

Пизова Н.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Когнитивные нарушения при распространенных и редких соматических заболеваниях

В статье представлены современные данные о патогенезе, клинической картине и патоморфологии когнитивных нарушений (КН) при различных аутоиммунных, эндокринных и инфекционных заболеваниях: системной красной волчанке, синдроме Шёгрена, болезни Бехчета, первичном ангиите ЦНС, узелковом полиартериите, криоглобулинемическом васкулите, гипотиреозе, герпетическом поражении, нейросифилисе. У таких пациентов наблюдается ишемически-гипоксическое поражение головного мозга, причинами которого являются повреждение клеток, вызванное свободными радикалами, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, некроз и/или апоптоз клеток, воспаление и иммунная патология, секвестрация молекул, гибель клетки. По мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности усиливается дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем, при этом нервные клетки наиболее чувствительны к индукции свободнорадикальных реакций. Препаратами первого выбора в этих случаях являются антиоксиданты, которые блокируют действие свободных радикалов и потенциально могут улучшить перфузию мозга, способствуя сопряжению нейронов и сосудов. Для улучшения когнитивного статуса, профилактики прогрессирования КН важно создание у пациента когнитивного резерва, во многом этому способствуют сохранение активной жизненной позиции, социальных связей, а также интеллектуальный труд.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; аутоиммунные, эндокринные и инфекционные заболевания.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова НВ. Когнитивные нарушения при распространенных и редких соматических заболеваниях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):86–92.

Cognitive impairments in common and rare somatic diseases

Pizova N.V.

*Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000*

The paper gives an update on the pathogenesis, clinical presentation, and pathomorphology of cognitive impairments (CIs) in different autoimmune, endocrine, and infectious diseases, such as systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, Behçet's disease, primary angiitis of the central nervous system, polyarteritis nodosa, cryoglobulinemic vasculitis, hypothyroidism, herpetic lesion, and neurosyphilis. These patients are observed to have ischemic-hypoxic brain damage, the causes of which are free radical-induced cell injury, oxidative stress, excitation toxicity, cell necrosis and/or apoptosis, inflammation and immune disease, molecular sequestration, and cell death. There is enhanced imbalance in the pro-oxidant and antioxidant systems as cerebrovascular insufficiency progresses; as this takes place, the nerve cells are most susceptible to the induction of free radical reactions. In these cases, antioxidants that block the effects of free radicals and may potentially improve brain perfusion, by assisting the coupling of neurons and vessels, are first-choice drugs. To improve the cognitive status and to prevent the progression of CIs, it is important to build a cognitive reserve in a patient; this is largely favored by the preservation of a proactive approach to life and social bonds, as well as intellectual work.

Key words: *cognitive impairments; autoimmune, endocrine, and infectious diseases.*

Contact: *Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru*

For reference: *Pizova NV. Cognitive impairments in common and rare somatic diseases. Neurology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks. 2015; 7(3):86–92.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-86-82>

В настоящее время сосудистые когнитивные нарушения (КН) принято считать гетерогенными по патоморфологии, патогенезу, клинической картине и прогнозу [1–3]. Неврологические и психические нарушения нередко осложняют течение аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Их причины весьма многообразны – первичные васкулиты (грануломатоз Вегенера, височный артериит, узелковый полиартериит, синдром Черджа–Строс и др.), сис-

темные ревматические (системная красная волчанка – СКВ, саркоидоз, болезнь Бехчета, криоглобулинемия) и инфекционные (нейросифилис, нейроборрелиоз, herpes zoster) заболевания, а также такие редкие состояния, как первичный ангиит ЦНС.

Когнитивная дисфункция – один из 19 критериев нейропсихических расстройств при СКВ [4]. Ранние исследования когнитивной дисфункции, связанной с СКВ, носи-

ли в основном описательный характер. В работах последнего времени уделяется внимание связи КН с лекарственными препаратами, активностью болезни, эмоциональным фоном пациентов и наличием антифосфолипидных антител (АФЛ). В одной из первых публикаций [5] показана высокая частота КН при СКВ (у 62 пациентов КН выявлены в 66% случаев). В последующих наблюдениях КН также регистрировали у большинства пациентов, но отмечался большой разброс в их частоте: от 12 до 87% [6–10]. Это неудивительно, так как значительные вариации в представленности КН зависят от пола и возраста групп больных СКВ, методов оценки, объема выборки, а также связаны с отсутствием единых подходов к диагностике, особенно в ранних работах. Выраженность КН варьируется от минимальной дисфункции до деменции [7, 8, 11–13]. R.L. Vrey и соавт. [11] при изучении КН у 67 пациентов в 21% случаев зарегистрировали их отсутствие, в 43% были выявлены легкие КН, в 30% – умеренные и в 6% – деменция. Более выраженные нарушения касались зрительно-моторных реакций, вербальной и зрительной памяти.

