

## Деменция как проявление дегенеративных заболеваний нервной системы: дискуссионные вопросы патогенеза, перспективы лечения и профилактики

*В. В. Юдина, Е. В. Лукина, Н. С. Макаров, О. В. Колоколов, Т. О. Колоколова*

Авторитетные в области современной неврологии отечественные специалисты рассматривают деменцию как синдром с характерным приобретенным и прогрессирующим в результате органического поражения головного мозга снижением интеллекта, приводящий к социальной дезадаптации пациента, утрате способности продолжать профессиональную деятельность и (или) ограничению возможности самообслуживания, нарушению бытовой независимости [1].

Эксперты ВОЗ дают аналогичное определение деменции как синдрома, при котором происходит деградация памяти, мышления, поведения и способности выполнять ежедневные действия [2], и обращают внимание на актуальность этой проблемы во всем мире. Известно, что в 2010 г. в мире зарегистрировано 35,6 млн человек, страдающих от деменции. Согласно прогнозу ВОЗ, число больных будет удваиваться каждые 20 лет и к 2050 г. достигнет 115,4 млн. Деменция, частота которой значительно увеличивается с возрастом (от 3% в возрастной группе 65–69 лет до 45% — в возрасте 95–99 лет [3]), считается одной из основных причин инвалидизации лиц пожилого возраста, но не является нормальным состоянием старения.

В 2011 г. сотрудниками National Institute on Aging (NIA) и the Alzheimer's Association (AA) были предложены критерии диагностики деменции, которые в настоящее время являются общепринятыми (приложение 1) [4].

Известно множество причин развития когнитивного снижения, их структура отличается в разном возрасте у мужчин и женщин, однако самой распространенной (50–60% случаев) среди лиц пожилого возраста является болезнь Альцгеймера (БАл).

Согласно сложившимся представлениям, это дегенеративное заболевание характеризуется образованием в головном мозге нейрофибриллярных клубочков, амилоидных бляшек и уменьшением численности нейронов, что макроскопически проявляется диффузной атрофией головного мозга с уменьшением объема извилин и расширением корковых борозд, более выраженными в височно-теменной области.

Болезнь Альцгеймера, как наиболее частая причина деменции, представляет собой одну из самых серьезных проблем современного общества и мировой медицинской науки в целом, а также национального здравоохранения отдельных государств в частности. Во-первых, в связи с увеличением продолжительности жизни и числа людей пожилого возраста, возникает необходимость обеспечивать качество жизни, сохраняя их независимость в повседневной жизни, дееспособность и социальную активность, не только самих пациентов, но и их родственников на приемлемом уровне. Во-вторых, приходится учитывать, что расстройства функций, ассоциированные с БАл, в ближайшем будущем могут стать третьей по частоте причиной смерти, уступая лишь ишемической болезни сердца и инсульту.

К сожалению, в настоящее время специалисты еще далеки от решения этих вопросов, поскольку не существует как простых способов ранней диагностики БАл, так и ее эффективного лечения — не существует фармацевтических средств, способных предотвратить развитие деменции при этом заболевании. По-прежнему актуальными в изучении БАл остаются: поиск чувствительных биологических маркеров, изучение факторов риска, прогнозирование, разработка способов ранней диагностики и эффективного вмешательства в патологический процесс с целью предотвращения прогрессирования заболевания [5].

Но вернемся к клиническим проявлениям и критериям диагностики БАл. Основой клинической «картины» БАл является прогрессирующая деменция.

БАл развивается постепенно, как правило, у лиц старше 40 лет. Однако встречаются случаи заболевания с ранним дебютом, на третьем десятилетии жизни.

Более чем в половине случаев заболевание дебютирует нарушениями памяти, а примерно в трети — изменениями поведения. Иногда на ранней стадии БАл мнестические расстройства могут отсутствовать. Однако в дальнейшем именно они становятся ведущими и прогрессируют в течение заболевания. В первую очередь страдает повседневная эпизодическая память, в силу чего пациенты затрудняются вспомнить недавние события, в то время как память на отдаленные события остается относительно сохранной.

Нейропсихологическое исследование позволяет выявить нарушения воспроизведения (особенно отсроченного) и узнавания предъявленного ранее материала, что отражает дефект запоминания, хранения и извлечения информации.

Нарушения памяти при БАл обусловлены дегенеративным процессом в медиальных отделах височных долей головного мозга. Последующее вовлечение конвекситальных отделов приводит к нарушению речи по типу акустико-мнестической афазии — больные не могут вспомнить нужное слово и нередко заменяют его другим (парафазия), но могут хорошо повторять услышанное. Со временем возникают трудности с названиями предметов (аномия). Уже на ранней стадии затруднено понимание сложных грамматических структур (семантическая афазия), к которому затем добавляется отчуждение смысла слов. Характерно и раннее снижение речевой активности, особенно при назывании слов, относящихся к закрытым семантическим категориям: растения, фрукты, животные.

Для клинической диагностики БАл (диагностики «вероятной» и «возможной» БАл) большинство исследователей используют критерии, предложенные в 2011 г. специалистами NIA и AA (приложение 2) [4].

