

ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© Т.Г. ВОЗНЕСЕНСКАЯ, 2013

УДК 616.89=008.484=008.6=02:616.831

СИНДРОМ АПАТИИ

Т.Г. Вознесенская

Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Апатия характеризуется снижением мотиваций, интересов, затруднением включения в деятельность, бедностью и уплощенностью эмоциональных реакций. Апатию рассматривают как одну из важных составляющих депрессивного аффекта. Однако при многих органических заболеваниях головного мозга, особенно при нейродегенеративных и сосудистых, апатия часто бывает изолированным синдромом, который имеет собственную патофизиологию и требует специального подхода к диагностике и лечению. Среднее значение распространенности апатии при поражениях коры в среднем составляет 60%, а при патологии подкорковых структур — 40%. Столь высокая представленность апатии при заболеваниях головного мозга объясняется частым вовлечением в патологический процесс лобно-подкоркового круга — передняя часть поясной извилины — вентральный стриатум — бледный шар — таламус — передняя часть поясной извилины. Апатия отрицательно влияет на повседневную активность, когнитивные функции, характеризуется выраженным дистрессом у родственников. В статье указаны способы выявления и лечения апатии при органических заболеваниях головного мозга.

Ключевые слова: синдром апатии, органические заболевания головного мозга, лечение

Apathy is marked by decreasing of motivation, interests, and the difficulties in introduction in any activity, jejunity and emotional reduction. Apathy is considered to be one of the most important symptoms of depressive syndrome. But in most organic diseases of brain especially in neurodegenerative and vascular diseases, apathy is often an isolative syndrome with its own pathophysiology and special approach to diagnosis and treatment. The mean prevalence of apathy in diseases with cortex impairments is about 60% and in diseases with subcortical impairment is about 40%. The high prevalence of apathy in brain diseases is connected with frequent involvement of frontal-subcortical circle into the pathologic process: frontal part of gyrus cinguli-ventral striatum-pale globe-thalamus- frontal part of gyrus cinguli. Apathy has negative impact on everyday activity, cognitive functions and is characterize by severe distress in relatives. The article provides the methods of diagnosis and apathy treatment in organic brain diseases.

Key words: apathy syndrome, organic brain diseases, treatment

Апатия (от греческого *apatheia* — бесчувственность) относится к нарушениям эмоционально-волевой сферы. Апатию часто рассматривают как одну из важных составляющих депрессивного аффекта. Однако при многих органических заболеваниях головного мозга, особенно при нейродегенеративных и сосудистых, апатия часто бывает изолированным синдромом, требующим специального подхода к диагностике и лечению. В последние 10 лет изучению апатии при заболеваниях ЦНС уделяется значительное внимание. Это обусловлено ее распространенностью, отрицательным влиянием на повседневную активность больного, его когнитивные функции, развитием дистресса у родственников. При этом апатия плохо поддается лечению и имеет склонность к хроническому течению.

Апатия характеризуется снижением мотиваций, интересов, затруднением включения в деятельность, бедностью и уплощенностью эмоциональных реакций, чувств и мыслей, безучастностью больных к своим близким и к своему состоянию

[1—3]. Sh. Ishii и соавт. выделяют сходства и различия апатии и депрессии. Так, при апатии и депрессии есть целый ряд общих симптомов: снижение интересов, психомоторная заторможенность, утомляемость, сонливость. Симптомами, в наибольшей степени характерными для апатии, являются уплощенность эмоциональных реакций, безразличие, низкая социальная вовлеченность, безынициативность и снижение продолжительности деятельности. В то время как для депрессии характерны такие проявления, как дисфория, суицидальные мысли, избыточная самокритичность, чувство вины, пессимизм, безнадежность, которые не свойственны апатии [4]. Клинические проявления апатии можно разделить на 3 основных компонента. Первый характеризуется снижением продуктивности деятельности, ослаблением применяемых к ней усилий, уменьшением продолжительности ее выполнения (заинтересованности каким-либо делом), снижением инициативы, необходимостью внешнего стимулирования активности больного. Второй включает снижение интереса к овладению новыми знаниями, навыками, безразличие к своему здоровью и личным проблемам. Третий проявляется снижением эмоциональных реакций как на положительные, так и на отрицательные стимулы.

