



Когнитивные нарушения при хронической цереброваскулярной патологии и возможности их коррекции на додементных стадиях

С.Н. Янишевский✉, С.В. Воробьев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Аннотация

Цереброваскулярные заболевания входят в число наиболее частых нозологических форм современной неврологии. Одной из важнейших составляющих в клинической картине являются когнитивные нарушения. При этом наиболее частым является развитие легких и умеренных когнитивных расстройств. Особенно это характерно для начальных стадий заболевания. Патогенетическую основу нарушения высших корковых функций составляют комплекс патофизиологических и патохимических реакций, формирующихся в рамках каскада ишемического повреждения вещества головного мозга. Одно из центральных мест среди них занимает развитие энергетического дефицита вследствие уменьшения синтеза аденозинтрифосфата и формирование оксидантного стресса. Это обуславливает необходимость назначения фармакологических препаратов, способных оказывать мультимодальное действие. Среди подобных средств выделяют идебенон, обладающий способностью стимулировать работу дыхательной цепи митохондрий и проявляющий, кроме того, антиоксидантные свойства. Использование идебенона продемонстрировало свою эффективность при лечении додементных когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярной патологией, в особенности в рамках сочетанного назначения с препаратами, влияющих на факторы риска развития сосудистой патологии головного мозга.

Ключевые слова: болезнь малых сосудов, дисциркуляторная энцефалопатия, цереброваскулярные заболевания, когнитивные нарушения, оксидантный стресс, идебенон, митохондрии, деменция.

Для цитирования: Янишевский С.Н., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения при хронической цереброваскулярной патологии и возможности их коррекции на додементных стадиях. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (7): 50–58. DOI: 10.47407/kr2023.4.7.00286

Clinical Case

Cognitive impairment associated with chronic cerebrovascular disease and treatment options to be used at pre-dementia stages

Stanislav N. Yanishevskiy✉, Sergey V. Vorobyev

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

✉yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Abstract

Cerebrovascular diseases are among the most frequent nosological forms of modern neurology. One of the most important components of their clinical picture is cognitive impairment. At the same time, the most frequent is the development of mild and moderate cognitive disorders. This is especially true for the initial stages of the disease. The pathogenetic basis of the violation of higher cortical functions is a complex of pathophysiological and pathochemical reactions formed within the cascade of ischemic damage to the brain substance. One of the central places among them is occupied by the development of energy deficiency due to a decrease in ATP synthesis and the formation of oxidative stress. This makes it necessary to prescribe pharmacological drugs that can have a multimodal effect. Among such drugs, idebenone is distinguished, which can stimulate the mitochondrial respiratory chain and, in addition, exhibits antioxidant properties, which has demonstrated its effectiveness in the treatment of pre-segment cognitive impairment in patients with cerebrovascular pathology, especially in the framework of combined administration with drugs having other mechanisms of action.

Key words: small vessel diseases, dyscirculatory encephalopathy, cerebrovascular diseases, cognitive impairment, oxidative stress, idebenone, mitochondria, dementia.

For citation: Yanishevskiy S.N., Vorobyov S.V. Cognitive impairment associated with chronic cerebrovascular disease and treatment options to be used at pre-dementia stages. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (7): 50–58 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.7.00286

Введение

Среди наиболее актуальных вызовов, с которыми сталкиваются современная неврология и клиническая медицина, выступают нарушения высших корковых функций. Именно их формирование лежит в основе развития социальной и бытовой дезадаптации, существенного снижения качества жизни у значительного числа пациентов. При этом проведенные эпидемиоло-

гические исследования демонстрируют широкое распространение нарушений высших корковых функций в человеческой популяции в целом. Так, метаанализ 80 исследований показал, что распространенность когнитивных расстройств среди лиц в возрасте старше 50 лет составляет 5,1–41% в зависимости от рассматриваемой популяции [1]. В настоящее время в мире проживает около 50 млн человек с установленным диагно-

зом деменции. При этом ежегодно регистрируется до 10 млн новых случаев. К 2050 г. ожидается увеличение их числа до 152 млн. Общие расходы на ведение пациентов с деменцией достигают 1,1% от общемирового мирового продукта [2]. Распространенность додементных нарушений высших корковых функций значительно выше и достигает 6,7–25,2% в общей человеческой популяции у лиц в возрасте старше 60 лет [3]. Необходимо отметить, что ежегодно у 5–17% пациентов отмечается прогрессирование умеренных когнитивных нарушений до стадии деменции [4, 5]. В общей когорте нозологических форм когнитивных нарушений у пожилых лиц 1-е место занимает болезнь Альцгеймера – 30–70% от всех случаев. Второе место отводится смешанной деменции, чаще всего являющейся сочетанием болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии – 10–40%. Тройку лидеров в качестве причины тяжелых когнитивных нарушений в пожилом возрасте замыкает сосудистая деменция – 5–25% [6]. Таким образом, цереброваскулярные заболевания (ЦВБ) являются одной из наиболее частых причин формирования когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста.

