

# Когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста

Е. Г. Демьяновская<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-2604-3485, gamovaeg@mail.ru

А. С. Васильев<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-9831-9922, alexvasiliev@mail.ru

В. И. Шмырев<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6802-2789, alexvasiliev@mail.ru

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1

Департамента здравоохранения города Москвы; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 63

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А

**Резюме.** В рутинной практике неврологу и врачам смежных специальностей приходится нередко сталкиваться с жалобами на когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста, такими как ухудшение памяти и работоспособности, снижение концентрации внимания, повышенная отвлекаемость, трудности при обучении и приобретении новых профессиональных навыков. На международном уровне определены модифицируемые факторы ухудшения когнитивных функций для лиц в возрасте от 45 до 60 лет, среди которых присутствует артериальная гипертензия. Сформулированы рекомендации по поддержанию когнитивного здоровья. Лекарственная терапия когнитивных расстройств различной степени тяжести остается предметом для обсуждения, продолжается накопление доказательной базы. Ряд экспертов считает, что на этапе легких и умеренных когнитивных расстройств целесообразно воздействие на глутаматергическую, норадренергическую, дофаминергическую и нейротрансмиттерные системы. Указывается целесообразность назначения комбинации сосудистого и ноотропного активных веществ, в том числе в составе комбинированных препаратов. К таким лекарственным средствам относится препарат, содержащий экстракт листьев гinkgo двулопастного и никотиноил гамма-аминомасляную кислоту. Для каждого из этих компонентов имеется патогенетическое обоснование эффективности при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Эффективность препарата при когнитивном дефиците у пациентов, в том числе среднего возраста, подтверждена в многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследовании клинической эффективности и безопасности препарата у пациентов с когнитивными нарушениями и хронической ишемией головного мозга, которое было проведено в 5 клинических центрах, расположенных на территории России. У пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями, в том числе среднего возраста, было показано увеличение баллов по нейрокогнитивным шкалам на фоне применения комбинированного препарата, достоверно превосходящее монотерапию препаратом на основе гinkgo билоба. Положительная динамика была особенно значительной у пациентов с артериальной гипертензией. Авторы исследования заключили, что комбинированный препарат является эффективным и перспективным средством для терапии когнитивных нарушений, в том числе средней возрастной категории.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, молодые, средний возраст, деменция, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, гinkgo билоба.

**Для цитирования:** Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Когнитивные нарушения у пациентов молодого и среднего возраста // Лечащий Врач. 2023; 5 (26): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2023.26.5.008

## Cognitive impairment in young and middle-aged patients

Ekaterina G. Demianovskaya<sup>1, 2</sup>, ORCID: 0000-0002-2604-3485, gamovaeg@mail.ru

Aleksey S. Vasilev<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0001-9831-9922, alexvasiliev@mail.ru

Vladimir I. Shmyrev<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-6802-2789, alexvasiliev@mail.ru

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 Marshala Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia

**Abstract.** In routine practice, neurologists and doctors of related specialties often have to deal with complaints of cognitive impairment in young and middle-aged patients, such as deterioration of memory and performance, decreased concentration, increased distraction, difficulties in learning and acquiring new professional skills. Such complaints in people of working age require special attention, differential diagnosis, identification of the root causes of such complaints. In order to objectify the presence and clarify the nature of the cognitive

defect, all patients with cognitive complaints, in addition to assessing the neurological status, need to conduct a neuropsychological study with an assessment of the emotional and behavioral sphere. At the international arena, modifiable factors of cognitive impairment have been identified for people aged 45 to 60 years, among which there is arterial hypertension. Recommendations for maintaining cognitive health are formulated in order to prevent the deepening of cognitive defect. Medicamentous therapy of cognitive disorders of varying severity remains a subject for discussion, the accumulation of evidence continues. A number of experts believe that at the stage of mild and moderate cognitive disorders, it is advisable to influence the glutamatergic, noradrenergic, dopaminergic neurotransmitter systems. The expediency of prescribing a combination of vascular and nootropic active substances, including as part of combined preparations, is indicated. Such medications include the drug, containing an extract of the leaves of ginkgo biloba and nicotinoyl gamma-aminobutyric acid. For each of these components, there is a pathogenetic justification for efficacy in mild and moderate cognitive disorders. The efficacy of the drug in cognitive deficits in patients, including middle-aged, was confirmed in a multicenter randomized open comparative study of the clinical efficacy and safety of the drug in patients with cognitive impairment and chronic cerebral ischemia, which was conducted in 5 clinical centers located in Russia. In patients with vascular cognitive impairment, including middle-aged, an increase in scores on neurocognitive scales was shown against the background of the use of the combined drug, significantly superior to monotherapy with a drug based on ginkgo biloba. The positive dynamics was especially significant in patients with arterial hypertension. The authors of the study concluded that the combined drug is an effective and promising tool for the treatment of cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia, including the middle age category.