Сведения об авторе:

Вознесенская Татьяна Граниевна — д-р мед. наук, проф. научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: vtatiana@mmmscience.ru

R. Marin — один из лидеров изучения апатии предлагает различать апатию как симптом и как синдром [1, 2]. Апатия как симптом может быть результатом:

- выраженного снижения настроения при депрессии;
- значительного снижения когнитивных возможностей при деменции;
- изменения уровня бодрствования, например выраженной сонливости и невозможности концентрации внимания при делирии.

С другой стороны, апатия может являться отдельным синдромом, при котором снижения мотиваций не вторичны, как при депрессии и деменции, а первичны и имеют самостоятельную патофизиологическую основу. Апатический синдром чаще наблюдается при органических заболеваниях головного мозга: цереброваскулярных расстройствах, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, фронто-темпоральной деменции, болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, болезни Гентингтона и других. В тех случаях, когда депрессия и апатия присутствуют одновременно, их проявления оказываются связанными с разными неврологическими симптомами базисного заболевания ЦНС и вызываются повреждениями различных областей мозга, что показывает неидентичность патофизиологии этих синдромов [3, 5—10].

R. Levy и B. Dubois [8], развивая положения R. Marin и D. Stuss [1, 11], предлагают определять апатию как поведенческий синдром, характеризующийся прежде всего редукцией целенаправленного поведения. С их позиций, определение апатии только как снижения мотиваций является психологической интерпретацией нарушения организации целенаправленного поведения и не позволяет четко разделить ее на подтипы и соотнести с поражением определенных структур и систем мозга.

Целенаправленное поведение детерминруется внешними и внутренними стимулами, которые формируют его отдельные составляющие — мотив к действию, разработка плана, инициация и исполнение действия, контроль за его результатом, эмоциональное подкрепление и коррекция действия. Апатия (как нарушение целенаправленного поведения) может возникать при изменении любой из этих составляющих и, следовательно, не всегда однотипна. Ее разновидности R. Levy и B. Dubois выделяют на основе рассмотрения системы, формирующей целенаправленное поведение: префронтальная кора — базальные ганглии. В связи со сложностью анатомо-функциональной структуры этой системы, включением в нее отдельных подсистем клиническая феноменология апатии может различаться в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса. Авторы выделяют 3 основных подтипа апатии: первый — апатия, связанная с нарушением эмоционально-аффективных процессов, второй — апатия, связанная с нарушением когнитивных процессов, третий — апатия, связанная с нарушением процессов самоактивации.

При первом подтипе апатии нарушается взаимосвязь между эмоциями и поведением. Он проявляется безволием, отсутствием желаний, эмоциональной уплощенностью, нечувствительностью к позитивному эмоциональному подкреплению (вознаграждению), невозможностью точно предугадать положительные или отрицательные последствия собственного выбора, основанного на предыдущем эмоциональном опыте. Характерно снижение вовлеченности в социальные межличностные контакты. При этом подтипе апатии пациенты дают отрицательные ответы на следующие вопросы: «интересует ли Вас что-либо?»; «беспокоитесь ли Вы о своем здоровье?»; «интересно ли Вам узнавать что-то новое?». В этом случае апатия обусловлена поражением орбитальных и медиальных отделов префронтальной коры и/или ее связей с лимбическими структурами (миндалины, субкулюм, вентральная область покрышки) и базальными ганглиями (вентральные отделы полосатого тела и бледного шара). Такое состояние возникает у пациентов на ранних стадиях при лобно-височной дегенерации или при очаговом повреждении орбито-медиальных лобных областей мозга другой этиологии. Этот подтип апатии, по мнению H. Guimardes и соавт., может наблюдаться при болезни Альцгеймера (БА) [5].

Второй подтип апатии — «когнитивная апатия», или когнитивная инертность, дизрегуляторный синдром (*dysexecutive syndrome*). Патофизиологической основой этого подтипа апатии является нарушение когнитивных функций, необходимых для выработки плана действия. Основным симптомом — снижение самостоятельной активности, что связано с нарушением лобных управляющих функций, которые необходимы для выработки целенаправленного поведения (планирования, создание новых стратегий и новых стилей поведения, переключения с одной деятельности на другую, рабочей памяти и т.д.). В этом случае патологический процесс локализуется в латеральной префронтальной коре (дорсолатеральная, вентролатеральная и полюсная части лобной доли) с нарушением связей с когнитивной зоной базальных ганглиев — в основном дорсальной частью хвостатого ядра. При этой форме апатии наибольшие изменения обнаруживаются при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек, теста на соединение букв и цифр, теста с литеральными ассоциациями.

