

Н.А. Тювина, В.В. Балабанова

Кафедра психиатрии и наркологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9

Деменции альцгеймеровского типа: современное состояние проблемы

Представлены современные данные об эпидемиологии, диагностике и лечении болезни Альцгеймера и деменции альцгеймеровского типа. Рассмотрены различные подходы к терапии на основе современных представлений о патогенезе дегенеративного процесса и с учетом клинических особенностей заболевания (характера психопатологической симптоматики, стадии болезни). Особое внимание уделено компенсаторной терапии, направленной на восполнение дефицита холинергической и глутаматергической нейротрансмиссии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция альцгеймеровского типа; эпидемиология; диагностика; терапия; ингибиторы ацетилхолинэстеразы; акатинол.

Контакты: Нина Аркадьевна Тювина; natuvina@yandex.ru

Для ссылки: Тювина НА, Балабанова ВВ. Деменции альцгеймеровского типа: современное состояние проблемы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(1):61–67.

Dementia of the Alzheimer type: current state of the problem

Tyuvina N.A., Balabanova V.V.

*Department of Psychiatry and Addiction Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Rossolimo Str., 11, Moscow, 119021, Russia*

The current knowledge on epidemiology, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease and dementia of the Alzheimer type are presented. Various approaches to therapy based on current understanding of the pathogenesis of the degenerative process are discussed with allowance for the clinical features of the disease (psychopathologic symptoms and stage of the disease). Special attention is paid to compensatory therapy aimed at compensating for the deficit in cholinergic and glutamatergic neurotransmission.

Keywords: *Alzheimer's disease; dementia of the Alzheimer type; epidemiology; diagnostics; therapy; acetylcholinesterase inhibitors; Akatinol Memantine.*

Contacts: *Nina A. Tyuvina; natuvina@yandex.ru*

Reference: *Tyuvina NA, Balabanova VV. Dementia of the Alzheimer type: current state of the problem. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(1):61–67.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-61-67>

Болезнь Альцгеймера (БА) впервые описана в 1907 г. А. Альцгеймером как своеобразное самостоятельное заболевание головного мозга, начинающееся в пресенильном возрасте и сопровождающееся нарушением корковых функций с формированием тотального слабоумия [1]. А. Альцгеймер выделил специфические для этого заболевания нейроморфологические признаки в виде сенильных бляшек и своеобразных изменений нейрофибрилл (нейрофибрилярных клубков), получивших впоследствии название альцгеймеровских. Е. Крепелин в известном труде «Руководство по психиатрии» (1909) предложил определить эту болезнь как самостоятельную нозологическую единицу и назвать ее именем Альцгеймера [2]. Позже А. Альцгеймер отказался от своей точки зрения, предположив, что речь идет об атипичной форме сенильной деменции с более ранним началом [3]. С тех пор, на протяжении всего XX в., как отечественные, так и зарубежные ученые постоянно расходились в оценке взаимоотношений между этими двумя формами заболевания. Тем не менее во всех международных классификациях болезней, включая МКБ-9, указанные формы деменции ди-

агностировались как самостоятельные заболевания [4, 5]. За последние три десятилетия в связи с развитием новых методов исследования (нейробиологических, нейровизуализационных, генетических, нейропсихологических) традиционные представления о БА подверглись существенной переработке, что привело к расширению диагностических границ заболевания за счет присоединения значительной части случаев сенильной деменции. В результате БА, в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, включает не только описанную автором относительно редкую пресенильную форму деменции, но и широко распространенную старческую деменцию альцгеймеровского типа [6].

Эпидемиология

Распространенность БА до принятия МКБ-10 значительно различалась в разных исследованиях в связи с расхождениями в диагностических подходах. В последние 20 лет данные эпидемиологических исследований стали более сопоставимы. Результаты отечественных исследований [7] незначительно отличаются от общеевропейских показателей

(EURODEM, 1991) и свидетельствуют о росте распространенности деменции с возрастом: 0,6% — у пациентов 60–69 лет, 3,6% — 70–79 лет, 15% — 80–89 лет и старше. Эти же возрастные обобщенные показатели EURODEM определялись отдельно для лиц мужского и женского пола и составили соответственно 0,3; 2,5; 10% и 0,4; 3,6; 11,2% [8, 9]. По данным американских исследователей [10], частота деменции альцгеймеровского типа в возрасте 60 лет составляет 1% и далее удваивается каждые 5 лет, достигая 30% в возрасте 85–90 лет.

