее [23]. Апатия — одно из возможных осложнений стереотаксического оперативного вмешательства у пациентов с болезнью Паркинсона.

Маниакальные состояния. Преходящие маниакально-подобные эпизоды с повышенным настроением, ощущением прилива сил, уменьшением потребности в сне, оживленной речью, иногда гиперсексуальностью чаще сопровождаются гиперкинетическими расстройствами, особенно болезнью Гентингтона (подобные эпизоды отмечаются у 10% больных) [17]. Реже они развиваются при гепатолентикулярной дегенерации, болезни Паркинсона (главным образом в связи с приемом дофаминергических средств, в том числе в рамках немоторных флуктуаций, или холинолитиков) [6]. Церебральные механизмы маниакального состояния плохо изучены. Предполагают, что оно может быть связано с дисфункцией орбитофронтального круга и лимбических структур (миндалины и др.) [17].

Синдром навязчивых состояний (обсессивно-компульсивный синдром). Наиболее характерен он для болезни Туретта, но иногда может наблюдаться и при болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, малой хорее, прогрессирующем надъядерном параличе, постэнцефалитическом паркинсонизме, дистониях. Характерны навязчивые мысли, образы, импульсы (обсессии) или навязчивые иррациональные поведенческие или мыслительные акты (компульсии), включая навязчивые мытье рук, счет, сложные ритуалы [11]. Синдром навязчивых состояний связан главным образом с дисфункцией орбитофронтального круга и нарушением способности фронтостриарной системы тормозить неадекватные в данный момент или данной ситуации стереотипные программы поведения [3, 11].

Важное значение в развитии синдрома имеет недостаточность восходящей серотонинергической системы, иннервирующей вентромедиальные отделы головки хвостатого ядра, прилежащее ядро, лобную и поясную кору. При этом создаются условия для непрерывной циркуляции импульсов в орбитофронтальном круге. Прием антидепрессантов, тормозящих обратный захват серотонина, уменьшает проявления обсессивно-компульсивного синдрома. Сравнительная частота поведенческих нарушений при основных нейродегенеративных заболеваниях, проявляющихся экстрапирамидной симптоматикой, представлена в табл. 2.

В некоторых случаях поведенческие нарушения являются осложнением терапии, проводимой по поводу основного заболевания. Например, примерно у 10—15% пациентов с болезнью Паркинсона на фоне длительной дофаминергической терапии и денервации лимбических структур развива-

ются сложные нарушения поведения — импульсивно-компульсивные расстройства (синдром дофаминовой дисрегуляции, сложные стереотипии, нарушения импульсного контроля с патологическим пристрастием к азартным играм) [21].

Изменения личности. При многих экстрапирамидных заболеваниях (например, при болезни Гентингтона или синдроме Туретта) часто развиваются изменения личности в виде раздражительности, расторможенности, эмоциональной лабильности, вспышек агрессии [11]. При некоторых заболеваниях с выраженным подкорково-лобным синдромом (прежде всего при прогрессирующем надъядерном параличе) возможно развитие более отчетливых черт «лобного поведения». Появление экстрапирамидного расстройства на фоне рано развившихся изменений личности по лобному типу (аспонтанность, расторможенность, снижение критики), сопровождающихся стереотипиями, персеверациями, навязчивыми манипуляциями с окружающими предметами, булимией, оскудением речи, хватательным рефлексом, аффективными нарушениями, может указывать на очаговое поражение лобных долей или некоторые нейродегенеративные заболевания (лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, кортикобазальную дегенерацию). У части пациентов выявляются расстройства, по внешним характеристикам имеющие функциональный характер. Соматоформные или конверсионные симптомы явно отличаются от типичных проявлений заболевания, они вариабельны, проходят при отвлечении внимания и в тех ситуациях, когда за пациентом (по его мнению) не наблюдают [15].