И все же особенно важным представляется распознавание БАл именно на доклинической стадии, что позволяет обеспечить раннее медицинское вмешательство в патологический процесс с целью максимального замедления развития заболевания. Такой результат может быть достигнут путем назначения лечения, направленного на устранение патогенетических механизмов болезни, и (или) минимизации имеющихся модифицируемых факторов риска. Одним из таких факторов считают нарушение сна. В анамнезе у значительного числа пациентов с БАл отмечена диссомния. В дальнейшем расстройства сна усугубляются по мере прогрессирования основного заболевания.

Известно, что отложение бета-амилоида ( $\beta$ -А) и агрегация тау-белка ( $\tau$ -Б) активизируются при нарушениях сна, возникающих при его депривации и нарушении временного соотношения фаз, тогда как достаточная продолжительность сна и правильное соотношение его циркадианных ритмов стимулируют физиологические механизмы санации мозга от токсических продуктов, ответственных за повреждение нейронов и формирование материального субстрата БАл.

Согласно современным представлениям, очищение от токсинов имеет решающее значение для гомеостаза тканей. Продукты обмена веществ из интерстициального пространства возвращаются в общий кровоток лимфатической системой, при этом разветвленность сети лимфатических сосудов может коррелировать со скоростью метаболических процессов в тканях. Известный факт: головной и спинной мозг характеризуется непропорционально высокой скоростью метаболизма, а синаптическая передача чрезвычайно чувствительна к изменениям окружающей среды, но при этом в центральной нервной системе (ЦНС) отсутствуют обычные лимфатические сосуды.

Жидкостная среда в ЦНС представлена четырьмя разновидностями: цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ), интерстициальной жидкостью, внутриклеточной жидкостью и кровью. Кровь ограничена от паренхимы мозга и ЦСЖ с помощью барьеров, которые необходимы для поддержания автономного гомеостаза головного мозга, они регулируют ионный и биохимический состав вышеперечисленных жидкостей.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) состоит из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Эти клетки, входящие в состав нейроваскулярной единицы головного мозга, прилегают друг к другу плотнее, чем на протяжении остального сосудистого русла. Межклеточные контакты между ними настолько плотные, что обеспечивают возможность формирования компактного нефенестрированного монослоя. Возможность экспрессии высокоспециализированных транспортных молекул и белков клеточной адгезии позволяет эндотелиоцитам поддерживать низкий уровень транцитоза. В регуляции функции эндотелия принимают участие перicytes, астроциты, нейроны и некоторые молекулы, находящиеся во внеклеточном пространстве. Таким образом, ГЭБ — это не просто слой эндотелиоцитов, но активный орган, включающий в себя разные типы клеток. Взаимодействие клеток, обеспечивающее барьерную функцию, препятствует свободному перемещению жидкостей, макромолекул, ионов и различных химических веществ. При гибели эндотелиоцитов — по естественным причинам или вследствие повреждения — в ГЭБ образуются «бреши», но эндотелиальные клетки не могут сразу же «закрыть» данный участок, поскольку формирование плотных контактов требует времени. Эндотелиоциты на этом участке временно замещаются клетками микроглии, которые обеспечивают функционирование барьера до тех пор, пока эндотелиальные клетки полностью не восстановятся. В настоящее время известно о наличии в структуре ГЭБ белков, которые могут играть важную роль в патогенезе БАл. Один из этих белков — белок рецептора конечных продуктов гликозилирования (receptor for advanced glycation end products, RAGE) — опосредует проникновение молекул  $\beta$ -А из крови в ткань головного мозга, а другой — белок, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1), — транспортирует их наружу. Нарушение баланса в деятельности этих белков, возможно, служит причиной формирования амилоидных бляшек [6].

Между ЦСЖ и интерстициальной жидкостью осуществляется постоянный обмен химических веществ. Приток ЦСЖ происходит по периартериальным пространствам, далее из субарахноидального пространства она попадает в пространства Вирхова–Робина и затем омывает паренхиму головного мозга. В обеспечении этого контакта задействованы водопроводящие каналы, в образовании которых участвует белок аквапорин 4 (AQP4). Интерстициальная жидкость из ткани мозга перемещается в перивенозное пространство, окружающее глубокие вены, а затем оттекает через лимфатическую систему. Именно эта макроскопическая сеть потоков циркулирующей жидкости с быстрым обменом между ЦСЖ и интерстициальной жидкостью была открыта в 2012 г. M. Nedergaard c

соавт. и названа глимфатической системой из-за сходства по функции с лимфатической системой [7].

Глимфатическая система, играющая важную роль в процессе санации мозга, представляет собой сложную сеть периваскулярных каналов, сформированных астроглиальными клетками, предназначенную для эффективного удаления растворимых белков и метаболитов из ЦНС. Кроме функции элиминации, глимфатическая система участвует в распределении различных химических соединений, таких как глюкоза, липиды, аминокислоты и нейротрансмиттеры, обеспечивающих передачу информации в мозге. Глимфатическая система активно функционирует во время сна. Это одна из причин биологической потребности во сне. Возможно, одним из продуктов, элиминацию которого выполняет глимфатическая система, является  $\beta$ -А [7].

