

Додементные когнитивные расстройства, дебютирующие в молодом возрасте: возможности диагностики и лечения

Д.м.н. О.В. Колоколов, А.Ю. Малеина, к.м.н. А.М. Колоколова

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается актуальная проблема своевременной диагностики додементных когнитивных расстройств (КР), дебютирующих в молодом возрасте. Перечислены критерии клинической диагностики, нейропсихологические подходы, методы нейровизуализации и биомаркеры, позволяющие определить тип КР и этиологию заболевания. Наиболее адекватным подходом в сложных ситуациях считается направление пациентов в клиники, которые специализируются на диагностике КР.

Приведены сведения о взаимосвязи нарушений сна, депрессии, системного воспаления и КР. Акцентируется внимание на том, что коррекция нарушений сна и депрессии в ряде случаев позволяет добиться восстановления когнитивных функций.

Констатируется, что лечение додементных КР, дебютирующих в молодом возрасте, во многом зависит от этиологии заболевания. В одних случаях своевременное назначение этиотропной терапии позволяет добиться восстановления нарушенных функций, в других – может оказаться неэффективным. Приведены собственные данные в отношении использования препарата Диваза у пациентов в возрасте моложе 65 лет, страдающих хронической цереброваскулярной болезнью (ЦВБ). Применение препарата Диваза, обладающего ноотропным, вазоактивным и антиоксидантным действием, в сочетании с базисной терапией позволяет добиться восстановления качества ночного сна и уменьшения выраженности умеренных КР.

Ключевые слова: когнитивные функции, деменция, умеренные когнитивные расстройства, деменция с дебютом в молодом возрасте, нейровизуализация, биомаркеры, белок S100, Диваза.

Для цитирования: Колоколов О.В., Малеина А.Ю., Колоколова А.М. Додементные когнитивные расстройства, дебютирующие в молодом возрасте: возможности диагностики и лечения // РМЖ. 2017. № 14. С. 1014–1020.

ABSTRACT

Early dement cognitive impairments with debut at a young age: the possibilities of diagnosis and treatment

Kolokolov O.V., Maleina A.Yu., Kolokolova A.M.

Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky

The article discusses the urgent problem of timely diagnosis of early dement cognitive impairments (CIs), debuting at a young age. The criteria for clinical diagnosis, neuropsychological approaches, methods of neuroimaging and biomarkers that allow determining the type of CI and the etiology of the disease are listed. The most appropriate approach in complex situations is the referral of patients to clinics that specialize in CI diagnosis.

Data are presented on the relationship between sleep disorders, depression, systemic inflammation and CI. Attention is focused on the fact that correction of sleep disorders and depression in some cases allows to achieve restoration of cognitive functions.

It is stated that the treatment of early dement cognitive impairments, debuting at a young age, largely depends on the etiology of the disease. In some cases, the timely administration of etiotropic therapy allows recovery of impaired functions, in others it may not be effective.

The authors provide their own data on the use of the drug Divaza in patients younger than 65 years with chronic cerebrovascular disease (CVB). The use of the drug Divaza, which has the nootropic, vasoactive and antioxidant action, in combination with basic therapy, allows to restore the quality of night sleep and reduce the severity of moderate cognitive impairments.

Key words: cognitive functions, dementia, mild cognitive impairments, dementia with debut at a young age, neuroimaging, biomarkers, S100 protein, Divaza.

For citation: Kolokolov O.V., Maleina A.Yu., Kolokolova A.M. Early dement cognitive impairments with debut at a young age: the possibilities of diagnosis and treatment // RMJ. 2017. № 14. P. 1014–1020.

В мире в настоящее время, по данным ВОЗ, проживают около 47,5 млн людей, страдающих деменцией. Ежегодное число новых случаев заболевания составляет 7,7 млн. Термином «деменция» принято обозначать синдром, при котором происходит деградация когнитивных функций, что сопровождается ухудшением контроля над эмоциональным состоянием, а также нарушением поведения и мотивации пациентов. Деменция наиболее распространена среди пожилых людей, но она не является признаком физиологического старения. Очевидно, деменция, являясь одной из основных причин инвалидности пожилых людей, в будущем будет приобретать все большее медицин-

ское и социально-экономическое значение во всем мире, особенно в стареющих популяциях, поскольку она оказывает негативное воздействие не только на самих пациентов, но и на их окружение, в особенности на лиц, обеспечивающих уход [1].

Достижение стойкого эффекта от терапии, назначенной по поводу тяжелых полифункциональных когнитивных расстройств (КР), остается нерешенной задачей. По этой причине особую актуальность приобретает разработка алгоритмов ранней диагностики КР на начальных стадиях заболеваний и в более молодом возрасте, когда КР еще не достигли степени деменции, а попытки их коррекции могут оказаться наиболее успешными.