Основными факторами риска возникновения деменции и более легких КН являются артериальная гипертензия (АГ), поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение, а также наследственная отягощенность по сосудистым и нейродегенеративным заболеваниям. Нередко имеется несколько факторов риска, при этом происходит усиление их неблагоприятного воздействия. При 3-летнем наблюдении за 123 пациентами выявлялись такие сосудистые факторы риска, как гиперхолестеринемия (17,1%), СД (21,1%) и АГ (48,0%), а ухудшение когнитивных функций ассоциировалось с повышением уровня АФЛ (54%), длительным приемом преднизолона, наличием СД, высоким уровнем депрессии и низким уровнем образования [13, 14].

Большое внимание уделяется изучению связи активности болезни и когнитивной дисфункции. Показаны различия в выраженности КН в зависимости от прогрессирования или стабилизации основного иммунопатологического процесса. Имеющиеся данные противоречивы: есть указания как на наличие [15], так и на отсутствие [16] связи КН с активностью основного иммунопатологического процесса (SLEDAI>10) и васкулитом в анамнезе. Возможной причиной развития КН являются и сосудистые заболевания – васкулопатия и/или васкулит сосудов различного калибра, которые ведут к формированию множественных микроинфарктов в коре и белом веществе головного мозга или к развитию инфарктов в стратегических для когнитивных функций зонах коры [17–19]. Среди возможных причин развития КН предполагают антителоопосредованное воздействие на функционирование нейронов [20]. Отмечена достоверная связь между наличием КН и уровнем лимфоцитотоксических антител [21], повышенными титрами анти-Р-антител [22, 23], положительными титрами АФЛ (волчаночного антикоагулянта). Известно, что СКВ ассоциируется с высоким уровнем цереброваскулярных нарушений и «субкортикальной» структурой КН (ухудшение процессов мышления, уменьшение рабочей памяти) и именно микрососудистые изменения оказывают наибольшее влияние на когнитивные способности [24]. Деменция при СКВ описана как результат множественных инфарктов, она также наблюдается у пациентов с лейкоэнцефалопатией (редко) [25].

При деменции, обусловленной церебральными васкулитами, несколько чаще, чем при других типах деменции, встречаются жалобы на головную боль, нередко весьма выраженную и постоянную, однако большого дифференциально-диагностического значения это не имеет [26, 27]. В большинстве случаев при васкулитах головная боль носит мигренозный характер и отмечается в начале заболевания, по мере прогрессирования КН она беспокоит больных все реже. Еще одной особенностью деменции при васкулитах по сравнению с деменцией иного генеза является более быстрое прогрессирование КН – не годы, как это бывает при деменции первично-дегенеративного генеза, а месяцы или даже недели. При этом характер неврологических расстройств зависит от той области, которая поражена, а признаки системного заболевания могут отсутствовать. Довольно часто при васкулитах встречается депрессия, однако это не редкость при деменциях сосудистого, первично-дегенеративного или дисметаболического происхождения. Несмотря на частое возникновение при васкулитах артропатий, пациенты могут активно не предъявлять жалоб на боль в суставах, и суставная патология выявляется лишь при непосредственном опросе пациента [27]. Течение заболевания в большинстве случаев острое или подострое, но может быть хроническим с эпизодами спонтанных ремиссий и обострений [27]. Среди параклинических признаков, позволяющих заподозрить васкулит (в том числе церебральный), следует упомянуть воспалительные изменения в анализах крови [27]. Сами по себе эти изменения не помогают нозологической диагностике васкулита, но их отсутствие снижает вероятность подобного диагноза. У пациентов, особенно с системными заболеваниями, часто выявляются повышение СОЭ и положительный СРБ [27]. Большое значение для диагностики васкулита имеет наличие в крови аутоантител (антиядерный фактор, АФЛ и др.), сосудистых очагов на компьютерных (КТ) или магнитно-резонансных (МРТ) томограммах и изменений церебральных сосудов (в виде бус) на ангиограмме [28–31]. Ишемический инсульт и мультиинфарктное слабоумие отмечаются у 3–6% больных с височным артериитом и связаны с воспалительными изменениями интракраниальных ветвей сонных и позвоночных артерий [32–35].

КН встречаются часто при синдроме Шёгрена. На МРТ головного мозга у таких пациентов определяется мультифокальное очаговое поражение, а по данным SPECT – гипоперфузия, даже при отсутствии изменений. КН характеризуются снижением внимания, быстроты вербальной продуктивности, нарушением исполнительных функций, а деменция в этих случаях – преимущественно субкортикальная или мультиинфарктная [36–38].

У пациентов с болезнью Бехчета поражение ЦНС встречается в 38% случаев, при этом в 97% наблюдений неврологические симптомы диагностируются в первые 5 лет после клинической манифестации заболевания. При нейropsychологическом тестировании выявляются нарушения исполнительных функций, ухудшение памяти, личностные изменения (апатия и др.), деменция [39, 40].

При узелковом полиартрите M.R. Rosenberg и соавт. [41] предложили подразделять поражение ЦНС на три группы, и к первой группе отнесены пациенты с диффузной энцефалопатией, характеризующейся КН, дезориентацией или психозом (8–20%).

