

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА:

НОВЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ БОЛЕЗНИ

Обсуждаются новые критерии диагностики болезни Альцгеймера (БА), предложенные Национальным институтом старения США и Альцгеймеровской ассоциацией. Введено определение доклинической и преддементной стадий БА. Рассматриваются вопросы современной диагностики патофизиологического процесса при БА с использованием биологических маркеров и современных методов нейровизуализации, подходы к лечению БА в зависимости от стадии болезни. Отмечается эффективность мемантина (Акатинола мемантина) и целесообразность его использования на разных стадиях заболевания у пациентов с БА. Рассматриваются немедикаментозные методы терапии БА, включая когнитивный тренинг, поведенческие и психосоциальные методы.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, критерии диагностики, глутаматергическая терапия, мемантин.

N.N. KOBERSKAYA, PhD in medicine,

Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of Russia

ALZHEIMER'S DISEASE: NEW DIAGNOSTIC CRITERIA AND THERAPEUTIC ASPECTS DEPENDING ON THE STAGE OF THE DISEASE

The new criteria for diagnosing Alzheimer's disease (AD) proposed by the United States National Aging Institute and the Alzheimer Association are being discussed. The definition of the preclinical and pre-dementing stages of AD has been introduced. The current issues of diagnostics of the pathophysiological process in AD with the use of biological markers and modern neurovisualization methods, approaches to treatment of AD depending on the stage of the disease are considered. The effectiveness of Memantine (akatinol memantine) and its usefulness at the various stages of disease in patients with AD is noted. Nonpharmacological methods of AD therapy, including cognitive training, behavioural and psychosocial methods, are considered.

Keywords: Alzheimer's disease, diagnostic criteria, glutamatergic therapy, memantine.

Больная Альцгеймера (БА) – одна из самых частых причин развития деменции у лиц пожилого и старческого возраста [4, 6]. Распространенность этого заболевания неуклонно увеличивается с возрастом, и, согласно мировым тенденциям, в ближайшие 30 лет можно ожидать увеличения числа больных БА в 3–4 раза до 131,5 млн человек в 2050 г. [13]. Это позволяет считать БА пандемией XXI в. [8, 21]. В нашей стране диагноз БА ставится лишь в 1% случаев, что приводит к несвоевременному и неадекватному лечению пациентов [6].

Для диагностики БА до настоящего времени широко использовались критерии МКБ-10 [3], DSM-IV [9] и NINCDS-ADRDA [23], а диагноз БА основывался на типичной клинической картине и исключении других возможных причин когнитивных нарушений. По своей сути диагноз БА являлся диагнозом исключения. Согласно вышеперечисленным критериям диагноз БА был возможен только на стадии тяжелых когнитивных нарушений (деменции), данные критерии не позволяют надежно диагностировать начальные стадии заболевания, когда когнитивные нарушения не достигают степени деменции. В настоящее время считается, что патофизиологический процесс при БА длится много лет до появления первых клинических признаков [25, 31]. В основе развития БА лежат процессы накопления и отложения β -амилоида в головном мозге, что приводит к дисфункции синапсов и гибели нейронов [11]. В последнее время отмечается значительный прогресс в развитии диагностики патофизиологических проявлений альцгеймеровского процесса: применяются новые лабораторные и нейровизуализационные методы диагностики, такие как

определение уровня β -амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с лигандами, тропными к β -амилоиду (питсбургская субстанция, PIB), и фтордезоксиглюкозой (ФДГ), позволяющей оценить уровень метаболизма различных отделов головного мозга, структурная МРТ (с-МРТ) с возможностью оценки степени атрофии коры головного мозга [16, 19, 26]. Биомаркеры β -амилоида (к ним относятся снижение уровня β -амилоида в ЦСЖ и отложение β -амилоида по данным ПЭТ с PIB) служат индикатором развития альцгеймеровского патофизиологического процесса и обнаруживаются еще за 10–20 лет до появления первых клинических симптомов [25]. Биологические маркеры (биомаркеры), отражающие нейрональную дегенерацию (повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменно-височных отделах головного мозга по данным ПЭТ с ФДГ), являются индикаторами распространения и прогрессирования патологического процесса [26, 34]. Специфичность и чувствительность диагностики альцгеймеровских патофизиологических изменений при анализе всех биомаркеров очень высока и составляет 85–90% [20, 25, 34]. С появлением новых данных о природе и развитии нейродегенерации при БА и внедрением новых методов диагностики назрела необходимость пересмотра диагностических критериев БА. В этой же связи необходимо было разделить понятия «альцгеймеровская деменция» и «альцгеймеровский патофизиологический процесс». В 2011 г. Национальным институтом по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциацией

Таблица 1. Критерии диагностики доклинической стадии БА

Стадия	Описание	β-амилоид (по данным ПЭТ или ЦСЖ)	Маркеры НДГ (тау-протеин, ПЭТ с ФДГ, с-МРТ)	ЛКД
1	Бессимптомный ЦА*	^P	^^N	N
2	Бессимптомный ЦА + признаки текущей НДГ**	P	P	N
3	Бессимптомный ЦА + НДГ + ЛКД***	P	P	P

* ЦА – церебральный амилоидоз; ** НДГ – нейродегенерация; *** ЛКД – легкий когнитивный дефицит; ^ P – положительный результат; ^^ N – негативный результат.

(National Institute of Aging/Alzheimer’s Association, NIA-AA) было предложено выделять три стадии БА: доклиническую (бессимптомная), преддементную (стадия умеренных когнитивных нарушений – mild cognitive impairment – УКР, вводится термин «УКР, связанные с БА») и стадию деменции [12]. Этими же экспертами были предложены новые диагностические критерии деменции при БА [22], УКР, связанное с БА [7], а также введено новое определение доклинической стадии БА [34]. Данные критерии могут использоваться как в рутинной клинической практике, так и в научных исследованиях [18]. Следует отметить несколько важных моментов. Во-первых, критерии NIA-AA ориентированы прежде всего на БА с учетом ее доклинического, преддементного этапов и деменции. Вопросы дифференциального диагноза, диагностические критерии других неальцгеймеровских деменций и смешанных состояний выходят за рамки данных критериев. Во-вторых, преднамеренно делается акцент на биомаркерах патологического процесса, так как эти исследования позволяют значительно повысить точность диагностики на всех стадиях заболевания. В-третьих, предпочтение отдается маркерам амилоидной патологии, учитывая их раннее появление в качестве молекулярного нейропатологического проявления заболевания [19, 20].

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ (БЕССИМПТОМНАЯ) СТАДИЯ БА

Большое внимание привлекла дискуссия экспертов NIA-AA в отношении здоровых людей, имеющих отклонения биомаркеров при их исследовании. В данной ситуации было предложено рассматривать этих людей как пациентов, находящихся в долгосрочной доклинической фазе БА, предшествующей УКР. Очевидно, что у этих пациентов развивается патологический нейродегенеративный процесс, происходит накопление β-амилоида и отмечается первоначальное повреждение нейронов, что отражается при лабораторных и нейровизуализационных исследованиях. В данном случае доклиническая стадия БА приравнивается к доклиническим стадиям других заболеваний, таких как первичная карцинома или сахарный диабет 2-го типа, когда наличие клинических сим-

птомов не является обязательным для диагностики этих состояний [34]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что у 20–40% клинически здоровых лиц пожилого возраста обнаруживается амилоидопатия [26], а появление биомаркеров амилоидоза при нейровизуализации предшествует развитию деменции на 10–15 лет [25]. Экспертная группа NIA-AA предлагает следующие критерии для диагностики доклинической стадии БА (табл. 1). Признается необходимым проведение дополнительных долгосрочных (в течение более 10 лет) исследований для подтверждения того, что у большинства лиц без клинических проявлений, но с признаками патологического нейродегенеративного процесса действительно разовьется деменция альцгеймеровского типа [34].