Анатомо-функциональная структура когнитивных нарушений

Исходя из концепции основоположника нейропсихологии А.Р. Лурия о динамической локализации высших корковых функций, все структуры головного мозга, участвующие в реализации когнитивных процессов, можно разделить на три блока [7]. Так называемый первый функциональный блок включает в себя подкорковые ганглии, восходящую часть ретикулярной формации, таламус, образования лимбической системы. Их деятельность обеспечивает эффективную концентрацию внимания, его устойчивость, адекватный уровень бодрствования, необходимую скорость мышления, активацию корковых структур, а также эмоционально-волевое насыщение и мотивацию к реализации когнитивных функций [8]. Нарушения, возникающие при поражении структур этого блока, носят название нейродинамических. Для них характерным является снижение концентрации внимания, его повышенная истощаемость, неустойчивость, замедление скорости психических процессов, возрастание времени ответа на поступающие внешние стимулы. Второй функциональный блок представлен ассоциативными зонами, включающими в себя вторичные и третичные поля корковых анализаторов. В него входят различные отделы теменной, височной и затылочной долей, отвечающих за реализацию чувствительности различной модальности. В структурах этого блока производится прием, обработка, анализ поступающей информации и ее хранение. На основании этого происходит распознавание условий внешней и внутренней среды и ее изменений, а также образование представлений о пространственной конфигурации окружающего мира. Нарушения, связанные с поражением этого блока, носят название инструментальных. Они характеризуются

развитием гностических расстройств, нарушениями памяти определенной модальности, также возможны речевые расстройства, нарушения праксиса различного характера. Третий функциональный блок представлен структурами лобных долей. Его функцией является координация различных блоков поступающей информации, планирование, активная постановка цели и задач различных действий, выбор модели поведения в зависимости от ситуации, формирование плана действия и внесение при необходимости в него поправок, контроль выполнения реализуемого рабочего алгоритма, оценка степени достижения запланированного результата. Нарушения, формирующиеся при поражении данного блока, называются регуляторными [9]. При этом наблюдается значимое снижение скорости мышления, потеря инициативы и мотивации при планировании и реализации различных видов деятельности, нарушение контроля выполнения тех или иных задач, общая умственная «усталость», затруднения при необходимости перехода от решения одной задачи к следующей, а также эмоционально-волевые расстройства.

Основы современной классификации нарушений высших корковых функций

С учетом тяжести наблюдающихся расстройств принято выделять легкие когнитивные нарушения (ЛКН), умеренные когнитивные нарушения (УКН) и деменцию. ЛКН представляют собой снижение когнитивных функций по сравнению с предшествующим их индивидуальным уровнем у данного конкретного пациента, не выходящее за пределы референтных значений возрастной группы и не достигающих степени УКН. Для их диагностики в настоящее время используются критерии, разработанные Н.Н. Яхно [10]. Они чаще всего проявляются жалобами на неустойчивость внимания, нарушение его концентрации, избыточную забывчивость, неспособность сосредоточиться на длительное время. Подобные нарушения существенно не влияют на способность решать профессиональные и повседневные задачи. Применение обычных скрининговых шкал не позволяет выявить подобные нарушения, и для их верификации требуются достаточно чувствительные методики.

В настоящее время в отечественной литературе предложены диагностические критерии так называемых начальных признаков когнитивных нарушений, в значительной степени коррелирующих с предложенными ранее критериями ЛКН. В то же время они имеют несколько уточняющих характеристик, которые способствуют повышению качества их диагностики. Применение данных критериев может быть оправдано в случае развития заболеваний, сопровождающихся развитием прогрессирующего дефицита нарушений высших корковых функций. Так, данная категория в значительной степени соответствует стадии начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения и может быть использована для диагностики когнитивных расстройств в рамках ЦВБ.

Критерии начальных признаков когнитивных нарушений включают следующие позиции [11]:

- Предъявление пациентом жалоб на ухудшение когнитивных функций, таких как память, внимание, ориентация, речевые расстройства, уменьшение скорости мышления, затруднение принятия решений, а также организации плана действий. Данные жалобы пациент высказывает активно или они выявляются в ходе его расспроса.

- Наличие ухудшения когнитивных функций наблюдается не реже одного раза в неделю и не провоцируется какими-либо видимыми факторами.

- Общая длительность наблюдающихся когнитивных нарушений составляет не менее 6 мес.

