



*И.А. Марценковский, К.В. Дубовик,
Украинский научно-исследовательский институт
социальной, судебной психиатрии и наркологии
МЗ Украины, г. Киев*

Легкие КОГНИТИВНЫЕ нарушения

Стареение мозга ассоциировано со снижением когнитивного функционирования [1, 2], обычно выходящим за пределы возрастной нормы, но не достигающим порогового для деменций уровня. Для обозначения таких состояний была введена диагностическая категория «Легкие когнитивные нарушения» (ЛКН). У лиц с ЛКН отмечается различный риск развития слабоумия: в случае болезни Альцгеймера (БА) – высокий, при сосудистых деменциях – ниже, при физиологическом старении – низкий [3-6].

Результаты исследований, проведенных в различных клиниках, показали, что в среднем у 10-15% пациентов с ЛКН когнитивная недостаточность в течение года прогрессирует до тяжести деменции [5, 7]. У 80% пациентов, продемонстрировавших когнитивное снижение до тяжести деменции при наблюдении в течение 6 лет, была диагностирована БА [5].

Диагностика и систематика легкой когнитивной недостаточности является значительной проблемой. Диагностические критерии ЛКН как дефиниции, обозначающей начальные проявления нейродегенеративного расстройства, в последующем приводящего к деменции, являются чрезвычайно неточными. Синдром может проявляться в виде неврологических или психических симптомокомплексов и парциальных нарушений познавательной деятельности, имеющих ту или иную степень прогрессивности.

В ряде исследований была продемонстрирована более высокая вариабельность ЛКН как в отношении клинического течения синдромов, так и скорости прогрессирования расстройств. У одних пациентов отмечается прогрессирование когнитивной недостаточности, другие остаются стабильными длительное время, а некоторые восстанавливаются до прежнего уровня функционирования.

В данной статье рассматривается эволюция клинических взглядов на ЛКН, обсуждаются

биомаркеры, которые могут помочь установить этиопатогенетическую специфичность нейродегенеративного процесса, разработать стратегию терапии.

Диагностические критерии легких когнитивных нарушений

Диагностические критерии ЛКН могут рассматриваться с использованием двух концептуальных диагностических моделей. Согласно первой модели, ЛКН связывают исключительно с дефицитом памяти. Вторая модель предполагает существование наряду с нарушениями памяти широкого спектра нейропсихиатрических нарушений.

Поскольку недостаточность памяти является определяющим диагностическим критерием БА, большинство критериев, характеризующих ЛКН, требуют наличия изолированного дефицита памяти [11-15]. Тем не менее, многие специалисты считают, что выделение памяти как ключевого симптома для определения наличия ЛКН необоснованно суживает диагностические границы, что не позволяет учитывать другие нейрокогнитивные нарушения, часто наблюдающиеся у людей пожилого возраста [16, 17]. В качестве примера можно привести случаи снижения когнитивного функционирования вследствие дефицита внимания, наличия перцепторных нарушений, ухудшения проблемно-решающего поведения, дефицита исполнительных функций. Результаты проспективных исследований показали, что пациенты с ЛКН без нарушений памяти также могут прогрессировать до БА [18].

Международная психогериатрическая ассоциация и Всемирная организация здравоохранения предлагают использовать дефиницию «Связанное с возрастом снижение когнитивных способностей», позволяющую описать более широкий диапазон когнитивных изменений [16]. Эпидемиологические исследования показали, что в преморбиде деменций ЛКН без нарушений памяти и синдром изолированного дефицита памяти

Таблица 1. Критерии, разработанные для характеристики когнитивных нарушений при деменции у людей пожилого возраста

Критерии	Год
Доброкачественная забывчивость пожилых людей	1962
Связанное с возрастом ухудшение памяти	1986
Забывчивость в конце жизни	1989
ЛКН	1991
Легкое когнитивное снижение ^а	1993
Связанное с возрастом когнитивное снижение	1994
Возрастное снижение когнитивных функций	1994
Легкое нейрокогнитивное снижение ^а	1994
Когнитивные нарушения без деменции	1995
ЛКН	1996
Модифицированные умеренные когнитивные нарушения (4 подтипа) ^б	2004
Модифицированные умеренные когнитивные нарушения (3 подтипа) ^б	2004
Диагностические указания по умеренным когнитивным нарушениям при БА Национального института проблем старения и Ассоциации болезни Альцгеймера ^г	2011

Примечания: ^а Критерии разработаны для выявления мягких когнитивных нарушений у пациентов с неврологическими или соматическими расстройствами. ^б 1 – дефицит функций памяти; 2 – дефицит функций памяти и других когнитивных доменов; 3 – дефицит в одном из доменов, не связанном с памятью; 4 – дефицит в более чем одном домене, не связанных с памятью. ^в 1 – ЛКН амнестическое; 2 – ЛКН нескольких доменов; 3 – ЛКН одного домена, не связанного с памятью. ^г Свидетельства снижения производительности в одной или нескольких областях когниции (память, исполнительные функции, языковые навыки, функции зрительно-пространственной ориентации) в зависимости от возраста и уровня образования пациента.

встречаются значительно реже, чем поливалентные нейрокогнитивные нарушения [10].