Третий подтип — это апатия, связанная с нарушением самоактивации («психическая акинезия»). Нарушаются как самоактивация мышления, так и инициация действий (двигательных программ), необходимых для целостного поведения. При отсутствии внешних побудительных причин пациент может молча просидеть целый день, ничего не делая. При этом наблюдается и обедненность мыслями, «ментальная пустота». Остаются нормальными только ответы на внешние стимулы, при этом эмоциональное реагирование на них очень непродолжительно. Возможны псевдокомпульсивные стереотипные формы поведения или мышления. Таких пациентов всегда необходимо постоянно подтал-

квативать к действию. Наблюдается в первую очередь нарушение именно спонтанной активности, а не эмоциональная уплощенность или когнитивные затруднения. Этот вид апатии чаще наблюдается при дисфункции базальных ганглиев и ассоциативных лимбических структур, сопряженных с когнитивными функциями. Наиболее ярок этот синдром при двустороннем повреждении хвостатого ядра, внутренней части бледного шара, медиодорсальных отделов зрительного бугра. Главным является нарушение двусторонних связей между базальными ганглиями и лобной корой. Этот подтип апатии может наблюдаться при обширном повреждении белого вещества лобных долей, медиальной префронтальной коры (верхняя, медиальная лобная извилина, дорсальная и вентральная части передней части поясной извилины). Подобный подтип апатии может наблюдаться при болезни Паркинсона (БП) и прогрессирующем надъядерном параличе.

Однако не все исследователи придерживаются представленного деления апатии на отдельные подтипы. Но любая попытка более четкого соотношения клинического феномена с локализацией или характером патологического процесса продуктивна, так как помогает лучше понять патофизиологию как самой апатии, так и тех заболеваний, при которых она является одним из доминирующих синдромов. В связи с этим многие исследователи считают необходимым дальнейшее изучение синдрома апатии, который очень часто встречается при цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваниях [9, 12—16 и др.].

При БА апатию обнаруживают в среднем у 60% пациентов (от 37 до 92%) [4, 7, 17—22]. Различия в частоте выявления апатии связаны с тем, какими методами ее исследуют, на каком контингенте больных и при какой тяжести деменции. Апатия свойственна пациентам с более низким баллом КШОПС (MMSE), коррелирует с более значительным нарушением повседневной активности, у пациентов с апатией чаще возникает делирий, их смертность в течение года достоверно выше по сравнению с пациентами с БА без апатии [23]. Апатия, как правило, появляется в начальной стадии заболевания, персистирует и усиливается на всем ее протяжении и может служить прогностическим фактором течения болезни — более быстрого прогрессирования БА [4, 21]. Апатия больше, чем другие нейропсихиатрические расстройства, вызывает дистресс у родственников больных [18, 21].

В развитии апатии важную роль играет дисфункция дофаминергических, глутаматергических, холинергических и серотонинергических систем мозга, но наибольшим образом она связана с холинергическим дефицитом, что объясняет высокую частоту ее развития при БА [24, 25].

Мотивационные и когнитивные процессы обеспечиваются с участием переднего цингулярно-субкортикального круга. Его включенность в патологический процесс сосудистого или нейродегенеративного характера сопровождается формированием апатии [14, 26]. Это подтверждается наличием гипоперфу-

зии в передней части поясной извилины [9] и выявлением наибольших патологических изменений в структурах данного круга — передней части цингулярной извилины, ядре Мейнерта, гиппокампе, медиальной лобной коре [5, 7, 10, 27, 28]. При этом депрессия при БА сопряжена с патологическими изменениями в иных структурах данного круга, входящих во фронтально-стриарный и подкорково-лимбический круги, — голубом пятне, черной субстанции, гиппокампе, гипоталамусе [29, 30]. В частности, в передней части поясной извилины при депрессии определяется в противоположность апатии гиперметаболизм, с чем связывают развитие отрицательных эмоций [31].