**Keywords:** cognitive impairment, young, middle age, dementia, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid, ginkgo biloba.

**For citation:** Demianovskaya E. G., Vasilev A. S., Shmyrev V. I. Cognitive impairment in young and middle-aged patients // Lechaschi Vrach. 2023; 5 (26): 48-54. DOI: 10.51793/OS.2023.26.5.008

**K**огнитивные расстройства являются серьезной проблемой для систем здравоохранения всех стран земного шара. По эпидемиологическим данным на 2020 г. в мире насчитывалось порядка 50 млн людей с деменцией, и к 2050 г. прогнозируется увеличение этой цифры до 152 млн [1]. Одной из причин этого явления называют старение населения. Действительно, распространенность когнитивных расстройств с увеличением возраста также повышается, составляя от 2% в популяции до 65 лет до 20% у лиц 80 лет и старше [2]. При этом исследователи подчеркивают, что деменция в большинстве случаев является результатом достаточно долго продолжающегося патологического процесса в головном мозге [2]. Вероятно, патофизиологические механизмы, приводящие в итоге к клинически значимому когнитивному снижению, активируются задолго до появления очевидных симптомов. При некоторых видах деменции доклиническая стадия может длиться около 20 лет – таким образом, возрастом дебюта можно считать четвертое десятилетие жизни [3]. Это заставляет по-новому взглянуть на жалобы пациентов молодого и среднего возраста, относящиеся к когнитивной сфере.

### Особенности ведения молодых пациентов с когнитивными жалобами

Предъявляемые относительно молодыми пациентами такие жалобы, как ухудшение памяти и работоспособности, снижение концентрации внимания, повышенная отвлекаемость, трудности при обучении и приобретении новых профессиональных навыков, всегда требуют особого внимания и критического рассмотрения [4]. Социальная роль врача при работе с такими пациентами возрастает, так как это трудоспособная группа населения, где особенно важно сохранить или улучшить качество жизни и, соответственно, трудовой прогноз, а также предупредить или замедлить прогрессирование когнитивного снижения [4]. Для диагностики когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов молодого и среднего возраста важно определить их тяжесть, качественные характеристики, остроту развития когнитивного дефицита, характер течения, связь с состоянием других неврологических функций. Чаще всего степень выраженности когнитивной дисфункции у таких пациентов укладывается

ется в рамки субъективного когнитивного снижения, которое в свою очередь может быть проявлением аффективных расстройств [5]. Проведенные исследования показали, что нарушения когнитивных функций отмечаются у 19% пациентов с тревожным расстройством и 21% пациентов с депрессией. Не последнюю роль в развитии нарушений памяти, нейродинамических функций у лиц среднего возраста играет воздействие хронического психосоциального стресса [5]. С другой стороны, начальные симптомы когнитивного расстройства зачастую протекают под маской астенических проявлений и характеризуются снижением инициативы, активного внимания, сужением круга интересов, общей слабостью, сонливостью [6]. С целью объективизации наличия и уточнения характера когнитивного дефекта всем пациентам с жалобами когнитивного характера, помимо оценки неврологического статуса, необходимо проводить нейropsихологическое исследование с оценкой эмоционально-поведенческой сферы [4]. Для исследования эмоциональных и поведенческих нарушений можно использовать специальные психометрические шкалы. Это могут быть как опросники, которые заполняет пациент (шкала депрессии Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала тревоги Спилбергера), так и рейтинговые шкалы, по которым тяжесть симптомов оценивает лечащий врач (например, шкала депрессии Гамильтона) [7].

Следует помнить, что у пациентов молодого и среднего возраста когнитивные нарушения могут быть начальными проявлениями сосудистых или нейродегенеративных заболеваний [8]. Особую настороженность вызывают случаи, когда жалобы, относящиеся к когниции, предъявляют пациенты молодого возраста с сопутствующей неврологической симптоматикой: трепором, двигательными, бульбарными расстройствами. Это может указывать на наличие коморбидности и требует выявления других заболеваний, в том числе потенциально курабельных. В молодом и среднем возрасте когнитивные нарушения чаще всего могут развиваться при следующих заболеваниях [6, 9, 10]:

- сахарный диабет;
- системные васкулиты;
- диффузные заболевания соединительной ткани;
- алкоголизм;
- рассеянный склероз;

- нейросифилис;
- нейроСПИД;
- нейроборрелиоз;
- гепатоцеребральная дегенерация;
- гипотиреоз;
- эфедроновая энцефалопатия;
- церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL);
- ювенильная форма болезни Гентингтона;
- болезнь Паркинсона с ранним началом;
- нормотензивная гидроцефалия;
- резистентная эпилепсия с частыми приступами;
- дефицит витамина В<sub>12</sub>.