В норме когнитивные функции обеспечивают процесс рационального познания мира и целенаправленное с ним взаимодействие [2]. Основными компонентами процесса познания считают память (запоминание и хранение информации), гнозис (восприятие информации), исполнительные (обработку и анализ информации) и экспрессивные (речь и праксис) функции.

О нарушениях когнитивных функций можно говорить в случае ухудшения познавательных способностей по сравнению с индивидуальной нормой или исходным уровнем. Одно из первых определений додементных (не достигающих степени деменции) КР было сформулировано V.A. Kral, который, наблюдая пациентов с приступами апноэ во время сна и обнаружив у них рассеянность внимания, снижение способности к запоминанию, раздражительность и нарушение социальных взаимодействий, назвал это расстройство «доброкачественной старческой забывчивостью» [3]. Позднее эксперты Mayo Clinic предложили термин «Mild Cognitive Impairment» (MCI) – «умеренные когнитивные расстройства» (УКР), который в настоящее время включен в МКБ-10 (F06.7) [4]. Актуальные критерии УКР сформулировали J. Touchon и R. Retersen, они включают:

- жалобы на когнитивное снижение со стороны самого пациента и (или) людей из его окружения;
- снижение когнитивных функций в течение 1 года;
- отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность;
- умеренный когнитивный дефицит по данным нейропсихологического исследования;
- сохраненный общий уровень интеллекта и отсутствие клинических признаков деменции.

В соответствии с рекомендациями МКБ-10, УКР (F06.7) диагностируют при наличии:

- снижения памяти;
- трудности обучения;
- снижения способности концентрироваться на выполнении какой-либо задачи на длительное время;
- выраженной психической утомляемости при попытке решить умственную задачу.

Необходимо иметь в виду, что при УКР ни один из перечисленных симптомов не является столь выраженным, чтобы можно было диагностировать деменцию.

Согласно современным данным зарубежных авторов, частота УКР составляет от 11 до 20% среди лиц старше 65 лет [5–7]. Результаты эпидемиологических исследований в отношении распространенности УКР варьируют в разных регионах, зависят от характера выборки, методов исследования и квалификации специалистов. В эпидемиологическом исследовании «ПРОМЕТЕЙ» (РФ, 2005–2007 гг.) установлено, что частота встречаемости УКР и так называемых «легких» КР среди пожилых пациентов, обратившихся к неврологу, составляет 43% [8].

Для обозначения когнитивных нарушений, которые развиваются у лиц, не достигших 65-летнего возраста, в современной литературе принято использовать термин «Young Onset Dementia» (YOD) – «деменция с дебютом в молодом возрасте» (ДДМ). Частота ДДМ, как и деменции в старших возрастных группах, увеличивается с возрастом. По данным A. Withall et al., в возрасте 30–44 лет деменцией страдает 1 из 1500 человек, а в возрасте 45–64 лет – 1 из 750 [9].

Этиология и патогенез

ДДМ характеризуется более низкой долей случаев, обусловленных дегенеративными заболеваниями нервной системы, нежели деменция с поздним началом. Безусловно, болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее частой причиной когнитивных нарушений и в более молодом возрасте, но доля ее при ДДМ существенно ниже (15–40%) по сравнению с таковой при деменции с поздним началом (50–70%) [10]. Большинство случаев деменции, обусловленной БА, у людей в возрасте до 45 лет генетически детерминированы и наследуются аутосомно-доминантно [11–13]. Такие дегенеративные заболевания, как лобно-височная деменция (ЛВД) и хорея Гентингтона, более часто наблюдаются среди людей более молодого возраста, в то время как распространенность болезни телец Леви и болезни Паркинсона среди них меньше. Доля случаев деменции, развившейся вследствие цереброваскулярной патологии в упомянутых выше возрастных группах, по оценкам большинства авторов, примерно одинакова [10–12].

Вторичные деменции более часто (около 20% случаев) встречаются в более молодом возрасте, среди причин ДДМ – злоупотребление алкоголем (5–10% случаев), ВИЧ-инфицирование, рассеянный склероз, черепно-мозговая травма и широкий диапазон метаболических, инфекционных, неопластических и аутоиммунных расстройств, многие из которых крайне редки, некоторые из них генетически детерминированы [9–12]. Важно, что некоторые случаи вторичной деменции, возникшие у лиц моложе 65 лет, могут быть потенциально излечимы, однако адекватная терапия должна быть проведена на ранних этапах заболевания (например, лечение пенициллином нейросифилиса, лечение кортикостероидами обострения рассеянного склероза или церебрального васкулита, отказ от употребления алкоголя совместно с назначением тиамина при алкоголизме).