При апатии, по обобщенным данным МРТ, ПЭТ и ОФЭКТ атрофические изменения, а также гипоперфузия и гипометаболизм в основном концентрируются в структурах, связанных с позитивным эмоциональным подкреплением (с вознаграждением), — в передней части поясной извилины и орбитофронтальной зоне лобной коры [32]. Уменьшение проявлений апатии у больных БА под влиянием терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы связывают с активацией холинергических связей между ядром Мейнерта и передней частью поясной извилины [21, 33].

В нашем исследовании структуры и выраженности эмоционально-поведенческих расстройств при БА по данным нейропсихиатрического опросника (НПО) Каммингса [34] обнаружено преобладание клинически значимых депрессии, апатии и эмоциональной лабильности, выявленных в 52, 45 и 25% случаев соответственно [35]. Корректный анализ показал негативную связь эмоционально-поведенческих расстройств с выполнением когнитивных тестов. Так, в частности, чем выше был уровень апатии, тем меньше были показатели отсроченного воспроизведения 12 слов. Через 3 мес симптоматической терапии (галантамин, акатинол или их сочетание) достоверно улучшился когнитивный статус в результате улучшения нейродинамических и управляющих функций и снизилась выраженность эмоциональных и поведенческих расстройств. Достоверно уменьшился процент больных с клинически значимыми доминирующими расстройствами — депрессией и апатией.

R. Reekun и соавт. приводят обобщающие, усредненные цифры о превалировании апатии при заболеваниях мозга, преимущественно поражающих корковые структуры, и заболеваниях с подкорковым поражением. Среднее значение распространенности апатии при поражении коры в среднем составляет 60%, а при патологии подкорковых структур — 40% [21]. Столь высокая представленность апатии при заболеваниях головного мозга объясняется частым вовлечением в патологический процесс лобно-подкорковых кругов. Sh. Ishii и соавт. в одном из наиболее современных обзоров делают обобщающий вывод, что патофизиология апатии связана с преимущественным нарушением функции лобно-подкоркового круга — передняя часть поясной

извилины — вентральный стриатум — бледный шар — таламус — передняя часть поясной извилины. Поражение на любом уровне этого круга может вызвать симптомы апатии [4]. Это положение основывается на многочисленных работах, приведенных в обзоре, на основании применения патоморфологического исследования, КТ, МРТ, МР-спектроскопии, ОФЭКТ, ПЭТ.

При БП апатия наблюдается в 16,5—42% случаев [36—38]. Она не коррелирует с тяжестью двигательных нарушений, тревогой, депрессией и, напротив, имеет высокие положительные корреляционные связи с нарушением регуляторных (управляющих) функций. Апатия при БП является проявлением патофизиологических механизмов заболевания, а не просто психологическим ответом на расстройства адаптации или инвалидизацию. Ее происхождение обусловлено повреждением связей медиальных отделов префронтальной коры с передним отделом поясной извилины, хвостатым ядром и черной субстанцией. В происхождении апатии при БП обсуждается дисфункция как дофаминергических, так и холинергических систем мозга. S. Starkstein и соавт. при обследовании 50 пациентов с БП у 12% из них выявили только апатию, у 30% — апатию и депрессию, у 26% больных — только депрессию, а у 32% не обнаружено ни того, ни другого симптома. Апатия коррелировала с худшим выполнением тестов с временным ограничением — беглость речи, тест соединения цифр и букв и с замедлением скорости выполнения всех тестов. Авторы обсуждают сопряженность брадифрени и апатии. Изолированная депрессия в отличие от апатии, по данным этих авторов, ассоциировалась в наибольшей степени с выполнением Висконсинского теста, при котором временной фактор не имеет значения. При БП апатия значительно выражена и может наблюдаться в виде изолированного синдрома без депрессии. Преимущественную роль в происхождении апатии играет норадренергическая дисфункция, в то время как при депрессии к ней присоединяется дефектность серотонинергической системы [39].

