

Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях

Емелин А.Ю.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург
Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

На современном этапе развития медицины и общества не вызывает сомнения, что раннее выявление и терапия заболеваний нервной системы, сопровождающихся нарушением когнитивных функций, — одна из основных задач клинической неврологии. Распространенность когнитивных нарушений (КН) настолько высока, что сегодня можно говорить о превышении своеобразного «эпидемиологического» порога, когда проблема вызывает не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую нагрузку. В настоящее время в изучении проблемы КН акцент сместился в сторону недементных стадий заболеваний. В последние годы появилась возможность осуществлять раннюю нозологическую диагностику КН еще до развития деменции, что связано с разработкой и внедрением прижизненных лабораторных и нейровизуализационных маркеров альцгеймеровского, нейродегенеративного и сосудистого процессов. В статье обсуждаются существующие классификация и критерии диагностики недементных стадий КН. Предложена новая категория — «начальные признаки когнитивных нарушений», представлены критерии диагностики. Рассмотрена значимость комплексного подхода к диагностике КН с целью раннего установления нозологической принадлежности синдрома. Представлен критический обзор существующих подходов к профилактике и лечению недементных стадий КН.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; умеренные когнитивные нарушения; недементные когнитивные нарушения; диагностика; профилактика и лечение когнитивных нарушений; пирибедил.

Контакты: Андрей Юрьевич Емелин; emelinand@rambler.ru

Для ссылки: Емелин АЮ. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83

The possibilities of diagnosing and treating cognitive impairment at non-dementia stages Emelin A.Yu.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg
6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia

At the present stage of development of medicine and society, there is no doubt that early detection and treatment of nervous system diseases accompanied by impaired cognitive functions is one of the main tasks of clinical neurology. The prevalence of cognitive impairment (CI) is so high that today we can say that it exceeds the particular "epidemic" threshold, when the problem causes not only medical, but also a serious socioeconomic burden. Currently, studies of the problem of CI have shifted focus to the non-dementia stages of diseases. In recent years, it has become possible to make early nosological diagnosis of CI even before the development of dementia, which is associated with the development and introduction of in vivo laboratory and neuroimaging markers of Alzheimer's, neurodegenerative, and vascular processes. The paper discusses the existing classification and diagnostic criteria for non-dementia stages of CI. It proposes a new category, such as the initial signs of cognitive impairment, and presents diagnostic criteria. The author considers the importance of an integrated approach to diagnosing CI with the aim of early identification of the nosological entity of the syndrome. He presents a critical review of existing approaches to preventing and treating the non-dementia stages of CI.

Keywords: cognitive impairment; moderate cognitive impairment; non-dementia cognitive impairment; diagnosis; prevention and treatment of cognitive impairment; piribedil.

Contact: Andrey Yuryevich Emelin; emelinand@rambler.ru

For reference: Emelin AYU. The possibilities of diagnosing and treating cognitive impairment at non-dementia stages. Nevrologiya, neuropsychiatrya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83

На современном этапе развития медицины и общества не вызывает сомнения, что раннее выявление и терапия заболеваний нервной системы, сопровождающихся нарушением когнитивных функций, — одна из основных задач клинической неврологии. Распространенность когнитивных нарушений (КН) настолько высока, что сегодня можно говорить о превышении своеобразного «эпидемиологического порога», когда проблема вызывает не только медицинскую, но и серьезную социально-экономическую нагрузку. В развитых странах среди лиц старше 65 лет каждый пятый имеет КН, при этом более 5% имеют деменцию различной сте-

пени выраженности. Крайне сложно достоверно оценить частоту встречаемости додементных нарушений, но по усредненным данным она может составлять около 17% [1–3].

Сегодня и пациенты, и врачебное сообщество не могут быть удовлетворены имеющимися возможностями терапии КН. Несмотря на значительные усилия, предпринимаемые в последние годы по привлечению внимания к проблеме, диагностика и соответственно начало лечения осуществляются во многих случаях на поздних этапах, что существенно снижает эффективность терапии. Между тем в последние годы появилась возможность осуществлять раннюю нозологи-

ческую диагностику КН еще до развития деменции, что связано с разработкой и внедрением прижизненных лабораторных и нейровизуализационных маркеров альцгеймеровского, нейродегенеративного и сосудистого процессов.