Клиническая картина

Отчасти из-за более широкого этиологического спектра клинические проявления при ДДМ более разнообразны, нежели при деменции с поздним началом. К субъективным и объективным проявлениям когнитивных нарушений, являющихся ядром клинической картины заболевания, довольно часто присоединяются такие расстройства, как депрессия, нарушения поведения и очаговая неврологическая симптоматика (расстройство походки, эпилептические приступы, признаки поражения периферической нервной системы, снижение зрения и др.) [11, 12]. Нередко именно эти, не связанные с когнитивным дефицитом, признаки обнаруживают неврологи в дебюте заболевания.

Клинические проявления БА мало отличаются в разных (до и старше 65 лет) возрастных группах. В некоторых случаях пациенты активно предъявляют жалобы, связанные с ухудшением памяти. В других случаях когнитивное снижение первыми замечают коллеги по работе, что имеет важное значение, поскольку при ДДМ люди более молодого возраста стремятся сохранять профессиональную и социальную активность, по крайней мере в начале заболевания. На рабочем месте они испытывают нарастающие трудности организационного характера, ухудшаются их отношения с коллегами, возникают проблемы в решении задач, которые ранее не вызывали каких-либо затруднений.

В большинстве случаев при ДДМ наблюдаются симптомы депрессии [14]. С другой стороны, нередко расстройства, которые первоначально трактовали как депрессивные, впоследствии могут оказаться проявлениями лобной деменции. D. Souery et al. обращают внимание на актуальность пересмотра диагноза депрессии в случаях формирования резистентности к лечению антидепрессантами [15].

При ЛВД и КР, ассоциированных с употреблением алкоголя, поведенческие расстройства и изменения личности являются частыми и ранними признаками заболевания. Характерны апатия, снижение социальной активности, сексуальная расторможенность, компульсивное поведение, извращение аппетита. Изменения личности включают в себя раздражительность, эгоизм и утрату эмпатии. Описанные выше изменения обычно развиваются постепенно, на протяжении нескольких лет [16].

Среди очаговых неврологических нарушений, характерных для группы заболеваний, называемых «деменция-плюс» (ЛВД, сосудистая деменция, болезнь телец Леви, паркинсонизм, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, хорея Гентингтона, алкоголизм, рассеянный склероз, ВИЧ-инфекция, нейросифилис, посттравматическая деменция, нормотензивная гидроцефалия, церебральный васкулит и др.), наиболее распространены расстройства походки, гиперкинезы, эпилептические приступы, паркинсонизм, пирамидная недостаточность, атаксия. Нередко системные проявления болезни включают поражение кожи, нарушения обмена веществ, снижение зрения, анемию.

Диагностика

Таким образом, к числу клинических ситуаций, когда проявления болезни у лиц в возрасте моложе 65 лет должны насторожить клинициста и мотивировать его в отношении проведения более тщательной оценки когнитивных функций с использованием стандартизированных инструментов когнитивного скрининга, а также получения дополнительных сведений об истории заболевания от членов семьи больного и (или) его друзей, следует отнести [17]:

- резистентную к лечению депрессию и (или) тревогу, особенно если присутствуют жалобы на когнитивное снижение;
- проблемы с памятью и (или) мышлением, возникшие в молодом возрасте, особенно при наличииотягчающего семейного анамнеза;
- ситуацию, когда близкий член семьи выражает озабоченность по поводу нарушений когнитивных функций у пациента;
- изменение поведения, несоответствующее преморбидной личности пациента;
- алкоголизм и (или) злоупотребление психоактивными веществами на протяжении 5 или более лет;
- ВИЧ-инфицирование;
- прогрессирующий неврологический дефицит;
- указание в анамнезе на развитие деменции в молодом возрасте среди членов семьи;
- хронические системные заболевания.

Представляют особый интерес и создают значительные диагностические сложности такие клинические ситуации, когда у лиц моложе 65 лет развиваются легкие и умеренные КР. Диагностический поиск может занимать длительный период. Достоверный диагноз деменции, тип деменции и точный этиологический диагноз могут оставаться

неопределенными на протяжении 1–2 и более лет. В таких случаях очевидно, что с пациентом что-то не так, но информации, необходимой для соблюдения критериев диагностики деменции, определения ее типа и установления этиологии КР, может быть недостаточно. Некоторые клиницисты испытывают соблазн «поставить» диагноз БА и назначить лечение ингибиторами холинэстеразы. Однако этого следует избегать, поскольку, помимо отсутствия надежных доказательств долгосрочной эффективности ингибиторов холинэстеразы при лечении умеренных КР, существует также риск ошибочного диагноза КР вообще со всеми вытекающими последствиями этой ошибки. Ожидается, что биомаркеры, разрабатываемые для диагностики БА, со временем позволят надежно идентифицировать это заболевание еще на стадии УКР у лиц моложе 65 лет, но в настоящее время наиболее перспективные из них (например, визуализация распределения амилоида) недоступны в рутинной практике.