Изучение механизма выведения интерстициально растворенных веществ может иметь особое значение для понимания причин развития нейродегенеративных заболеваний, включая БАл. В эксперименте, при введении радиоактивно меченого  $\beta$ -А 1–40 в стриатум мыши выяснилось, что  $\beta$ -А быстро выводится из мозга мыши именно путем глимфатического паравенозного оттока. При нарушении функции аквапорина 4 у мышей было выявлено снижение потока жидкости через паренхиму мозга на 65% по сравнению с группой контроля, а клиренс интратриатально введенного радиоактивно меченого  $\beta$ -А был снижен на 55%. Эти факты дали возможность предположить, что параваскулярная глимфатическая система представляет собой основной путь элиминации растворенных в интерстициальной жидкости веществ из паренхимы мозга [7].

Элиминация токсичных для клеток нервной системы веществ через ГЭБ может осуществляться как методом простой диффузии, так и с помощью сложных энергозатратных биохимических механизмов. Так, очистка ЦНС от возбуждающих аминокислот (таких как глутамат и аспартат) осуществляется посредством диффузии (Solute carrier-mediated transport, CMT), тогда как выведение  $\beta$ -А через ГЭБ осуществляется методом транцитоза при взаимодействии со специфичными рецепторами (Receptor-mediated transcytosis, RMT). Далее эти молекулы транспортируются в тканевой жидкости через периваскулярные пространства в обратном току крови направлении внутри базальных мембран стенок артериальных сосудов. Растворенные вещества, переносимые периваскулярным током, достигают субарахноидального пространства, которое заполнено ЦСЖ, и отводятся в глубокие лимфатические сосуды шеи. Также существенна роль дуральной лимфатической сосудистой системы в дренировании оттекающей жидкости через шейные лимфатические узлы. В эксперименте с мышами оказалось, что в физиологических условиях периваскулярный отток ответственен за 15–20% клиренса  $\beta$ -А из мозга, тогда как 80–85%  $\beta$ -А удаляется трансвакулярным транспортом [8].

Роль проводника химических веществ через ГЭБ выполняет Р-гликопротеин (кодируемый геном *ABCB1*), который опосредует активный отток ксенобиотических соединений и лекарственных средств (ЛС) из эндотелия в кровь, предотвращая тем самым их накопление в мозге. Р-гликопротеин способствует выведению  $\beta$ -А через ГЭБ при участии белка LDL receptor-related protein-1 (LRP1). Предложено оценивать функцию Р-гликопротеина с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с введением <sup>11</sup>C-верапамила. ПЭТ продемонстрировала повышенное поглощение верапамила в лобной, теменной, височной и затылочной кортикальных слоях, а также в задней и передней поясной извилинах головного мозга при БАл. При обследовании пациентов с легкой формой БАл при ПЭТ обнаружено значительное снижение активности Р-гликопротеина в теменно-височной, лобной и задней поясной извилинах и гиппокампе. Эти исследования позволяют предположить, что снижение функции Р-гликопротеина является звеном патогенеза БАл — путем накопления ксенобиотических соединений в мозге (высокие уровни которого могут повредить нейроны и стимулировать воспаление) и (или) путем уменьшения клиренса  $\beta$ -А через ГЭБ. Таким образом, Р-гликопротеин и LRP1 могут оказаться важными терапевтическими мишенями при БАл [6].

Несколько посмертных исследований с использованием различных методов анализа (иммуногистохимических, иммуноблоттинг и окрашивание прусским синим) мозговой ткани у пациентов с БАл обнаружили транкапиллярное пропитывание белками крови префронтальной коры и гиппокампа, включая накопление фибриногена, тромбина, альбумина, IgG и железосодержащих белков, в том числе гемосидерина. Эти белки, происходящие из крови, часто обнаруживаются совместно с отложениями  $\beta$ -А [9].

По данным Pu-Ting Xu и соавт. повреждение ГЭБ ассоциировано с аллелем *APOE ε4*, основным генетическим фактором риска развития БАл. Напротив, индивидуумы, гомозиготные по наиболее распространенному аллелю *APOE ε3*, имеют обычный риск развития БАл и повреждения ГЭБ [10].

При разработке ЛС для лечения БАл идеальным следовало бы считать таргетный метод — создание препаратов, действие которых направленно на торможение определенных патогенетических механизмов развития болезни (препаратов, изменяющих течение заболевания). Кроме того, необходимы симптоматические ЛС, уменьшающие степень выраженности когнитивного снижения, медикаменты, сглаживающие проявления психических расстройств.

В настоящее время, по данным сайта ClinicalTrials.gov, зарегистрировано 2186 клинических исследований, имеющих отношение к БАл, как медикаментов, так и других методов лечения БАл (медицинские девайсы, когнитивная стимуляция), а также генетических исследований, эффективности медицинского ухода и специального питания. По данным сайта, зарегистрировано 666 активных исследований, в рамках которых осуществляют скрининг

пациентов, ведут или завершили набор. Из них 276 исследований (в том числе — 156 плацебо-контролируемых) квалифицированы по фазам: I фаза — 71 исследование, II — 138, III — 51, IV — 16. Изучаемые медикаменты можно разделить на несколько групп: средства, модифицирующие течение и развитие заболевания (среди них: препараты, имеющие большую молекулярную массу и обладающие иммунотерапевтическими свойствами (моноклональные антитела) и так называемые «малые молекулы»), и препараты, уменьшающие симптомы болезни (такие как деменция и психические расстройства). Среди модифицирующих средств имеются препараты с достоверно известным механизмом действия, влияющие на накопление  $\beta$ -А и  $\tau$ -Б. В исследования включались здоровые добровольцы, здоровые люди с повышенным риском заболевания, пациенты с легкими проявлениями и с деменцией [11, 12].