Удельный вес деменции альцгеймеровского типа среди прогрессирующих деменций различного происхождения очень велик — от 60 до 70% [11]. Пресенильная деменция (БА) встречается лишь в 2% случаев. В 10% деменция альцгеймеровского типа сочетается с сосудистым слабоумием [11]. Продолжительность БА в среднем составляет 8–10 лет, но возможно и более длительное, затяжное (до 20 лет) или катастрофическое от (2 до 4 лет) течение [12]. В США БА занимает 4-е место в ряду причин смерти [13].

В результате многочисленных сравнительных исследований популяций больных и здоровых людей были установлены факторы риска развития деменции альцгеймеровского типа, которые используются для разработки путей ее профилактики [14]. К общепризнанным предикторам заболевания относятся: пожилой и старческий возраст, отягощенная деменцией альцгеймеровского типа наследственность, наличие определенных аллелей в генах. Во многих работах обсуждается значение сосудистых факторов, в частности повышения артериального давления (АД) в среднем возрасте (40–60 лет), в генезе когнитивных нарушений и БА [15], а повышение АД в позднем возрасте незначительно коррелирует со снижением когнитивных функций и деменцией [16]. Сахарный диабет 2-го типа удваивает риск БА [17]. Как сниженная, так и избыточная масса тела также коррелирует с риском развития БА [18]. В качестве вероятных предикторов деменции альцгеймеровского типа обсуждаются наличие в анамнезе черепно-мозговых травм [19], заболеваний щитовидной железы [20] и депрессивных расстройств [21], рождение от матерей позднего возраста [22], стрессовые ситуации [23]. Уменьшение вероятности заболевания при применении эстрогенов [24], нестероидных противовоспалительных препаратов [25], употреблении рыбы [26], регулярном употреблении алкоголя в небольших дозах [27] и курении [28] остается дискуссионным.

Клинические проявления и диагностика

Для БА, как и для всех других атрофических процессов головного мозга, приводящих к деменции, характерно постепенное начало и неуклонное прогрессивное течение до глубокого распада интеллекта и всей психической деятельности [12, 29]. Дегенеративные процессы в коре и лимбической системе (в частности, гиппокампе) приводят к необратимым изменениям, несмотря на лечение. Отмечается преимущественно дефицитарный характер психических расстройств (памяти, когнитивных функций, личностных особенностей). При прогрессировании патологического процесса присоединяются грубые неврологические нарушения (корковые, подкорковые и пароксизмальные расстройства).

БА характеризуется прогрессирующими нарушениями памяти, интеллектуальной деятельности и высших корковых функций (речи, праксиса, гнозиса), приводя-

щими к тотальному слабоумию — «афато-апракто-агностической деменции» [12].

К клиническим диагностическим признакам БА относятся расстройства памяти, касающиеся как нарушения запоминания текущих событий и приобретения новых знаний, так и выпадения из памяти прошлых запасов информации и навыков от настоящего к прошлому (по закону Рибо). Распад памяти составляет основу нарушений ориентировки в месте, времени, окружающем пространстве и собственной личности, а также нарушения интеллектуальной деятельности, оптико-пространственного функционирования, речи, практических навыков. Нарушения таких мыслительных функций, как способность к абстрагированию, планированию, установлению причинно-следственных связей, обобщению, сравнению, затрудняет выполнение профессиональных и других обязанностей. Постепенный распад высших корковых функций (речи, праксиса, гнозиса, письма, счета, чтения) имеет свои закономерности и приводит наряду с тяжелыми расстройствами памяти и мышления к тотальной деменции.

Для страдающих БА характерны изменения личности, проявляющиеся в повышенной возбудимости, конфликтности, обидчивости, эгоцентризме наряду со снижением потребности в деятельности и активности. Вместе с тем у 25–50% пациентов наблюдаются различные продуктивные психические расстройства: аффективные (преимущественно субдепрессии на ранних стадиях болезни), истерические, ипохондрические и психотические (бредовые идеи ущерба, воровства, преследования, отношения, ревности).

С развитием болезни присоединяются разнообразные неврологические симптомы: повышение мышечного тонуса, скованность, нарушения походки, мимики. На поздней стадии болезни появляются оральные и хватательные автоматизмы.