В таблице 1 представлены различные диагностические критерии, используемые для идентификации лиц с ЛКН. Критерии ЛКН охватывают всевозможные когнитивные проявления синдрома, среди которых выделяют четыре подгруппы: 1) дефицит исключительно функций памяти; 2) дефицит памяти и других нейрокогнитивных доменов; 3) дефицит в одном из нейрокогнитивных доменов, не связанном с памятью; 4) дефицит в более чем одном нейрокогнитивном домене, не связанном с памятью [21, 22].

Такое расширение диагностических критериев синдрома ЛКН позволяет проводить дифференциальную диагностику между синдромами ЛКН при различных вариантах деменции. Например, ЛКН с изолированным дефицитом исполнительных функций связывают с цереброваскулярными заболеваниями, рассматривая их в качестве предиктора сосудистой деменции [23].

Национальный институт проблем старения совместно с Ассоциацией болезни Альцгеймера (NIA-AA) разработали диагностические критерии ЛКН [24], цель которых – определить симптомы, связанные с БА. При этом у пациентов с ЛКН должны отмечаться нарушения в одном или более доменах когнитивного функционирования. Главным синдромом является наличие дефицита памяти, который может прогрессировать до БА, однако

встречаются варианты БА без симптомов нарушений памяти на ранних стадиях заболевания (например, варианты когнитивных нарушений со зрительно-пространственной дезориентацией и речевыми нарушениями).

Предполагалось, что разработанные диагностические критерии позволят на ранних этапах дифференцировать БА с сосудистыми, посттравматическими или другими легкими дисфункциями ЦНС. Однако данные критерии не в полной степени обеспечивают решение этой задачи в клинической практике, демонстрируя высокую чувствительность к диагностике ЛКН любого генеза, что было показано на примере лиц, участвующих в испытаниях средств профилактики БА и научных исследованиях расстройств, схожих с БА. У пациентов с ЛКН и наличием многочисленных нейрокогнитивных нарушений, влияющих на познавательные функции, со временем может развиваться БА [18]. В то же время не все пациенты с БА имеют симптомы потери памяти на начальных стадиях заболевания [25]. Обычно трудно обнаружить легкий дефицит функций, не связанных с потерей памяти, используя краткую оценку познавательных функций.

Клинический случай 1

Мужчина в возрасте 65 лет с высшим образованием в последние 2 года страдает прогрессирующим снижением памяти, что сказывается на его трудовой деятельности. Коллеги и его жена не отмечали у пациента наличия когнитивных проблем. Недавно у него была выявлена артериальная гипертензия, но жизненные показатели находились в пределах нормы. Симптомы депрессии отсутствовали.

При неврологическом осмотре патологии не выявлено. Результаты скрининга с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) – 29 баллов из 30 возможных (в субтесте ориентации: забыл этаж, на котором расположен кабинет врача). Результаты теста с рисованием часов – в пределах нормы. Беглость речи проверяли с использованием Verbal fluency test (11 баллов). По данным лабораторных исследований и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга значимых отклонений не выявлено.

По причине опасений пациента относительно прогрессирования проблем с памятью он был направлен на комплексное нейропсихологическое обследование. Было выявлено снижение памяти, соответствующее показателям ниже среднего для людей его возраста и уровня образования. Исполнительные функции были ниже среднего значения. Уровень развития речи, зрительно-пространственной ориентации и зрительно-конструкционных функций – в пределах нормы.

Через два года пациент вышел на пенсию в связи с ухудшением познавательной деятельности. Его жена начала замечать проблемы, связанные с повседневной жизнедеятельностью (например, пациент забывал оплатить счета, мог заблудиться в городе, находясь за рулем автомобиля). Результаты скрининга с использованием MMSE снизились до 25 из возможных 30 баллов. При общей оценке когнитивных функций были выявлены нарушения памяти, речевых и исполнительных функций, что соответствует критериям деменции, наиболее вероятной для БА.

Комментарий

Человек с высшим образованием обнаружил у себя достаточно серьезные нарушения когнитивного функционирования, влияющие на его профессиональную деятельность. Первоначально жена и коллеги не замечали данных проблем. Результаты краткой нейропсихологической оценки, проведенной психиатром, были в пределах нормы. Тем не менее, при более тщательном исследовании познавательных функций выявлено наличие дефицита памяти и исполнительных функций. Отмечались нарушения памяти и других сфер познавательной деятельности, что соответствует критериям ЛКН с последующим прогрессированием до уровня деменции.

Данный случай иллюстрирует несколько важных аспектов клинической диагностики ЛКН: 1) используя простые скрининговые инструменты, особенно у людей с высоким уровнем интеллекта, обнаружить нарушения познавательной деятельности трудно; 2) дополнительные исследования когнитивного функционирования являются важным фактором для выявления не только когнитивных нарушений на стадии ЛКН, но также ранних стадий БА.

Практическое применение диагностических критериев легких когнитивных нарушений

Синдром ЛКН обусловлен наличием нарушений познавательного функционирования, связанного с другими признаками и симптомами (табл. 2) [26], в частности: (1) с жалобами на когнитивный дефицит (или осознание проблем познавательной деятельности); (2) с дефицитом памяти или других когнитивных функций, что доказуемо путем тестирования; (3) с отсутствием нарушений повседневной деятельности (ADLs), при наличии незначительных проблем в профессиональной деятельности (IADLs). Большинство опубликованных критериев исключают другие заболевания, приводящие к когнитивной недостаточности [26].