Апатия часто выявляется при других формах патологии мозга: прогрессирующем надъядерном параличе (22—91%), болезни Гентингтона (59—82%), кортико-базальной дегенерации (40%), фронтотемпоральной деменции (89—100%), деменции с тельцами Леви (52%), сосудистой деменции (23—93,6%) [4]. Наличие апатии у больных после инсульта по данным 8 исследований варьирует от 20 до 55%, причем эти цифры значительно превышают данные о частоте сочетания апатии и депрессии — от 7 до 23% [40]. N. Mayo и соавт., проведя исследование представленности апатии после инсульта, среди 408 пациентов при годовом наблюдении обнаружили у 33% умеренный уровень апатии, у 3% — высокий уровень апатии, с одинаковой частотой — по 7% случаев апатические расстройства прогрессировали или, напротив, уменьшались в течение года. По их данным даже умеренный уровень апатии оказыва-

ет отчетливо негативное влияние на когнитивный и функциональный статус больных [40].

Данные о представленности апатии при умеренных когнитивных расстройствах (УКР) переменны и, по данным разных авторов, колеблются от 14,7 до 39,4% [4, 41]. E. Teng и соавт. для выявления предикторов развития УКР в деменцию при БА наблюдали в течение двух лет 51 пациента [42]. В случаях развития БА эмоционально-поведенческие симптомы определялись достоверно чаще, чем у пациентов со стабильным течением УКР (100 и 59% соответственно). Наибольшие отличия обнаружены по депрессии (67 и 31% соответственно) и апатии (50 и 18% соответственно). По мнению авторов, депрессия и апатия при УКР могут рассматриваться как предикторы развития БА в течение ближайших двух лет. P. Robert и соавт. сообщают о первоочередной значимости апатии при амнестических УКР как предиктора развития БА в течение года. Так, среди пациентов с амнестическими УКР и апатией деменция развилась у 15,1% пациентов, а без апатии — у 6,9% [43]. Этой же группой авторов были проанализированы данные 14 клиник нарушений памяти во Франции. Наблюдение составило 3 года. Апатия выявлена у 214 пациентов с УКР. После 3-летнего наблюдения у 59 (27,2%) пациентов развилась БА. Риск развития конверсии в БА был статистически достоверно больше у пациентов с апатией [44]. Y. Geda и соавт. в клинике Мэйо в популяционном исследовании сравнивали эмоциональные и поведенческие симптомы при помощи мультифакторного НПО при УКР (329 пациентов) с сопоставимой по возрасту группой без когнитивных нарушений (1640 человек) [45]. Две группы достоверно различались по уровням апатии, агрессии, тревоги, эмоциональной лабильности и депрессии. Непсихотические симптомы были обнаружены при УКР у 50% пациентов и только у 25% обследованных из контрольной группы. Показатели апатии, агрессии и эмоциональной лабильности были выше при амнестических УКР по сравнению с УКР неамнестического типа. При неамнестических УКР были выше депрессия и тревога. Авторы предположили, что апатия, эмоциональная лабильность и агрессия могут служить маркерами прогрессирования в БА при амнестических УКР [45]. Один из лидеров исследования этой проблемы Y. Geda считает, что применение клинических маркеров прогрессирования УКР с оценкой эмоционально-поведенческих расстройств значительно дешевле, чем исследование биомаркеров, и их необходимо использовать. Проведенное этими же авторами проспективное исследование 275 пациентов с УКР, которые наблюдались в среднем 2,8 года, позволило выявить 3 основных нейропсихиатрических синдрома — агитацию/агрессию, депрессию и апатию, которые значимо были связаны с прогрессированием деменции. Так, среди 71 пациента с УКР и депрессией у 28 (40%) развилась деменция, а среди 201 пациента с УКР без депрессии это выявлено только в 25% случаев. Из 49 пациентов с УКР и апа-

тацией у 21 (43%) развилась деменция, в то время как среди 226 пациентов с УКР без апатии деменция была выявлена у 58 (26%) пациентов. Относительный риск (НР) развития деменции был наибольшим у пациентов с УКР и ажитацией или апатией. Автор подчеркивает, что после диагностики УКР необходимо обязательно исследовать эмоциональные и поведенческие расстройства, терапия которых возможно замедлит прогрессирование УКР [46].