В проспективном исследовании у 40 пациентов со смешанным криоглобулинемическим васкулитом (криоглобулинемия II типа) при углубленном неврологическом исследовании в 89% наблюдений выявлены те или иные КН [42]. Однако авторы не установили причину развития этих нарушений и, соответственно, их связь с васкулитом ЦНС, сопутствующими заболеваниями, лекарственными препаратами или комбинацией факторов.

Клинические проявления первичного ангиита ЦНС зависят от локализации, обширности поражения сосудов и носят прогрессирующий характер. С. Salvarani и соавт. [43] представили данные о 101 пациенте 17–84 лет (средний возраст на момент установления диагноза – 47 лет). У большинства из них наблюдалось подострое развитие диффузных симптомов поражения ЦНС. Острое начало заболевания было нетипичным. Наиболее частыми манифестными симптомами оказались головная боль (63%) и КН (50%). КН имели легкую степень выраженности и в последующем прогрессивно нарастали [44].

По нашим данным, у 96 больных с системными ревматическими заболеваниями (средний возраст – $45,5 \pm 12,1$ года, преобладание женщин – 89,6%) выявлены следующие закономерности: 1) у больных СКВ – неустойчивое внимание, быстрая истощаемость и плохая вработываемость при преимущественно правом и смешанном индивидуальном профиле функциональной асимметрии (ИПФМА); 2) у больных системной склеродермией – модально-неспецифические и модально-специфические нарушения внимания без четких различий в зависимости от профиля; 3) у больных системными васкулитами (преимущественно правый профиль ИПФМА) – самые высокие показатели памяти и внимания по сравнению с другими вариантами ИПФМА [45].

Одной из причин КН является гипотиреоз. В патогенезе КН при этом заболевании определенное значение придается нейротрансмиттерным нарушениям, обусловленным, в частности, влиянием гормонов щитовидной железы на ацетилхолинергическую систему [46–48]. Патогенетическое значение имеют также снижение мозгового кровотока, церебральная гипоксия, отек головного мозга и гипонатриемия. Влияние гормонов щитовидной железы на электролиты и артериальное давление осуществляется через ретикулярную активирующую систему. Даже легкое снижение уровня гормонов щитовидной железы в крови может приводить к выраженным КН [47, 48]. КН и психические расстройства могут варьироваться – от замедленности психических функций и легких мнестических расстройств (в ряде случаев напоминающих начальные проявления болезни Альцгеймера – БА) до тяжелых психотических нарушений, протекающих с иллюзиями и галлюцинациями [47–49]. В тяжелых случаях больные становятся апатичными, скорость психических процессов резко снижается, замедляется речь. В нейропсихологическом статусе, помимо нарушений памяти и внимания, выявляются расстройства конструктивного праксиса и зрительно-пространственных функций.

Установление инфекционных причин КН представляется важным, так как у таких больных возможно излечение. У 68% пациентов, перенесших острые энцефалиты различного генеза, через 1 мес после начала заболевания отмечаются различной выраженности КН [50]. Деменция как следствие энцефалита наблюдается у 13–15% больных. Нередко причиной инвалидизации больных являются именно КН, а

не двигательные нарушения, которые у перенесших энцефалит встречаются не так часто. Однако в 30–60% случаев определить причину энцефалита не удается.

Герпетический энцефалит 1-го типа – частая причина инфекционной деменции. Точных данных о частоте деменции у пациентов, перенесших энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса 1-го типа и получавших адекватную противовирусную терапию, нет. По некоторым данным, деменция отмечается у 11% больных, леченных ацикловиром [51]. Однако приводятся и более высокие цифры – деменция после перенесенного заболевания через 3–7 лет отмечается у 25–29% больных [50]. В 40–60% случаев выявляются эмоционально-личностные и поведенческие расстройства, выраженность которых существенно меньше у пациентов, получавших в остром периоде заболевания ацикловир. В большинстве случаев выраженность КН максимальна в острой стадии заболевания, в последующем она либо уменьшается, либо остается без изменений. Однако у некоторых пациентов после завершения острого периода болезни КН могут нарастать. Считается, что одной из причин такого прогрессирования могут быть трудно поддающиеся терапии эпилептические припадки, которые отмечаются почти у 25% больных, перенесших энцефалит. Возникновение повторных припадков приводит к поражению структур гиппокампа, что и проявляется нарастанием нарушений памяти. При герпетическом энцефалите возможно полное восстановление даже без специфической терапии [50]. В основе возникновения КН, проявляющихся в основном нарушениями памяти и поведения, лежит преимущественное поражение лимбических структур [50] (иногда для обозначения этого состояния используется термин «лимбическая деменция») [52, 53].