Жалобы на недостаточность памяти

Определенный уровень тревоги по поводу когнитивных проблем, присутствующий у пациентов, мотивирует их обращаться за специализированной помощью. Действительно, все критерии ЛКН требуют участия пациента. Он должен сообщать о своих когнитивных проблемах и предоставлять определенную информацию о проведенных исследованиях. Доказано, что жалобы на когнитивные проблемы являются предикторами деменции [7, 27]. Ряд исследований свидетельствует об отсутствии связи нарушений познавательных функций с возникновением деменции [28]. В то же время выявлена прямая зависимость между расстройствами настроения и когнитивными нарушениями [29]. Результаты популяционного исследования, проведенного в Германии, показали, что у лиц, сообщающих о проблемах с памятью и обеспокоенных этими проблемами, отмечался более высокий риск прогрессирования деменции по сравнению с теми, кто не сообщал о таких проблемах [30].

Изучение различных типов ЛКН у пациентов имеет решающее значение для понимания обоснованности жалоб на проблемы с памятью как предиктора слабоумия и в качестве определяющего синдрома. Обращение пациентов

Таблица 2. Компоненты синдрома легких когнитивных нарушений, связанных с БА

Признаки и симптомы	Комментарии
Жалобы на когнитивные дефициты	Некоторые пациенты на ранних стадиях ЛКН не сообщают о снижении познавательных функций
Общие когнитивные функции могут находиться в пределах нормы	Например, скрининг с использованием MMSE
Когнитивные дефициты выявляются в результате нейропсихологического тестирования	Нарушения памяти или изменения результатов общих тестирований свидетельствуют о прогрессировании расстройства, что подтверждает диагноз
Повседневная жизнедеятельность сохраняется	Могут отмечаться нарушения в отдельных сферах повседневной деятельности
Отсутствие неврологических, психиатрических или соматических расстройств, влияющих на когнитивное функционирование	Пациенты с ЛКН и сопутствующими заболеваниями (метаболические расстройства, депрессия) также могут прогрессировать до БА. Аналогично, пациенты с БА могут иметь другие неврологические расстройства (например, болезнь Паркинсона или инсульт)
Исключена деменция	Например, нарушения в двух и более доменах когнитивного функционирования достаточно для значительного влияния на профессиональную или повседневную деятельность пациента. Клиническая диагностика рекомендуется в пограничных случаях

в специализированные клиники для оценки когнитивного функционирования является признаком того, что они, их семьи или врачи заметили проблемы в отношении познавательных функций. В отличие от этого, при популяционных исследованиях можно определить гетерогенные группы: с минимальными симптомами; считающие, что их когнитивные проблемы не актуальны, несмотря на наличие более серьезных симптомов; с наличием прогрессирования синдрома и результатов обследований в специализированных клиниках; группу лиц с сопутствующими заболеваниями, которые подозревают у себя наличие когнитивного дефицита.

Таким образом, лица, наблюдаемые в клиниках, имеют прогрессирующее заболевание (возможно, связанное с нейродегенеративными процессами) в отличие от лиц, выявленных в популяционных исследованиях. Согласно диагностическим критериям ЛКН, разработанным NIA-AA, допускается, что жалобы относительно изменений когнитивного функционирования могут предъявляться как пациентами, так и их родственниками или врачами общей практики.

Нейропсихологическая оценка

Подробное нейрокогнитивное исследование является наиболее важным инструментом в диагностике ЛКН и определении их клинической типологии, поскольку такие пациенты, как правило, не демонстрируют нарушений при скринингах глобальной познавательной деятельности, например по MMSE [31]. Нейропсихологический скрининг должен иметь широкий спектр охватываемых областей познания и быть

чувствительным для выявления подгрупп пациентов с различными вариантами ЛКН, а также оценивать влияние других болезненных процессов (например, цереброваскулярных заболеваний) на проявления синдрома.

Несмотря на то что эффективные диагностические нейропсихологические методики для идентификации ЛКН не определены, они должны включать в себя тесты, которые могут определить функционирование по крайней мере в четырех когнитивных сферах: память, речь, внимание/исполнительные функции, функции зрительно-пространственной ориентации/зрительно-конструкционные функции. Эти требования накладывают ограничения на использование простых скрининговых методик, а скрининг с обширной оценкой когнитивных функций трудно выполним в условиях рутинной работы врача общей практики. Следовательно, такие пациенты должны быть направлены для нейропсихологического обследования в специализированные клиники.

Потеря памяти прогнозирует развитие БА в виде амнестического ЛКН [3, 7, 15, 32, 33]. Были проведены исследования, демонстрирующие, что бедность речи, утрата ее беглости, нарушения внимания, дефицит исполнительных функций также являются предикторами деменции [8, 34]. Обнаружена взаимосвязь между тяжестью дефицита памяти и беглостью речи [8] или исполнительными функциями [35] при ЛКН, что с большей вероятностью свидетельствует о развитии БА. Было установлено, что у пациентов с ЛКН, у которых отмечалось доказуемое прогрессирование свойственных для них нейрокогнитивных дефицитов, вероятность развития слабоумия была более высокой, чем у пациентов со стабильными дефицитами [19].