Всего в исследованиях находятся 112 препаратов, из них 63% являются модифицирующими средствами, 22% являются симптоматическими стимуляторами когнитивных функций, 12% — корректорами психических и поведенческих расстройств, точка приложения 3% препаратов не раскрыта.

В фазе III клинических исследований, изучающих эффективность и безопасность, на начало 2018 г. находились 26 препаратов, из них 17 — модифицирующих, 1 — усиливающий когнитивные функции, 8 — для коррекции расстройства поведения. Среди модифицирующих болезнь средств 14 являлись препаратами, препятствующими отложению  $\beta$ -А, 1 — фиксации  $\tau$ -Б, 2 — обладали церебропротективными свойствами. В настоящий момент четко прослеживается тенденция к смещению вектора исследований в сторону пациентов с доклинической стадией болезни без нарушения когнитивных функций и пациентов с «легкими» клиническими проявлениями БАл.

В фазе II на начало 2018 г. для определения режима дозирования и безопасности исследованы 63 лекарства: 36 — модифицирующих препаратов, 21 — стимулятор когнитивной функции, 5 — для коррекции психического статуса, эффект одного средства не указан. 18 лекарств должны были блокировать фиксацию в клетках  $\beta$ -А, 9 — препятствовать отложению  $\tau$ -Б. Один препарат влиял на обмен обоих веществ. 18 препаратов относились к категории церебропротективных средств. 11 препаратов являлись иммунотерапевтическими средствами, а 12 ЛС изначально зарегистрированы для других показаний.

В фазе I изучались особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарств с участием здоровых добровольцев, в том числе здоровых пожилых людей, чтобы оценить, влияет ли возраст на метаболизм или экскрецию тестируемого препарата. В некоторых случаях испытания фазы I оценивали предварительную эффективность у пациентов. Иммунотерапевтические средства, имеющие потенциал для долгосрочной модификации состояния иммунной системы, не испытывают на здоровых добровольцах. Поэтому к изучению таких препаратов привлекают пациентов с БАл. На начало 2018 г. в фазе I в 25 исследованиях изучалось 23 лекарства: 17 — модифицирующих, 4 — корректора когнитивных функций и 2 препарата с неуказанным эффектом. 5 средств влияли на концентрацию  $\beta$ -А, 4 — на уровень  $\tau$ -Б, один блокировал оба вещества. 7 препаратов являлись церебропротективными [11, 12].

Мы обратили внимание на четыре проблемы создания новых ЛС:

1. В 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) одобрило 46 новых ЛС для лечения заболеваний ЦНС (не включая новые дозы, новые составы или комбинации действующих агентов). Для терапии БАл после 2003 г. не был одобрен ни один препарат. Особое сожаление вызвала информация о неэффективности амилоид-таргетированных препаратов, несмотря на то, что исходно изучение концентрации  $\beta$ -А в биологических жидкостях во время исследования считалось биомаркером диагностики заболевания и эффективности его лечения. В настоящее время отмечается тенденция к уменьшению количества таких исследований [12].
2. Значительные надежды исследователей возлагались на антагонисты 5-гидрокситриптамин рецепторов, которые широко используются в неврологии и психиатрии для лечения различных заболеваний и обладают свойством стимулировать когнитивные функции. В ходе клинических испытаний все исследуемые препараты из этой группы в фазе III не показали эффективности выше плацебо [12].
3. Перспективным направлением лечения БАл явилась терапевтическая стратегия, направленная на активацию дефосфорилирования  $\tau$ -Б, аномальное фосфорилирование которого приводит к его агрегации, токсическому повреждению нейронов и их дегенерации. В качестве перспективных препаратов рассматривались ингибиторы метилирования ДНК (GSK3 $\beta$ ) и активаторы фосфопроteinфосфатазы (PP2A), тормозящие агрегацию  $\tau$ -Б. К сожалению, доказать их эффективность в клинических исследованиях III фазы не удалось. В настоящий момент имеется информация о пилотных проектах изучения возможности торможения других механизмов агрегации  $\tau$ -Б, таких как ацетилирование и дегликозилирование. Перспективной представляется также находящаяся во II фазе клинических исследований терапия моноклональными антителами, направленная на связывание и элиминацию тау-белка внеклеточной локализации [13].
4. Лишь 26 исследований включили пациентов с оценкой MMSE14 или менее, и только 12 — с оценкой MMSE10 или менее. Это является свидетельством острой необходимости разработки более эффективного симптоматического лечения для клинически развернутой и поздней стадий БАл. Актуальной проблемой, препятствующей созданию новых ЛС и проведению исследований, как было указано выше, является поиск биомаркеров, которые имели бы высокую чувствительность и специфичность. Известен факт, что ошибочные

диагнозы в клинических исследованиях БАл могут составлять 20% и более [12].