Одной из причин деменции является нейросифилис. Среди манифестных неврологических проявлений нейросифилиса описаны психические расстройства, прогрессирующие КН и развитие деменции [54–58]. Показано, что в зависимости от периода заболевания варьируется частота тех или иных проявлений нейросифилиса: личностные расстройства, в том числе когнитивные и поведенческие (33%) [59]. При менингovasкулярном сифилисе, который развивается через 5–10 лет после заражения, КН обусловлены нарушениями мозгового кровообращения вследствие васкулита. При патоморфологическом исследовании выявляются пролиферативный эндартериит мелких и средних сосудов головного мозга, периваскулярная инфильтрация лимфоцитами и сужение просвета сосудов, а также тромбозы. Имеющаяся у больных очаговая неврологическая симптоматика (обычно не столь выраженная, как при атеротромботических инсультах) определяется бассейном кровоснабжения пораженной артерии, при этом для возникновения КН критически важно поражение стратегических зон и передних отделов головного мозга. Нередко у этих больных выявляются поведенческие расстройства в виде раздражительности, вспыльчивости или апатии. Прогрессивный паралич, представляющий собой хронический прогрессирующий менингоэнцефалит, обычно возникает в поздних стадиях (10 лет и более после заражения), прогрессирует, несмотря на лечение, и приводит к летальному исходу через 2 года – 10 лет. Это состояние развивается у 2,1% больных, не получавших специфического лечения (клинически явный нейросифилис возникает у 6,5% нелеченых больных), у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин [51]. Он представляет собой хроническую

энцефалитическую форму нейросифилиса, связанную с непосредственным проникновением трепонем из периваскулярных пространств в клетки мозга, и проявляется медленно нарастающими КН (память, мышление) с изменениями личности вплоть до развития деменции. Дегенеративные изменения наблюдаются преимущественно в передних отделах коры больших полушарий головного мозга с развитием атрофии, реже в процесс вовлекаются мозжечок и ствол головного мозга. Деменция является одним из проявлений нейросифилиса и характеризуется КН и психическими расстройствами. Примерно в 60% случаев когнитивный дефект при прогрессивном параличе носит выраженный характер, а заболевание проявляется в форме «простой деменции» без признаков мании величия или психоза. У больных отмечаются выраженная лобная дисфункция, апатия, агрессия. В ряде случаев нейросифилис может протекать с клинической симптоматикой, напоминающей болезнь Пика. Довольно характерным для этого заболевания считается выявление положительного симптома Аргайлла Робертсона [49], хотя данную точку зрения поддерживают не все авторы [60]. При этом на КТ/МРТ определяется кортикальная церебральная и церебеллярная атрофия с множественными очагами, при СРЕСТ — гипоперфузия во фронтально-темпоральных областях [61, 62]. При нейровизуализационном исследовании у пациентов с прогрессивным параличом выявляется церебральная атрофия, а у больных с менингovasкулярным сифилисом, протекающим с картиной мультиинфарктной деменции, — множественные постинсультные очаги [63–67]. Описано небольшое количество случаев, при которых нейровизуализационная картина напоминала БА. В 1 из 4 случаев, представленных U. Zifko и соавт. [63], при МРТ головного мозга выявлены двусторонняя атрофия и глиоз гиппокампов. Другой пациент [68] имел когнитивные и поведенческие симптомы, а при МРТ головного мозга наблюдалась атрофия медиальных височных областей, которая соответствовала ранним изменениям при БА.

Таким образом, патогенез поражения нервной системы при соматических заболеваниях обусловлен главным образом обменными, токсическими, сосудистыми и метаболическими расстройствами. При системных ревматических заболеваниях поражение нервной системы также обусловлено аутоиммунными дегенеративно-воспалительными изменениями. Нервно-психические нарушения развиваются, как правило, на фоне уже выявленного соматического страдания. Последнее может опережать развитие нервно-психической патологии на несколько лет. Реже бывают обратные соотношения: нервно-психические нарушения предшествуют клиническим проявлениям соматических заболеваний. Соответственно при описанных выше заболеваниях в большинстве случаев имеется полиорганное поражение с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем организма. У таких пациентов наиболее рациональна комплексная схема лечения с учетом особенностей и основного заболевания, и имеющегося осложнения.

Поскольку патогенез сосудистых КН имеет гетерогенный характер, то и подходы к их терапии должны быть дифференцированными. Эффективная терапия КН должна быть этиопатогенетической и включать коррекцию имеющихся дисметаболических нарушений [69–71], сосудистых факторов риска (стабилизация АД, атеросклероза церебральных артерий и других сердечно-сосудистых заболева-

ний), применение антиоксидантов, вазоактивных, метаболических средств и препаратов, влияющих на нейротрансмиттерные системы (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, блокаторы NMDA-рецепторов к глутамату, агонисты дофаминовых рецепторов) [72–76].