Хотя БА и деменция альцгеймеровского типа (по отечественной классификации — сенильная деменция) диагностируются как единое заболевание, тем не менее отмечаются существенные различия в их клинических проявлениях. БА, возникающая в пресенильном возрасте (до 60 лет), характеризуется медленным развитием симптомов на начальном этапе и более бурным течением дегенеративного процесса в последующих стадиях. Корковые очаговые расстройства (афазия, апраксия, агнозия, акалькулия, аграфия, алексия) появляются на ранних этапах болезни наряду с нарушениями памяти и интеллектуальной деятельности и лежат в основе дефицита познавательных функций [12].

Сенильная деменция развивается в более позднем возрасте (после 65 лет) и характеризуется менее прогрессивным течением. Нарушение корковых функций возникает в более выраженных стадиях болезни, как правило, на фоне уже сформировавшейся деменции. Ядро симптоматики составляет амнестический синдром, имеющий диагностические особенности. На фоне фиксационной амнезии и распада запаса знаний наблюдается утрата хронологии и последовательности автобиографических и общественно-исторических событий с развитием амнестической дезориентации и довольно частым появлением феномена «сдвига ситуации в прошлое». Больные называют тот возраст, в котором они как бы «живут» в этот момент. Амнестическая дезориентация сопровождается ложными узнаваниями окружающих, оживлением воспоминаний о прошлом, конфабуляциями [30].

В стадии тяжелой сенильной деменции нарушается адекватное восприятие внешнего мира и исходящие извне раздражения вызывают только автоматизированные шаблонные формы реакций. Типичным примером такого поведения являются «мнимые беседы» между больными, в которых сохраняется внешняя ситуация беседы, а смысл и содержание высказываний больным недоступны. Глубокие нарушения гнозиса и оптико-пространственной деятельности сопровождаются утратой ориентации даже в хорошо знакомом помещении, лицевой и предметной агнозией, аутопсихической дезориентацией. Крайним выражением этих расстройств является «симптом зеркала»: больные не узнают своего изображения в зеркале, разговаривают с ним как с посторонним человеком. Отмечается также отождествление изображений на фотографиях, экране телевизора с живыми людьми, что обычно сопровождается соответствующим поведением. При старческом слабоумии наблюдаются выраженные изменения личности (заострение характерологических особенностей) и утрата критики в отношении болезни уже на ранних ее этапах при сохранной внешней форме поведения. Неврологические симптомы присоединяются только на фоне тяжелой деменции и обычно представлены тремором и шаркающей походкой [31].

Для ранней диагностики БА применяют простые нейropsychологические тесты на выявление агнозии пальцев рук, нарушений счета (сначала нарушается способность к делению, умножению, потом — к вычитанию и в последнюю очередь — к сложению). При письменном счете рано утрачивается понимание условных арифметических знаков: больные пишут словами «прибавить», «умножить», «получится» и т. д., не понимают соотношения больше/меньше. Нарушение оптико-пространственной деятельности рано проявляется в тесте рисования часов.

Из параклинических методов нейровизуализации наиболее часто применяется компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография, с помощью которой выявляются локализация и степень атрофии головного мозга.

Течение

В развитии БА выделяют три стадии: раннюю (инициальную), промежуточную (умеренной деменции), позднюю (тяжелой деменции). Наибольшие трудности вызывает диагностика ранней стадии заболевания. К наиболее распространенным инициальным симптомам относят: забывчивость, трудности при концентрации и ограниченный объем внимания, затруднения при обучении и усвоении нового материала («невозможность образования новых связей» — А.В. Снежневский, 1948); трудности при поддержании разговора, коммуникации, решении проблем на рабочем месте, неспособность выполнять сложные когнитивные задачи, следовать указаниям; нарушения ориентации в хронологии событий и пространстве; легкие нарушения координации и праксиса; пассивность, уход в себя, перепады настроения, депрессию или бредовые расстройства [12].

В стадии умеренной деменции нарастают мнестические расстройства, дезориентация во времени и пространстве, нарушения мыслительных функций, речи, праксиса, гнозиса. Все эти расстройства достигают такой степени выраженности, что больным необходима постоянная помощь в повседневной деятельности, поддержании личной гигиены, одевании. Усиливаются перепады настроения: тревожность,

подавленность, апатия, гнев, жестокость, возбуждение, агрессия, что сопровождается соответствующими нарушениями поведения (беспокойное состояние, уход в себя, пассивность, неадекватное поведение, психотические эпизоды с галлюцинациями и бредом). Ухудшается соматическое состояние: нарушаются аппетит, режим сна и бодрствования.