Вернемся к вопросу о нарушениях сна. На то, что диссомния может служить важной предпосылкой к клиническому дебюту и прогрессированию БАл, указывают сведения различных авторов — многие пациенты с БАл жаловались на бессонницу на протяжении более 25 лет, причем у 25–66% из них нарушения сна служили одной из основных причин ухудшения качества жизни [14, 15].

В 2009 г. J. E. Kang и соавт. показали в эксперименте на мышиной модели БАл, что уровни  $\beta$ -А в интерстициальной жидкости увеличивались во время бодрствования и снижались во время сна [16]. В настоящее время изучены два механизма взаимосвязи нарушений сна и патогенеза БАл: 1) клиренс  $\beta$ -А максимален именно во время медленной фазы (slow-wave sleep, SWS) полноценного сна [17]; 2) усиление нейронного возбуждения может способствовать выработке  $\beta$ -А (содержание  $\beta$ -А должно максимально сокращаться в период SWS, следовательно, сокращение сна и увеличение активности нейронов может привести к увеличению концентрации  $\beta$ -А). Таким образом, еще одним перспективным направлением терапии БАл можно считать использование ЛС, улучшающих сон [18].

Это может показаться удивительным, но по причине описанной выше ситуации — отсутствия эффективных методов применения ЛС — для решения проблем, возникающих у пациентов, страдающих от деменции, в последние годы медицинская наука открыла значительный ряд немедикаментозных способов изучать, улучшать качество жизни и помогать людям с нарушенными когнитивными функциями. Некоторые из таких разработок действительно заслуживают внимания и являются инновационными.

Предметом, вызывающим особый научный интерес у многих исследователей, явилось умеренное когнитивное нарушение (УКН) (mild cognitive impairment, MCI), определяемое как граница между нормальным старением и ранней деменцией.

Были изучены три основных области клинического применения немедикаментозных технологий: «Когнитивная оценка», «Лечение» и «Помощь». Эти способы применения находятся в тесной связи с тремя основными технологическими группами устройств, а именно: «Датчиками», «Персональными устройствами» и «Роботами». Кроме того, изучение публикаций разных периодов времени дает возможность выявить растущую тенденцию, характеризующуюся выбором небольших групп устройств и ориентированную на помощь с применением роботов-компаньонов (роботов-помощников). Несмотря на то, что новые технологические решения для людей с УКН вызвали большой интерес, особенно в отношении роботов-помощников, в настоящее время они требуют дальнейшего совершенствования.

Масштабное исследование было проведено «Кокрановской группой по изучению деменции и когнитивному оздоровлению» (Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, CDCIG), при поддержке которой был создан регистр ALOIS (A comprehensive open-access register of dementia studies) (Комплексный открытый регистр исследований деменции). Экспертами CDCIG был проведен поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, LILACS, meta Register of Controlled Trials; Umin Japan Trial Register; WHO portal, Cochrane Central Register of Controlled Trials; ISI Web of Knowledge Conference Proceedings; Index to Theses; Australasian Digital Theses с использованием терминов: «когнитивная стимуляция», «ориентация на реальность», «терапия памяти», «группы памяти», «поддержка памяти», «стимуляция памяти», «глобальная стимуляция», «когнитивная психостимуляция». Обнаружены исследования, в которых приняли участие пациенты из нескольких стран. Заболевание у них имело различную продолжительность и выраженность клинических проявлений. Сведения были включены в метаанализ. Из 718 участников 407 получали когнитивную стимуляцию, 311 были включены в контрольные группы. Первичный анализ позволил выявить изменения, возникшие на заключительном этапе периода лечения. В нескольких исследованиях были получены данные, позволяющие оценить, сохранились ли какие-либо изменения после окончания лечения. Явное и последовательное улучшение когнитивных функций было обнаружено при когнитивной стимуляции (SMD0,41, 95% ДИ от 0,25 до 0,57). Достигнутый результат сохранялся при наблюдении через один-три месяца после окончания лечения [19].

Рассмотрим отдельные методики и исследования, целью которых было применить разработанные способы и проверить их эффективность в рамках помощи людям, страдающим от БАл.

Одной из наиболее распространенных методик является терапия когнитивной стимуляции, также называемая когнитивно-стимулирующей терапией (КСТ) (cognitive stimulation therapy, CST). Групповое лечение КСТ включает в себя 14 или более сеансов тематических мероприятий, которые проводятся примерно два раза в неделю. Сессии направлены на активное стимулирование людей с когнитивным снижением и их вовлечение в какую-либо деятельность. Разработчики этой методики делают акцент на создание оптимальной среды обучения и социальные преимущества групповых занятий. Эффекты КСТ, по-видимому, сопоставимы с результатами использования ЛС, доступных в настоящее время для терапии деменции. Координатор, ответственный за КСТ-сессию, должен планировать тематические мероприятия, направленные на стимулирование мышления, концентрации и памяти. Мероприятия могут включать в себя игры с числами, креативность и категоризацию. КСТ рекомендована экспертами National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) и Social Care Institute for Excellence (SCIE) для использования в лечении всех лиц с легкой или умеренной деменцией [20–24].