Описанные выше сложности затруднительно преодолеть в условиях амбулаторно-поликлинических медицинских организаций. В ряде стран в таких ситуациях рекомендуют направлять пациентов в клиники, специализирующиеся на диагностике КР, что существенно ускоряет диагностический процесс. В тех случаях, когда такие клиники недоступны, рекомендуют обращаться к докторам, имеющим собственный опыт в области диагностики и лечения деменции. Проведение исследований, таких как позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная томография, углубленное нейропсихологическое тестирование и визуализация распределения амилоида, не везде доступны и требуют времени. Последнее может негативно сказываться на эмоциональном состоянии и способствовать снижению качества жизни не только самого пациента, но и его окружения.

Удовлетворительные результаты, полученные при тестировании с использованием скрининговых шкал, ориентированных на выявление нарушений памяти, таких как MMSE, не всегда позволяют адекватно и своевременно оценить сложившуюся клиническую ситуацию, что может привести к поздней диагностике деменции. Это диктует необходимость использования комплекса разных тестов и разработки новых, например, Addenbrookes Cognitive Examination (ACE), продемонстрировавшего высокую чувствительность и специфичность при дифференциальной диагностике БА и ЛВД [18].

План обследования, необходимый при подозрении на ДДМ, несколько отличается от того, который требуется при деменции с поздним началом, и включает детальный анализ истории болезни (с использованием информации, исходящей не только от самого пациента, но и от его окружения), тщательный осмотр больного с особым акцентом на неврологический статус, применение более широкого спектра тестов для оценки когнитивных функций, оценку поведения и психологического статуса, более широкое использование методов функциональной диагностики и нейровизуализации [19]. При необходимости перечень исследований может быть расширен. При наличии симптомов и признаков неврологической патологии необходимы регулярное наблюдение неврологом и исключение редких, в т. ч. генетически детерминированных, неврологических расстройств, которые могут проявляться ДДМ, среди которых: CADASIL, болезнь Фабри, синдром FXTAS, болезнь Гоше, болезнь Куфса, нейроакантоцитоз, болезнь Ниммана

– Пика (тип С), спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Вильсона – Коновалова; а также инфекции (болезнь Уиппла, сифилис), болезнь Крейцфельда – Якоба, лимбический энцефалит и др.

Действительно, при ДДМ существует более высокий риск того, что КР имеют генетическую природу, при этом семейные формы деменции наиболее вероятны, если два или более членов семьи в возрасте до 65 лет страдают деменцией. Ауто-сомно-доминантное наследование встречается в 5% случаев БА и в 10–15% случаев ЛВД, характерно для синдрома CADASIL и хореи Гентингтона [12]. В этих ситуациях члены семьи пациента по понятным причинам обеспокоены в связи с высоким риском развития у них деменции. Во избежание суицидов и других проблем генетическое тестирование всегда должно сопровождаться медико-генетическим консультированием с участием квалифицированных генетиков.

Другие редкие, не связанные с генетическими проблемами, этиологические причины деменции также наиболее вероятны, когда заболевание дебютирует в возрасте до 45 лет. Многие из них связаны с нарушениями обмена веществ и инфекциями (см. выше). Большинство из них проявляется симптомами, характерными для соматических или психических заболеваний, причем нередко за многие годы до того, как становится заметным снижение познавательных способностей. В таких случаях очень важно детально изучить историю болезни, чтобы найти связь между соматическими, психическими и когнитивными проблемами, проследить их эволюцию с течением времени и установить правильный диагноз [17].

В настоящее время накоплено достаточно свидетельств, позволяющих судить о взаимосвязи расстройств сна и КР, а именно ассоциации ранних и прогрессирующих нарушений циркадианного ритма, изменения качества и архитектуры сна с увеличенным риском развития деменции [20–22]. Нарушения сна влекут за собой нарушение консолидации памяти и, вследствие этого, когнитивное снижение. С другой стороны, коррекция расстройств сна приводит к восстановлению когнитивных функций и улучшению качества жизни [23].