В противоположность экспертам NIA-AA В. Dubois с коллегами считают, что наличие биомаркеров патофизиологического процесса при отсутствии клинических симптомов не следует рассматривать как стадию болезни, а диагноз продромальной БА рассматривать только в случае, если аномальные показатели биомаркеров сопровождаются ранними когнитивными или поведенческими изменениями [14]. Согласно рекомендациям NIA-AA на 3-й стадии развития доклинической формы БА также отмечается легкий когнитивный дефицит, который экспертами трактуется как «не норма и не УКР» и соответствует легким когнитивным расстройствам согласно российской классификации додементных когнитивных расстройств, предложенной Н.Н. Яхно [6].

ПРОДРОМАЛЬНАЯ ДОДЕМЕНТНАЯ СТАДИЯ БА (УМЕРЕННОЕ КОГНИТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО, УКР)

Стадия додементных когнитивных нарушений при БА представляет собой УКР. Открытие биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса позволяет увеличить точность диагностики этого синдрома альцгеймеровской этиологии. Эксперты NIA-AA считают необходимым введение исследования биомаркеров в диагностику этого состояния и считают целесообразным использование термина «УКР, связанное с БА», который отражает тот факт, что данный синдром является закономерной стадией развития БА (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая оценка УКР, связанного с БА

Соответствие клиническим критериям УКР

- Ухудшение познавательных функций по сравнению с исходным уровнем (со слов пациента или ближайшего окружения)
- Объективное нарушение одной или нескольких когнитивных функций, включая нарушения памяти
- Функциональная независимость сохранна
- Нет деменции

Определение этиологии УКР (данные, подтверждающие связь с патофизиологическим процессом БА)

- Исключение сосудистых, травматических и других причин когнитивного снижения
- Снижение познавательных функций с течением времени
- Анамнестические данные о генетической предрасположенности

Международная группа экспертов считает, что характерная клиническая картина додементной (продромальной) стадии, подтверждаемая наличием одного или нескольких биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса, является достаточной для диагностики БА. Важно, что это позволяет ставить диагноз БА независимо от наличия деменции.

Эксперты NIA-AA предложили четырехступенчатую диагностику УКР альцгеймеровского генеза [7, 12]. Первый шаг устанавливает наличие УКР, основываясь на клинических критериях УКР (ухудшение состояния со слов самого пациента или его ближайшего окружения по сравнению с предыдущим уровнем и объективные признаки снижения одной или нескольких когнитивных функций – когнитивное снижение составляет, как правило, от 1 до 1,5 стандартных отклонения по сравнению с нормативными показателями здоровых лиц, соответствующего возраста и образования). Пациенты с УКР обычно имеют небольшие когнитивные проблемы, справляются со сложными функциональными задачами, которые выполняли и ранее: «им может потребоваться больше времени, их деятельность может быть менее эффективной, они могут допускать больше ошибок по сравнению с прошлым уровнем. Тем не менее они, как правило, сохраняют свою независимость в повседневной жизни, им требуется минимальная помощь» [7]. Второй этап включает в себя объективную оценку когнитивных функций (памяти, внимания, мышления и т. д.) и функциональных возможностей пациента для установления диагноза. Третий шаг включает установление этиологической связи УКР с БА, основанный на исключении сосудистой, травматической и других причин УКР, наличии признаков прогрессирующего ухудшения и генетических факторов БА, если таковые имеются. Заключительный этап включает исследование биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса (отложение β -амилоида или биомаркеров текущего нейродегенеративного процесса) (табл. 3). Если исследование β -амилоида и биомаркеров нейродегенерации (содержание тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, данные ПЭТ с ФДГ или с-МРТ) выявляют позитивный результат, то это служит подтверждением высокой вероятности того, что синдром МСИ обусловлен БА.

Если один из двух видов биомаркеров не исследуется, а другой является положительным, то вероятность альцгеймеровской этиологии процесса считается средней.

В тех случаях, когда получены противоречивые результаты (результаты исследования β -амилоида подтверждают альцгеймеровский патологический процесс, а биомаркеры нейронального повреждения нет) или исследования биомаркеров не проводились, вероятность альцгеймеровской этиологии является сомнительной, и тогда в диагностике следует опираться только на основные клинические критерии УКР. При выявлении негативного результата обоих биомаркеров вероятность того, что когнитивные нарушения связаны с БА, является низкой (табл. 3).