Другой широко используемой методикой является ориентационная терапия (ОТ) — прогрессивный метод лечения пожилых пациентов, позволяющая помочь им сосредоточиться на ближайшем окружении. Эта методика первоначально была разработана для реабилитации ветеранов войн, страдающих от серьезных нарушений функции ЦНС. Хотя возможности применения были ограничены, тем не менее она показала многообещающие результаты у пожилых людей, которые нуждались в посторонней помощи. Метод работает посредством представления информации об ориентировке (например, во времени, месте и личности), что, как считается, помогает человеку глубже понять его окружение. Затем это, возможно, приведет к улучшению чувства контроля и самооценки. Ряд авторов критически относятся к ОТ, высказывая опасения, касающиеся ее «механичности» и нечувствительности к потребностям человека. Существует также предположение, что постоянное повторение материала может способствовать возникновению проблем с настроением и самооценкой [25].

Кроме методов, предполагающих взаимодействие координатора непосредственно с пациентом, есть и специализированные роботы, управляемые дистанционно и помогающие людям с БАл справляться с бытовыми трудностями. Такой является методика Giraff — это сложная система, которая может контролировать деятельность в домашних условиях с помощью сети датчиков как внутри, так и вокруг дома, а также на теле пациента. Датчики могут измерять, к примеру, артериальное давление или сигнализировать, предположим, о том, что пациент упал. Перечень опций, в зависимости от особенностей пожилого человека, может быть составлен предварительно и адаптирован к потребностям как пациентов, так и медицинских работников. В основе системы лежит уникальный робот Giraff, обеспечивающий эффект присутствия. Робот использует Skype-подобный интерфейс, позволяющий родственникам или опекунам виртуально навестить пожилого человека в домашних условиях. Стоит отметить, что эта система активно развивается, и в данный момент активно разрабатывается программа проекта Giraff-Plus, направленного на раннее выявление изменений в состоянии здоровья и оказывающего адаптивную поддержку меняющимся индивидуальным потребностям, связанным со старением [20, 26, 27].

Еще одна методика, которую хотелось бы упомянуть, — это CogniFit (КогниФит), разработка известного психолога Шломо Брежница, в настоящее время сотрудничающего с российскими вузами. Благодаря использованию этой методики пациент или его родственник может иметь доступ к различным инструментам для анализа, измерения, стимулирования и (или) восстановления когнитивных функций. Такая нейронаучная платформа разработана с целью облегчения работы специалистам в области здравоохранения (врачам, психологам, педагогам и др.) в обнаружении, диагностике и лечении когнитивных расстройств. Она может выполнять такие функции, как комплексный анализ когнитивных функций пациента; выявление возможных когнитивных нарушений, распознавание патологии; отслеживание прогрессирования заболевания и оценка эффективности реабилитации пациента; применение программы для компьютеризированной стимуляции мозга и (или) когнитивной реабилитации пациентов с использованием различных батарей клинических тренировок [28].

Анализируя состояние проблемы в различных странах, важно отметить исследование, проведенное в Финляндии, а именно 2-летнюю мультидоменную программу, включающую в себя контроль за соблюдением диеты, физические упражнения, когнитивные тренировки и мониторинг сосудистого риска в сравнении с контролем для предотвращения снижения когнитивных функций у пожилых людей из группы риска — Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). Целью данного проекта было оценить эффективность мультидоменного подхода для предотвращения снижения когнитивных способностей у пожилых людей из группы риска в целом. В период 2009–2011 гг. был проведен скрининг 2654 человек, 1260 обследуемых случайным образом были распределены по группам: активная помощь ( $n = 631$ ) и контроль ( $n = 629$ ). Результаты этого большого долгосрочного рандомизированного контролируемого исследования позволяют предположить, что мультидоменная активная помощь может улучшить или поддерживать на приемлемом уровне когнитивные функции у пожилых людей, которые относятся к группе риска [29, 30].

По оценке С. Гавриловой, число больных с деменцией в России составляет около 1,85 млн человек и по этому показателю наша страна входит в десятку государств с наибольшей численностью таких пациентов [31].

Если еще около 20–30 лет изучение деменции и БАл многие считали исключительной компетенцией психиатров, то в настоящее время все более актуальным является привлечение к ранней диагностике БАл путем скрининга признаков когнитивного расстройства не только неврологов, но и терапевтов, геронтологов и врачей общей практики.

Долгое время акцент в диагностике БАл был сделан на клиническое выявление признаков деменции (преимущественная компетенция психиатров). Затем — сместился в сторону поиска доклинических проявлений: верификации признаков отложения внеклеточного  $\beta$ -А в нерастворимые бляшки в головном мозге; фосфорилирования и агрегации  $\tau$ -Б во внутриклеточные нейрофибриллярные клубки — с помощью проведения ПЭТ и (или) исследования ЦСЖ (преимущественная компетенция неврологов) [32]. Указанные методики позволяют определять уровень  $\beta$ -А и  $\tau$ -Б в ЦСЖ или оценивать распределение короткоживущего радиоактивного изотопа углерод-11 (так называемый Питсбургский состав В) с помощью ПЭТ (ПЭТ-PiB) при жизни человека. По данным J. C. Morris et al., признаки отложения амилоида могут быть выявлены у 25–30% лиц в возрасте около 80 лет с сохранным интеллектом [33].