Определение и классификация недементных вариантов КН

Более 20 лет назад R. Petersen предложил концепцию «mild cognitive impairment» (MCI; умеренные КН – УКН), которая первоначально была разработана для выявления пациентов на ранних стадиях болезни Альцгеймера (БА), а в последующем уточнена и существенно дополнена [1, 2]. Однако есть большая группа лиц, которые отмечают снижение когнитивных способностей, но при этом степень функциональных нарушений не позволяет применить критерии УКН. С целью верификации таких пациентов предложены различные термины и критерии их диагностики: «ранние УКН», «субъективные КН», «субъективное когнитивное снижение». В отечественной литературе предлагается использовать термин «легкие КН» [4].

Критерии легких КН (Яхно Н.Н. и соавт., 2005)

- Жалобы на снижение памяти, внимания или снижение умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе врача.
- Наличие легких изменений когнитивных функций, преимущественно нейродинамического характера, обнаруживаемых при клиническом и нейропсихологическом исследовании.
- Отсутствие КН по результатам скрининговых шкал.
- Отсутствие нарушений профессиональной и повседневной деятельности.
- Отсутствие синдрома УКН и деменции.

Основным препятствием к использованию данных критериев в повседневной клинической практике является отсутствие возможности применять доступные и простые нейропсихологические скрининговые шкалы, которые позволили бы объективизировать имеющиеся нарушения. Кроме того, нет возможности подтвердить или опровергнуть возможные органические или функциональные нарушения, лежащие в основе развития нарушений когнитивных функций.

Субъективные КН (англ. subjective cognitive impairment, SCI) – синдром, характеризующийся наличием жалоб пациента на снижение памяти, однако при этом результаты выполнения когнитивных тестов находятся в пределах нормы. Более корректным представляется предложение использовать определение «субъективное когнитивное снижение» (англ. subjective cognitive decline, SCD), этот термин отражает динамику во времени процесса, когда-то начавшегося, а теперь получившего развитие, которое сопровождается изменениями. Термин же «нарушение» может отражать и стабильное хроническое состояние. Кроме того, важным отличием является то, что учитывается наличие дополнительных показателей, повышающих вероятность органической природы состояния. Однако не определена продолжительность наблюдения, не учтены некоторые другие современные нейровизуализационные маркеры как нейродегенеративного, так и сосудистого процесса [3].

На основе критического анализа предложенных определений стадии КН, предшествующих УКН, с учетом собственного опыта, можно предложить в повседневной практи-

ческой деятельности для выделения лиц с такими мало заметными субклиническими проявлениями использовать термин «начальные признаки КН».

Критерии диагностики «начальных признаков КН»

- Наличие жалоб на снижение когнитивных функций (память, внимание, речь, ориентировка, снижение скорости мыслительной деятельности, трудности при принятии решения и планировании деятельности), предъявляемых самостоятельно или при активном расспросе.
- Снижение когнитивных функций наблюдается не реже 1 раза в неделю и не зависит от каких-либо явных причин.
- Наличие факторов риска.
- Длительность ≥ 6 мес.
- Ощущение худшего выполнения деятельности в сравнении с другими людьми того же возраста.
- Отсутствие нарушений повседневной жизнедеятельности.
- Отсутствие критериев УКН.

Предложенные критерии не позволяют достоверно исключить вероятность гипердиагностики у больных с различными эмоциональными нарушениями, однако дают возможность выделить группу пациентов, нуждающихся в дополнительном обследовании. В качестве **дополнительных критериев**, подтверждающих органическую природу симптомов, могут рассматриваться лабораторные и нейровизуализационные показатели:

- наличие одного или двух эпсилон-4 аллелей гена ApoE;
- атрофические изменения медиобазальных отделов височных долей головного мозга;
- нейровизуализационные признаки болезни малых сосудов или локализация сосудистых изменений в стратегических зонах головного мозга;
- перфузионные и метаболические изменения по данным функциональной нейровизуализации в височно-теменных долях или базальных отделах головного мозга;
- наличие биомаркеров БА (в таком случае определяется как преклиническая стадия БА).