По данным National Institutes of Health (NIH), частота встречаемости нарушений сна в популяциях США составляет 6–10%, а среди больных с неврологической патологией достигает 40–83%, что зависит от формы заболевания [24]. К наиболее частым нарушениям сна у пациентов с УКР относят инсомнию, повышенную дневную сонливость, нарушение циркадианного ритма сон – бодрствование с вечерней спутанностью, нарушение дыхания во сне, включая обструктивные апноэ во сне (ОАС), синдром первичного центрального апноэ сна, синдром центрального апноэ сна при дыхании Чейна – Стокса, синдром гиповентиляции/гипоксемии во сне при патологии паренхимы или сосудов легких, парасомнии, в частности: расстройство поведения во время быстрого сна, синдром беспокойных ног.

При решении вопросов диагностики и лечения нарушений сна у пациентов с УКР необходимо тщательно проводить объективный осмотр. В частности, важно оценить риск возникновения обструктивного апноэ во сне с учетом данных заболеваний, особенностей строения ЛОР-органов, шеи, хронических легочных заболеваний, неврологического статуса. Выявление соматических и психических расстройств, в т. ч. тревоги и депрессии, требует специализированного обследования и лечения [25].

Значительный спектр возможностей нейропсихологического тестирования, а также высокая частота нарушений сна у больных УКР диктуют необходимость создания алгоритма диагностики указанных расстройств и способов их коррекции, ориентированных на широкий круг врачей. В определенной мере это реализовано сотрудниками Italian Dementia Research Association (SINDem), разработавшими рекомендации по коррекции нарушений сна у пациентов с УКР [26].

Таким образом, с одной стороны, для лиц, предъявляющих жалобы на снижение познавательных функций, целесообразно не только использовать шкалы, ориентированные на выявление КР, но и проводить дообследование на предмет выявления нарушений сна. При назначении лечения важно учитывать, что коррекция инсомнии способствует замедлению темпа нарастания КР. С другой стороны, очевидна необходимость проводить скрининг КР и более детальное обследование (прежде всего ориентированное на выявление соматических и психических заболеваний) пациентов, страдающих нарушениями сна вне зависимости от эффективности/неэффективности гипнотиков. Своевременное распознавание КР на ранних стадиях позволяет начать их адекватное лечение и избежать прогрессирования КР и дезадаптации пациентов.

Множество исследований свидетельствуют о взаимосвязи когнитивных нарушений и расстройств дыхания во сне. Установлено, что наиболее часто (40%) у пациентов с БА и другими деменциями регистрируются ОАС, способствующие нейродегенерации в связи с фрагментацией сна и транзиторной гипоксией. Наряду с этим ОАС ассоциируются с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т. ч. гипертонической болезнью, коронарной патологией и инфарктом мозга.

У пациентов с УКР наряду с нарушением сна часто диагностируют неврозоподобные, астенические, тревожные и депрессивные нарушения [22, 27, 28]. Это связано с дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем организма [29–31]. Риск возникновения тревожных и депрессивных расстройств, равно как и изменение продолжительности сна, коррелируют с активностью системного воспаления [32]. Общие нейрохимические процессы, лежащие в основе расстройств сна и развития депрессии, опосредованы повышенным уровнем С-реактивного белка (hs-CRP), белка S100 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) [33, 34]. Воспаление относят к наиболее значимым факторам риска возникновения КР [23, 35], наиболее достоверная взаимосвязь между маркерами воспаления и КР установлена в отношении hs-CRP [36]. В ряде случаев воспалительные изменения могут быть опосредованы наличием ССЗ [37, 38]. Дополнительным подтверждением описанной выше взаимосвязи инсомнии, депрессии, системного воспаления и КР можно считать результаты исследования M. Heinzlmann et al., показавшие, что при нормализации сна снижается уровень hs-CRP в крови, при этом снижается и уровень депрессии [39].

Как было указано выше, традиционно диагностика УКР базируется на анализе жалоб пациента, субъективной оценке неврологом и психиатром клинических проявлений заболевания, результатах инструментальных исследований и нейропсихологического тестирования. Для повышения объективности диагностики КР при оценке когнитивных функций рекомендуют использовать специальные

шкалы, одной из которых является MoCA. В последующие годы разработаны и внедрены разнообразные методики тестирования, включая ACE, CAMCOG, CAMDEX, CDT, IQ-CODE, VFT и др. [40]. Но в повседневной клинической практике применение детального нейропсихологического тестирования может оказаться ограниченным из-за отсутствия квалифицированных специалистов, высокой стоимости и большой продолжительности обследования. Широкий спектр методик нейропсихологического тестирования, их недостаточная чувствительность и специфичность одновременно с высокой частотой КР диктуют необходимость разработки алгоритмов и методик диагностики УКР, которые были бы ориентированы на применение в практическом здравоохранении, высокочувствительны и специфичны, доступны и рентабельны, легко интерпретируемы и результативны, применимы ко всем клиническим формам УКР. В связи с этим представляется перспективным применение специальных компьютерных программ для диагностики и оценки УКР, например, CANS-MCI, SANTAB, которые адаптированы и валидизированы в регионах их разработки [41]. Однако и эти методики имеют пока ограниченное применение. С точки зрения практикующего врача, выявление пациентов с УКР, а также оценка риска прогрессирования КР до степени деменции по-прежнему во многом зависят от клинического суждения и результатов исследования когнитивного статуса доступными методами.