Следует также иметь в виду возможный ятогенный генез когнитивных жалоб, которые могут появляться при длительном и особенно бесконтрольном приеме нейролептиков, антиконвульсантов, седативных, снотворных, антихолинергических препаратов [8].

Развитие когнитивных нарушений на фоне инфекционного заболевания демонстрирует показательный клинический случай.

### Клиническое наблюдение

Больная К., 38 лет, таможенный брокер, обратилась за медицинской помощью в апреле 2023 г. с жалобами на периодическую тяжесть в голове, дрожание рук, головокружение, снижение памяти, слабость в правых конечностях, высыпания на коже лица, туловища, конечностей. Давность заболевания – 6 месяцев. Неврологические и соматические заболевания отрицают. Курит по 10 сигарет в день, злоупотребление алкоголем отрицает. При осмотре не критична к своему состоянию и поведению, эйфорична, просит разрешить доставить в отделение мороженое, рассказывает о планах в ближайшее время поехать на море. Выявлены снижение объема кратковременной памяти, конфабуляции. Имелись речевые персеверации на фоне обеднения речи, нарушение функции планирования, обобщения, абстрагирования. Интенционно-кинетический трепор рук, сила в правых конечностях снижена до 4 баллов, смешанная атаксия, чувствительные нарушения не выявлены. Оценка по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) – 24 балла, что соответствует легким когнитивным нарушениям. Осмотрена дерматовенерологом: кандидоз полости рта, саркома Капоши. Компьютерная томография (КТ) головного мозга: единичные энцефаломалиационные очаги в белом веществе, умеренная смешанная гидроцефалия. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: в белом веществе лобно-теменной области слева, в проекции подкорковых ганглиев, в мозолистом теле, продолговатом мозге, мосту, правой ножке мозга – множественные очагово-диффузные изменения паренхимы с тенденцией к слиянию в левой гемисфере; расширение боковых желудочков. Получен положительный результат исследования крови и цереброспinalной жидкости на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) методом иммуноферментного анализа и иммуноблоттинга. Наблюдается в областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом. Диагноз: «ВИЧ-энцефалопатия с легкими когнитивными расстройствами (ЛКР), атактическим синдромом, поведенческими нарушениями, легким пирамидным синдромом». На фоне антиретровирусной и ноотропной терапии в течение 6 месяцев состояние стабилизировалось, умень-

шились двигательные нарушения, улучшились когнитивные функции до 28 баллов по шкале MMSE.

### «Используй или потеряешь»

Модифицируемые факторы риска когнитивного снижения в относительно раннем возрасте подробно описаны в очередном сообщении специальной комиссии журнала *The Lancet* [12]. Самыми значимыми факторами для когнитивных способностей лиц в возрасте от 45 до 60 лет названы (в порядке убывания значимости):

- уровень образования (ведущий фактор у тех, кто младше 45 лет);
- снижение слуха;
- черепно-мозговые травмы;
- артериальная гипертензия (АГ);
- злоупотребление алкоголем;
- ожирение с индексом массы тела  $\geq 30$ , а также избыток массы тела.

Новые данные позволили предположить, что получение образования повышает общий когнитивный уровень у детей, пока не достигает плато на исходе подросткового возраста, когда пластичность мозга достигает максимума. Далее, после 20 лет, образование в меньшей степени влияет на когнитивные функции. Это говорит о том, что когнитивная стимуляция более важна в раннем возрасте. А чтобы и далее получать когнитивную пользу от образования, рекомендовано выбирать род деятельности с высокой умственной нагрузкой и постоянно повышать уровень знаний в течение всей жизни. Также ухудшению когнитивных функций были менее подвержены люди, занятые на более ответственных работах. Высокий уровень ответственности, требования к качеству знаний, необходимость постоянного обучения – всё это, по мнению комиссии, способствует сохранению когнитивного резерва. Польза от постоянной когнитивной нагрузки даже превысила вред от неправильного питания [12].