Психотические расстройства

Психотические расстройства в виде галлюцинаторного или параноидного синдромов, экстракампильных феноменов (ощущений присутствия или прохождения), иллюзий, синдромов нарушения идентификации, эпизодов спутанности сознания и делирия, особенно характерны для деменции с тельцами Леви и болезни Гентингтона, но возможны и при других экстрапирамидных заболеваниях (гепатолентикулярной дегенерации, спиноцеребеллярных атаксиях, болезни Крейтцфельда—Якоба) [2, 12]. При болезни Паркинсона психотические нарушения чаще возникают в поздней стадии, на фоне выраженных когнитивных нарушений, и провоцируются противопаркинсоническими средствами [2]. Вместе с тем психотические нарушения не следует рассматривать лишь как осложнение лекарственной терапии. Решающее значение имеют клинические предпосылки, возникающие по мере прогрессирования когнитивного процесса, в частности когнитивное снижение. При этом более важное значение, по-видимому, имеет не столько степень общего снижения когнитивных функций, сколько профиль нейропсихологических нарушений, включающий выраженные зрительно-пространственные и лобные дисрегуляторные нарушения [8]. В то же время исследования деменции с тельцами Леви, при которой психотические нарушения возникают в 80% случаев, указывают на роль в развитии психозов дисфункции структур височной доли, особенно ее медиальных отделов, имеющей решающее значение в распознавании зрительных образов [3]. Несомненно связь с поражением медиальных отделов височных долей и бредовых расстройств [3, 21].

В последние годы особую популярность приобрела нейрохимическая гипотеза происхождения психотических

Таблица 2. Частота поведенческих нарушений при различных нейродегенеративных заболеваниях (на основе данных [5], с изменениями)

Поведенческие расстройства	Болезнь Паркинсона	Деменция с тельцами Леви	Мульти-системная атрофия	Болезнь Гентингтона	Прогрессирующий надъядерный паралич	Кортико-базальная дегенерация	Лобно-височная деменция	Болезнь Альцгеймера
Депрессия	+++	++	++	++	+	+++	++	++
Апатия	++	+++	+	++	++	++	+++	+++
Тревога	+++	++	++	++	+	+	+++	++
Раздражительность	++	++	+	++	+	+	++	++
Расторможенность	+	++	+	+	++	+	+++	++
Эйфория	++	+	—	+	—	—	++	+
Половое поведение	+	++	—	+	+	+	+++	++
Возбуждение	++	+++	+	++	+	+	+++	+++
Галлюцинации	++	+++	—	+	—	—	—	+
Параноидный синдром	—	++	—	+	—	—	+	+

Примечание. ++++ >50%, ++ 25–50%, + 5–25%.

расстройств, согласно которой их причиной служит дисбаланс между холинергическими и моноаминергическими восходящими системами. Этот дисбаланс может характеризоваться недостаточностью холинергической системы (обычно вследствие дегенерации базального ядра Мейнрета) и относительным преобладанием дофаминергической и серотонинергической систем либо усилением функции последних вследствие гиперстимуляции дофаминовых или серотониновых рецепторов в коре и лимбической системе [12, 23]. Соответственно, для лечения психотических нарушений могут применяться не только блокаторы дофаминовых рецепторов (нейролептики), но и антисеротониновые препараты и центральные холиномиметики. При некоторых заболеваниях (например, мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе, кортикобазальной дегенерации) психотические нарушения возникают исключительно редко, возможно, из-за отсутствия выраженного холинергического дефицита в лимбической системе и/или коре [12, 18]. В любом случае психотические нарушения можно рассматривать как маркер нейродегенеративных заболеваний, связанных с формированием телец Леви.

Таким образом, при патологии базальных ганглиев, тесно связанных с корковыми и лимбическими структурами, помимо двигательных нарушений, возникает сложный комплекс когнитивных, эмоционально-личностных, а иногда и психотических расстройств, которые существенно влияют на жизнедеятельность больного. Своевременная диагностика психических расстройств имеет важное значение для оценки трудоспособности больного, прогноза заболевания, планирования лечебных и реабилитационных программ.