- При обследовании отмечается наличие факторов риска развития когнитивных нарушений того или иного характера.

- Наличие данных нарушений вызывает чувство тревоги и беспокойства у пациента.

- Пациент отмечает ухудшение качества своей работы по сравнению с лицами аналогичного возраста, у которых данных нарушений нет.

- Отсутствуют нарушения различных видов повседневной деятельности.

- Диагноз УКН не может быть поставлен.

Более значимыми с позиции тяжести клинических проявлений являются УКН. Исходя из определения Всемирной организации здравоохранения для УКН характерно наличие нарушений одной или нескольких когнитивных функций, степень выраженности которых выходит за рамки возрастной нормы. При этом данные нарушения не ведут к потере независимости в бытовой, социальной сферах, т.е. в повседневной жизни, однако могут способствовать нарушению сложных составных действий, ухудшать процессы обучения и формирования новых навыков. Для диагностики УКН традиционно используются критерии R.S. Petersen, J. Touchon (2005 г.) [12]. С учетом многообразия клинической картины УКН было предложено выделить четырех их вариантов. Первый вариант – монофункциональный амнестический. Для него характерным является нарушение памяти при относительной сохранности других сфер когнитивной деятельности. В дальнейшем этот вариант УКН часто прогрессирует в деменцию альцгеймеровского типа. Второй вариант – неамнестический монофункциональный. Характеризуется нарушением одной из когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, интеллект) при сохранении памяти. Данный вариант в зависимости от превалирования поражения тех или иных расстройств может выступать в качестве начальной стадии таких заболеваний, как кортико-базальная дегенерация, первичная прогрессирующая афазия, задняя корковая атрофия и ряда других. Третий вариант – амнестический полифункциональный, при котором совместно с нарушениями памяти наблюдается ухудшение иных сфер когнитивной деятельности. Достаточно часто данный вариант также рассматривается как додементная стадия болезни Альцгеймера. Четвертый вари-

ант – неамнестический полифункциональный. В его клинической картине отмечается нарушение нескольких когнитивных функций при сохранности памяти. Он часто развивается при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, а также ЦВБ [13].

Необходимо отметить, что в случае развития нарушений внимания, регуляторных функций может отмечаться вторичное ухудшение памяти. Однако представленная классификация УКН не отражает такую особенность развития патологического процесса. Для устранения этого недостатка была предложена иная классификация УКН [14]. Она предусматривает выделение следующих вариантов:

1. Амнестический вариант УКН, для которого характерно нарушение эпизодической памяти, ассоциированное с расстройством запоминания и узнавания. Отмечается при болезни Альцгеймера.

2. Дизрегуляторный или лобный вариант, который проявляется на фоне поражения лобных долей или глубинных структур при формировании подкорково-лобного синдрома. При данном варианте возможно вторичное нарушение памяти при сохранении способности опосредованного запоминания и узнавания. Данный вариант особенно проявляется при ЦВБ, а также ЧМТ, болезни Паркинсона и ряде других заболеваний.

3. Мультифункциональный или комбинированный вариант. Он характеризуется гиппокампальным нарушением памяти в сочетании с поражением других когнитивных функций.

4. С преобладанием нарушений иных, кроме памяти, когнитивных функций.

Наиболее тяжелым расстройством когнитивных функций является деменция. Она характеризуется развитием выраженных и стойких нарушений высших психических функций, приводящих к значительному ухудшению способности решать социальные и бытовые задачи с потерей самостоятельности. В настоящее время наиболее часто в практической деятельности используются критерии деменции по МКБ-10 или Национального института по проблемам старения [15]. Деменцию принято условно подразделять на три уровня: легкая (начальная), умеренная и тяжелая. Для легкой деменции характерным является наличие стойкого мнестического дефицита, сказывающегося на эффективности выполнения задач повседневной деятельности. Кроме того, могут наблюдаться некоторые нарушения ориентировки в пространстве и во времени, ухудшение способности логического рассуждения. Значимые затруднения наблюдаются только в сложных видах деятельности. Нуждается в поддержке и контроле незначительное время. При умеренной деменции наблюдается значительное нарушение способности восприятия и запоминания новой информации, отмечается существенная дезориентация в пространстве и времени, а также частичная в собственной личности. Также страдает способность выполнять повседневные задачи, связанные с соблюдением правил гигиены, приготовления пищи, ведения домашнего хо-

зайства. Нуждается в активной поддержке значительную часть времени. При тяжелой деменции происходит практически полная утрата памяти как на текущие, так и на отдаленные события, становится невозможным самостоятельное выполнение любых повседневных задач, требуется практически постоянная активная помощь и поддержка [16].