### Сохранность слуха

Снижение слуха может привести к ухудшению когнитивных способностей из-за снижения когнитивной стимуляции. В этом контексте не следует недооценивать важность использования технологий слухопротезирования. Исследования подтвердили, что потеря слуха связана с ухудшением когнитивных способностей только у тех, кто не использовал слуховые аппараты [13]. Исследование с включением 194 человек в возрасте  $54 \pm 5$  лет со средним периодом наблюдения 19 лет показало, что ухудшение слуха в среднем возрасте, подтвержденное аудиометрией, связано с уменьшением объема височных долей головного мозга [14].

### Травмы головного мозга

Любая черепно-мозговая травма сопряжена с повышенным риском развития деменции в течение последующего года, максимальный риск отмечается через 6 месяцев после черепно-мозговой травмы [15].

### Артериальная гипертензия

Персистирующая артериальная гипертензия (АГ) в среднем возрасте связана с повышенным риском развития когнитивных нарушений. У людей 45–61 года при постоянном систолическом артериальном давлении (САД) выше 130 мм рт. ст. риск деменции повышается даже при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в сравнении с людьми с нормальным АД [12]. В когорте 1440 потомков первых участников Фрамингемского исследования, которое проводится с 1948 г. с целью изучения ССЗ, повышенное систолическое АД ( $\geq 140$  мм рт. ст. в среднем возрасте; средний возраст

55 лет) ассоциировалось с повышенным риском развития деменции в течение 18-летнего периода наблюдения [16]. И этот риск еще больше возрастал, если АГ сохранялась в более позднем возрасте.

#### **Употребление алкоголя**

Употребление алкоголя тесно связано с культурными традициями и другими социальными нормами, что затрудняет получение и интерпретацию доказательной базы влияния спиртных напитков на когнитивное здоровье. Употребление 21 и более юнитов алкоголя в неделю (1 юнит алкоголя = 10 мл или 8 г чистого этилового спирта) связано с более высоким риском развития деменции [17]. Особенно четко прослеживается ассоциация избыточного потребления алкоголя и случаев раннего развития деменции в возрасте до 65 лет (ассоциация отмечена в 56,6% случаев в масштабном продолжительном исследовании с включением 31 млн человек) [18]. Употребление более 14 юнитов спирта в неделю также сопровождалось атрофией правого гиппокампа на МРТ.

#### **Избыток массы тела**

Это большая проблема среди стареющего населения земного шара. Сначала на основании результатов долгосрочных исследований, в которых приняли участие 589 649 человек от 35 до 65 лет, было заявлено, что риск деменции повышает только ожирение [19]. Однако последующие публикации показали, что любое увеличение индекса массы тела на единицу ассоциируется с худшим когнитивным прогнозом [20].

### **Рекомендуемые стратегии уменьшения риска когнитивного снижения**

Данные рандомизированных клинических исследований об эффективности вмешательств по предотвращению снижения когнитивных функций весьма немногочисленны. Очевидна потребность в надежных доказательствах, но на практике меры необходимо предпринимать уже сегодня. Комиссия *The Lancet* предложила ряд мероприятий, из них для контингента пациентов среднего возраста можно выделить следующие:

- Поддерживать высокую социальную, когнитивную и физическую активность на протяжении всей жизни.
- Выявить, что может привести к потере слуха у пациента на протяжении всей жизни, и снижать воздействие этих факторов. При снижении слуха пользоваться слуховыми аппаратами.
- Снизить риск черепно-мозговых травм в соответствующих условиях, включая бытовые, профессиональные и транспортные.
- При наличии гипертонической болезни принимать антигипертензивную терапию, стремиться к САД < 130 мм рт. ст. в среднем возрасте.
- Избегать употребления 21 или более единиц алкоголя в неделю.
- Контролировать массу тела.

### **Медикаментозная коррекция когнитивных нарушений среднего возраста**

Лекарственная терапия когнитивных расстройств различной степени тяжести остается открытым вопросом для специалистов всего мира [12]. На стадии деменции известной доказанной эффективностью обладают ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин, однако в ряде стран они не включены в программы бесплатного лекарственного обеспечения из-за относительно невысокой практической пользы и отвлечения внимания от других противодемен-