В отношении пациентов данной группы может быть принята тактика динамического наблюдения. При этом необходимо оценить наличие факторов риска, сопутствующую терапию и оценить состояние когнитивных функций в динамике через 3–6 мес с целью своевременной диагностики стадии УКН.

УКН – это расстройства в одной или нескольких когнитивных сферах, вызванные заболеванием или перенесенной травмой головного мозга, выходящие за рамки возрастной нормы и не приводящие к утрате независимости и самостоятельности в повседневной жизни, но вызывающие затруднения при осуществлении сложных видов деятельности, приобретении новых навыков и обучении [2, 4–6].

Критерии диагностики УКН

- Жалобы на повышенную забывчивость или снижение умственной работоспособности, подтверждаемые информатором.

- Сведения от пациента или информатора о снижении когнитивных функций в сравнении с имевшимися ранее возможностями пациента.
- Объективные свидетельства мнестических или других КН по сравнению с возрастной нормой.
- КН не приводят к утрате профессиональных способностей или навыков социального взаимодействия, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности.
- Не может быть поставлен диагноз деменции.

Этиология и патогенез

Развитие начальных признаков КН и УКН обусловлено различными патологическими состояниями. Большинство случаев связано с дебютом нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций. Самой частой причиной среди таких патологических состояний является БА.

В 2011 г. группой экспертов Американского национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Альцгеймеровской ассоциации было определено, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях. Биомаркеры бета-амилоида, обнаруживаемые в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) или при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), могут служить индикаторами процесса альцгеймеровского типа как на ранних додементных стадиях заболевания, так и за 10–20 лет до появления клинических симптомов [7].

Второй наиболее частой причиной развития УКН является цереброваскулярная патология. В основе заболевания чаще всего лежит патология сосудов малого диаметра — микроангиопатия, основной причиной развития которой является артериальная гипертензия (АГ), нередко сочетающаяся с сахарным диабетом. Формирующиеся при этом изменения в подкорковых структурах и глубинных отделах белого вещества затрагивают проводящие пути, обеспечивающие интегративное когнитивное функционирование подкорковых структур и коры с развитием так называемого «феномена разобщения» [8].

В многочисленных экспериментальных исследованиях доказано, что развитие КН связано с нейромедиаторным дефицитом, основным звеном которого является недостаточность ацетилхолина. Нарушения холинергической передачи обусловлены потерей холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта, уменьшением плотности синапсов и синтеза ацетилхолина. Однако помимо холинергической системы при УКН поражаются и другие нейротрансмиттерные системы (глутаматергическая, норадренергическая, дофаминергическая, серотонинергическая) что определяет основные и дополнительные клинические проявления УКН.

Клиническая картина

Клинические проявления когнитивного дефицита определяются вариантом УКН. С позиции клинических и патогенетических представлений можно выделить три основных варианта УКН, на которые, в перспективе, можно ориентироваться при выборе направлений их коррекции [9].

В основе нейродинамического варианта лежит недостаточность активации коры головного мозга со стороны

стволовых и подкорковых структур. Такие нарушения характеризуются отсутствием или снижением побуждений к какой-либо деятельности, нарушением устойчивости внимания, повышенной отвлекаемостью, импульсивностью, снижением критики, трудности смены алгоритма деятельности. Амнестический вариант КН проявляется модально-специфическими нарушениями гнозиса и памяти. Дизрегуляторный вариант характеризуется снижением мотивации и инициативы, инертностью психических процессов, персеверациями, импульсивностью, снижением критики и контроля, моторной апраксией. Время ответа на информационный стимул существенно увеличено, в результате чего мышление замедлено (брадифрения).

Диагностика

В настоящее время наиболее оправданным является комплексный подход к обследованию пациентов с нарушением когнитивных функций различной степени выраженности, включающий общий осмотр с обязательной оценкой общесоматических и неврологических симптомов, нейропсихологическое тестирование, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации [10].