В качестве этиопатогенетической терапии, например СКВ и системных васкулитов, широко используются глюкокортикоиды (ГК) — пульс-терапия метилпреднизолоном в течение 3 дней по 1 г с последующим пероральным приемом преднизолона в дозе 60 мг/сут с постепенным уменьшением суточной дозы на 10 мг в течение недели [27]. При неэффективности или выраженных побочных явлениях ГК, а также при тяжелом течении заболевания и в некоторых других случаях назначают цитостатики (циклофосфамид) в комбинации с ГК или самостоятельно [29]. Кроме того, используют плазмаферез и внутривенно иммуноглобулины [27, 29], однако эффективность этих методов не доказана. Некоторое улучшение когнитивных функций может отмечаться при деменции у пациентов с височным артериитом и болезнью Бехчета на фоне приема высоких доз ГК [77]. Основным методом терапии нейросифилиса остаются антибиотики (пенициллин, цефтриаксон, амоксициллин, доксициклин, клорамфеникол), однако их использование при КН сифилитического генеза проблематично [51, 60].

При КН у пациентов с соматическими заболеваниями независимо от причины, их вызвавшей, широко используются препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм, а также действующие на общие патогенетические механизмы повреждения головного мозга при патологии сосудов. Наиболее частым механизмом патогенеза многих заболеваний ЦНС является ишемически-гипоксическое поражение головного мозга, которое включает несколько механизмов: поражение клеток, вызванное свободными радикалами, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, некроз и/или апоптоз клеток, воспаление и иммунная патология, секвестрация молекул, гибель клетки. По мере прогрессирования цереброваскулярной недостаточности усиливается дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем [78], а именно нервные клетки наиболее чувствительны и одновременно наиболее расположены к индукции свободнорадикальных реакций [79]. Для оптимизации метаболизма и перевода энергетических процессов на эффективный путь следует использовать универсальные нейрометаболические средства. Препаратами первого выбора у таких пациентов являются антиоксиданты. Целесообразность применения антиоксидантов обусловлена еще и тем, что, блокируя действие свободных радикалов, они потенциально могут улучшать перфузию мозга, способствуя сопряжению нейронов и сосудов [72].

Антиоксидантной активностью обладает тиоцетам, который относится к группе цереброактивных средств, оказывающих комплексное нейрометаболическое действие [80]. Препарат обладает способностью усиливать метаболизм глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализует биоэнергетические процессы, повышает уровень АТФ, стабилизирует метаболизм в тканях мозга. Тиоцетам тормозит образование активных форм кислорода, реактивирует антиоксидантную систему ферментов, особенно супероксиддисмутазу, замедляет свободнорадикальные процессы в тканях мозга при ишемии, улучшает реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы, стабилизирует и уменьшает зоны некроза и ишемии,

повышает интенсивность работы метаболического ГАМК-шунта и концентрацию ГАМК в ишемизированных тканях [81]. Под влиянием препарата наблюдается улучшение интегративной и когнитивной деятельности мозга, процесса обучения, кратковременной и долговременной памяти [82].

Тиоцетам — оригинальная комбинация тиотриазолина и пирацетама. Его эффект обусловлен взаимопотенцирующим действием тиотриазолина и пирацетама, которые находятся в структуре препарата в соотношении 1:4. Тиотриазолин обладает выраженной мембраностабилизирующей, антиоксидантной, репаративной и иммуномодулирующей активностью, оказывает противоишемическое действие. Механизм его действия связан со способностью усиливать компенсаторную активацию анаэробного гликолиза, а также активировать процессы окисления в цикле Кребса с сохранением внутриклеточного фонда АТФ. Восстановительные свойства тиольной группы молекулы обеспечивают нейтрализацию активных форм кислорода и свободных радикалов и снижают нагрузку на собственную антиоксидантную систему. Тиотриазолин снижает чувствительность миокарда к катехоламинам, предотвращает прогрессивное угнетение сократительной функции миокарда, а также способствует

уменьшению зоны ишемии и некроза миокарда. Кроме того, тиотриазолин нормализует метаболические процессы в миокарде и сердечный ритм, улучшает реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы. Препарат обладает выраженной гепатопротекторной активностью, препятствует разрушению гепатоцитов и стимулирует их регенерацию, способствует уменьшению некроза и жировой инфильтрации печени. Тиотриазолин нормализует белковый, пигментный, углеводный и липидный обмен в гепатоците. Оказывает некоторое желчегонное действие и нормализует состав желчи [81, 82]. Таким образом, механизм действия тиоцетама позволяет применять его при широком круге заболеваний, при которых поражаются различные органы (головной мозг, сердце, печень, почки и др.).

Для улучшения когнитивного статуса, профилактики прогрессирования КН наряду с лекарственной терапией немедикаментозным методом лечения с доказанной эффективностью является создание когнитивного резерва. Это значит, что пациент должен занимать активную жизненную позицию, вести эмоционально насыщенную жизнь, при этом большое значение придается социальным связям, общению, интеллектуальному труду [72, 83].