Общая распространенность ЛКН в популяции населения пожилого возраста колеблется от 2 до 20% [6, 9]. В большинстве исследований нейропсихологическая диагностика ЛКН проводилась с использованием стандартных скрининговых инструментариев, а распространенность синдрома оценивали путем эпидемиологических исследований. ЛКН как подтип нарушений памяти имеет меньшую распространенность (от 2 до 4%) [9] по сравнению с более широким определением ЛКН, включающим в себя все подтипы (от 18 до 21%) [6].

Распространенность синдрома ЛКН достаточно широка. Установлено, что 30-55% пациентов с ЛКН могут вернуться к норме в течение периода наблюдения [9], хотя более консервативная оценка свидетельствует, что восстановление функционирования наблюдается реже – не более чем в 19-20% случаев [10]. Пациенты с подтипом ЛКН, страдающие только нарушениями памяти, чаще направляются в специализированные клиники.

Повседневная жизнедеятельность

У пациентов с ЛКН не должны наблюдаться нарушения в повседневной деятельности (например, утрата способности самостоятельно одеваться или контролировать сфинктеры), хотя они могут иметь умеренные нарушения в профессиональной сфере (например, не очень эффективно выполнять работу, забывать о назначенных встречах, оплате счетов). Тем не менее, определение нарушений профессиональной деятельности

у населения старшего возраста может быть проблематичным. Субъекты, активные в своей карьере (например, врачи), могут сообщить о незначительных изменениях, затрагивающих их профессиональную деятельность. В отличие от них, лица, ведущие малоподвижный образ жизни после выхода на пенсию (или занимающие должности, не требующие особых навыков), которые выполняли работу, не требующую значительного интеллектуального напряжения, не могут сообщить о проблемах в профессиональной деятельности.

Клинический случай 2

Женщина в возрасте 78 лет со средним специальным образованием в течение 3 лет имела когнитивные нарушения, которые наблюдавшие ее психиатры связывали с депрессией. Со слов родственников пациентки, свои когнитивные нарушения, ухудшение состояния в течение последних 6 месяцев она также связывала с депрессией. Отмечалось подавленное настроение, апатия, беспокойство, слезливость, суицидальные мысли, бессонница и отсутствие аппетита; за последний год масса тела снизилась на 7 кг. Также отмечались кратковременные проблемы с памятью, трудности с управлением финансами и ежедневным приемом препаратов. Тем не менее, было тяжело оценить влияние когнитивных проблем на ее повседневную жизнь, так как она ничего не делала дома по причине депрессивного настроения и отсутствия мотивации.

В анамнезе – рак молочной железы (была проведена мастэктомия), ишемическая болезнь сердца, глаукома, артрит; данные о других психических заболеваниях отсутствовали. Для лечения депрессии пациентке был назначен сертралин 25 мг/сут, который она получала в течение последних 3 месяцев. Результаты лабораторных исследований были в норме, МРТ мозга – показали незначительную атрофию. Данные об инфарктах или повреждении белого вещества отсутствовали.

При психиатрическом обследовании пациентки установлена повышенная плаксивость и симптомы минимальной брадигинезии. Оценка по MMSE – 24 балла (нарушения в подтестах воспоминаний и внимания). Результаты теста с рисованием часов – в пределах нормы, беглости речи – 7 баллов. Оценка депрессии по шкале Гамильтона – 20 баллов, что соответствовало критериям тяжелого депрессивного эпизода. По причине тяжести депрессии доза сертралина была постепенно увеличена до 150 мг/сут.

Повторный осмотр был проведен через 6 месяцев после первичного, когда пациентка продемонстрировала стабильность психического состояния в течение месяца при приеме сертралина в дозе 150 мг/сут. Оценка по MMSE – 30 баллов, результаты теста с рисованием часов – в пределах нормы, беглости речи – 14 баллов. Оценка симптомов депрессии по шкале Гамильтона – 5 баллов, что было расценено как достижение полной ремиссии депрессивного эпизода.

Комментарий

В конце жизни у данной пациентки развилась депрессия, что достаточно серьезно повлияло на ее познавательные функции и повседневную жизнедеятельность.

Первоначально отмечались нарушения памяти и нарушения в других доменах когнитивного функционирования, что соответствовало подтипу ЛКН. После назначения антидепрессантов в адекватной дозе познавательная деятельность улучшилась, депрессивные симптомы редуцировались, и пациентка смогла вернуться к уровню функционирования, который отмечался до болезни.

Этот случай показывает, что в конце жизни расстройства настроения могут приводить к возникновению синдрома ЛКН, и при правильном лечении таких пациентов возможно практически полное восстановление. Тем не менее, рекомендуется тщательный контроль симптомов депрессии и лечения, так как состояние может ухудшаться. Следует ежегодно проводить оценку познавательной деятельности. Рекомендуется определять расстройства настроения, такие как депрессия, в качестве фактора риска развития БА.