Сбор жалоб и анамнеза заболевания в обязательном порядке должен предусматривать беседу с самим пациентом и с лицами, способными предоставить необходимую информацию (информаторами). Необходимо уточнить перечень лекарственных препаратов, принимаемых пациентом по поводу сопутствующих заболеваний, которые могут вызвать ухудшение когнитивных функций (холинолитики, трициклические антидепрессанты, нейролептики, барбитураты, препараты бензодиазепинового ряда, антигистаминные препараты, некоторые бета-блокаторы, липофильные статины, сердечные гликозиды).

При объективном осмотре обращают внимание на выявление симптомов, свидетельствующих о наличии соматической, инфекционной патологии, для исключения вторичного характера деменции, а также установления возможных факторов риска развития деменции. Неврологический осмотр позволяет выявить симптомы, свидетельствующие об очаговом поражении головного мозга.

Для верификации и определения степени выраженности КН обязательным является проведение нейропсихологического исследования. Объем нейропсихологического тестирования и выбор методик обусловлены модальностью имеющихся нарушений, целями, стоящими перед исследователем. Общепринятыми методиками объективизации КН являются Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов, комплексный Монреальский тест (MoCa-тест), тест слезения (TMT-тест), тест вербальных (литеральных и категориальных) ассоциаций, тест 5 слов, тест на свободное и селективное запоминание (FCSRT-тест; см. таблицу).

Лабораторная диагностика проводится с целью выявления актуальных соматических заболеваний, других факторов риска и включает общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (сахар, печеночные ферменты, мочевина, креатинин, электролиты, гормоны щитовидной железы, гомоцистеин, липидограмма, содержание фолиевой кислоты, витамина В₁₂), серологические реакции на сифилис и ВИЧ, определение изоформы гена *ApoE*. Одним из наиболее чувствитель-

ных биомаркеров продромальной БА и, соответственно, УКН является изменение уровня бета-амилоида (Аβ-42) в ЦСЖ.

Обязательным является использование методов структурной нейровизуализации, которые применяются для решения двух основных задач: 1) выявление потенциально излечимых заболеваний, способных привести к развитию КН, таких как нормотензивная гидроцефалия, хроническая субдуральная гематома, опухоль, артериовенозная мальформация; 2) установление локализации и выраженности атрофических изменений мозговой ткани, выявление признаков цереброваскулярных и других заболеваний.

Уже на этапе УКН при амнестическом варианте могут выявляться признаки церебральной атрофии в виде расширения как желудочковой системы, так и субарахноидальных пространств, что является вторичным по отношению к атрофическому процессу. Выраженность общей корковой атрофии имеет ограниченное диагностическое значение; более специфичным является преобладание атрофических изменений в височно-теменных отделах коры головного мозга, наиболее заметных на корональных срезах. Более информативным является прогрессирование атрофических изменений при исследовании в динамике, при этом все шире используется морфометрия различных структур головного мозга.

При УКН сосудистого генеза обнаруживается лейкоареоз вследствие поражения малых сосудов, локализующийся как в перивентрикулярных, так и в субкортикальных отделах. Важным прогностическим значением обладает оценка динамики изменений белого вещества и лакун как маркеров прогрессирования болезни малых сосудов. Пациенты с точечными изменениями белого вещества на МРТ имеют низкий риск прогрессирования КН, в то время как у лиц с ранними «сливными» изменениями риск существенно выше. Дополнительными диагностическими возможностями обладают методы функциональной нейровизуализации (ПЭТ и однофотонная эмиссионная компьютерная томография — ОФЭКТ), позволяющие выявлять специфические паттерны гипометаболизма и гипоперфузии даже в отсутствие структурных изменений [10].

Информативность нейropsychологических методик у пациентов с различными вариантами КН

Методики	Нейродинамические УКН	Амнестические УКН	Дизрегуляторные УКН
MMSE	+/-	++/-	+/-
FAB	+/-	—	+
MoCa	+	+	+
Тест рисования часов	—	—	+/-
Тест слежения	+	+/-	+
FCSRT-тест	+/-	++	+/-
Повторение цифр прямое	+	+/-	+
Повторение цифр обратное	+	+	+
Литеральные ассоциации	+/-	—	+/-
Категориальные ассоциации	—	+/-	—
Таблицы Шульте	+	—	+

Профилактика и лечение УКН

Наиболее оправданным с позиции доказательной медицины является проведение профилактических мероприятий, которые включают как направления доклинической профилактики, так и учет и коррекцию возможных факторов риска развития КН [10–12].