Вышеописанные нововведения в критериях БА позволят чаще направлять пациентов в специализированные клиники для проведения ультрасовременной сложной нейровизуализации, а также для исследования биомаркеров в ЦСЖ. Эксперты NIA-AA подчеркивают, что клинический синдром УКР практически идентичен ранее описанному Petersen RC с соавт. [27].

ДЕМЕНЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Клинический диагноз альцгеймеровской деменции традиционно осуществляется в два этапа: диагностика когнитивных нарушений, достигающих степени деменции, и соответствие клинической картины критериям БА NINCDS-ADRDR (Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта и Общества болезни Альцгеймера и ассоциированных расстройств) 1984 г. [23]. Современные критерии деменции, предложенные NIA-AA, содержат некоторые изменения, в частности, не делается акцент на нарушениях памяти. Деменция определяется как клинический синдром тяжелых когнитивных нарушений, которые ограничивают социальную или профессиональную деятельность. Функциональная и социальная ограниченность пациентов остается основным симптомом в предложенных диагностических критериях. Деменция была и остается клиническим диагнозом, при котором лабораторные или нейровизуализационные исследования играют только вспомогательную роль в диагностике.

Клинические критерии деменции, пересмотренные в 2011 г., включают следующие требования [22]:

- 1) когнитивные нарушения ограничивают самостоятельность и активность пациента в социальной и профессиональной сферах;
- 2) снижение когнитивного уровня по сравнению с предыдущим, более высоким интеллектуальным уровнем;

Таблица 3. Критерии УКР на основе исследования биомаркеров

Диагностическая категория	Вероятность этиологической связи с БА	β -амилоид (по данным ПЭТ или ЦСЖ)	Маркеры нейродегенерации (по данным ЦСЖ, ПЭТ с ФДГ, в-МРТ)
1. Диагноз определяется основными клиническими критериями УКР	сомнительная	Противоречивые результаты/ не определено/не исследовано	Противоречивые результаты/ не определено/не исследовано
2. УКР, связанное с БА, – средняя вероятность	средняя	Позитивный/не исследован	Не исследован/позитивный
3. УКР, связанное с БА, – высокая вероятность	высокая	позитивный	позитивный
4. УКР, связанное с БА, – низкая вероятность	низкая	негативный	негативный

- 3) выявляемые признаки не могут быть вызваны нарушением сознания или психическим расстройством;
 4) диагностика когнитивных нарушений проводится на основании;

■ информации, полученной от самого пациента и его ближайшего окружения;

■ объективной оценки выявленных расстройств при беседе и нейропсихологическом тестировании, которое проводится в случае, если анамнез и оценка когнитивного статуса при беседе не информативны;

- 5) когнитивные или поведенческие нарушения включают по крайней мере два из следующих пунктов:

A. Нарушена способность получать и запоминать новую информацию – симптомы включают переспрашивание, пациент может забыть о событиях и назначенных встречах, куда положены вещи, либо нарушена ориентация в знакомой местности.

B. Нарушение рассуждения и решения сложных задач – симптомы включают недооценку возможной опасности, неспособность управлять финансами, сложности при принятии решений, а также неспособность планировать сложные или последовательные действия.

C. Нарушение зрительно-пространственных функций – симптомы включают неспособность распознавать лица или предметы, сложности нахождения предметов в зоне прямой видимости (несмотря на нормальную остроту зрения), сложности при использовании простых бытовых приборов или проблемы при одевании.

D. Нарушение речи (разговорной речи, чтения, письма) – симптомы включают трудности построения фразы, называния, запинки в речи, нарушение произношения и ошибки при письме.

E. изменение личности или поведения – симптомы включают нарушение мотивации, инициативы, выраженную апатию, импульсивность, социальную ограниченность, снижение интереса к предыдущей деятельности, снижение уровня эмпатии (чувство сопереживания), обсессивно-компульсивные расстройства и социально неприемлемые формы поведения.

Предложенные клинические критерии являются достаточно гибкими и были разработаны с той целью, чтобы их могли использовать как общие медицинские работники, не владеющие навыками нейропсихологического тестирования, так и специалисты специализированных клиник.