Данные примеры представляют собой две крайности, встречаемые в клинической практике: пациенты с высоким когнитивным функционированием чрезмерно чувствительны к изменениям и отмечают нарушения в профессиональной деятельности на ранних этапах, в то время как лица, выполняющие работу, не требующую интеллектуального напряжения, могут не замечать изменений. Было установлено, что сам пациент может не осознавать ухудшения памяти, и признаки синдрома ЛКН выявлялись только при выполнении нейропсихологических тестов [36].

Сопутствующие заболевания

Некоторые неврологические, соматические и психиатрические синдромы могут вызвать когнитивное снижение (например, депрессия, сосудистые заболевания) [37, 38].

Разные группы ЛКН ассоциированы с различной этиологией когнитивной недостаточности, которая лежит в основе определения синдромов, предположительно увеличивающих вероятность прогрессирования БА. Доказать связь между соответствующими синдромами и большей прогрессивностью БА не удалось. Установлено, что в клинической практике пациенты с ЛКН и сопутствующими заболеваниями встречаются более часто, однако их когнитивная недостаточность прогрессирует до БА с той же скоростью, что и у пациентов без сопутствующих заболеваний [18]. Даже при наличии заболевания, которое могло бы объяснить синдром ЛКН, в дальнейшем оказывается, что в его основе лежит нейродегенеративный процесс, который в конечном итоге приводит к прогрессированию симптомов деменции.

Биомаркеры играют особенно важную роль в выявлении БА при ЛКН с сопутствующими заболеваниями. В большинстве случаев выявления ЛКН при проведении популяционных исследований были обнаружены коморбидные заболевания, с которыми предположительно можно связать нарушения познавательных функций [6]. Кроме того, другие нейродегенеративные расстройства, которые способны вызывать деменцию либо изолированно, либо в сочетании с БА на ранних этапах заболевания, предшествующих деменции,

Таблица 3. Критерии Национального института проблем старения и NIA-AA для биомаркеров, влияющих на развитие БА при синдроме ЛКН

Высокая вероятность	Ключевые клинические симптомы, наличие двух положительных биомаркеров в виде амилоида-β ¹ и нейронных повреждений ²
Средняя вероятность	Ключевые клинические симптомы, наличие одного положительного биомаркера (либо отложения амилоида ¹ или нейронные повреждения ²)
Не установлена связь с БА	Наличие ключевых клинических симптомов при отсутствии специфических лабораторных биомаркеров

Примечания: ¹ Амилоид выявлен в ликворе или путем амилоидного сканирования с использованием лигандов. ² Повреждения нейронов определены в ликворе, при МРТ или ПЭТ.

например, болезнь Паркинсона, могут отвечать диагностическим критериям ЛКН.

Биомаркеры при деменциях и легкие когнитивные нарушения

Исследование спинномозговой жидкости и нейровизуализационные биомаркеры могут улучшить выявление БА у пациентов с ЛКН и предсказать вероятность прогрессирования деменции [39-42]. Изменения уровня белка в спинномозговой жидкости обычно наблюдаются у больных с БА, но также могут встречаться у пациентов с ЛКН (особенно у таковых с последующим прогрессированием до БА): высокий уровень tau или фосфорилированного tau (P-tau) со снижением уровня белка амилоид-β42 (Aβ42) [41]. По причине высокого уровня изменчивости tau и Aβ42 у больных с БА [43] отрицательные показатели ликвора не могут полностью исключить наличие БА у пациентов с ЛКН. Кроме того, исследования ликвора являются важным инструментом для исключения других заболеваний, которые могут привести к когнитивным проблемам (например, нейроинфекций).

В таблице 3 представлены критерии биомаркеров, предложенные NIA-AA, распределенные на классы в зависимости от влияния на прогрессирование синдрома ЛКН до БА. Тем не менее, авторы предостерегают от использования биомаркеров для прогноза деменции до накопления достаточного клинического опыта, рекомендуют использовать их только в научных целях или в особых клинических случаях. В последних исследованиях было обнаружено, что данные при использовании одного маркера столь же объективны, как и использование множественных маркеров; точность полученных результатов составляет 64% [44]. Важно понимать, что наличие аллеля APOE*E4 не является фактором диагностики, но должно быть рассмотрено как фактор риска развития БА.

Структурная магнитно-резонансная томография

Визуальное определение региональной или глобальной атрофии в случаях ЛКН является сложной диагностической задачей, поскольку структура мозга сильно отличается у лиц пожилого возраста [45]. Количественный анализ продемонстрировал, что у пациентов с ЛКН и лиц

без когнитивных нарушений гиппокампа и другие области мозга имеют различия [46]. Пациентов с БА можно дифференцировать от людей пожилого возраста без деменции на основании объемных характеристик медиально-височных участков мозга [47, 48].

Дифференциальная диагностика ЛКН и нормального старения на основании данных структурной МРТ является более сложной. При изучении объема гиппокампа у 166 субъектов (55 пациентов с БА, 43 – с ЛКН и 62 – группа контроля) было обнаружено, что объем гиппокампа в 92% случаев отличается у пациентов с БА и группы контроля, однако различий между контрольной группой и лицами с ЛКН не обнаружено [47]. Результаты других исследований показали, что у пациентов с ЛКН объем гиппокампа может быть меньше по сравнению с контрольной группой [49].