Особенности когнитивных нарушений при хронической цереброваскулярной патологии

Основываясь на этиопатогенетических механизмах развития, а также тяжести наблюдаемой клинической симптоматики, можно выделить следующие стадии развития хронической ишемии головного мозга:

1. Начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения.
2. Дисциркуляторная энцефалопатия I стадии.
3. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии.
4. Дисциркуляторная энцефалопатия III стадии.

Кроме того, отдельно в классификации выделяют сосудистую деменцию, имеющую несколько вариантов (с острым началом, мультиинфарктную и ряд других) [17]. Необходимо отметить, что среди проявлений хронической цереброваскулярной патологии на различных ее стадиях важное место занимает формирование когнитивной дисфункции. Так, для начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения характерно развитие, прежде всего, нейродинамических нарушений, представленных ухудшением концентрации внимания, его неустойчивостью, истощаемостью, брадифренией, незначительными мнестическими расстройствами, умственной утомляемостью. По мере прогрессирования сосудистого поражения головного мозга усиливается и степень выраженности когнитивных нарушений [18]. В частности, при дисциркуляторной энцефалопатии I стадии увеличивается значимость нарушений внимания, определяется снижение памяти вторичного характера, уменьшение объема запоминаемой информации, ухудшения умственной работоспособности, интеллектуальной утомляемости. Часто когнитивные расстройства сочетаются с поведенческими и эмоционально-волевыми нарушениями в виде лабильности фона настроения, его неустойчивости, раздражительности. При этом тяжесть наблюдающихся нарушений высших корковых функций находится на уровне ЛКН. Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии характеризуется прогрессированием наблюдающихся изменений, которые могут достигать уровня УКН. Основу когнитивных нарушений на данной стадии составляет сочетание нейродинамических и регуляторных расстройств в виде выраженного снижения внимания, памяти, особенно на текущие события, обнаруживаемых признаков снижения интеллекта. Кроме того, наблюдается снижение качества исполнения сложных профессиональных навыков, ухудшение выполнения бытовых, повседневных задач, снижается уровень социального взаимодействия. Однако потери независимости пациента не происходит.

При развитии дисциркуляторной энцефалопатии III стадии отмечаются наиболее грубые изменения высших корковых функций, степень выраженности которых у ряда больных может достигать деменции. Нейропсихологическое обследование позволяет установить наличие выраженных мнестических расстройств, снижение внимания, исполнительных, регуляторных функций, речевые, зрительно-пространственные нарушения, резкое снижение интеллекта. В данном случае наблюдается социальная, бытовая дезадаптация, требующая помощи или поддержки со стороны родственников и близких лиц [19].

Классификация фармакологических препаратов, обладающих когнитивно-стимулирующим действием

С учетом широкого распространения сосудистых когнитивных нарушений, а также их большой роли в общей клинической картине хронической цереброваскулярной патологии, весьма существенным является правильный подбор фармакологической терапии, направленной на их коррекцию. Необходимо отметить, что патогенез ЦВБ весьма многогранен и проявляется широким комплексом патофизиологических и патохимических реакций, лежащих в основе ишемического повреждения вещества головного мозга [20]. С учетом этого аспекта для лечения сосудистых когнитивных нарушений на сегодняшний момент времени предпринимаются попытки использования препаратов, обладающих различными механизмами действия [21]. Для удобства клинического применения мы посчитали целесообразным выделить три группы таких препаратов. Первая группа средств оказывает влияние на метаболические процессы, протекающие в нервных клетках и организацию синаптической передачи. Вторая группа воздействует на мозговой кровоток. Третья группа препаратов обладает антиоксидантным действием. Следует помнить, что ряд фармакологических средств нельзя отнести только к одной из групп, вследствие их достаточно сложного механизма действия.

1. Средства, влияющие на метаболизм нейронов и организацию синаптической передачи.

В данной группе можно выделить несколько классов препаратов, отличающихся друг от друга по химической структуре и спектру действия.

- А. Препараты, влияющие на синтез клеточных элементов.
 - I. Усиливающие синтез элементов мембраны.
 - II. Улучшающие синтез клеточных органелл.
- Б. Препараты, повышающие энергетический потенциал нейронов.
 - I. Препараты, улучшающие поступление глюкозы в нейроны и усиливающие ее утилизацию.
 - II. Средства, увеличивающие синтез и накопление макроэргов.
- В. Вещества, влияющие на обмен нейромедиаторов.