В настоящее время оказание помощи пациентам с БАл становится одним из самых дорогостоящих медико-социальных проектов. Так, в 2018 г. только в США для оказания профессионального ухода за пациентами с БАл и другими формами деменций затрачено 18,5 млрд часов, что тяжелым бременем легло на экономику страны в виде 234 млрд долларов. По прогнозам, в 2019 г. стоимость затрат здравоохранения, долгосрочного и хосписного ухода при БАл и других деменциях возрастет до 290 млрд долларов [34].

Вот почему наиболее перспективным представляется использование уже разработанных методик скрининга когнитивных расстройств при помощи опросников и тестирования врачом и дальнейший поиск менее сложных, инвазивных и дорогостоящих, нежели ПЭТ и люмбальная пункция, диагностических методик.

Однако в ближайшей перспективе усилия врачебного сообщества в выявлении случаев, подозрительных на БАл, могут оказаться тщетными, поскольку эффективных методов лечения, равно как и профилактики БАл, в настоящее время не существует.

В этой связи существенно возрастает роль психологов, методы работы которых позволяют не только не менее эффективно, нежели путем назначения лекарственных средств, обеспечить замедление прогрессирования деградации личности и сохранение социализации и приемлемого уровня качества жизни пациентов с БАл, но и значительно упростить контроль и уход за пациентами со стороны их родственников, обеспечивая последним высокий уровень профессиональной и социальной активности.

## **Приложение 1**

### ***Критерии деменции общие (NIA и AA, 2011) (перевод авторов статьи):***

- снижение возможности выполнения повседневных обязанностей и привычной деятельности;
- снижение прежнего уровня когнитивных функций;
- нарушение не менее двух когнитивных функций (память, речь, праксис, гнозис, внимание, ориентация);
- отсутствие бреда, другого острого психического состояния и острого расстройства сознания;
- когнитивные нарушения диагностируются на основании:
  - сбора анамнеза заболевания со слов пациента и его окружения;
  - объективного осмотра пациента врачом и нейропсихологического тестирования.

## **Приложение 2**

### ***Критерии вероятной болезни Альцгеймера (NIA и AA, 2011) (перевод авторов статьи):***

- наличие общих критериев деменции (см. приложение 1);
- наличие дополнительных признаков:
  - постепенное развитие, появление симптомов в течение нескольких лет;
  - прогрессирование когнитивных нарушений с преобладанием когнитивного снижения по типу:
  - амнестического варианта — снижение памяти, приводящее к трудностям в обучении и восприятии новой информации;
  - неамнестического варианта — трудности подбора слов, зрительно-пространственные нарушения, поведенческие расстройства.

### ***Диагноз вероятной БАл не может быть установлен при наличии:***

- грубой цереброваскулярной патологии, сопровождающейся, по данным нейровизуализации, множественными инфарктами мозга и лейкоареозом;
- клинических проявлений деменции с тельцами Леви;
- клинических проявлений лобно-височной деменции;
- клинических проявлений первичной прогрессирующей афазии;
- тяжелой сопутствующей соматической и (или) неврологической патологии.

### ***Критерии возможной болезни Альцгеймера (NIA и AA, 2011) (перевод авторов статьи):***

- атипичное течение заболевания;
- этиология заболевания носит смешанный характер, клинические признаки соответствуют критериям БАл и другого заболевания:
  - грубой цереброваскулярной патологии, сопровождающейся, по данным нейровизуализации, множественными инфарктами мозга и лейкоареозом;
  - клиническим проявлениям деменции с тельцами Леви;
  - клиническим проявлениям лобно-височной деменции;
  - признакам другого неврологического или любого другого коморбидного состояния или факта употребления ЛС, влияющих на когнитивную функцию;
  - тяжелой сопутствующей соматической и (или) неврологической патологии.