В другом исследовании при ЛКН с нарушениями в нескольких когнитивных доменах наблюдалась значительная потеря объема в теменной, верхней височной и фронтальной части коры мозга при меньшем вовлечении в процесс гиппокампа [50]. Изменения в гиппокампе [51, 52] и других церебральных объемных структурах [53-57] могут предсказывать развитие БА у лиц с ЛКН. У пациентов с последующим развитием БА размер энторинальной области, надвисочной и затылочно-височной частей коры мозга и фронтальных частей поясничной извилины был меньше по сравнению с лицами без прогрессирования деменции [53, 54]. Изменения в гиппокампе и коре энторинальной области были зарегистрированы у лиц с ЛКН с течением времени по сравнению с пациентами, не продемонстрировавшими ухудшения когнитивного функционирования до тяжести деменции [58-60]. При ЛКН также отмечалось ускоренное расширение боковых желудочков [61].

Функциональная визуализация

Клинические исследования с использованием фтордезоксиглюкозной позитронно-эмиссионной томографии (ФДГ-ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) позволяют выявить классические признаки БА у пациентов с ЛКН. Предполагается, что это связано с наличием когнитивных симптомов, схожих с инициальными проявлениями БА и связанной с ней деменцией [39]. Результаты ФДГ-ПЭТ показали хорошую корреляцию с познавательной деятельностью у пациентов с ЛКН [62], что наряду с чувствительностью 92% и специфичностью 89% позволяет предсказать развитие БА [63]. Хотя ОФЭКТ может быть полезным инструментом для идентификации областей с недостаточным кровообращением, в случае с ЛКН выявленные нарушения имеют низкую прогностическую ценность [64].

Результаты функциональных МРТ, проводимых в рамках научных испытаний, показали, что у субъектов с ЛКН активация гиппокампа была больше по сравнению с контрольной группой и лицами с БА [65]. В исследованиях исполнительных функций было обнаружено увеличение активации теменных долей со снижением активации в префронтальной коре головного мозга и передней части поясничной извилины [66]. Результаты

перфузионных МРТ продемонстрировали, что у испытуемых с ЛКН увеличивается мозговой кровоток в передней части поясничной извилины, базальных ганглиях и гиппокампе, но снижается церебральный кровоток в предклинических полушарий мозга и височно-теменной области мозга [67].

Амилоидные лиганды

Одобрение Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 2012 г. флорбетапина стало важным этапом в улучшении диагностики БА. Следует иметь в виду, что использование в клинике амилоидных лигандов было рекомендовано только для дифференциальной диагностики БА [68]. Эффективность их использования у лиц без когнитивного снижения или у пациентов с ЛКН не подтверждена, так как недостаточно данных, позволяющих прогнозировать деменцию у амилоидно-положительных больных или прогрессирование БА у амилоидно-отрицательных пациентов.

Сочетание нескольких методов нейровизуализации позволило улучшить исследования патофизиологии перехода от ЛКН к деменции. Обнаружено, что осаждение амилоида, связанного с углерод-11 Питтсбургским соединением В (PiB), у лиц с ЛКН предшествуют структурные изменения: предположительно, сначала происходит отложение амилоида, после чего наблюдается потеря нейронов [69]. Кроме того, существует положительная корреляция между осаждением PiB и метаболизмом мозга, что подтверждено ФДГ-ПЭТ, предполагается наличие компенсационного процесса при ЛКН [70]. Результаты недавнего исследования познавательной деятельности у обычных людей свидетельствуют, что осаждение PiB связано с увеличением метаболизма при ПЭТ, уменьшением объема серого вещества и ухудшением зрительной памяти [71]. Эти исследования показали наличие сопутствующих патологических и физиологических (компенсаторных) механизмов у лиц с развивающейся БА. Установлено также, что осаждение амилоида оказывает влияние на функции мозга еще до достижения состояния ЛКН.

Клинический случай 3

Мужчина в возрасте 80 лет со средним образованием в течение 3 лет предъявлял жалобы на прогрессирующее ухудшение памяти, которое началось примерно через 1 год после перенесенного инсульта. Его жена также заметила небольшие проблемы в его повседневной жизнедеятельности (например, супруг забывал оплатить счета). Согласно данным анамнеза, пациент страдал артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, но его жизненно важные показатели были в пределах возрастной нормы. При психиатрическом обследовании обнаружить симптомы депрессии не удалось. Неврологическое обследование выявило легкую слабость в левой руке как резидуальные проявления перенесенного инсульта.

Результаты скрининга с использованием MMSE – 27/30 баллов (2/5 – в подтестсах, связанных с вниманием). Результаты тестирования по MMSE были расценены как пограничные. Исследование беглости речи – 12 баллов.

Результаты лабораторных исследований соответствовали норме. МРТ мозга выявила умеренную атрофию и 3-4 мм инфаркт в правом хвостатом ядре. Комплексное нейропсихологическое исследование продемонстрировало, что исполнительные функции пациента были ниже среднего для людей его возраста и уровня образования; функции памяти – ниже средних значений.