Критерии деменции при БА сохранили выделение вероятной и возможной БА. В дополнение к определениям клинически вероятной и клинически возможной БА, используемым до сих пор, добавлены критерии диагностики этих форм с исследованием биомаркеров альцгеймеровского патологического процесса [22], что позволяет подтвердить связь выявленного клинического синдрома деменции с альцгеймеровским патологическим процессом. Если критерии вероятной и возможной форм БА рекомендовано использовать в рутинной клинической практике, то исследование патофизиологических биомаркеров предписывается использовать в научных исследованиях, при клинических испытаниях и на

усмотрение клинициста при доступности исследования биомаркеров. Учитывая, что исследование биомаркеров не утверждено большинством регулирующих органов, в ближайшей перспективе их использование будет ограничено больше научными исследованиями.

Учитывая, что исследование биомаркеров не утверждено большинством регулирующих органов, в ближайшей перспективе их использование будет ограничено больше научными исследованиями

Вероятная деменция, согласно последним критериям, включает два варианта – амнестический и неамнестический – и диагностируется у пациентов при следующих условиях:

1. Соответствие общим критериям деменции.

A. Симптомы развиваются малозаметно, постепенно, в течение нескольких месяцев или лет.

B. Когнитивные нарушения носят прогрессирующий характер и подтверждены объективно.

B. Когнитивный дефицит проявляется:

a. Амнестический вариант – нарушениями памяти с дефицитом запоминания и воспроизведения информации в сочетании с нарушениями других когнитивных функций.

б. Неамнестический вариант:

■ нарушением речи с нарушением подбора слов, сочетающимся с нарушением других когнитивных функций;

■ зрительно-пространственными нарушениями, предметной агнозией, агнозией на лица, симультанной агнозией, алексией в сочетании с нарушением других когнитивных функций;

■ нарушением исполнительных, регуляторных функций, нарушением мышления в сочетании с нарушением других когнитивных функций.

Г. Диагноз вероятной деменции БА не правомочен:

a) если когнитивный дефицит связан с сопутствующим цереброваскулярным заболеванием, перенесенным инсультом, множественным или крупноочаговым поражением белого вещества головного мозга;

б) выявленные симптомы соответствуют деменции с тельцами Леви;

в) имеются выраженные нарушения поведения (симптомы фронтопаретической деменции);

г) выявленные симптомы соответствуют семантической деменции или аграмматическому варианту первично-прогрессирующей афазии;

д) симптомы деменции вызваны другим неврологическим или психиатрическим заболеванием или применением лекарственных средств.

Наличие генетических мутаций (ген белка амилоидного предшественника, ген пресенилина-1 или ген пресенилина-2) у пациентов с клинической картиной, соответствующей клиническим критериям вероятной деменции БА, повышает достоверность диагноза вероятной БА. Эксперты NIA-AA отмечают, что наличие аллеля ε4 гена аполипротеина E недостаточно специфично [12, 22].

Критерии возможной деменции включают две формы БА: атипичную и смешанную. При атипичной форме БА когнитивные нарушения отвечают всем основным клиническим критериям деменции, но отмечается либо острое начало симптоматики, либо не имеется достаточно объективной информации о развитии заболевания. Смешанная форма БА также отвечает всем основным критериям деменции БА, но у пациентов имеется сопутствующее цереброваскулярное заболевание, либо когнитивные нарушения связаны с перенесенным инсультом, либо имеются многоочаговое или обширное поражение белого вещества головного мозга, симптомы деменции с тельцами Леви, или когнитивные нарушения могут быть связаны с другим коморбидным неврологическим заболеванием или применением лекарственных средств [22].

Использование биомаркеров несомненно повышает достоверность диагноза БА, но эксперты NIA-AA настаивают на проведении данных исследований в обычных диагностических целях в рутинной клинической практике, что объясняют рядом причин: во-первых, основные клинические критерии имеют высокую диагностическую точность, во-вторых, критерии диагностики с биомаркерами еще нуждаются в уточнении, для чего необходимо проведение дополнительных научных исследований, и, в-третьих, в настоящее время не существует единого стандарта применения маркеров в различных регионах, а возможности исследования биомаркеров также ограничены.