Сложность ситуации усугубляется тем, что в настоящее время не существует высокоспецифичных клинических критериев оценки ранних проявлений КР [42]. Механизмы возникновения КР, на первый взгляд представляющиеся различными, могут оказаться звеньями единого патологического процесса [5]. Многие полагают, что наиболее адекватным и перспективным методом ранней диагностики КР все-таки является определение биологических маркеров [35, 43–47], при этом проведение количественной оценки биомаркеров позволяет определить прогноз заболевания [47]. Установлено, что одним из универсальных факторов риска возникновения КР служит воспалительный процесс [23, 35]. Результаты исследований P.V. Gorelick et al. свидетельствуют о взаимосвязи маркеров воспаления, в частности, в частности, hs-CRP и КР [36]. Наряду с этим известно, что медиаторы воспаления могут свидетельствовать о высоком риске возникновения ССЗ [30] и сахарного диабета 2-го типа [28, 31, 48–50].

Одним из биомаркеров поражения нервной системы служат белки S100, представляющие собой семейство низкомолекулярных Ca^{2+} -связывающих белков, ведущее положение среди которых занимает S100β. Белок S100β синтезируется в глиальных клетках, в дальнейшем транспортируется в нейроны, где может находиться в свободном виде или быть ассоциированным с интрацеллюлярными компонентами. Он участвует во многих внутри- и внеклеточных процессах, в частности, стимулирует дифференцировку, пролиферацию нейронов, рост дендритов, увеличивает выживаемость нейронов, а также регулирует энергетический метаболизм клетки [51, 52]. Обозначенные эффекты способствуют стабилизации импульсной активности нейрона и более дифференцированному ответу на стимуляцию. Впервые S100β был обнаружен в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больного рассеянным склерозом [53]. Затем его выявили в биологических жидкостях (периферическая кровь, ЦСЖ, амниотическая жидкость,

сплюна) пациентов с повреждениями мозга различной этиологии (острый энцефаломиелит, боковой амиотрофический склероз, внутричерепные опухоли и др.). Белок S100β используют в качестве диагностического маркера различных заболеваний: гипоксически-ишемического повреждения мозга (в частности, ишемии при инсульте) и БА [54]. Показано, что уровень S100β в плазме крови повышен при депрессии [55]. Этот факт свидетельствует в пользу гипотезы о значительной роли нейродегенеративных процессов в патогенезе тревожно-депрессивного расстройства. Накоплено достаточно информации и об участии белков S100 в патогенезе тревоги. Так, трансгенные мыши с повышенной экспрессией белка S100 демонстрировали высокий уровень тревоги в тестах «открытое поле» [56], а мыши, нокаутные по S100, напротив, обладали пониженной тревожностью [57]. Интересно, что увеличение количества S100β имеет место в крови и моче здоровых людей в результате продолжительной умственной и физической активности [58]. Из вышеизложенного следует, что белки S100 являются перспективной фармакологической мишенью для терапии неврологических, психоэмоциональных расстройств, коррекции нейродегенеративных процессов, а также регуляции работы организма в состоянии стресса.

Лечение

В связи с вышеперечисленными диагностическими сложностями при лечении УКР, особенно среди лиц моложе 65 лет, особое место занимает этиотропная (если она возможна – например, антибактериальная терапия при нейроинфекциях, вызванных бактериями; антигипертензивная терапия при ЦВБ на фоне артериальной гипертонии) и универсальная патогенетическая терапия.

Одним из перспективных ноотропных и вазоактивных препаратов с антиоксидантным действием, использование которого целесообразно у пациентов с КР, является Диваза. Активные компоненты препарата Диваза представлены релиз-активными формами антител к белку S100 (PA AT S100) и релиз-активными формами антител к эндотелиальной NO-синтазе (PA AT eNOS). Получение PA AT осуществляется с применением принципиально новой технологии (US Patent 8,535,664 B2, 2013), обеспечивающей наличие у таких форм общего отличительного свойства – способности оказывать модифицирующее действие на исходное вещество (или структурно схожие биологические молекулы) посредством изменения его пространственной структуры, что влечет изменение физических, химических и биологических свойств [59].