В поздней стадии состояние больных характеризуется тотальной деменцией с полным распадом памяти, интеллектуальных функций, речевой деятельности. Утяжеляется состояние вследствие нарушения координации между головным мозгом и другими частями организма: отмечаются недержание стула и мочи, затрудненное глотание, снижение массы тела, невозможность передвигаться без посторонней помощи, сидеть без опоры, держать голову прямо, а впоследствии — полная прикованность к постели. Больные утрачивают навыки самообслуживания и самостоятельного существования, поэтому нуждаются в круглосуточном уходе. В конечной стадии болезни основное внимание должно быть сосредоточено на качестве жизни и комфорте пациента, а не на лекарственном лечении. Необходимый комплексный уход часто оказывается не под силу родственникам, поэтому пациентов необходимо помещать в соответствующие медицинские учреждения.

Этиология и патогенез

Причины возникновения БА и деменции альцгеймеровского типа в настоящее время до конца не изучены. Накопленные в последние десятилетия данные генетических, биологических, нейрхимических, нейрофизиологических исследований частично проясняют механизмы образования специфических структурных элементов, амилоидных (сенильных) бляшек и нейрофибриллярных клубков, описанных еще А. Альцгеймером в 1906 г. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что у лиц, имеющих родственников первой степени родства, страдающих БА, риск заболевания возрастает в 3,5 раза [32]. Конкордантность по БА у dizиготных близнецов составляет 35%, а у монозиготных — более 80% [33]. Общеизвестными являются три гена: *APP* (*amyloid precursor protein*), *PS1* (*presenilin 1*) и *PS2* (*presenilin 2*), мутации в которых способствуют запуску нейродегенеративных процессов при БА с ранним началом. Мутации гена *APOE* (*apolipoprotein E*) ассоциируются с деменцией альцгеймеровского типа с поздним началом [34]. Мутации гена *APP* вызывают изменение молекулы β-амилоида, усиленную продукцию и агрегацию аномальных пептидов в амилоидные (нейритические) бляшки. Роль генов-мутантов *PS1* и *PS2* в гиперпродукции измененного β-амилоида также подтверждена во многих исследованиях [35–37]. Механизм участия гена *APOE* в генезе деменции альцгеймеровского типа не совсем ясен, учитывая его полиморфизм и присутствие в качестве фактора риска при сердечно-сосудистых заболеваниях [38]. Тем не менее в ряде работ подтверждена прямая связь между *APOE* аллелью ε4 и β-амилоидом. В соответствии с этой версией, патологический амилоидогенез лежит в основе патогенеза БА, предшествует нейрофибриллярным изменениям и является ключевым звеном нейрональной дисфункции и дегенеративного процесса [39–42]. Однако амилоидные бляшки часто обнаруживаются и в коре головного мозга старых людей, не страдающих деменцией. Тяжесть же деменции ряд авторов связывает не с количеством сенильных бляшек, а с плотностью нейрофибрил-

лярных клубков и утратой синапсов [43]. Нейрофибрилярные клубки состоят из гиперфосфорилированного τ -протеина, образующего парноскрученные τ -молекулы, находящиеся в цитоплазме нейронов и приводящие в итоге к гибели клетки. Помимо нарушения процесса фосфорилирования белков, гибели нейронов способствуют изменения метаболизма глюкозы, уменьшение синтеза АТФ и ацетилхолина, активация перекисного окисления липидов [44].