Всем критериям базисной терапии соответствует селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин (Акатинол мемантин), внедрение которого в клиническую практику значительно расширило возможности терапии когнитивных нарушений

Возможная деменция БА с применением биомаркеров диагностируется у пациентов с клиникой деменции неальцгеймеровского характера, но с позитивными биомаркерами альцгеймеровского патологического процесса (например, у пациентов с клинической картиной деменции с тельцами Леви или лобно-височной деменции обнаруживаются положительные показатели обеих категорий биомаркеров БА). Экспертная группа отмечает, что этот подход к диагностике может меняться по мере поступления дополнительной информации о различных комбинациях биомаркеров. Нужно особо отметить, что диагноз возможной деменции БА с позитивными показателями биомаркеров патологического альцгеймеровского процесса не исключает возможности наличия иного патофизиологического состояния [12, 22].

Критерии исключения деменции БА [12]:

1. Если клиническая картина не соответствует клиническим критериям деменции БА.
2. Независимо от соответствия клиническим критериям вероятной или возможной формы деменции БА у пациента имеются достаточные доказательства друго-

го альтернативного диагноза (ВИЧ-инфекция, болезнь Гентингтона и др.), которые редко сочетаются с БА.

3. Независимо от соответствия клиническим критериям вероятной или возможной формы деменции БА показатели β -амилоида и биомаркеров нейродегенерации отрицательны.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БА

Выбор препарата на стадии деменции должен удовлетворять всем принципам базисной терапии [1]. В настоящее время этим требованиям удовлетворяют две группы препаратов: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) и обратимый ингибитор NMDA-рецепторов мемантин.

Известно, что в основе развития когнитивного дефекта при БА лежит ацетилхолинергический дефицит. В настоящее время в России для лечения БА применяются три препарата ИАХЭ: галантамин (обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы и агонист никотиновых рецепторов), ривастигмин (ингибитор ацетил- и бутирил-холинэстеразы), донепезил (обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы). Терапевтический эффект ИАХЭ является дозозависимым и в наибольшей степени проявляется при применении максимальных доз препаратов этой группы [1, 10, 15, 17]. На фоне приема ИАХЭ отмечается уменьшение выраженности когнитивных расстройств, в частности нарушений памяти, дисрегуляторных расстройств. Особенно хорошо эта группа препаратов зарекомендовала себя при наличии у пациентов психотических нарушений. Во многих исследованиях была показана эффективность ИАХЭ при легкой и умеренной степени выраженности деменции [4, 5, 10, 15]. При тяжелой деменции доказана эффективность ИАХЭ только в отношении донепезила, который рекомендован для применения на всех стадиях деменции [24]. Побочные эффекты ИАХЭ проявляются желудочно-кишечными расстройствами и проходят при отмене препарата или уменьшении его дозы, что влечет за собой снижение эффективности лечения.

Всем критериям базисной терапии соответствует селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин (Акатинол мемантин), внедрение которого в клиническую практику значительно расширило возможности терапии когнитивных нарушений. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, особенно в области неокортекса и гиппокампов. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению распознавания значимого импульса на фоне возрастания «уровня фонового шума», который вызывается активацией постсинаптических рецепторов посторонней экзогенной стимуляцией. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [10, 13]. Способность мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Было показано, что мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием β -амилоида, кроме того, мемантин уменьшает аномальное гипер-

фосфорилирование т-протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного т-протеина в цереброспинальной жидкости [10, 13, 24]. Schmidt et al. показали, что на фоне приема мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа [35]. Наличие у Акатинола мемантина нейротропных свойств дает основание обсуждать целесообразность применения препарата на этапе умеренных когнитивных нарушений. По данным О.В. Успенской и Н.Н. Яхно [2], при лечении Акатинолом мемантином пациентов с амнестическим вариантом УКР наблюдалась положительная динамика нейрохимических маркеров дегенеративного процесса в ЦСЖ.