Таким образом, молекулярной мишенью PA AT S100 является белок S100, участвующий в сопряжении синаптических и метаболических процессов в ЦНС. Влияние PA AT S100 способствует более стабильному связыванию белка S100 с Ca^{2+} , что запускает приток Na^{+} внутрь клетки и отток Ca^{2+} во внеклеточное пространство. Изменение трансмембранного потенциала генерирует потенциал действия, в результате чего нервный импульс распространяется по направлению к соседним нейронам. Показано модулирующее влияние PA AT S100 на синаптическую передачу различных рецепторов, в том числе ГАМК, серотониновых, сигма1-, NMDA. PA AT S100, оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, повышают активность стресс-лимитирующих систем, способствуют восстановлению процессов нейрональной пластичности. Та-

ДИВАЗА

современный ноотропный вазоактивный препарат
с антиоксидантными свойствами
для лечения хронических нарушений
мозгового кровообращения

молодость мозга



активная жизнь



- ▲ улучшает память, внимание
- ▲ устраняет проявления астении
- ▲ улучшает мозговой кровоток
- ▲ предотвращает действие свободных радикалов



РУ ЛСР-006646/10-090710
www.materiamedica.ru
на правах рекламы

схема приема:
2 таблетки
3 раза в день
в течение 3 месяцев

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ким образом, широкий спектр фармакологической активности PA AT S100 обеспечивает ноотропный, нейропротекторный, мембраностабилизирующий и антиоксидантный эффекты. Механизм действия второго компонента препарата Диваза – PA AT eNOS направлен на восстановление функции эндотелия (эндотелиопротективный эффект) и на регуляцию работы каскада: NO-синтаза → NO-гуанилатциклаза → цГМФ (вазоактивный эффект). Диваза увеличивает активность эндотелиальной NO-синтазы, а также повышает продукцию цГМФ, который активирует внутриклеточные протеинкиназо-опосредованные реакции в ответ на связывание с клеточной мембраной пептидных гормонов.

Ранее [17] нами было проведено исследование с целью оценки клинко-лабораторной эффективности и безопасности применения препарата Диваза (прием по 2 таблетки 3 р./сут на протяжении 12 нед. дополнительно к базисной терапии) в сравнении с базисной терапией у пациентов (n=80) в возрасте моложе 65 лет, страдающих хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), основными клиническими проявлениями которой были КР. Исходно у большинства пациентов (77%) были установлены признаки когнитивного снижения умеренной степени выраженности (23–25 баллов по результатам MoCA теста). У подавляющего большинства (93%) пациентов были выявлены нарушения сна (суммарный балл по опроснику LSEQ < 300).

На фоне приема препарата Диваза произошло достоверное улучшение когнитивных функций, о чем свидетельствовало уменьшение доли больных с умеренными когнитивными нарушениями. В начале исследования таковых было 77%, через 12 нед. лечения – лишь 3%. У подавляющего большинства (97%) больных результат MoCA теста составил 26–28 баллов. Улучшение когнитивных функций, согласно оценке средних, было статистически значимым ($p < 0,05$) – средний балл результата MoCA теста увеличился от $24,67 \pm 0,25$ до $26,30 \pm 0,15$.

Вместе с тем на фоне терапии препаратом Диваза отмечено восстановление ночного сна у большинства пациентов. По данным анализа балльной оценки субъективных характеристик сна при использовании опросника LSEQ, через 12 нед. после начала лечения значимые нарушения сна (суммарный балл LSEQ < 300) сохранились лишь у незначительной (17%) части больных. При этом доля пациентов с нарушениями сна средней степени выраженности значительно уменьшилась только в группе, получавших препарат Диваза: при оценке параметра GTS (трудность засыпания) – с 67 до 10%; QOS (качество сна) – с 57 до 3%; AFS (трудность пробуждения) – с 63 до 17% и BFW (целостность поведения после пробуждения) – с 57 до 0%. Отмечена корреляция ($r=0,60$) между купированием тревоги и восстановлением ночного сна.

Заключение

Таким образом, следует признать, что проблема своевременной диагностики додементных (не достигающих степени деменции) КР, дебютирующих в молодом возрасте, в настоящее время не решена. Наиболее адекватным подходом во всем мире являются направление пациентов в клинику, специализирующуюся на диагностике КР, или обращение к докторам, имеющим собственный опыт в области диагностики и лечения деменции.

Во многих исследованиях доказана взаимосвязь нарушения сна, депрессии, системного воспаления и КР. При-

чем коррекция нарушений сна и депрессии в ряде случаев позволяет добиться восстановления когнитивных функций и улучшения качества жизни.