- I. Средства, усиливающие синтез нейромедиаторов и обеспечивающие их депонирование в пресинаптической терминали.
- II. Средства, увеличивающие выделение нейромедиаторов в синаптическую щель.
- III. Средства, усиливающие обратный захват (реаптейк) нейромедиаторов и пролонгацию их действия.
- Г. Средства, оказывающие воздействие на структурно-функциональное состояние рецепторов и ионных каналов.
- I. Средства, вызывающие активацию рецепторов (холинорецепторы, ГАМК, глициновые, серотониновые, дофаминовые).
- II. Средства, блокирующие рецепторы (аденозиновые, глутаматные, альфа-адреналиновые).
- III. Средства, оказывающие воздействие на трансдукторные системы метаболитных рецепторов.
- IV. Средства, оказывающие воздействие на ионные каналы (блокаторы кальциевых каналов, блокаторы натриевых каналов, блокаторы хлорных каналов, блокаторы калиевых каналов).
- Д. Препараты, влияющие на формирование и транспорт везикул.
- I. Вещества, способствующие синтезу синаптических пузырьков.
- II. Вещества, оказывающие воздействие на транспорт везикул в активную зону пресинаптического окончания.
- Е. Вещества, оказывающие влияние на аксональный транспорт.
- Ж. Препараты, оказывающие влияние на амилоидогенез.
- 2. Вазоактивные средства.**
- I. Блокаторы кальциевых каналов.
- II. Метилксантины.
- III. Алкалоиды барвинка малого.
- IV. Производные алкалоидов спорыньи.
- V. Препараты других групп, оказывающие опосредованный вазоактивный эффект.
- 3. Препараты, обладающие антиоксидантной активностью.**

Возможности терапии додементных стадий когнитивных нарушений сосудистого генеза

Естественно, что на разных стадиях развития когнитивных нарушений подход к формированию фармакологической терапии будет различаться. И если в случае развития деменции превалирующим является назначение средств с преимущественно избирательным действием на определенный патогенетический механизм (холинергическая и глутаматергическая трансмиссия, нейротрофическая активность, ряд других), то на более ранних этапах, в случае наличия ЛКН и УКН, когда отсутствует доминирующий компонент в развитии когнитивных нарушений, весьма оправданным является комплексное воздействие на несколько патохимических процессов,

обладающих значимым действием в рамках расстройства высших корковых функций. Такой подход предусматривает использование в реализуемой терапевтической стратегии нескольких различных патогенетических средств. Необходимо отметить, что с этих позиций оправданным является назначение препаратов, обладающих мультимодальным действием, что позволяет влиять на различные звенья ишемического каскада, лежащего в основе повреждения вещества головного мозга при ЦВБ [22]. К таким препаратам, способным продемонстрировать положительные эффекты в составе комплексной терапии в рамках лечения додементных когнитивных нарушений, формирующихся на фоне цереброваскулярно-симптомокомплекса, на стадии начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии I стадии можно отнести идебенон. Данный препарат был синтезирован в 1980-х годах и представляет из себя модернизированный аналог фермента коэнзим Q10. Это вещество участвует в синтезе аденозинтрифосфата (АТФ), увеличивая тем самым энергетическое обеспечение нейронов. Известно, что образование АТФ происходит благодаря работе дыхательной цепи митохондрий, локализованной на ее внутренней мембране. Она представлена 4 основными комплексами: I комплекс – NADH-убихинон-редуктаза, II комплекс – сукцинат-убихиноноксидоредуктаза, III комплекс – убихинол-цитохром с-оксидоредуктаза, IV комплекс – цитохром с-кислород-оксидоредуктаза. Кроме того, в качестве 5 компонента дыхательной цепи рассматривается АТФ-синтетаза. В результате согласованной работы этих комплексов происходит последовательный перенос электронов от молекул NADH и сукцината к молекуле кислорода с образованием воды и фосфорилированием аденозиндифосфата (АДФ) до АТФ, являющегося одним из основных макроэргов [23]. При этом коэнзим Q10 воздействует на I и II комплексы, улучшая передачу электронов к III комплексу, являясь тем самым активным участником всей дыхательной митохондриальной цепи [24]. Нужно отметить, что идебенон в отличие от своего предшественника коэнзима Q10 обладает более оптимальными физико-химическими свойствами с позиции проникновения через гематоэнцефалический барьер, что позволяет ему действовать на митохондрии, локализованные в нейрональных элементах [25].