Прогрессирующий нейродегенеративный процесс распространяется на кору височных, теменных и затылочных отделов головного мозга и приводит к возникновению не только структурных изменений, но и нейротрансмиттерного дефицита в холинергической, глутаматергической, серотонинергической и других медиаторных системах. В многочисленных исследованиях доказано, что снижение уровня церебрального ацетилхолина при разрушении гиппокампа, поражении нейронов медиобазальной лобной коры, височных отделов головного мозга коррелирует с нарушениями памяти и развитием деменции [44]. В процессе разработки ацетилхолинергической гипотезы когнитивных расстройств было также установлено потенцирующее влияние ацетилхолина на амилоидогенез, подтверждающееся тем, что ферменты, участвующие в метаболизме ацетилхолина, в частности бутирилхолинэстераза, способствуют отложению β -амилоида [45]. Из этого следует, что воздействие на церебральную ацетилхолинергическую медиацию способствует уменьшению скорости отложения амилоидного белка в веществе головного мозга, т. е. сдерживанию прогрессирования БА. Большое значение в последние годы придается глутаматергической нейротрансмиссии, оказывающей нейропротективное действие на когнитивные, психомоторные, эмоциональные функции. Глутаматергическая гипотеза связывает снижение когнитивных способностей у пациентов с БА с повреждением нейронов, вызванным чрезмерной активацией рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторов) в результате воздействия глутамата (L-глутаминовой кислоты). Глутамат – наиболее распространенный возбуждающий нейромедиатор в нервной системе, участвующий в ускорении синаптической трансмиссии и способный вызывать продолжительные изменения возбудимости нейронов, включая долговременную потенциацию и депрессию. Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии заключается в снижении уровня обратного захвата глиальной клеткой свободного глутамата, что приводит к образованию аномально высокой концентрации глутамата в синапсах. Глутамат блокирует нервную клетку, оставляя ее в открытом положении, что позволяет кальцию беспрепятственно проникать внутрь клетки. Кальций повреждает структуру и ДНК клетки, создавая каскадную реакцию по мере гибели клеток и высвобождения глутамата, который поражает близлежащие клетки, способствуя распространению патологического процесса [45]. Было введено понятие эксайтотоксичности – процесса разрушения нервных клеток вследствие их чрезмерного раздражения в результате образования аномально высокой концентрации глутамата. Обсуждается этиопатогенетическая роль уменьшения серотонинергического влияния на передние отделы мозга вследствие гибели нейронов [46]. Создание этих гипотез позволило разработать эффективные препараты для симптоматической терапии различных проявлений БА.

Лечение

Этиология БА не установлена, поэтому лечение проводится различными препаратами, действие которых направлено на известные механизмы заболевания. Основные направления терапевтического воздействия: компенсаторная (заместительная), протективная терапия, лечение продуктивных психических расстройств, психологическая коррекция, уход за больными.

Заместительная терапия основана на восполнении нейротрансмиттерного дефицита в различных медиаторных системах: холинергической, глутаматергической, серотонинергической. Первой группой лекарственных средств, использующихся для компенсаторной терапии, были ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ИХЭС), наиболее эффективными и часто применяемыми среди которых являются ривастигмин (экселон), галантамин (реминил), донепезил (арисепт) [47]. Эффективность этих препаратов оценивается по их непосредственному влиянию на память, другие когнитивные функции, поведенческие нарушения и адаптацию, а также на различные некогнитивные психические расстройства. В многочисленных исследованиях показана высокая эффективность этих препаратов при легкой и умеренной деменции. Учитывая предполагаемое влияние ИХЭС на амилоидогенез и прогрессирование дегенеративного процесса, рекомендуется раннее начало терапии. Эффективность лечения напрямую зависит от дозы препарата и продолжительности терапии, что в свою очередь непосредственно связано с наличием побочных эффектов и переносимости [48]. Для преодоления нежелательных явлений используют постепенное повышение дозы, малый шаг титрации дозы, разрабатывают безопасные лекарственные формы и новые способы введения.

Влияние на глутаматную нейротрансмиссию оказывают антагонисты NMDA-рецепторов, единственным представителем которых является Акатинол мемантин®. Теоретически терапевтическую активность мемантина определяют его воздействием на 4 вида рецепторов: NMDA-рецепторы, α_7 -никотиновые холинергические рецепторы, $\alpha_9/10$ -никотиновые и 5-HT₃-рецепторы [49], что обеспечивает основные направления его действия. Клинические данные об эффективности Акатинола мемантина® показывают улучшение или сохранение (на более поздних стадиях) когнитивных и психомоторных функций, обучаемости, повседневной деятельности, снижение зависимости от опекунов [49, 50]. На метаболизм препарата не влияет система цитохрома P450, поэтому вероятность возникновения лекарственных взаимодействий достаточно низкая [48]. Эффективность мемантина зависит от дозы. Как показали клинические исследования, рекомендуется постепенное повышение дозы препарата: в течение 1-й недели необходимо назначить 5 мг (1/2 таблетки 10 мг), на 2-й неделе – 10 мг, на 3-й – 15 мг, на 4-й – 20 мг (2 таблетки), поддерживающая терапия проводится в дозе 20 мг в день. В настоящее время появилась новая удобная упаковка Акатинола мемантина® для стартовой терапии, которая содержит 4 блистера по 7 таблеток с возрастающей дозой: 5; 10; 15 и 20 мг. Блистеры маркированы по дням терапии, что обеспечивает удобство титрования и контроль за лечением. Хорошая переносимость препарата, даже при длительном использовании, позволяет поддерживать режим терапии [51].