Лечение додементных КР, дебютирующих в молодом возрасте, во многом зависит от этиологии заболевания. В одних случаях (нейроинфекции) своевременное назначение этиотропной терапии позволяет добиться полного восстановления нарушенных функций, в других (генетически детерминированные заболевания) лечение может оказаться совершенно неэффективным.

Использование препарата Диваза, обладающего ноотропным, вазоактивным и антиоксидантным действием, у пациентов в возрасте моложе 65 лет, страдающих хроническими ЦВБ, в сочетании с базисной терапией позволяет добиться восстановления качества ночного сна и уменьшить выраженность основных клинических проявлений заболевания – додементных КР.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Деменция. Интернет-ресурс: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru> [Vsemirnaja Organizacija Zdravooohranenija. Demencija Internet-resurs: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru> (in Russian)].
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с. [Zaharov V.V., Jahno N.N. Kognitivnyye rasstrojstva v pozhilom i starcheskom vozraste: Metodicheskoe posobie dlja vrachej. M., 2005. 71 s. (in Russian)].
3. Kales A., Caldwell A., Cadieux R et al. Severe obstructive sleep apnea – II: Associated psychopathology and psychosocial consequences // Journal of Chronic Diseases. 1985. Vol. 38(5). P. 427–434. doi:10.1016/0021-9681(85)90138-9.
4. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. 3-е изд. М., 2014. 320 с. [Zaharov V.V., Voznesenskaja T.G. Nervno-psihicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy. 3-e izd. M., 2014. 320 s. (in Russian)].
5. Forlenza O., Diniz B., Stella F. et al. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia // Rev Bras Psiquiatr. 2013. Vol. 35(2). P. 178–185. doi:10.1590/1516-4446-2012-3503.
6. Ravaglia G., Forti P., Montesi F. et al. Mild cognitive impairment: epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population // J Am Geriatr Soc. 2008. Vol. 56. P. 51–58.
7. Luck T., Riedel-Heller S.G., Kaduszkiewicz H. et al. Mild cognitive impairment in general practice: agespecific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe) // Dement Geriatr Cogn Disord. 2007. Vol. 24. P. 307–316.
8. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (результаты Всероссийского исследования "ПРОМЕТЕЙ") // Consilium Medicum. 2012. Т. №10. № 2. С. 25–29 [Zaharov V.V. Rasprostranennost' i lechenie kognitivnyh narushenij v neurologicheskoy klinike (Rezultaty Vserossijskogo issledovanija "PROMETEJ") // Consilium Medicum. 2012. Т. №10. № 2. С. 25–29 (in Russian)].
9. Withall A., Draper B., Seeher K., Brodaty H. The prevalence and causes of younger onset dementia in Eastern Sydney, Australia // Int Psychogeriatrics. 2014. Vol. 26. 1955–1965.
10. Vieira R.T., Caixeta L., Machado S. et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature // Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2013. Vol. 9. P. 88–95.
11. Rossor M.N., Fox N.C., Mummery C.J. et al. The diagnosis of young-onset dementia // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 793–806.
12. Masellis M., Sherborn K., Neto P.R. et al. Early-onset dementias: diagnostic and aetiological considerations // Alzheimers Res Ther. 2013. Vol. 5. P. 7.
13. Kelley B.J., Boeve B.F., Josephs K.A. Young-onset dementia. Demographic and etiological characteristics of 235 patients // Arch Neurol. 2008. Vol. 65. P. 1502–1508.
14. Rosnes T.A., Barca M.L., Engedal K. Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients // Int J Geriatr Psychiatry. 2010. Vol. 25. P. 704–711.
15. Souery D., Papakostas G.I., Trivedi M.H. Treatment-resistant depression // J Clin Psychiatry. 2006. Vol. 67. P. 16–22.
16. Ridley N., Draper B., Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence // Alzheimers Res Ther. 2013. Vol. 5. P. 3.
17. Фатеева В.В., Колоколов О.В., Захарова Н.Б. и др. Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции // Лечащий врач. 2016. № 5. С. 16 [Fateeva V.V., Kolokolov O.V., Zaharova N.B. i dr. Narushenie sna i kognitivnyh funkcij kak pojavlenie hronicheskoy ishemii golovnogno mozga i patogeneticheskie osnovy ih korrekcii // Lechashhij vrach. 2016. № 5. С. 16 (in Russian)].
18. Mioshi E., Dawson K., Mitchell J. et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening // Int J Geriatr Psychiatry. 2006. Vol. 21. P. 1078–1085.
19. Brodaty H., Connors M., Pond D. et al. Dementia: 14 essentials of assessment and care planning // Medicine Today. 2013. Vol. 14. P. 18–27.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>