## Литература

1. Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 192 с.
2. Всемирная Организация Здравоохранения. Деменция [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> — Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 21.09.2019).
3. World Health Organization. Priority diseases and reasons for inclusion. Alzheimer Disease and other Dementias [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/Ch6\\_11Alzheimer.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_11Alzheimer.pdf) — Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 21.09.2019).
4. McKhanna M., Knopman D. S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Guy // *Alzheimers Dement*. 2011. Vol. 7: p. 263–269.
5. Sperling R. A., Aisen P. S., Beckett L. A. et al. Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2011. Vol. 7: p. 280–292.
6. Nir Lipsman N., Meng Y., Bethune A. J. et al. Blood–brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9. P. 2336.
7. Iliff J. J., Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? // *Stroke*. 2013. Vol. 44. P. 3–5.
8. Jessen N. A., Finmann Munk A. S., Lundgaard I. et al. The Glymphatic System — A Beginner's Guide *Neurochem // Neurochemical Research*. 2015. Vol. 40. P. 2583–2599.
9. Da Mesquita S., Louveau A., Vaccari A. et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in aging and Alzheimer's disease // *Nature*. 2018. Vol. 560 (7717). P. 185–191.
10. Pu-Ting Xu, Yi-Ju Li, Xue-Jun Qin et al. A SAGE study of apolipoprotein E3/3, E3/4 and E4/4 allele-specific gene expression in hippocampus in Alzheimer disease // *Mol Cell Neurosci*. 2007. Vol. 36. P. 313–331.
11. U. S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Alzheimer+Disease> — Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 21.09.2019).
12. Cummings J., Lee G., Ritter A. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018 // *Alzheimers Dement* (N Y). 2018. Vol. 4. P. 195–214.
13. Lee H. E., Lim D., Lee J. Y. et al. Recent tau-targeted clinical strategies for the treatment of Alzheimer's disease // *Newlands Press Future Med. Chem*. 2019. Vol. 11 (15). P. 1845–1848.
14. Moran M., Lynch C. A., Walsh C. et al. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease // *Sleep Med*. 2005. Vol. 6 (4). P. 347–352.
15. Guarnieri B., Cerroni G., Sorbi S. Sleep disturbances and cognitive decline: recommendations on clinical assessment and the management // *Arch Ital Biol*. 2015. Vol. 153 (2–3). P. 225–230.
16. Kang J. E., Lim M. M., Bateman R. J. et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep–wake cycle // *Science*. 2009. Vol. 326 (5955). P. 1005–1007.
17. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // *Science* 2013. Vol. 342 (6156). P. 373–377.
18. Ju Y.-E.S., Brendan P. P., Lucey B. P. et al. Sleep and Alzheimer disease pathology — a bidirectional relationship // *Nat Rev Neurol*. 2014. Vol. 10 (2). P. 115–119.
19. Noel-Storr A., McShane R. ALOIS — the next phase: a comprehensive study-based register of diagnostic studies ([www.medicine.ox.ac.uk/alois](http://www.medicine.ox.ac.uk/alois)) // *Alzheimers Dement*. 2011. Vol. 7 (4). P. 324–325–665.
20. Mancipopi G., Fiorini L., Timpano M. et al. Novel Technological Solutions for Assessment, Treatment, and Assistance in Mild Cognitive Impairment // *Front Neuroinform*. 2019. Vol. 13. P. 58.
21. Bentham C., De Marco M., Venneri C. et al. The Modulatory Effect of Cerebrovascular Burden in Response to Cognitive Stimulation in Healthy Ageing and Mild Cognitive Impairment // *Neural Plast*. 2019. 2019. ID2305318, 12 P.
22. Chen J., Duan Y., Li H. Different durations of cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *Clin Interv Aging*. 2019. Vol. 14. P. 1243–1254.
23. Cognitive Stimulation Therapy [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.cstdementia.com> — Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 21.09.2019).
24. The National Institute for Health and Care Excellence. Guidance [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance> — Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 21.09.2019).
25. Spector A., Orrell M., Davies S., Woods B. Reality orientation for dementia // *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4): CD001119.
26. Tiberio L., Cesta A., Cortellessa G. et al. Assessing affective response of older users to a telepresence robot using a combination of psychophysiological measures // In 2012 IEEE RO-MAN: The 21st IEEE International Symposium on Robot and Human Interactive Communication. 2012. P. 833–838.
27. Ainasoja A., Pertuz S., Kämäräinen J. Smartphone Teleoperation for Self-balancing Telepresence Robots // In Proceedings of the 14th International Joint Conference on Computer Vision, Imaging and Computer Graphics Theory and Applications. 2019. Vol. 4. P. 561–568.
28. Нейропсихологические тесты и программы стимуляции когнитивных функций [Электронный ресурс]. — Режим



- доступа: <https://www.cognifit.com/ru/whats-cognifit> — Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 21.09.2019).
29. Kivipelto M., Solomon A., Ahtiluoto S. et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. // *Alzheimers Dement.* 2013. Vol. 9 (6). P. 657–665.
30. Sindi S., Ngandu T., Hovatta I. Baseline Telomere Length and Effects of a Multidomain Lifestyle Intervention on Cognition: The FINGER Randomized Controlled Trial // *J Alzheimers Dis.* 2017. Vol. 59 (4). P. 1459–1470.
31. Медвестник. Портал российского врача. Реальное число больных с деменцией резко расходится с данными Минздрава [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/Realnoe-chislo-bolnyh-s-demenciei-rezko-rashoditsya-s-dannymi-Minzdrava.html> — Заглавие с экрана. — (Дата обращения: 21.09.2019).
32. Lucey B. P., Bateman R. J. Amyloid- $\beta$  diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis // *Neurobiol. Aging.* 2014. Vol. 35. P. 29–34.
33. Morris J. C., Roe C. M., Grant E. A. et al. Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66 (12). P. 1469–1475.
34. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures // *Alzheimers Dement.* 2019. Vol. 15 (3). P. 321–387.
- 

**Н. С. Макаров\***, кандидат медицинских наук

**Т. О. Колоколова\*\***

**О. В. Колоколов\***<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

**В. В. Юдина\***, кандидат медицинских наук

**Е. В. Лукина\***, кандидат медицинских наук

\* **ФГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов**

\*\* **ФГБОУ ВО МГППУ, Москва**

<sup>1</sup> Контактная информация: [kolokolov@inbox.ru](mailto:kolokolov@inbox.ru)

DOI: 10.26295/OS.2019.23.44.008

Деменция как проявление дегенеративных заболеваний нервной системы: дискуссионные вопросы патогенеза, перспективы лечения и профилактика/ Н. С. Макаров, Т. О. Колоколова, О. В. Колоколов, В. В. Юдина, Е. В. Лукина  
Для цитирования: Лечащий врач № 10/2019; Номера страниц в выпуске: 40-46  
Теги: пожилой возраст, снижение интеллекта, инвалидизация.

---