Пациент читал об использовании биомаркеров в клинической диагностике слабоумия и выразил озабоченность по поводу возможной нейродегенеративной этиологии его проблемы. Невролог рекомендовал проведение ПЭТ, которая была выполнена в Мюнхене (Германия). Результаты ПЭТ продемонстрировали снижение метаболизма в правых базальных ганглиях, височной коре, в том числе в области задней части поясной извилины.

Спустя год жена пациента отметила нарастание трудностей, испытываемых супругом в повседневной жизнедеятельности (однажды он заблудился во время вождения). Тем не менее, результаты MMSE и других обследований, выполненных в клинике, значительных изменений не продемонстрировали. Результаты повторного нейропсихологического обследования показали, что дефицит исполнительных функций остался стабильным, также не было выявлено прогрессирования дефицита памяти. Несмотря на то что показатели когнитивного функционирования пациента значительно не изменились, ему было назначено лечение ингибитором холинэстеразы (иХЭ).

Комментарий

У пациента отмечалось поражение сосудов головного мозга, изменения памяти и другие домены нейрокогнитивных нарушений, характерных для ЛКН. Поскольку результаты ФДГ-ПЭТ свидетельствовали о наличии БА и имелись данные о нарастании трудностей в повседневной жизнедеятельности пациента, ему была назначена терапия иХЭ. По словам жены, в течение года она наблюдала устойчивую положительную динамику в повседневном функционировании супруга; его взаимоотношения с детьми улучшились и стали более активными, впервые за несколько лет он стал инициатором и организатором совместного отдыха с женой и сыновьями.

Данный случай иллюстрирует сложность клинических аспектов диагностики и лечения ЛКН:

- общее обследование показало, что пациент имеет один домен ЛКН, не связанный с нарушениями памяти, в то время как более обширная оценка познавательной деятельности позволила выявить нарушения памяти и другие домены ЛКН;
- хотя семья пациента отмечала ухудшения в его повседневной жизнедеятельности, познавательные функции при тестировании не свидетельствовали о деменции;
- наличие аномального биомаркера (ФДГ-ПЭТ) не может рассматриваться как прогностический признак неизбежного развития деменции Альцгеймеровского типа, но повлияло на решение о начале терапии иХЭ;
- улучшение повседневного функционирования при лечении иХЭ дает основания для продолжения профилактической терапии БА.

Лечение легких когнитивных нарушений

Единого мнения об эффективности фармакологического или немедикаментозного лечения ЛКН не существует. Поскольку ЛКН, по-видимому, является ранним проявлением БА, назначение иХЭ может быть перспективным.

В нескольких исследованиях изучали способность иХЭ влиять на когнитивные функции пациентов с ЛКН и возможность предотвращать прогрессирование когнитивной недостаточности до тяжести деменции. Использование донепезила у пациентов с ЛКН на протяжении 48-недельного периода сопровождалось незначительным улучшением когнитивного функционирования [72, 73]. Тем не менее, результаты трех масштабных исследований продемонстрировали эффективность иХЭ в предотвращении развития БА у пациентов с ЛКН [74-76]. В двойном слепом исследовании, которое длилось 3 года, изучали влияние витамина Е 2000 МЕ/сут или донепезила в дозе 10 мг/сут на прогрессирование ЛКН до среднетяжелой деменции Альцгеймеровского типа. Было установлено, что витамин Е не влияет на течение заболевания у пациентов с ЛКН. Результаты применения донепезила в течение первого года свидетельствуют о более низкой скорости прогрессирования БА; в конце исследования она не отличалась от таковой в контрольной группе, получавшей плацебо [74]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования применения иХЭ для профилактики развития деменций в клинической практике.

иХЭ имеют преимущество перед другими препаратами при лечении ЛКН и симптомов депрессии [77]. Тем не менее, их использование у лиц, страдающих депрессией с когнитивными нарушениями и без таковых, должно быть тщательно обосновано. Последние исследования, проведенные среди пациентов пожилого возраста с депрессией, показали, что донепезил может увеличивать ее тяжесть, но улучшает познавательные функции [78]. Убедительных доказательств того, что терапия депрессии (назначение селективного ингибитора обратного захвата серотонина) или лечение донепезилом могут предотвратить прогрессирование деменции, не получено.

Результаты исследований, в которых изучалась возможность предотвращения развития ЛКН при помощи противовоспалительной терапии (рофекоксиб, целекоксиб, напроксен), не подтвердили ее эффективность [79, 80]. Также при проведении популяционных исследований препараты гинкго билобы не продемонстрировали эффективность в предотвращении слабоумия [81, 82].

Исследования показали, что умственная [83] и физическая активность снижают риск развития деменции и ЛКН [84, 85]. У физически активных людей зафиксирован более крупный объем мозга в старости [84]. Однако эффект физической или умственной активности как фактор влияния на познавательную деятельность требует дальнейшего изучения.

Анализ литературных данных не подтверждает эффективность существующей терапии БА как средства предотвращения перехода от ЛКН к деменции, однако назначение подобного лечения требует обсуждения

с пациентами, так как результаты контролируемых плацебо исследований с применением иХЭ при ЛКН показали незначительный симптоматический ответ. Важно отметить, что все исследования средств профилактики с использованием иХЭ были проведены среди пациентов с амнестической ЛКН; исследования с участием больных, страдающих другими клиническими формами ЛКН, не проводились.