Общие подходы к лечению

Лечение большинства пациентов с экстрапирамидными заболеваниями на сегодняшний день, к сожалению, чисто симптоматическое и в первую очередь предполагает воздействие на определенные нейромедиаторные системы. Хотя коррекция когнитивных и других психических расстройств является важнейшим резервом повышения качества жизни пациентов с экстрапирамидными заболеваниями и ухаживающих за ними лиц, в целом подходы к ней разработаны недостаточно [7]. Для коррекции когнитивных нарушений, достигших степени деменции, показано применение ингибиторов холинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и мемантина, однако их эффективность установлена лишь при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви [15]. Для коррекции депрессии и тревожных расстройств (включая обсессивно-компульсивный синдром) могут применяться антидепрессанты различных фармакологических групп. Коррекция поведенческих нарушений, помимо антидепрессантов, может включать применение атипичных нейролептиков (клозапина или кветиапина) и малых доз антиконвульсантов с нормотимическим действием (например, карбамазепина) [3]. В некоторых случаях коррекция нейропсихиатрических симптомов невозможна без изменения схемы лечения моторных расстройств. В то же время адекватная коррекция психических нарушений в ряде случаев позволяет довести дозу средств для лечения двигательных симптомов до эффективного уровня, особенно при поздней стадии болезни Паркинсона. Терапия когнитивных и нейропсихиатрических расстройств должна быть строго индивидуальной и учитывать переносимость и достигаемый клинический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глозман Ж.М., Левин О.С. Психические расстройства при экстрапирамидных заболеваниях. Экстрапирамидные расстройства. Рук-во по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока и др. М.: МЕДПресс-информ, 2002;56—73.
2. Aarsland D., Marsh L., Schrag A. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *Mov Dis* 2009;24:2175—86.
3. Melamed E. Neurobehavioral abnormalities in Parkinson's disease. In: R.L. Watts, W.C. Koller (eds). *Movement disorders*. New York: McGraw-Hill, 1997;257—62.
4. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. М., 1998;128 с.
5. Cummings J.L., Litvan I. Neuropsychiatric aspects of corticobasal degeneration. In: I. Litvan, C.G. Goetz, A.E. Lang (eds). *Corticobasal degeneration and related disorders*. *Adv Neurol* 2000;82:147—52.
6. Pillon B., Dubois B., Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996;46:329—33.
7. Rickards H., Souza J. Analysis of behavioral symptoms in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;82:411—2.
8. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 1973;378 с.
9. Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873—80.
10. Kertesz A., McMonagle P. Behavior and cognition in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2009;289:138—43.
11. Laplane D., Levasseur M., Pillon B. et al. Obsessive-compulsive and other behavioral changes with bilateral basal ganglia lesions. *Brain* 1989;112:699—725.
12. Левин О.С., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Психотические расстройства при болезни Паркинсона: клинко-нейропсихологическое исследование. *Неврол журн* 2002;5:21—6.
13. Albert M.S., Feldman R.G., Willis A.L. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:121—30.
14. Verny M., Duyckaerts C., Agid Y. et al. The significance of cortical pathology in progressive supranuclear palsy. *Brain* 1996;119:1123—36.
15. Onofrij M., Bonanni L., Manzoli L. et al. Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2010;74:1598—606.
16. Brown R.G., Lacomblez L., Bernard G. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2010;133(23):2382—93.
17. Kulisevsky J., Berthier M.L., Pujol L. Hemiballismus and secondary mania following a right thalamic infarction. *Neurology* 1993;43:1422—4.
18. Savage C.R. Neuropsychology of subcortical dementias. In: Miguel E.C., Rauch S.L., Leckman J.F. (eds). *Neuropsychiatry of the basal ganglia*. The Psychiatric clinics of North America 1997;20:911—32.
19. Litvan I. Parkinsonism-Dementia syndromes. In: J. Jankovic, E. Tolosa (eds). *Parkinson's disease and movement disorders*. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1998;245—62.
20. Robbins T.W., James M., Owen A.M. et al. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:79—88.
21. Левин О.С., Батукаева Л.А., Смоленцева И.Г. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона. *Журн неврол и психиатр* 2008;6:85—91.

22. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол журн 2006;11(прил. 1):4—12.
23. Perry E.K., Fairbrain A.F., Perry R. et al.

Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. J Neurochim 1990;55:1454—6.

24. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann Rev Neurosci 1986;9:357—81.

И.А. Строков¹, В.В. Захаров¹, К.И. Строков²

*Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова¹,
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО², Москва*

Диабетическая энцефалопатия

На основании результатов экспериментальных и клинических исследований рассмотрены вопросы эпидемиологии, клиники, морфологии и патогенеза поражения ЦНС при сахарном диабете (СД) 1-го и 2-го типов. Сформулировано определение диабетической энцефалопатии. Рассмотрен вопрос о взаимоотношении диабетической энцефалопатии с диабетической полиневропатией. Сделано заключение о целесообразности выделения диабетической энцефалопатии в качестве осложнения СД. Представлены возможности патогенетического лечения диабетической энцефалопатии.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, периферическая полиневропатия, сахарный диабет.

Контакты: Игорь Алексеевич Строков strigoral@mail.ru

Diabetic encephalopathy

I.A. Strokov¹, V.V. Zakharov¹, K.I. Strokov²

¹Department of Nervous System Diseases, I.I. Sechenov First Moscow State Medical University,

²Department of Endocrinology and Diabetology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The epidemiology, clinical presentation, morphology, and pathogenesis of central nervous system lesion in types 1 and 2 diabetes mellitus (DM) are considered, by using the results of experimental and clinical studies. The definition of diabetic encephalopathy is given. Whether there is a relationship between diabetic encephalopathy and diabetic polyneuropathy is considered. It is concluded that it is expedient to identify diabetic encephalopathy as a complication of DM. The capacities of pathogenetic treatment for diabetic encephalopathy are shown.

Key words: diabetic encephalopathy, peripheral polyneuropathy, diabetes mellitus.

Contact: Igor Alekseyevich Strokov strigoral@mail.ru

При сахарном диабете (СД) в результате нарушения метаболических процессов, обусловленных гипергликемией, формируются разнообразные поражения большинства органов и систем организма. К «классическим» поздним осложнениям СД относятся нефропатия, ретинопатия и периферическая невропатия. В последние годы все большее внимание у таких больных уделяется поражению ЦНС — диабетической энцефалопатии (ДЭ), которую рассматривают как типичное осложнение нарушений метаболизма нейронов и проводников ЦНС в результате гипергликемии. Результаты экспериментальных исследований и клинические данные доказывают, что при СД могут наблюдаться изменения структуры и функции различных отделов головного мозга. Механизмы формирования поражения головного мозга при СД, несмотря на множество посвященных этому вопросу исследований, неясны. Клинические проявления и патогенез поражения ЦНС при СД остаются предметом дискуссий и исследований. К ДЭ не относятся острые нарушения функции структур ЦНС, возникающие при инсультах у больных СД, а

также отек головного мозга, развивающийся при кетоацидозе или гипогликемии. Цереброваскулярные заболевания, обусловленные атеросклеротическим процессом и артериальной гипертензией (АГ), у больных СД 2-го типа и пожилых больных СД 1-го типа, видимо, имеют хотя и важное, но второстепенное значение. ДЭ развивается медленно, обычно ее клинические признаки и пациенты, и врачи замечают уже на поздних стадиях развития поражения ЦНС. Основными проявлениями ДЭ считаются когнитивное снижение и изменения вещества головного мозга, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Клинически значимая когнитивная дисфункция приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации и ухудшению качества жизни больных СД, особенно если она достигает стадии деменции. Когнитивные нарушения снижают способность больных СД к адекватному контролю гипергликемии и увеличивают риск развития типичных осложнений, приводящих к инвалидизации и угрожающих жизни [1]. Больные забывают вовремя сделать инъекцию инсулина или принять