Исследование, проведенное в США В. Reisberg и соавт. [52] и включавшее 252 амбулаторных больных с БА средней и тяжелой степени, показало, что пациенты, получавшие Акатинол мемантин®, имели постоянное преимущество по сравнению с группой плацебо по всем 19 показателям, которые оценивали в рамках ADCS — ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study). Это преимущество, в частности, было подтверждено для таких видов деятельности, как удержание внимания во время беседы, уборка посуды со стола после еды, вынос мусора, прогулка вокруг дома, пользование телефоном. За последние 10 лет проведено много исследований, свидетельствующих об эффективности Акатинола мемантин® при когнитивных нервно-психических и поведенческих расстройствах во всех стадиях болезни, особенно в стадии умеренной и выраженной деменции [49, 53–55]. Акатинол мемантин® достоверно снижал выраженность не только нарушений невротического уровня (депрессии, апатии, тревоги, раздражительности), отклонений в поведении (расстройств пищевого поведения, агрессивности), но и психотических симптомов в виде бреда и галлюцинаций [56]. Метаанализ 5 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований показал достоверное снижение балла по опроснику нервно-психических нарушений в группе принимавших этот препарат [54]. В ряде исследований показано, что Акатинол мемантин® более эффективен при купировании нервно-психических расстройств по сравнению не только с плацебо, но и с препаратами ИХЭС [57]. Комбинированная терапия мемантином и ИХЭС обеспечивает уменьшение прогрессивности дегенеративного процесса, что подтверждается в ряде работ снижением среднегодовых показателей по шкале оценки деменции по сравнению с таковыми при монотерапии ИХЭС или при отсутствии лечения. Добавление препарата к монотерапии ИХЭС значи-

тельно улучшило течение БА — увеличилось время до поступления пациентов в лечебно-реабилитационный центр.

Данные исследований о наличии серотонинергической недостаточности у больных с БА послужили основой для применения у них антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения депрессивных нарушений, особенно часто встречающихся в ранней стадии болезни [58]. Изучение эффективности такой терапии показало не только уменьшение депрессивных симптомов, но и снижение растерянности, беспомощности, улучшение самообслуживания. В отдельных работах отмечается, что пароксетин увеличивает биодоступность галантамина, тем самым повышая его эффективность. Обсуждается многогранный механизм адьювантного назначения пароксетина, в том числе его возможное влияние на нейрогенез.

Психофармакотерапия при деменции альцгеймеровского типа должна назначаться только после выяснения причины психических расстройств и с учетом механизма действия препарата. Неадекватное использование психотропных средств может привести к ухудшению общего состояния пациента, а также к утяжелению деменции и появлению симптомов делириозной спутанности. В связи с этим противопоказаны препараты с антихолинергическим действием (трициклические антидепрессанты, многие нейролептики), а также транквилизаторы и седативные гипнотики.