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Неверовский ДВ. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(1):37-42. [Parfenov VA, Neverovskii DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(1):37-42. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-37-42>
2. Пизова НВ, Данилова МВ. Когнитивные нарушения в клинической практике и анализ работы кабинета нарушений памяти в Ярославле (амбулаторный прием). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(3):32-7. [Pizova NV, Danilova MV. Cognitive impairments in clinical practice and analyzing the work of a memory room in Yaroslavl (an outpatient reception). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(3):32-7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-32-37>
3. Пизова НВ. Энцефалопатии в неврологической практике. Справочник поликлинического врача. 2014;(6):30-5. [Pizova NV. Encephalopathies in neurological practice. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014;(6):30-5. (In Russ.)].
4. The American College of Rheumatology nomenclature and care definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608.
5. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis*. 1986 Jun;174(6):357-64.
6. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, et al. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: a follow-up study. *J Neurol*. 2000 Apr;247(4):273-9.
7. Glanz BI, Slonim D, Urowitz MB, et al. Pattern of neuropsychological dysfunction in inactive systemic lupus erythematosus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997 Oct;10(4):232-8.
8. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, et al. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992 Apr;19(4):562-7.
9. Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992 Apr;35(4):411-6.
10. Kozora E, Thompson LL, West SG, Kotzin BL. Analysis of cognitive and psychological deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*. 1996 Dec;39(12):2035-45.
11. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus. Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1214-20.
12. Mok CC, To CH, Mak A. Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jul;85(4):221-8.
13. Пизова НВ. Когнитивные нарушения при системной красной волчанке. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;12(113):113-7. [Pizova NV. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;12(113):113-7. (In Russ.)].
14. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):297-303.
15. Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, et al. Evaluation of predictive factors for neuropsychological dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000 Oct;27(10):2367-71.
16. Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus is independent of active disease. *J Rheumatol*. 1995 May;22(5):863-7.
17. Rogers MP, Waterhouse E, Nagel JS, et al. I-123 iofetamine SPECT scan in systemic lupus erythematosus patients with cognitive and other minor neuropsychiatric symptoms: a pilot study. *Lupus*. 1992 Aug;1(4):215-9.
18. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, et al. Neuropsychological tests, MRI and SPECT in the evaluation of CNS involvement in SLE. *Reumatismo*. 2003;55(3):171-80.
19. Waterloo K, Omdal R, Sjöholm H, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol*. 2001 Jul;248(7):595-602.
20. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):728-34.
21. Long AA, Denburg SD, Carbotte RM, et al. Serum lymphocytotoxic antibodies and neuropsychological function in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1990 Apr;49(4):249-53.
22. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and anti-neuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998 Oct;41(10):1819-27.

23. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):99-104.
24. Shucard JL, Gaines JJ, Ambrus J, et al. C-reactive protein and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. *Cogn Behav Neurol*. 2007 Mar;20(1):31-7.
25. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1987 Aug;46(8):605-11.
26. Пизова НВ. Первичные системные васкулиты и поражение центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(3):98-102. [Pizova NV. Primary systemic vasculitis and disorders of central nervous system. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(3):98-102. (In Russ.)].
27. Joseph FG, Scolding NJ. Cerebral vasculitis: a practical approach. *Pract Neurol* 2002; 2:80-93.
28. Салихов ИГ, Богданов ЭИ, Заббарова АТ, Васильева АВ. Принципы диагностики церебральных васкулитов. Казань; 2001. 27 с. [Salikhov IG, Bogdanov EI, Zabbarova AT, Vasil'eva AV. *Printsiipy diagnostiki tserebral'nykh vaskulitov* [Principles of diagnosis of cerebral vasculitis]. Kazan; 2001. 27 p.]
29. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol*. 1998 Dec;245(12):766-76.
30. Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Youngonset dementia. *Postgrad Med J*. 2004 Mar;80(941):125-39.
31. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol*. 2001 Jun;248(6):451-68.
32. Cid MC, Garcia-Martinez A, Lozano E, et al. Five clinical conundrums in the management of giant-cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Nov;33(4):819-34, vii.
33. Cid MC, Prieto-Gonzalez S, Arguis P, et al. The spectrum of vascular involvement in giant-cell arteritis: clinical consequences of detrimental vascular remodelling at different sites. *APMIS Suppl*. 2009 Jun;(127):10-20. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02471.x.
34. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Jul;88(4):227-35. doi: 10.1097/MD.0b013e3181af4518.
35. Solans-Laque R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, et al. Stroke and multi-infarct dementia as presenting symptoms of giant cell arteritis, report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):335-44. doi: 10.1097/MD.0b013e3181908e96.
36. Alexander EL, Ranzanbach MR, Kumar AJ, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central, nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology*. 1994 May;44(5):899-908.
37. Caselli RJ, Scheithauer BW, Bowles CA, et al. The treatable dementia of Sjögren's syndrome. *Ann Neurol*. 1991 Jul;30(1):98-101.
38. Mauch E, Volk C, Kratzsch G, et al. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1994 Jan;89(1):31-5.
39. Motomura S, Tabira T, Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and Neuro-Behcet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980 Mar;43(3):210-3.
40. Robin C, Gonnard PM, Durieu I, et al. Progressive lupus dementia. 2 cases with or without antiphospholipid antibodies. *Rev Neurol (Paris)*. 1995 Dec;151(12):699-707.
41. Rosenberg MR, Parshley M, Gibson S, Wernick R. Central nervous system polyarteritis nodosa. *West J Med*. 1990 Nov;153(5):553-6.
42. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis, a multicenter casecontrol study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol*. 2005 Mar;32(3):484-8.
43. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis, analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007 Nov;62(5):442-51.
44. Пизова НВ. Первичный (изолированный) ангиит ЦНС. Медицинский совет. 2013;(4):79-82. [Pizova NV. Primary (isolated) vasculitis of the Central nervous system. *Meditinskii sovet*. 2013;(4):79-82. (In Russ.)].
45. Пизова НВ, Вербицкая ЕИ, Пережигина НВ, Пизов АВ. Память, внимание, индивидуальный профиль межполушарной асимметрии у пациентов с системными ревматическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2010;4(2):35-40. [Pizova NV, Verbitskaya EI, Perezhigina NV, Pizov AV. Memory, attention, individual profile of interhemispheric asymmetry in patients with systemic rheumatic diseases. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2010;4(2):35-40. (In Russ.)].
46. Smith JW, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 Jan;26(1):45-60.
47. Abend WK, Tyler HR. Thyroid disease and the Nervous System. In: *Neurology and General Medicine*. The Neurological Aspects of Medical Disorders. Second edition. Aminoff MJ, editor. Chapter 18. New York etc.: Churchill Livingstone; 1995. P. 333-47.
48. Дамулин ИВ, Оразмурадov ГО. Неврологические нарушения при гипотиреозе. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011;111(3):82-6. [Damulin IV, Orazmuradov GO. Neurological disorders in hypothyroidism. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(3):82-6. (In Russ.)].
49. Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. Clinical Neurology. Fifth edition. Chapter 1: Disorders of Consciousness. New York etc.: Lange Medical Books. McGraw-Hill; 2002. P. 1-70.
50. Hokkanen L, Launes J. Cognitive outcome in acute sporadic encephalitis. *Neuropsychol Rev*. 2000 Sep;10(3):151-67.
51. Sachdev P, Trollor J, Looi JC. Treatment of reversible or arrestable dementias. In: Evidence-based Dementia Practice. Qizilbash N, editor. Oxford: Blackwell Sciences; 2002. P. 615-38.
52. Pryse-Phillips W, Wahlund LO. Other dementias. In: Diagnosis and Management of Dementia. A Manual for Memory Disorders Teams. Wilcock GK, editor. Oxford: Oxford University Press; 1999. P. 252-76.
53. Дамулин ИВ. Вторичные деменции (когнитивные расстройства при травматических и опухолевых поражениях головного мозга, при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях). Методическое пособие для врачей. Москва; 2009. 42 с. [Damulin IV. *Vtorichnye dementsii (kognitivnye rasstroistva pri travmaticheskikh i opukholyevykh porazheniyakh golovnogo mozga, pri infektsionnykh i autoimmunnykh zabolevaniyakh)*. Metodicheskoe posobie dlya vrachei [Secondary dementia (cognitive disorders in traumatic and tumoral brain lesions, infectious and autoimmune diseases). Methodological manual for doctors]. Moscow; 2009. 42 p.]
54. Hem E, Small T, Opjordsmoen S, Myrvang B. Neurosyphilis—still a relevant differential diagnosis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1999 Jun 30;119(17):2469-71.
55. Kararizou E, Mitsonis C, Dimopoulos N, et al. Psychosis or simply a new manifestation of neurosyphilis? *J Int Med Res*. 2006 May-Jun;34(3):335-7.
56. Mahmoudi R, Maheut-Bosser A, Hanesse B, Paille F. Neurosyphilis: a rare cause of dementia. *Rev Med Interne*. 2006 Dec;27(12):976-8. Epub 2006 Aug 18.
57. Silva A, Arrojo M, Ferreira P, et al. Interface neurology/psychiatry: a case report of neurosyphilis. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003 Jul-Aug;31(4):231-3.
58. Sobhan T, Rowe HM, Ryan WG, Munoz C. Unusual case report: three cases of psychiatric manifestations of neurosyphilis. *Psychiatr Serv*. 2004 Jul;55(7):830-2.
59. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Dec;75(12):1727-30.
60. Carr J. Neurosyphilis. *Pract Neurol*. 2003;3:328-341.
61. Uribe CS, Garcia FA. Neurosyphilis and the prozone effect. *Rev Neurol*. 1998 Dec;27(160):970-2.
62. Vargas AP, Carod-Artal FJ, Del Negro MC, Rodrigues MP. Dementia caused by neurosyphilis: clinical and neuropsychological follow-up of a patient. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Jun;58(2B):578-82.
63. Zifko U, Wimberger D, Lindner K, et al. MRI in patients with general paresis. *Neuroradiology*. 1996 Feb;38(2):120-3.