тных мероприятий [12]. При легких и умеренных когнитивных расстройствах применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы дало противоречивые результаты – вероятно, это связано с тем, что развитие ацетилхолинергической недостаточности является относительно поздним событием патогенеза когнитивного снижения [2]. Данный аспект требует дальнейшего изучения. Поэтому эксперты сегодня сходятся во мнении, что на этапе легких и умеренных когнитивных расстройств более целесообразно воздействие на другие нейротрансмиттерные системы: глутаматергическую, норадренергическую, дофаминергическую [2]. Схемы назначения соответствующих препаратов являются эмпирическими, указывается на допустимость их длительного и даже постоянного приема, а также целесообразность назначения комбинации сосудистого и ноотропного активных веществ, в том числе в составе комбинированных препаратов [12]. Примером такого препарата является Пикамилон Гинкго, содержащий новое сочетание эффективных молекул: экстракт листьев гинкго двулопастного 40,0 мг + никотиноил гамма-аминомасляную кислоту (Пикамилон) 20,0 мг [21]. Экстракт листьев гинкго двулопастного получают из листьев реликтового дерева и стандартизуют по содержанию действующих веществ (гинкголиды, флавоноиды, билобалиды и др.). Гинкго билоба по механизму действия является регулятором церебрального кровотока: расслабляет гладкие мышцы стенки сосудов с вазодилатацией, но без эффекта обкрадывания, кроме того, улучшает реологические свойства крови посредством антиагрегантного эффекта, а также обладает мощными антиоксидантными свойствами [22]. Экстракт листьев гинкго двулопастного ингибирует перекисное окисление липидов, инактивирует уже образовавшиеся свободные радикалы, индуцируя ферментативную активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы и тем самым защищая от повреждения как эндотелиоциты церебральных сосудов, так и сами нейроны [23, 24]. Также гинкго билоба увеличивает число α2-адренорецепторов и М-холинорецепторов в гиппокампе, улучшает энергетический метаболизм мозга, стимулируя транспорт глюкозы в нейроны и ееutilизацию [25]. Эффективность экстракта листьев гинкго двулопастного в отношении когнитивных функций при умеренных нейрокогнитивных нарушениях была показана в крупных отечественных и международных исследованиях [26–28]. Согласно международным данным, при длительном применении препарат может снижать риск развития деменции у пациентов с синдромом субъективных и легких когнитивных нарушений [29, 30].

Еще один активный компонент препарата Пикамилон Гинкго – никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон) обеспечивает синергичное с гинкго билоба действие, но благодаря другим механизмам. Этот компонент влияет на ГАМКергическую систему головного мозга, благодаря чему способствует созданию стойких связей между популяциями нейронов, т. е. обеспечивает механизмы формирования памяти [25]. Кроме того, он стимулирует процессы клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования, повышает активность антиоксидантных систем организма, способствует повышению устойчивости мембран нейронов к активным формам кислорода [24]. У никотиноил гамма-аминомасляной кислоты показано также вазотропное действие в виде увеличения объемной скорости мозгового кровотока, нормализации тонуса церебральных сосудов, повышения функциональной устойчивости сосудов мозга

к колебаниям АД, улучшения венозного оттока из церебрального бассейна, эндотелиопротективного и антиагрегантного действия [31-32]. Показано, что никотиноил гамма-аминомасляная кислота повышает физическую и умственную работоспособность, активизирует обменные процессы в нейронах и метаболизм головного мозга, снижает нейротоксическое действие глутаматов [31, 33].

Ряд экспертов высказывают мнение, что комбинация Пикамилена и гinkго билоба представляется рациональной и перспективной для применения при когнитивных нарушениях у пациентов молодого и среднего возраста, так как оба активных вещества, входящих в его состав, обладают нейро- и вазопротективными свойствами, но действуют на разные мишени и поэтому могут взаимно усиливать желаемые клинические эффекты друг друга [34]. Действительно, эффективность комбинированного препарата Пикамилон Гinkго у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями подтверждена в многоцентровом рандомизированном открытом сравнительном исследовании, при этом достоверно показана превосходящая эффективность над монопрепаратом гinkго билоба. Исследование проводилось в 5 клинических центрах, расположенных на территории России, и включало 278 пациентов в возрасте от 45 лет и старше. Препарат Пикамилон Гinkго продемонстрировал высокую клиническую эффективность у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями: показатели шкалы MMSE улучшились на 4 балла от исходного уровня через 90 дней лечения [34]. Динамика в группе Пикамилон Гinkго достоверно превосходила значения в группе монотерапии гinkго билоба (разница по шкале MMSE между группами составила 1 балл,  $p = 0,007$ ) [34]. Исследователи отметили, что пациенты, находившиеся при включении в протокол на стадии «преддеменции», вернулись в состояние нормы, когнитивный дефицит был нивелирован. Различия между группами были достоверны и по шкале MoCA ( $p = 0,0001$ ). Наибольшая эффективность терапии Пикамилоном Гinkго по сравнению с монопрепаратом гinkго билоба отмечена у коморбидных пациентов с гипертонической болезнью: показатели шкалы MoCA в группе Пикамилон Гinkго у пациентов с коморбидной АГ улучшились на 5 баллов, что на 1,62 балла выше, чем в группе монопрепарата гinkго билоба (достоверность различий –  $p < 0,05$ ). У всех пациентов, получавших Пикамилон Гinkго, достоверные отличия между группами по выраженности улучшения когнитивных функций по шкале MoCA отмечались уже с 30-го дня лечения. Комбинированная терапия способствовала также более существенному повышению качества жизни пациентов: динамика по шкале EQ-5D достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалась в группах, также начиная с 30-го дня терапии, таким образом, применение Пикамилена Гinkго способствовало достоверно более выраженному повышению качества жизни по сравнению с монотерапией гinkго билоба.