Эффективность Акатинола мемантина при БА показана в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продолжительностью около 6 мес., в том числе 3 исследования проводились у больных с умеренной и тяжелой БА и 3 исследования – у пациентов с легкой и умеренной БА [28, 29, 32, 33, 36]. Мемантин явился первым препаратом, эффективность которого была показана у больных с тяжелой деменцией (ниже 10 баллов по краткой шкале оценки психического статуса) [33, 36]. При выборе препарата у пожилых пациентов, помимо эффективности, большое значение имеет безопасность терапии. Мемантин обладает высоким профилем безопасности и переносимости по сравнению с ИАХЭ. Помимо когнитивных нарушений, при деменции отмечаются также поведенческие и психические симптомы, коррекция которых требует назначения нейролептиков. В контролируемых исследованиях было показано, что мемантин уменьшает выраженность поведенческих нарушений, раздражительности, эмоциональной лабильности и бреда, снижая, таким образом, потребность в назначении нейролептиков, применение которых может быть сопряжено с ухудшением долгосрочного прогноза [28]. Это контрастирует с результатами оценки ИАХЭ донепезила, также применявшегося у больных с умеренной и тяжелой БА. Донепезилу была свойственна более высокая частота побочных эффектов по сравнению с плацебо (особенно связанных с дисфункцией желудочно-кишечного тракта), и соответственно препарат чаще отменялся по данной причине [10, 15]. Трехлетняя открытая фаза двух клинических испытаний мемантина у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией при БА показала, что на фоне длительной терапии мемантином происходит практически двукратное замедление нарастания когнитивных нарушений [37, 38].

В ряде двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований была показана эффективность и безопасность комбинированной терапии мемантином в сочетании с ИАХЭ у пациентов с БА умеренной и тяжелой деменцией [30, 36]. Согласно полученным данным, мемантин значительно уменьшал симптомы БА по всем исследуемым критериям: когнитивной деятельности, поведению, общему состоянию и функциональной активности. Полученные данные подтвердили, что комбинированная терапия ассоциируется с клинически значимым уменьше-

нием прогрессирования БА в течение 24-недельного периода. Более того, было показано, что добавление мемантина в схему лечения пациентов, принимающих донепезил, безопасно, комбинация этих препаратов хорошо переносится, наблюдаются дополнительные преимущества в виде снижения частоты нежелательных эффектов по сравнению с монотерапией донепезилом [24].

В течение последнего десятилетия основное внимание исследователей привлекают препараты, воздействующие на патофизиологические процессы, лежащие в основе развития БА, в частности методы вакцинации и введения сывороток, направленные на снижение образования и агрегации β -амилоида и фосфорилирования тау-протеина в головном мозге. Однако это лечение в ряде случаев сопровождалось серьезными побочными эффектами и по данным причинам в настоящее время не используется в клинической практике [4, 5]. Методы иммунизации продолжают активно изучаться и разрабатываться и, возможно, в дальнейшем найдут свое применение у пациентов с доклинической стадией БА.

Ряд исследований показали связь патофизиологических изменений при БА и сахарном диабете (СД). Было показано, что при БА снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге, и предлагается рассматривать БА как СД 3-го типа. В настоящее время проводятся исследования эффективности препаратов инсулина (интраназального введения, так как он проникает через гематоэнцефалический барьер) при БА [15].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лекарственная терапия БА обязательно должна быть дополнена немедикаментозными методами лечения. Нефармакологическое лечение направлено на улучшение когнитивных функций и нивелирование эмоционально-аффективной симптоматики на додементной стадии болезни и поддержание повседневной активности пациента и поддержку его членов семьи на стадии деменции (рис.) [4, 5, 24].

Рисунок. Нефармакологическое лечение (J. Mendiola-Precoma et al., 2016)



Большое значение имеет образ жизни пациента, где необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на поддержании физической активности (физкультура, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т. д.), социальных контактах (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями), вопросах питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете) и активной умственной деятельности, которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что, в свою очередь, обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие когнитивных нарушений.