Профилактические мероприятия при УКН имеют первостепенное значение и должны проводиться у всех лиц пожилого возраста, однако особенно они показаны при наличии высокого риска развития деменции различного генеза. Они включают общие мероприятия, такие как отказ от курения, чрезмерного приема алкоголя, уменьшение потребления соли, борьбу с избыточной массой тела, а также активную интеллектуальную и физическую деятельность, правильное питание с обязательным включением в рацион продуктов с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.

Показано положительное влияние регулярных физических упражнений, ходьбы, фитнеса (30–45 мин в день) на общее функциональное состояние и качество жизни пациентов [13, 14]. В многочисленных исследованиях показано, что активная когнитивная деятельность, когнитивный тренинг приводят к долговременному эффекту в отношении памяти, речевой активности, снижению риска развития БА [14].

Соблюдение диеты, включающей морепродукты, фрукты и овощи, обеспечивает поступление омега-3 жирных кислот, антиоксидантов (витамин Е и флавоноиды) и витаминов группы В и оказывает положительное влияние на состояние когнитивных функций [14, 15].

Первичная профилактика предусматривает выявление и контроль факторов риска с целью предотвращения развития и прогрессирования КН. Наиболее хорошую доказательную базу имеют мероприятия, направленные на коррекцию АГ, сахарного диабета, гиперлипидемии, гипергомоцистемии, мерцательной аритмии, патологии сердца [10, 11].

Сегодня нет ни одного лекарственного средства для лечения додементных стадий заболевания, отвечающего современным требованиям доказательной

медицины [16]. Тем не менее в повседневной клинической практике наряду с коррекцией факторов риска при лечении пациентов с сосудистыми КН исторически широко применяются ноотропные, «вазоактивные», нейротрофические и нейропротективные препараты, хотя в большинстве работ показания к их назначению носят преимущественно рекомендательный характер [3, 10, 11].

С расширением возможностей ранней дифференциальной диагностики КН на додементных стадиях безусловно актуальной становится оценка возможности раннего назначения основных антидементных препаратов — ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина. Практически все препараты из этой категории изучались у пациентов с УКН, однако выявленная тенденция к уменьшению частоты конверсии УКН в деменцию так

и осталась лишь тенденцией, не получившей убедительного статистического обоснования [17, 18].

На наш взгляд, ставить окончательную точку на перспективах медикаментозного лечения пациентов на недементных стадиях КН абсолютно преждевременно, тем более что в последнее время появляется много данных о расширении патогенетического компонента ряда препаратов наряду с основным механизмом их действия, что, в частности, показано для акатинола мемантина [19]. Возможно, добиться повышения эффективности препаратов можно за счет более дифференцированного их назначения пациентам, имеющим, помимо характерного паттерна КН, и другие клинико-инструментальные проявления нейротрансмиттерных нарушений.

В таком случае для амнестического варианта УКН в качестве возможных предикторов назначения ингибиторов ацетилхолинэстеразы могли бы рассматриваться рано выявляемые нарушения семантической памяти и речи, нарушения сна, изменения поведения, признаки атрофии гиппокампа по данным МРТ; нарушения перфузии и метаболизма по данным ОФЭКТ и ПЭТ в височно-теменных отделах головного мозга, признаки нарушения метаболизма бета-амилоида [3].

При нейродинамическом и дизрегуляторном вариантах УКН когнитивная симптоматика связана с дефицитом норадреналина, дофамина, сочетается с апатией, аффективными нарушениями, нейровизуализационными признаками цереброваскулярной патологии, изменениями перфузии и метаболизма в подкорковых структурах и лобных долях головного мозга. В перспективе эти предикторы назначения акатинола мемантина на ранних стадиях могут быть дополнены и другими показателями.