Как терапия Пикамилоном Гinkго, так и монотерапия экстрактом гinkго билоба были безопасными и не сопровождались значимыми нежелательными явлениями. Оба сравниваемых вида терапевтического вмешательства были безопасны и характеризовались удовлетворительной переносимостью. В обеих группах не отмечался депрессогенный эффект терапии: напротив, выявлялась положительная динамика по оценке выраженности депрессии, при этом между группами не было достоверных различий по значениям баллов шкалы Гамильтона [34].

## Заключение

Когнитивное снижение является одним из часто встречающихся симптомов в структуре жалоб пациентов в молодом и среднем возрасте [4]. С учетом возможного дебюта сосудистого, нейродегенеративного заболевания, высокой социальной значимости раннего когнитивного снижения пациенты с жалобами на ухудшение памяти и работоспособности, снижение концентрации внимания, повышенную отвлекаемость, трудности при обучении и приобретении новых профессиональных навыков требуют пристального внимания и нейропсихологического исследования [4]. Ведущими модифицируемыми факторами риска раннего когнитивного снижения (в возрасте от 45 до 60 лет) являются низкий уровень образования, снижение слуха, черепномозговые травмы, АГ, избыточное употребление алкоголя, ожирение с индексом массы тела  $\geq 30$ , а также избыток массы тела [12]. В соответствии с этим перечнем сформулированы рекомендации по поддержанию когнитивного здоровья с целью предупреждения углубления когнитивного дефекта [12]. Лекарственная терапия додементных когнитивных расстройств в среднем возрасте не определена, эксперты указывают на возможность влияния на глутаматергическую, норадренергическую, дофаминергическую системы, в том числе посредством назначения комбинированных препаратов [2]. Так, многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование клинической эффективности и безопасности препарата Пикамилон Гinkго и препарата гinkго билоба у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями старше 45 лет показало, что терапия комбинированным препаратом способствует более значительному регрессу когнитивных нарушений и улучшению показателей качества жизни, чем монотерапия гinkго билоба [34]. Это связано с особенностями механизма действия комбинированного препарата, в котором вазотропные, ноотропные, нейропротективные, антиоксидантные свойства экстракта листьев гinkго двулопастного и никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилена) синергично суммируются [21-33]. Наибольшая эффективность терапии Пикамилоном Гinkго по сравнению с гinkго билоба отмечена среди пациентов с когнитивными нарушениями и гипертонической болезнью [34], которую эксперты *The Lancet* относят к ведущим факторам когнитивных расстройств среднего возраста [12]. Также было показано, что комбинированная терапия препаратом Пикамилон Гinkго у пациентов с хронической ишемией головного мозга и когнитивными нарушениями способствует более значительному улучшению показателей качества жизни в сравнении с препаратом гinkго билоба [34]. Пикамилон Гinkго не повышает риск развития депрессии у пациентов с хронической ишемией головного мозга, способствует нормализации психоэмоционального фона, обладает благоприятным профилем безопасности и не вызывает значимых нежелательных явлений [34]. Таким образом, по данным исследования комбинированный препарат Пикамилон Гinkго является эффективным и перспективным средством терапии когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга, в том числе средневозрастной категории [34]. Вероятно, патофизиологические механизмы, приводящие в итоге к клинически значимому когнитивному снижению, активируются задолго до появления очевидных симптомов. Возрастом дебюта можно считать четвертое десятилетие жизни [3]. Это заставляет по-новому взглянуть на жалобы пациентов молодого и среднего возраста, относящиеся к когнитивной сфере. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.  
**CONFLICT OF INTERESTS.** Not declared.