Еще одной важной особенностью идебенона является его способность нивелировать отрицательное действие оксидантного стресса. Известно, что на фоне развития энергодифицита в условиях уменьшения образования АТФ наблюдается ухудшение эффективности работы АТФ-зависимых транспортных систем. Это приводит к нарушению ионного гомеостаза, проявляющегося, в частности, в резком повышении внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . Данные изменения способствуют увеличению внутриклеточной ферментативной активности, проявляющейся усилением действия протеаз, липаз и эндонуклеаз. Такие изменения клеточной биохимии сопровождаются усилением альтерации

внутриклеточных структур на фоне неконтролируемого повышения концентрации свободных радикалов, получившем в литературе название оксидантного стресса [26]. При этом происходит нарушение деятельности основных ферментов антиоксидантной системы, таких как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатион, а также наблюдается заметное увеличение концентрации синглетного кислорода, интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). Именно возможностью идебенона увеличивать производство АТФ в значительной степени объясняется его антиоксидантный эффект, проявляющийся в снижении образования прооксидантных веществ и уменьшения выраженности ПОЛ [27, 28]. Данный механизм обеспечивает формирование протективного эффекта препарата, оказываемого на митохондриальные и другие внутриклеточные мембраны [29]. Кроме того, повышение потребления кислорода за счет активации дыхательной цепи митохондрий снижает уровень анаэробного гликолиза, запуск которого наблюдается при ишемическом повреждении мозговой ткани. В свою очередь, это обеспечивает снижение образования лактата и повышение устойчивости клеточных мембран.

Также в ряде исследований была показана способность идебенона стимулировать образование фактора роста нервов [30]. Данный трофический компонент играет существенную роль в развитии нейронов головного мозга и поддержании их активности, обеспечивая процессы нейропластичности. В частности, он увеличивает жизнеспособность холинергических нейронов, локализованных в базальных отделах головного мозга (базальное ядро Мейнерга, безымянное ядро и др.) [31]. Тем самым фактор роста нервов участвует в реализации холинергической трансмиссии, имеющей важное значение в реализации когнитивных функций. Высказывается предположение, что уменьшение активности фактора роста нервов может приводить к избирательному поражению этих нейронов и провоцировать формирование нейродегенерации [32]. Таким образом, назначение идебенона будет способствовать уменьшению риска развития этих патологических изменений.

С учетом описанных механизмов действия идебенона к настоящему времени проведено достаточное количество исследований, продемонстрировавших положительное влияние препарата на лечение когнитивной дисфункции при ЦВБ. Так, в одном из наиболее ранних исследований препарат продемонстрировал свою эффективность у пожилых пациентов, имевших снижение когнитивных функций. В частности улучшения были зафиксированы по гериатрической шкале клинической оценки «Сандоз», тесте 15 слов Рея, направленного на оценку слухоречевой памяти и шкале Готтфри–Брейн–Стиин [33]. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией в возрастной группе от 50 до 80 лет. Было установлено, что назначение идебенона положительно отражается на когнитивных функциях, таких как память и внимание, а также уменьшает степень выраженности поведенческих

нарушений [34]. Особенно эффективным оказалось использование идебенона в рамках комплексной терапии на начальных стадиях сосудистого процесса в условиях развития ЛКН и УКН. Так, в группе пациентов с начальными признаками сосудистого поражения головного мозга на фоне атеросклероза и гипертонической болезни на 45-е сутки лечения у значительного числа больных отмечалось улучшение запоминания и воспроизведения заученного материала, уменьшение ригидности мышления и его истощаемости. Кроме того, отмечено положительное воздействие на сопутствующие эмоционально-волевые нарушения в виде снижения тревоги, повышения общего фона настроения, эмоциональной устойчивости [29]. Подобные результаты, свидетельствующие о способности идебенона снижать признаки астении, улучшать состояние в эмоциональной, поведенческой сферах, продемонстрированы и в других исследованиях [30]. Повышение эффективности терапии отмечается при комбинации идебенона с фармакологическими средствами, обладающими иными механизмами действия. Так, синергичность действия идебенона отмечается при его совместном назначении с препаратами, оказывающими холинотропное действие. В этих условиях наряду с преодолением энергетического дефицита и уменьшения выработки прооксидантов наблюдается стабилизация клеточных мембран, повышение их пластичности и репарационных возможностей. В клинической практике это выражается в уменьшении степени выраженности наблюдающихся когнитивных нарушений, а также коррекции астенических проявлений [35]. Данное обстоятельство позволяет использовать идебенон в следующих терапевтических сценариях: пациенты средней возрастной группы – для преодоления накопленных неврологических симптомов и возврата к нормальной активности, когда еще нет грубых морфологических изменений, а также пациенты старшей возрастной группы – для лечения при ранних стадиях нейродегенеративного процесса, проявляющихся легкими и умеренными когнитивными нарушениями. Кроме того, отмечается повышение эффективности терапии при совместном назначении идебенона с витаминами группы В, и препаратами, обладающими антиоксидантными свойствами [36].