64. Tada Y, Mizutani T, Nishimura T, et al. Acute bilateral cerebellar infarction in the territory of the medial branches of posterior inferior cerebellar arteries. *Stroke*. 1994 Mar;25(3):686-8.
65. Sorenson EJ, Wijidicks EF, Thielen KR, Cheng TM. Acute bilateral infarcts of the posterior inferior cerebellar artery. *J Neuroimaging*. 1997 Oct;7(4):250-1.
66. Scheid R. Differential diagnosis of mesiotemporal lesions: case report of neurosyphilis. *Neuroradiology*. 2006 Jul;48(7):506; author reply 507. Epub 2006 Mar 28.
67. Rentrop M, Häussermann P, Wilhelm T, et al. Brain stem and cerebellar atrophy in neurosyphilis. *Nervenarzt*. 2001 Aug;72(8):647-51.
68. Van Eijsden P, Veldink JH, Linn FH, et al. Progressive dementia and mesiotemporal atrophy on brain MRI: neurosyphilis mimicking pre-senile Alzheimer's disease? *Eur J Neurol*. 2008 Feb;15(2):e14-5. Epub 2007 Dec 18.
69. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Медиасфера; 2007. 360 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Pharmacotherapy of Alzheimer's disease]. Moscow: Mediasfera; 2007. 360 p.]
70. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Яхно НН, редактор. Москва; 2002. 86 с. [Damulin IV. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Yakhno NN, editor. Moscow; 2002. 86 p.]
71. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. Москва; 2003. 150 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Narusheniya pamyati* [Memory impairment]. Moscow; 2003. 150 p.]
72. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва: МЕДпресс-информ; 2010. 256 с. [Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 256 p.]
73. Andrieux S, Amouyal K, Renish W, et al. The consumption of vasodilators and Ginkgo biloba (Egb 761) in a population of 7598 women over the age of 75 years. *Res and pract Alzheimer's disease* 2001;5:57-68.
74. Молодавкин ГМ, Борликова ГГ, Воронина ТА и др. Влияние нового дипептидного ноотропа и его метаболита цикло-L-пролилглицина на транскаллозальный потенциал мозга крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2002;65(2):3-5. [Molodavkin GM, Borlikova GG, Voronina TA, et al. The effect of new nootropic dipeptide and its metabolite cyclo-L-polyglycine on transcallosal potential of the rat brain. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2002;65(2):3-5. (In Russ.)].
75. Преображенская ИС. Ноотропные препараты в гериатрической практике. Русский медицинский журнал. 2004;5(12):256-61. [Preobrazhenskaya IS. Nootropic drugs in geriatric practice. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2004;5(12):256-61. (In Russ.)].
76. Knopman DS. Current treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 Sep;6(5):365-71.
77. Wilson HC, Scolding N. Inflammatory and infective disorders. In: *Early-Onset Dementia. A Multidisciplinary Approach*. Hodges JR, editor. Oxford University Press; 2001. P. 385-403.
78. Clemens JA. Cerebral ischemia gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 2000 May 15;28(10):1526-31.
79. Pasker LL, Prilipco Y, Cyisten Y. Free radical in the brain. Berlin; 1992. 120 p.
80. Беленичев ИФ. Отчет о НИР «Исследование безвредности и специфического действия таблеток «Тиоцетам» с измененным составом оболочки». Запорожье; 2004. 21 с. [Belenichev IF. *Otchet o NIR «Issledovanie bezvrednosti i spetsificheskogo deystviya tabletok «Tiotsetam» s izmenennym sostavom obolochki»* [Study of harmlessness and specific actions of «Tiocetam» with a modified shell]. Zaporozh'e; 2004. 21 p.]
81. Беленичев ИФ. Отчет о НИР «Изучение нейропротективной и ноотропной активности препарата Тиоцетам в условиях моделирования фетоплацентарной недостаточности». Запорожье; 2009. 44 с. [Belenichev IF. *Otchet o NIR «Izuchenie neiroprotektivnoi i nootropnoi aktivnosti preparata Tiotsetam v usloviyakh modelirovaniya fetoplatsentarnoi nedostatochnosti»* [The study of neuroprotective and nootropic activity of Tiocetam in terms of modeling placental insufficiency]. Zaporozh'e; 2009. 44 p.]
82. Волошин НА, Визир ВА, Волошина ИН. Тиотриазолин, тиоцетам, тiodарон в практике врача. Запорожье: ЗГМУ; 2008. 220 с. [Voloshin NA, Vizir VA, Voloshina IN. *Tiotriazolin, tiotsetam, tiodaron v praktike vracha* [Thiotriazolin, tiocetam, tiodaron in the practice of medical]. Zaporozh'e: ZGMU; 2008. 220 p.]
83. Дайникова ЕИ, Пизова НВ. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(спецвыпуск 2):62-8. [Dainikova EI, Pizova NV. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(S2):62-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.