В работе С. Lyketsos и соавт. представлены материалы первого лонгитудинального, 10-летнего популяционного исследования эмоциональных и поведенческих расстройств при УКР и деменции [47]. Сравнительное изучение эмоционально-поведенческих расстройств с использованием НПО было проведено у 362 пациентов с деменцией и 320 пациентов с УКР. Группы были сопоставимы по возрасту и полу и сравнивались с опубликованными ранее данными НПО у здоровых пожилых людей сопоставимого возраста без когнитивного дефекта из исследования С. Lyketsos и соавт. [48]. Эмоциональные и поведенческие расстройства на текущий месяц тестирования были обнаружены у 43% пациентов с УКР. При этом они признаны клинически значимыми у 29% пациентов. Наиболее часто определялись депрессия (20%), апатия, раздражительность, нарушения сна (по 15%). При деменции эмоционально-поведенческие расстройства были обнаружены уже у 75% пациентов. При этом клинически значимыми они были у 62% больных. Преобладали апатия (36%), депрессия (32%), агрессия (30%), галлюцинации, нарушения сна и аппетита (по 30%). Их распространенность была достоверно выше при деменции по сравнению с УКР и у УКР по сравнению с контрольной группой.

Нами было проведено исследование эмоциональных и поведенческих расстройств с использованием НПО у 20 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) 1—3-й стадии и легкими или умеренными когнитивными расстройствами [49]. Средний возраст больных составлял 67,8 года. У всех обследованных пациентов были выявлены полисимптомные эмоциональные и поведенческие расстройства. Выделение клинически значимых симптомов (4 баллов или более по НПО) показало, что у пациентов доминировали депрессия (симптомы депрессии у 79%, клинически значимая депрессия у 53%), апатия (у 84 и 32% соответственно), тревога (у 84 и 26% соответственно), нарушения сна (у 94 и 47% соответственно). Психотических симптомов выявлено не было. Корреляционный анализ показал, что эмоциональные и поведенческие расстройства по суммарному баллу НПО достоверно ухудшали продуктивность внимания, скорость деятельности и выполнение теста рисования часов. Уровень апатии был достоверно выше у пациентов более старшей возрастной группы, наблюдался в большей степени у женщин и коррелировал с более высоким баллом шкалы Хачинского. Снижение качества жизни пациентов было связано не с выраженностью когнитивных

нарушений, а с эмоциональными и поведенческими расстройствами.

Для выявления апатии можно использовать широко применяемую шкалу S. Starkstein и соавт., которая была валидизирована для пациентов с БА, БП и другими органическими неврологическими заболеваниями [39]. Исследование проводится врачом, который опрашивает пациента и/или его родственников. Оценивается состояние пациента за прошедший месяц относительно предыдущего периода. Ретестирование возможно через месяц. P. Robert и соавт. предложили модифицированный вариант шкалы апатии, предназначенный для пациентов с БА, БП, УКР, а также другими заболеваниями головного мозга [50]. Шкала имеет 3 варианта: для пациента, для врача, для ухаживающего за пациентом лица. Каждый из вариантов состоит из трех идентичных клинических частей, оценивающих эмоциональную уплощенность, снижение инициативы и снижение интересов. Кроме того, очень широко используется для оценки апатии многосимптомный опросник НПО J. Cummings и соавт., куда составной частью входит отдельный подраздел апатии [34, 51].

Вопрос о лечении апатии остается нерешенным. Применяемые для лечения депрессии антидепрессанты, по мнению ряда авторов, могут оказывать негативное влияние на апатические расстройства [52, 53]. В лечении апатии при когнитивных расстройствах применяются симптоматические противодепрессанты (ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин), а также психостимуляторы и агонисты дофаминовых рецепторов [21, 33, 37, 54—65 и др.].