Заключение

Таким образом, наиболее рациональным вариантом терапии ЛКН и УКН сосудистого генеза, развивающихся на стадии начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения или дисциркуляторной энцефалопатии I стадии, является назначение препаратов, способных воздействовать на несколько звеньев патогенеза цереброваскулярной патологии. Среди значимых патогенетических механизмов, которые нуждаются в обязательном контроле, выделяют энергетический дефицит, формирующийся на фоне недостаточного синтеза макроэргов, в частности АТФ, и оксидантный стресс. При этом необходимо помнить, что развитие когнитивных нарушений в данной группе пациен-

тов сочетается с формированием астенических проявлений, эмоциональных и волевых расстройств, которые взаимно отягощают свой патологический эффект. Данное обстоятельство диктует необходимость комплексного фармакологического воздействия с учетом

коррекции наблюдающихся клинических проявлений начальных стадий ЦВБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Pais R, Ruano L, P Carvalho O, Barros H. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults-A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2020; 5 (4): 84. DOI: 10.3390/geriatrics5040084
- World Health Organization Dementia, Fact Sheet on Dementia. [Accessed on 15 February 2019] Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90 (3): 126–35. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004826
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22 (2 Dementia): 404–18. DOI: 10.1212/CON.0000000000000313
- Li JQ, Tan L, Wang HF et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87 (5): 476–84. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310095
- Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2019. Levin OS. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress, 2019 (in Russian).
- Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека. М.: Изд. МГУ, 1962. Luriya AR. Higher cortical functions of a person. Moscow: Izd. MGU, 1962 (in Russian).
- Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. М.: Т8 Издательские Технологии, 2019. Emelin AYU, Lobzin VYu, Vorob'ev SV. Cognitive disorders: a guide for doctors. Moscow: T8 Izdatel'skie Tekhnologii, 2019 (in Russian).
- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Захаров В.В. и др. Реабилитация высших психических функций у больных с очаговым поражением головного мозга: Клини. рекоменд. Москва: МЕДпресс-информ, 2020. Bogolepova AN, Vasenina EE, Zaharov VV et al. Rehabilitation of higher mental functions in patients with focal brain damage: Clinical recommendations. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian).
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал*. 2006; 11 (1): 4–12. Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Neurological Journal*. 2006; 11 (1): 4–12 (in Russian).
- Емелин А.Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (5): 78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83 Emelin AYU. The possibilities of diagnosing and treating cognitive impairment at non-dementia stages. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (5): 78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83 (in Russian).
- Petersen RS, Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment. Research and practice in AD. EADS-ADCS joint meeting 2005; 10: 38–46. DOI: 10.3233/JAD-190828
- Старчина Ю.А., Захаров В.В. Степень тяжести и терапия когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021; 13 (3): 119–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 Starchina YuA, Zakharov VV. Severity and treatment of cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021; 13 (3): 119–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-119-124 (in Russian).
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс, 2010. Levin OS. Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice. Moscow: MEDpress, 2010 (in Russian).
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7 (3): 263–9. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Локшина А.Б. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 1: 54–60. Lokshina AB. Severe dementia: diagnosis, patient management, prevention of complications. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014; 1: 54–60 (in Russian).
- Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016. Suslina ZA, Gulevskaya TS, Maksimova MYu, Morgunov VA. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian).
- Трусова Н.А., Левина Н.О., Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия – letzte Wiese отечественной ангионеврологии. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016; 2: 11–7. Trusova NA, Levina NO, Levin OS. Dyscirculatory encephalopathy – letzte Wiese of domestic angioneurology. Modern therapy in psychiatry and neurology. 2016; 2: 11–7 (in Russian).
- Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. Parfenov VA. Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders. Moscow: IMA-PRESS, 2017 (in Russian).
- Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Возможности медикаментозной терапии сосудистых когнитивных нарушений: критический взгляд и возможные компромиссы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (4): 131–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-131-6 Emelin AYU, Lobzin VYu. Possibilities of drug therapy for vascular cognitive impairment: a critical view and possible compromises. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (4): 131–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-131-6 (in Russian).
- Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017; 31 (9): 759–76. DOI: 10.1007/s40263-017-0459-3
- Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А., Чугунов А.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практике терапевта. *Терапия*. 2022; 8 (9): 152–62. DOI: 10.18565/therapy.2022.9.152-162 Kamchatnov PR, Cheremin RA, Skipetrova LA, Chugunov AV. Cognitive disorders of vascular genesis in the practice of a therapist. *Therapy*. 2022; 8 (9): 152–62. DOI: 10.18565/therapy.2022.9.152-162 (in Russian).
- Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Генерация активных форм кислорода митохондриями. *Успехи биологической химии*. 2013; 53: 245–96. Grivennikova VG, Vinogradov AD. Generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Biological chemistry reviews*. 2013; 53: 245–96 (in Russian).
- Рачин А.П., Аверченкова А.А. Идебенон (нобен) – от теории к практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (5): 81–4. Rachin AP, Averchenkova AA. Idebenone (noben) – from theory to practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011; 111 (5): 81–4 (in Russian).
- Montenegro L, Turnaturi R, Parenti C, Pasquinucci L. Idebenone: Novel Strategies to Improve Its Systemic and Local Efficacy. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8 (2): 87. DOI: 10.3390/nano8020087
- Румянцева С.А., Федин А.И., Сохова О.Н. Антиоксидантная терапия ишемических повреждений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 2 (4): 28–31.