Литература

1. Kaszniak A.W., Poon L.W., Riege W. Assessing memory deficits: an information-processing approach // Poon LW, ed. Handbook for clinical memory assessment of older adults. Washington, DC: American Psychological Association, 1986.
2. Rubin E.H., Storandt M., Kinscherf D.A. et al. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders // Arch Neurol. – 1998. – № 55(3).
3. Bowen J., Teri L., Kukull W. et al. Progression to dementia in patients with isolated memory loss // Lancet. – 1997. – № 349(9054).
4. Morris J.C., Storandt M., Miller J.P. et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease // Arch Neurol. – 2001. – № 58(3).
5. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome // Arch Neurol. – 1999. – № 56(3).
6. Lopez O.L., Jagust W.J., DeKosky S.T. et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognitive Study: part 1 // Arch Neurol. – 2003. – № 60(10).
7. Tierney M.C., Szalai J.P., Snow W.G. et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: a prospective longitudinal study // Neurology. – 1996. – № 46(3).
8. Hanninen T., Hallikainen M., Koivisto K. et al. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia // J Am Geriatr Soc. – 1995. – № 43(9).
9. Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., DeKosky S.T. Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study // Neurology. – 2004. – № 63(1).
10. Lopez O.L., Becker J.T., Chang Y.F. et al. Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study // Neurology. – 2012. – № 79(15).
11. Blackford R.C., LaRue A. Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field. Dev Neuropsychol. – 1989. – 5(4).
12. Crook T.H., Bartus R.T., Ferris S.H. et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Work Group // Dev Neuropsychol. – 1986. – № 2(4).
13. Graham J.E., Rockwood K., Beattie E.L. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population // Lancet. – 1997. – № 349 (9068).
14. Kral V.A. Senescent forgetfulness: benign and malignant // Can Med Assoc J. – 1962. – № 86.
15. Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment // Psychogeriatr. – 1997. – № 9 (suppl 1). – P. 65-69.
16. Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization // Int Psychogeriatr. – 1994. – № 6(1). – P.63-68.
17. American Psychiatric Association. DSM-IV: diagnostic and statistic manual of mental disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
18. Lopez O.L., Kuller L.H., Becker J.T. et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study // Arch Neurol. – 2007. – № 64(3).
19. Flicker C., Ferris S.H., Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia // Neurology. – 1991. – № 41(7).
20. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993.
21. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // J Intern Med. – 2004. – № 256(3).
22. Winblad B., Palmer K., Kivipelto M. et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment // J Intern Med. – 2004. – № 256(3).
23. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B. et al. Vascular cognitive impairment // Lancet Neurol. – 2003. – № 2(2).
24. Albert M.S., Dekosky S.T., Dickson D. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. – 2011. – № 7(3).
25. Becker J.T., Lopez O.L., Wess J. Material-specific memory loss in probable Alzheimer's disease // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1992. – № 55(12).
26. Eby E.M., Hogan D.B., Parhad I.M. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging // Arch Neurol. – 1995. – № 52(6).
27. Schmand B., Jonker C., Geerlings M.I., Lindeboom J. Subjective memory complaints in the elderly: depressive symptoms and future dementia // Br J Psychiatry. – 1997. – № 171.
28. Jorm A.F., Christensen H., Korten A.E. et al. Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample // Psychol Med. – 1997. – № 27(1).
29. Smith G.E., Petersen R.C., Ivnik R.J. et al. Subjective memory complaints, psychological distress, and longitudinal change in objective memory performance // Psychol Aging. – 1996. – № 11(2).
30. Jessen F., Wiese B., Bachmann C. et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment // Arch Gen Psychiatry. – 2010. – № 67(4).
31. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method grading the cognitive state of patients for the clinician // J Psychiatr Res. – 1975. – № 12(3).
32. Howieson D.B., Dame A., Camicioli R. et al. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old // J Am Geriatr Soc. – 1997. – № 45(5).
33. Schmand B., Jonker C., Hooijer C., Lindeboom J. Subjective memory complaints may announce dementia // Neurology. – 1996. – № 46(1). – P.121-125.
34. Hanninen M.A., Hallikainen M., Koivisto K. et al. Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment // Neurology. – 1997. – № 48(1).
35. Chen P., Ratcliff G., Belle S.H. et al. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented // Neurology. – 2000. – № 55(12).
36. Snitz B.E., Saxton J., Lopez O.L. et al. Identifying mild cognitive impairment at baseline in the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study // Aging Ment Health. – 2009. – № 13(2).
37. Butters M.A., Becker J.T., Nebes R.D. et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression // Am J Psychiatry. – 2000. – № 157(12).
38. DeCarli C., Miller B.L., Swan G.E. et al. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study // Arch Neurol. – 2001. – № 58(4). – P. 643-647.
39. Chetelat G., Desgranges B., de la Sayette V. et al. Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? // Neurology. – 2003. – № 60(8). – P1374-1377.

Список литературы, включающий 89 пунктов, находится в редакции.