Учитывая роль дофаминергической и норадренергической передачи в развитии нейродинамических и дизрегуляторных нарушений, перспективным представляется использование препаратов, оказывающих комплексное воздействие на нейротрансмиттерные нарушения. Одним из таких препаратов является пирибедил (Проноран, оригинальный препарат, АО «Сервье»), прямой агонист постсинаптических D2/D3-рецепторов дофамина, дополнительно действующий как антагонист пресинаптических альфа-2-адренорецепторов. Таким образом, увеличивается активность дофаминергической и норадренергической церебральных нейротрансмиттерных систем, которые непосредственно вовлечены в обеспечение когнитивной деятельности, в первую очередь ее нейродинамической и регуляторной составляющих. Вторичная стимуляция холинергической системы потенцирует прокогнитивный потенциал препарата. Дополнительно, в связи с адреноблокирующим действием, показано улучшение перфузии головного мозга, что способствует включению пирибедила в схему ведения пациентов с УКН, сопряженных с цереброваскулярной патологией [4, 20].

К настоящему времени накоплен большой научный и клинический опыт применения пирибедила в лечении па-

циентов с недементными формами КН. В ряде исследований показан полимодальный эффект препарата: улучшение памяти, концентрации внимания, активности, скорости интеллектуальной деятельности [21, 22].

По данным рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования, прием пирибедила в течение 90 дней приводил к достоверному увеличению среднего балла по шкале MMSE при хорошей переносимости терапии [23]. В нашей стране также выполнено несколько крупных исследований, в которых проводилась оценка эффективности и переносимости пирибедила при УКН. Наиболее значительным по охвату пациентов (n=574) стало всероссийское исследование ПРОМЕТЕЙ, целью которого, помимо оценки распространенности УКН, было изучение эффективности пронорана в лечении пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, сопровождающейся легкими и умеренными КН. Препарат назначался в суточной дозе 50 мг в течение 12 нед. По данным нейропсихологического тестирования, положительный эффект был достигнут в 67% наблюдений. При этом монотерапия пронораном и его комбинация с вазоактивными и нейрометаболическими препаратами давали сопоставимый клинический эффект [24]. Сравнительное исследование эффективности пронорана и других вазоактивных и ноотропных средств у пациентов с УКН на фоне АГ и церебрального атеросклероза (исследование ФУЭТЕ) продемонстрировало достоверное снижение выраженности субъективных и объективных симптомов в группе получавших препарат в течение 3 мес [25]. Кроме того, уменьшалась выраженность и других субъективных симптомов, характерных для дисциркуляторной энцефалопатии (головная боль, головокружение, утомляемость). Важно отметить, что в проведенных исследованиях не было зарегистрировано сколь-нибудь значимых нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, что делает его востребованным в амбулаторно-поликлинической практике.

Таким образом, сегодня необходим комплексный подход к выбору тактики лечения пациентов с недементными стадиями КН. В отсутствие единого алгоритма и стандарта терапии пациентов с УКН необходим тщательный учет и анализ факторов риска, особенностей клинических проявлений, динамики заболевания для получения клинико-инструментальных данных, которые позволяют установить вариант и нозологическую принадлежность КН с целью максимально дифференцированного подхода к выбору средств медикаментозной поддержки. Проноран является одним из препаратов выбора в лечении пациентов с УКН, обусловленными цереброваскулярной патологией. Терапия должна быть своевременной, длительной (не менее 3 мес) и индивидуальной, с обязательным контролем эффективности и переносимости. При отсутствии эффекта от проводимой терапии и прогрессировании КН необходим своевременный переход на базисную антидементную терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Petersen R, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD. *EADS-ADCS Joint Meeting*. 2005;10:24-32.
2. Захаров ВВ. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение. Русский медицинский журнал. 2006;14(9):685-8. [Zakharov VV. Diagnosis and treatment of moderate cognitive impairment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;14(9):685-8 (In Russ.).]
3. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Умеренные когнитивные нарушения: Учебное пособие. Санкт-Петербург: ВМедА; 2018. 87с. [Yemelin AYU, Lobzin VYu. *Umerennyye kognitivnyye narusheniya: Uchebnoye posobiye* [Moderate Cognitive Impairment: A Study Guide]. St. Petersburg: VMedA; 2018. 87 p. (In Russ.).]