### Литература/References

1. Patterson C. World Alzheimer report 2018. Alzheimer's Disease International, London 2018.
2. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. и др. Деменции: руководство для врачей. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
- [Yakhno N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B., et al. Dementia: a guide for doctors. 4th ed. M.: MEDpress-inform, 2013.]
3. Sperling R. A., Karlawish J., Johnson K. A. Preclinical Alzheimer disease—the challenges ahead // Nat Rev Neurol. 2013; 9 (1): 54-58.
4. Громова Д. О., Вахнина Н. В. Когнитивные нарушения у больных молодого и среднего возраста: диагностика и подходы к терапии // Эффективная фармакотерапия. 2017; 31: 38-47.
- [Gromova, D. O., Vakhnina N. V. Cognitive impairment in young and middle-aged patients: diagnosis and approaches to therapy. Effective pharmacotherapy. 2017. № 31. p. 38-47.]
5. Gualtieri C. T., Morgan D. W. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression and bipolar disorder: an uncounted source of variance in clinical trials // J. Clin. Psychiatry. 2008; 7 (69): 1122-1130.
6. Смирнов А. А., Густов А. В., Копишинская С. В., Антонова В. А. Преддементные состояния и деменция у лиц молодого возраста // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; 2: 41-43.
- [Smirnov, A. A., Gustov, A. V., Kopishinskaya, S. V., Antonova V. A. (2014). Pre-dementia conditions and dementia in young people. Nevrologiya, neyropsikiatriya, psikhosomatika, (2), 41-43.]
7. Электронный ресурс <https://ncpz.ru/stat/99>. Дата обращения 08.04.2023.
- [Electronic resource <https://ncpz.ru/stat/99> Accessed: 08.04.2023.]
8. Cheng Y.-W., Chen T.-F., Chiu M.-J. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution // Neuropsychiatr Dis Treat. 2017; 13: 491-498.
9. Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 192 с.
- [Levin O. S. Algorithms for the diagnosis and treatment of dementia. Moskva: MEDpress-inform. 2011. P. 192.]
10. Яковлев Н. А., Жулев Н. М., Слюсарь Т. А. НейроСПИД. М.: МИА; 2005. 216 с.
- [Yakovlev N. A., Zhulev N. M., Slyusar' T. A. NeuroAIDS. Moskva: MIA; 2005. P. 216.]
11. Duff K., Paulsen J. «Frontal» behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and its relationship to markers of disease progression: Evidence of early lack of awareness // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2010; 22 (2): 196-207.
12. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission // Lancet. 2020; 396 (10248): 413-446.
13. Ray J., Popli G., Fell G. Association of cognition and age-related hearing impairment in the English longitudinal study of ageing. 2018; 144: 876-882.
14. Armstrong N. M., An Y., Doshi J., et al. Association of midlife hearing impairment with late-life temporal lobe volume loss. 2019; 145: 794.
15. Fann J. R., Ribe A. R., Pedersen H. S., et al. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study // Lancet Psychiatry. 2018; 5: 424-431.
16. McGrath E. R., Beiser A. S., DeCarli C., et al. Blood pressure from mid – to late life and risk of incident dementia // Neurology. 2017; 89: 2447-2454.
17. Piumatti G., Moore S. C., Berridge D. M., Sarkar C., Gallacher J. The relationship between alcohol use and long-term cognitive decline in middle and late life: a longitudinal analysis using UK Biobank // J Public Health (Oxf.). 2018; 40: 304-311.
18. Schwarzsinger M., Pollock B. G., Hasan O. S. M., et al. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study // Lancet Public Health. 2018; 3: e124-e132.
19. Albanese E., Launer L. J., Egger M., et al. Body mass index in midlife and dementia: systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies // Alzheimers Dement (Amst). 2017; 8: 165-178.
20. Kivimäki M., Luukkonen R., Batty G. D., et al. Body mass index and risk of dementia: analysis of individual-level data from 1·3 million individuals // Alzheimers Dement. 2018; 14: 601-609.
21. Электронный ресурс [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3bfda73b-833c-4753-a5ed-34a58bc9011c](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3bfda73b-833c-4753-a5ed-34a58bc9011c). Дата обращения 08.04.2023.
- [Electronic resource [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3bfda73b-833c-4753-a5ed-34a58bc9011c](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3bfda73b-833c-4753-a5ed-34a58bc9011c) Accessed: 08.04.2023]
22. Ажикова А. К. Гинкго двулопастный (*ginkgo biloba* L.): перспективы использования в фармации // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2020; 1 (1): 6-13.
- [Azhikova A. K. Ginkgo biloba (*ginkgo biloba* L.): prospects for use in pharmacy. Prikaspischiy vestnik meditsiny i farmatsii. 2020; 1(1): 6-13.]
23. Бурчинский С. Г. Препараты гинкго билоба: по пути открытый в клинической нейрофармакологии // Международный неврологический журнал. 2016; 4 (82): 83-87.
- [Burchinskiy S.G. Ginkgo biloba preparations: on the path of discovery in clinical neuropharmacology. Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal. 2016; 4(82): 83-87.]
24. Юрьев Д. В., Эллер К. И., Арзамасцев А. П. Анализ флавонолгликозидов в препаратах и БАД на основе гинкго билоба // Фармация. 2003; 2.
- [Yur'yev D. V., Eller K. I., Analysis of flavonol glycosides in preparations and dietary supplements based on ginkgo biloba. Farmatsiya.2003. № 2.]
25. Кузнецова С. М., Глазовская И. И. Применение танакана для нейрофармакологической реабилитации больных, перенесших инсульт: Тез. докл. Материалы научно-практического симпозиума «Танакан». Киев, 1997.
- [Kuznetsova S. M., Glazovskaya I. I. The use of tanakan for the neuropharmacological rehabilitation of patients after stroke: Proceedings of the report. Materialy nauchno-prakticheskogo simpoziuma «Tanakan». Kiev. 1997.]
26. Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Захаров В. В. и др. Применение танакана при начальных стадиях сосудистой мозговой недостаточности:

## Актуальная тема

- результаты открытого многоцентрового исследования // Неврологический журнал. 1998; 3 (6): 18-22.
- [Yakhno N. N., Damulin I. V., Zakharov V. V., et al. The use of tanakan in the initial stages of cerebrovascular insufficiency: results of an open multicenter study. Nevrologicheskiy zhurnal. 1998; 3(6): 18-22.]
27. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. и др. Танакан (Egb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2006; 106 (12): 41-46.
- [Yakhno N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B., et al. Tanakan (Egb 761) in the treatment of mild cognitive impairment (multicentre study). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2006; 106 (12): 41-46.]
28. Savaskan E., Mueller H., Hoerr R., von Gunten A., Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGB 761 on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials // International Psychogeriatrics. 2018; 30 (3): 285 293.
29. Vellas B., Coley N., Ousset P. J., et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomized placebo-controlled trial // Lancet Neurol. 2012; 11 (10): 851 859.
30. Dodge H. H., Zitzelberger T., Oken B. S., et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline // Neurology. 2008; 6 (2): 1809 1817.
31. Перфилова В. Н., Бородкина Л. Е. Участие гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014; 1 (45).  
[Perfilova V. N., Borodkina L. Ye. Participation of the gamma-aminobutyric-ergic system in the regulation of cerebral circulation. Vestnik rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2014. № 1 (45).]
32. Лиходеева В. А., Спасов А. А., Исупов И. Б., Мандриков В. Б. Влияние пикамилона на параметры церебрального кровотока дизадаптированных пловцов с разными типами системной гемодинамики // Вестник новых медицинских технологий. 2011.  
[Likhodeyeva V. A., Spasov A. A., Isupov I. B., Mandrikov V. B. Influence of picamilon on the parameters of cerebral blood flow in disadapted swimmers with different types of systemic hemodynamics. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011.]
33. Силькина И. В., Ганьшина Т. С., Середенин С. Б., Мирзоян Р. С. ГАМКергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилона // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005;1 (68): 20-24.  
[Silkina I. V., Gan'shina T. S., Seredenin S. B., Mirzoyan R. S. GABAergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and picamilon. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2005. №1. Т. 68. p. 20-24.]
34. Захаров В. В., Бородулина И. В., Вахнина Н. В. Лечение больных хронической ишемией головного мозга: опыт применения комбинированного нейропротективного препарата «Пикамилон

Гинкго». Принято к публикации «Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова». 2022; 9: 22.

[Zakharov V. V., Borodulina I. V., Vakhnina N. V. Treatment of patients with chronic cerebral ischemia: experience with the combined neuroprotective drug "Pikamilon Ginkgo". Prinyato k publikatsii «Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova». 2022; № 9. 22.]

### Сведения об авторах:

**Демьяновская Екатерина Геннадьевна**, к.м.н., невролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 63; доцент кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1A; gamovaeg@mail.ru

**Васильев Алексей Сергеевич**, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1A; alexvasiliev@mail.ru

**Шмырев Владимир Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1A; alexvasiliev@mail.ru

### Information about the authors:

**Ekaterina G. Demianovskaya**, MD, Neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 Marshala Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia; gamovaeg@mail.ru

**Aleksey S. Vasilev**, MD, Head of Education, Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 Marshala Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

**Vladimir I. Shmyrev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 Marshala Timoshenko str., p. 1A, Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Поступила/Received 28.04.2023

Принята в печать/Accepted 02.05.2023