Психологическая помощь необходима пациентам с БА для поддержания когнитивных возможностей, сохранности социальной адаптации. Обучающие программы и тренинги более успешны на фоне патогенетической терапии.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что проблема БА, несмотря на многочисленные исследования и полученные ценные результаты, остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alzheimer A. Жбер eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde [About a peculiar disease of the cerebral cortex]. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich Medizin*. 1907;64(1–2):146–8.
2. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollstKndig umgearbeitete Auflage. II. Band. Klinische Psychiatrie. I Teil. Leipzig: Barth Verlag; 1909.
3. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiat*. 1911;(4) :356–85.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington: DC, American Psychiatric Association; 1994.
5. World Health Organization: International Classification of Diseases, 8th Revision. Geneva: World Health Organization; 1967.
6. World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
7. Гаврилова СИ, Калын ЯБ, Герасимов НП и др. Новая форма специализированной помощи пожилым больным с деменцией (организационные и фармако-экономические аспекты). Социальная и клиническая психиатрия. 2008;18(2):36–40. [Gavrilova SI, Kalyn YaB, Gherasimov NP, et al. A new form of specialized care for elderly people with dementia (organizational and pharmacoeconomic issues). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2008;18(2):36–40. (In Russ.)]
8. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980–1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol*. 1991;30(3):381–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410300310>.
9. Von Strauss E, Viitanen M, De Ronchi D, et al. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol*. 1999;56(5):587–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.5.587>.
10. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, et al. Age specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*. 1995;273(17):1354–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03520410048025>.
11. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. Review. *J Neurol Sci*. 2007;257(1–2):80–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.045>. Epub 2007 Feb 26.
12. Штернберг ЭЯ. Клиника деменций пресенильного возраста. Москва: Медицина; 1967. 247 с. [Shternberg EYa. *Klinika dementsii presenil'nogo vozrasta* [Clinic of dementias of presenilny age]. Moscow: Meditsina; 1967. 247 p.]
13. Wang GD, Lai DJ, Burau KD, Du XL. Potential gains in life expectancy from reducing heart disease, cancer, Alzheimer' disease or HIV/AIDS a major causes of death in the USA. *Public Health*. 2013;127(4):348–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2013.01.005>.
14. Парфенов ВА. Профилактика болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011;(3):8–13. [Parfenov VA. Prevention of Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(3):8–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2011-159>.
15. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer

- changes? *J Neurol Sci.* 2012;322(1–2):141–7.
16. Li G, Rhew IC, Shofer JB, et al. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1161–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01233.x>.
17. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):64–74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70284-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2).
18. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2011;12(5):e426–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x>. Epub 2011 Feb 23.
19. Ho L, Zhao W, Dams-O'Connor K, et al. Elevated plasma MCP-1 concentration following traumatic brain injury as a potential «predisposition» factor associated with an increased risk for subsequent development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(2):301–13.
20. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(3):503–7.
21. Wu KY, Hsiao IT, Chen CS, et al. Increased brain amyloid deposition in patients with a lifetime history of major depression: evidence on positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Nov 15. [Epub ahead of print]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-013-2627-0>.
22. Ptak U, Papassotiropoulos A, Maier W, Heun R. Advanced parental age: a risk factor for Alzheimer's disease or depression in the elderly? *Int Psychogeriatr.* 2000;12(4):445–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610200006566>.
23. Pardon MC, Rattray I. What do we know about the long-term consequences of stress on ageing and the progression of age-related neurodegenerative disorders? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(6):1103–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.005>.
24. Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav.* 2013;63(2):301–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.04.006>. Epub 2012 Apr 19.
25. Enciu AM, Popescu BO. Is there a causal link between inflammation and dementia? *Biomed Res Int.* 2013;2013:316495. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/316495>. Epub 2013 Jun 6. Review.
26. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ.* 2002;325(7370):932–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7370.932>.
27. Letenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. *Biol Res.* 2004;37(2):189–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-97602004000200003>.
28. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction.* 2002;97(1):15–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00016.x>.
29. Гаврилова СИ. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии. Русский медицинский журнал. 1997;5(20):1339–47. [Gavrilova SI. Alzheimer's disease: modern ideas of diagnostics and therapy. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 1997;5(20):1339–47. (In Russ.)]
30. Жислин СГ. Очерки клинической психиатрии. Москва: Медицина; 1965. 320 с. [Zhislin SG. *Ocherki klinicheskoi psikhiiatrii* [Sketches of clinical psychiatry]. Moscow: Meditsina; 1965. 320 p.]
31. Scarmeas N, Albert M, Brandt J, et al. Motor signs predict poor outcomes in Alzheimer disease. *Neurology.* 2005;64(10):1696–703. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000162054.15428.E9>.
32. Plassman BL, Breitner JC. Recent advances in the genetics of Alzheimer's disease and vascular dementia with an emphasis on gene-environment interactions. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(10):1242–50.
33. Sleegers K, Van Duijn CM. Alzheimer's disease: genes, pathogenesis and risk prediction. *Community Genet.* 2001;4(4):197–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000064193>.
34. Wragg M, Hutton M, Talbot C. The Alzheimer's Disease Collaborative Group. Genetic association between intronic polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet.* 1996;347(9000):509–12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91140-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91140-X).
35. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al. Secreted amyloid I-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med.* 1996;2(8):864–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm0896-864>.
36. Kwok JB, Taddei K, Hallupp M, et al. Two novel (M233T and R278T) presenilin-1 mutations in early-onset Alzheimer's disease pedigrees and preliminary evidence for association of presenilin-1 mutations with a novel phenotype. *Neuroreport.* 1997;8(6):1537–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00001756-199704140-00043>.
37. Sato S, Kamino K, Miki T, et al. Splicing mutation of presenilin-1 gene for early-onset familial Alzheimer's disease. *Hum Mutat.* 1998;Suppl 1:S91–S94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.1380110131>.
38. Schilling S, DeStefano AL, Sachdev PS, et al. APOE genotype and MRI markers of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013;81(3):292–300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829bfa4>.
39. Lambert JC, Araria-Goumidi L, Myllykangas L, et al. Contribution of APOE promoter polymorphisms to Alzheimer's disease risk. *Neurology.* 2002;59(1):59–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.1.59>.
40. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high avidity binding to I-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(5):1977–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.90.5.1977>.
41. Nathan BP, Chang KC, Bellosta S, et al. The inhibitory effect of apolipoprotein E4 on neurite outgrowth is associated with microtubule depolymerization. *J Biol Chem.* 1995;270(34):19791–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.270.34.19791>.
42. Jellinger KA. Challenges in neuronal apoptosis. *Curr Alzheimer Res.* 2006;3(4):377–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/156720506778249434>.
43. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease (letter). *Lancet.* 1976;2(8000):1403. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91936-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X).
44. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. *Arch Neurol.* 1974;30(2):113–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1974.00490320001001>.
45. Ещенко НД. Биохимия психических и нервных болезней. Санкт-Петербург: СПбГУ; 2004. 204 с. [Eshchenko ND. *Biokhimiya psikhicheskikh i nervnykh boleznei* [Biochemistry of mental and nervous diseases]. St-Petersburg: SPBGU; 2004. 204 p.]
46. Weiner MF, Lipton AM, editor. The American Psychiatric Publishing textbook of Alzheimer disease and other dementias. 1st ed. American Psychiatric Publishing Inc; 2009. P. 317–24.
47. Преображенская ИС. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Спецвыпуск: Когнитивные и другие нервно-прихические расстройства. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2S):5–10. [Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment. Special issue: Cognitive and other neuropsychiatric disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2012;(2S):5–10. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2502>.
48. Noetzi M, Eap CB. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(4):225–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-013-0038-9>.
49. Гаврилова СИ, Герасимов НП, Калын ЯБ и др. Долговременные эффекты глутаматергической терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тя-