4. Яхно НН, Локшина АБ, Захаров ВВ. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Клиническая геронтология. 2005;11(9):38-9. [Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Mild to moderate cognitive impairment in discirculatory encephalopathy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;11(9):38-9 (In Russ.)].
5. Langa K, Levine D. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2551-61. doi: 10.1001/jama.2014.13806
6. Roberts R, Knopman D. Classification and Epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013 Nov;29(4):753-72. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003
7. Jack C, Albert M, Knopman D, McKhann G. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004. Epub 2011 Apr 21.
8. Емелин АЮ. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни — что между нормой и деменцией? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):94-8. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-94-98 [Emelin AYU. Cognitive impairments in cerebrovascular disease: What is between health and dementia? *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(1):94-8. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1-94-98 (In Russ.)].
9. Левин ОС, Голубева ЛВ. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. Консилиум. 2006;8(2):106-10. [Levin OS, Golubeva LV. Heterogeneity of mild cognitive impairment: diagnostic and therapeutic aspects. *Konsilium*. 2006;8(2):106-10 (In Russ.)].
10. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ, Воробьев СВ. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. Москва; 2019. 416 с. [Yemelin AYU, Lobzin VYu, Vorob'yev SV. *Kognitivnyye narusheniya: rukovodstvo dlya vrachey* [Cognitive Impairment: A Guide for Physicians]. Moscow; 2019. 416 p. (In Russ.)].
11. Захаров ВВ, Громова ДО. Современные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;(3):107-12. [Zakharov VV, Gromova DO. Modern approaches to the management of patients with moderate cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;(3):107-12 (In Russ.)].
12. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013 Sep;203(3):255-64. doi: 10.1192/bjp.bp.113.127811
13. Heyn P, Abreu B, Ottenbacher K. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Oct;85(10):1694-704. doi: 10.1016/j.apmr.2004.03.019
14. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
15. Scrameas N, Stern Y, Tang M, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):877-9. doi: 10.1002/ana.20898
16. Petersen R, Lopez O, Armstrong M, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826
17. Petersen R, Thomas R, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2379-88. doi: 10.1056/NEJMoa050151
18. Feldman H, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):501-12. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70109-6
19. Folch J, Busquets O, Etcheto M. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1223-40. doi: 10.3233/JAD-170672
20. Wang W, Liu L, Chen C, et al. Protective effects of dopamine D2/D3 receptor agonist piribedil on learning and memory of rats exposed to global cerebral ischemia-reperfusion. *Neurosci Lett*. 2018;684:181-6. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.011
21. Пилипович АА. Нарушения памяти и роль пронорана в их коррекции. Эффективная фармакотерапия. 2016;(9):8-17. [Pilipovich AA. Memory impairments and the role of pronoran in their correction. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(9):8-17 (In Russ.)].
22. Bille J, Bukiwsky J, de Ferron A, et al. Decline cerebral et therapeutique: une etude clinique multicentrique de Trivastal 50 retard en neuro-geriatrie. *Psych Med*. 1986;18:609-26.
23. Nagaraia D, Jayashree S. Randomised study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 2001 Sep;158(9):1517-9. doi: 10.1176/appi.ajp.158.9.1517
24. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей»). Неврологический журнал. 2006;11(2):27-32. [Zakharov VV. All-Russian research program for epidemiology and therapy of cognitive disorders in old age («Prometheus»). *Nevrologicheskij zhurnal*. 2006;11(2):27-32 (In Russ.)].
25. Яхно НН, Захаров ВВ, Страчунская ЕЯ и др. Лечение недементных когнитивных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией и церебральным атеросклерозом (По результатам российского мультицентрового исследования ФУЭТЕ). Неврологический журнал. 2012;17(4):49-55. [Yakhno NN, Zakharov VV, Strachunskaya YeYa, et al. Treatment of non-dementia cognitive impairments in patients with arterial hypertension and cerebral atherosclerosis (Based on the results of the Russian multicenter study FUETE). *Nevrologicheskij zhurnal*. 2012;17(4):49-55 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.07.2020/1.09.2020/7.09.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией «Сервье». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Servier. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4723-802X>