Необходимо проведение беседы с родственниками пациента и с ним самим о данном заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения. Для сохранения когнитивных функций у пациентов с БА большое значение имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг [4, 5]. Использование когнитивного тренинга в лечении БА обя-

зательно и входит в стандарты лечения пациентов с когнитивными нарушениями. Ряд исследований (преимущественно в отношении УКР и легкой деменции) показали эффективность когнитивного тренинга, вместе с тем отмечается, что не существует стандартного протокола ведения когнитивного тренинга. В настоящее время в Европе и США когнитивный тренинг проводится в большинстве случаев с помощью специальных компьютерных программ. В России ввиду недостаточной компьютерной грамотности пожилого контингента занятия по когнитивному тренингу проводятся со специалистами в группах или индивидуально с обязательным привлечением родственников или ухаживающих лиц. Важной составляющей комплексного лечения когнитивных нарушений является тесное взаимодействие врача, пациента, его семьи, психологов и социальных работников, что обеспечивает более высокую приверженность к терапии и, как следствие, большую ее эффективность.



ЛИТЕРАТУРА

1. Васенина Е.Е., Левин О.С. Дифференциальный подход к диагностике и терапии деменции. *Consilium Medicum*, 2016, 2: 71-74.
2. Коберская Н.Н. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты умеренных когнитивных нарушений амнестического типа. *Медицинский Совет*, 2015, 5: 40-45.
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Т.1 (часть 1). Женева: ВОЗ, 1995. С. 315, 510-511.
4. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Ремедиум, 2014.
5. Парфенов В.А. Ранняя диагностика и лечение болезни Альцгеймера. *Медицинский совет*, 2015, 5: 28-33.
6. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменция: рук-во для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011, 272 с.
7. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*, 2011, 5: 270-279.
8. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2013. www.alz.co.uk/research/world-report-2013.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
10. Atri A et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimer's Res. & Therapy*, 2013, 5(6): 1-11.
11. Bennett DA, Schneider J.A., Arvanitakis Z. et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, 2006; 66(12): 1837-44.
12. Chertkow H, Feldman HH, Jcova C et al. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(Suppl 1).
13. Cummings J, Aisen P, DuBois B. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2016, 8: 39.
14. Dubois B, Feldman H et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*, 2010, 5: 1118-1127.
15. Godyn J, Jonczyk J et al. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacological Reports*, 2016, 68(1): 127-138.
16. Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases. *Brain*, 2016, 139: 1211-1225.
17. Hsu DC, Marshall GA. Primary and Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease: Looking Back, Moving Forward. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 426-440.
18. Jack CR, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheim. Dement.*, 2011, 7(3): 257-62.
19. Jack CR, Lowe VJ et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 5: 1355-1365.
20. Jack CR, Knopman DS et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 5: 119-128.
21. Katzman R. Education and prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993, 43: 13-20.
22. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*, 2011, 5: 263-269.
23. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984, 34: 939-944.
24. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2016: 17.
25. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI et al. PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 2006, 5: 446-452.
26. Morris JC, Storandt M et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in 'normal' aging: evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996, 5: 707-719.
27. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *J. int. med*, 2004, 256(3): 183-194.
28. Petersen KA. Compliance and practical considerations in the management of Alzheimer's disease with memantine. *Eur J Neurology*, 2007, 14(1): 1107.
29. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14: 704-15.
30. Porsteinsson A, Grossberg G, Mintzer J, Olin J. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(1): 83-89.
31. Racine AM, Clark LR, Berman SE et al. Associations between performance on an abbreviated CogState battery, other measures of cognitive function, and biomarkers in people at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2016 October 18, 54(4): 1395-1408.
32. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1333-41.
33. Reisberg B, Doody R, Stoffler A et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 49-54.
34. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*, 2011, 5: 280-292.
35. Schmidt R, Ropele S, Ebenbauer B et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients. *Eur J Neurology*, 2007, 14(1): 2526.
36. Tariot PT, Farlow MR, Grossberg GR et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2004, 291: 317-24.
37. Tocco M, Resnick EM, Graham S et al. Cognitive effects of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a responder analysis. *Eur J Neurology*, 2007, 14(1): 1098.
38. Winblad B, Jones R, Wirth Y et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24: 20-7.