- желой деменции (Результаты 26-недельного сравнительного клинического исследования в параллельных группах больных: леченных акаатином мемантином и получавших симптоматическую нейролептическую терапию). Социальная и клиническая психиатрия. 2006;16(1):32–7. [Gavrilova SI, Gerasimov NP, Kalyn YaB, et al. Long-term effects of the glutamate therapy in moderate and severe alzheimer disease: results of a 26-week comparative trial of akatinol-memantine vs. symptomatic neuroleptic medication. *Soisial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2006;16(1):32–7. (In Russ.)]
50. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 2013;27(6):469–78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-013-0077-7>.
51. Вознесенская ТГ. Акаатинол в лечении некогнитивных нервно-психических расстройств при нейрогерiatricеских заболеваниях. Спецвыпуск: Когнитивные и другие нервно-психические расстройства. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2S):11–7. [Voznesenskaya TG. Akatinol in the treatment of noncognitive neuropsychological disorders in neurogeriatric diseases. Special issue: Cognitive and other neuropsychiatric disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2S):11–7.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2503>.
52. Reisberg B, Doody R, S'бffler A, et al. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa013128>.
53. Вознесенская ТГ, Медведева АВ, Яхно НН. Некогнитивные нейропсихические расстройства при БА и их коррекция. Неврологический журнал. 2010;15(4):18–24. [Voznesenskaya TG, Medvedeva AV, Yakhno NN. Not cognitive neuromental disorders at OH and their correction. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;15(4):18–24. (In Russ.)]
54. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioural and psychological symptoms related to dementia – a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008;42(1):32–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1K372>.
55. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe AD by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(5):537–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1949>.
56. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderate severe AD: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(3):341–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v69n0302>.
57. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2009;80(6):600–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2008.158964>.
58. Chow TW, Pollock BG, Milgram NW. Potential cognitive enhancing and disease modification effects of SSRIs for Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(5):627–36.