- Rumyancheva SA, Fedin AI, Sohova ON. Antioxidant therapy of ischemic brain damage. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011; 2 (4): 28–31 (in Russian).
27. Bodmer M, Vankan P, Dreier M et al. Pharmacokinetics and metabolism of idebenone in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65 (5): 493–501. DOI: 10.1007/s00228-008-0596-1
 28. Becker C, Bray-French K, Drewe J. Pharmacokinetic evaluation of idebenone. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010; 6 (11): 1437–44. DOI: 10.1517/17425255.2010.530656
 29. Музыченко А.П., Краснослободцева Л.А., Лубсанова С.В. Клиническое действие Нобена при органическом эмоционально-лабильном (астеническом) расстройстве. *Нервные болезни*. 2008; 1: 15–7. Muzychenko AP, Krasnoslobodceva LA, Lubsanova SV. Clinical effect of Noben in organic emotionally labile (asthenic) disorder. *Nervous diseases*. 2008; 1: 15–7 (in Russian).
 30. Боголепова А.Н., Коваленко Е.А. Терапия астенических и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга: возможности идебенона. *Доктор.Ру*. 2016; 4 (121): 10–3. Bogolepova AN, Kovalenko EA. Treating asthenia and cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia: idebenone's potential. *Doctor.ru*. 2016; 4 (121): 10–3 (in Russian).
 31. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Генрихс Е.Е. Роль фактора роста нервов в пластических перестройках холинергических нейронов базальных ядер переднего мозга. *Биохимия*. 2017; 82 (3): 429–40. Isaev NK, Stelmashuk EV, Genrikhs EE. Role of nerve growth factor in plasticity of forebrain cholinergic neurons. *Biochemistry (Moscow)*. 2017; 82 (3): 429–40 (in Russian).
 32. Табеева Г.Р. Роль цереброваскулярной патологии в развитии деменции смешанного генеза. *РМЖ*. 2018; 12 (1): 16–20. Tabeeva GR. Role of cerebrovascular disease in the development of mixed dementia. *Russian Medical Journal*. 2018; 12 (1): 16–20 (in Russian).
 33. Bergamasco B, Villardita C, Coppi R. Effects of idebenone in elderly subjects with cognitive decline. Results of a multicentre clinical trial. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec; 15 (3): 279–86. DOI: 10.1016/0167-4943(92)90063-a
 34. Lingetti M, Porfido FA, Ciarimboli M et al. Evaluation of the clinical efficacy of idebenone in patients affected by chronic cerebrovascular disorders. *Arch Gerontol Geriatr*. 1992 Nov-Dec; 15 (3): 225–37. DOI: 10.1016/0167-4943(92)90058-c
 35. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема. *РМЖ*. 2018; 12 (1): 32–7. Ekusheva EV. Cognitive impairment – relevant interdisciplinary problem. *Russian Medical Journal*. 2018; 12 (1): 32–7 (in Russian).
 36. Замерград М.В., Левин О.С. Головокружение при дисциркуляторной энцефалопатии. *Фармакология и фармакотерапия*. 2021; 1: 10–8. DOI: 10.46393/2713-2129_2021_1_10-18 Zamergrad MV, Levin OS. Dizziness in dyscirculatory encephalopathy. *Pharmacology and Pharmacotherapy*. 2021; 1: 10–8. DOI: 10.46393/2713-2129_2021_1_10-18 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Янишевский Станислав Николаевич – д-р мед. наук, проф., заведующий НИЛ неврологии и нейрореабилитации, проф. кафедры неврологии с клиникой, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». Председатель общества «Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области». E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0002-6484-286X

Воробьев Сергей Владимирович – д-р мед. наук, доц., гл. науч. специалист НИЛ неврологии и нейрореабилитации, проф. кафедры неврологии с клиникой, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова». E-mail: sergiognezdo@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4830-907X

Поступила в редакцию: 16.10.2023

Поступила после рецензирования: 19.10.2023

Принята к публикации: 26.10.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Stanislav N. Yanishevskiy – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0002-6484-286X

Sergey V. Vorobyev – Dr. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: sergiognezdo@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4830-907X

Received: 16.10.2023

Revised: 19.10.2023

Accepted: 26.10.2023