Нефармакологические методы лечения также могут быть эффективны. Это касается не только апатии, но и других эмоциональных и поведенческих симптомов. Среди них выделяют «стандартную» психотерапию: поведенческую, психотерапию ориентации в реальности, валидационную (упражнения на стимулирование органов чувств для признания реальности и лучшего понимания переживаний другого), реминесцентную (терапия воспоминаниями), когнитивную. Кроме того, используются альтернативные виды нефармакологического воздействия: арт-терапия, музыка-терапия, ароматерапия, светотерапия, мультисенсорная терапия, активационная и другие [32, 66—68]. Проведенный Н. Brodaty и соавт. метаанализ эффективности нефармакологических методов лечения эмоциональных и поведенческих расстройств показал, что их эффективность по меньшей мере не уступает психофармакологическим методам [69]. Нефармакологические методы лечения обязательно проводятся одновременно с родственниками или обслуживающим персоналом. Побуждение к вовлечению в новую деятельность, нахождение новых источников получения удовольствия, стимулирование интереса к деятельности, вовлеченность в социальную жизнь, повышение двигательной активности, учитывая индивидуальные возможности пациента, должны быть обязательной составной частью нейрореабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Marin R.S.* Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1991; 3: 243—54.
2. *Marin R.S.* Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* 1996; 1: 304—14.
3. *Marin R.S., Firinciogullari S., Biedrzycki R.C.* Group differences in the relationship between apathy and depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994; 182: 235—9.
4. *Ishii Sh., Weintraub N., Mervis J.* Apathy: a common Psychiatric syndrome in the elderly. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2009; 10: 381—93.
5. *Guimardes H.C., Levy R., Teixeira A.L.* et al Neurobiology of apathy in Alzheimer disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008; 66: (2B): 436—43.
6. *Holthoff V.A., Beuthien-Baumann B., Kalbe E.* et al. Regional cerebral metabolism in early Alzheimer disease with clinically significant apathy or depression. *Biol. Psychiatry.* 2005; 57 (4): 412—21.
7. *Landes A.M., Sperry S.D., Straus M.E.* Prevalence of Apathy, Disphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 17: 342—9.
8. *Levy R., Dubois B.* Apathy and functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cerebr. Cortex.* 2006; 16: 916—28.
9. *Robert P.H., Darcourt G., Koulibali M.P.* et al Lack of initiative and interest in Alzheimer disease. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 729—35.
10. *Tekin S., Mega M.S., Masterman D.M.* et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangl burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 355—61.
11. *Stuss D.T., Van Reekum R., Murphy K.J.* Differentiation of states and causes of apathy. In: Borod J.C., ed. *The Neuropsychology of emotion.* Oxford: Oxford University Press; 2000: 340—63.
12. *Alexopoulos G.S., Bruce M.L., Silbersweig D.* et al. Vascular depression: a new view of late-onset depression. *Dialog. Clin. Neurosci. Elderly.* 1999; 1 (2): 68—80.
13. *Alexopoulos G.S.* Depression in the elderly. *Lancet.* 2005; 365: 1961—70.
14. *Bonelli R.M., Cummings J.L.* Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialog. Clin. Neurosci. Neuropsychiatr. Manifest. Neurodegenerat. Dis.* 2007; 9 (2): 141—51.
15. *Fuh J.L., Wang S.J., Cummings J.L.* Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer disease and vascular dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76 (10): 1337—41.
16. *Starkstein S.E., Fedoroff J.P., Price T.R.* et al Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke.* 1993; 24: 1625—30.
17. *Freels S., Cohen D., Eisdorfer C.* et al. Functional status and clinical findings in patients with Alzheimer disease. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1992; 47: M177—82.
18. *Godinho C., Camozzato A., Kochhann R., Chaves M.L.* Association of caregiver demographic variables and perception of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease patients for distress assessed with the Neuropsychiatric Inventory (NPI) *Dement. Neuropsychol.* 2008; 2 (3): 211—6.
19. *Holtia E.N., Laakkonen M.L., Laurila J.Y.* et al Apathy: prevalence: Associated factors, and prognostic value among frail, older inpatients. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012; 13 (6): 541—5.
20. *Mega M.S., Cummings J.L., Fiorello T., Garnbein J.* The spectrum of behavioral changes in Alzheimer disease. *Neurology.* 1996; 46 (1): 130—5.
21. *Reekum R., Stuss D.T., Ostrander L.* Apathy: Why care? *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 17: 7—19.
22. *Teng E., Cummings J.L.* Behaviour. In: Gauthier S., ed. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer disease.* 3rd ed. Informa UK Limited. 2007: 189—204.
23. *Vilalta-Franch J., Calvo-Perxas L., Carre-Olmo J.* et al. Apathy syndrome in AD epidemiology, prevalence, incidence? Hersistence, and risk and mortality factors. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 33 (2): 535—43.
24. *Back C.* The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in AD. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 1998; 6 (Suppl. 1): 864—78.
25. *Cummings J.L., Schneider L., Tariot P.N.* et al Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamin in patients in Alzheimer disease. *Am. J. Psychiatry.* 2004; 161: 532—538.
26. *Lavretsky H., Kumar A.* Depressive disorders and cerebrovascular disease. In: Chiu E., Ames D., Katona C., eds. *Vascular disease and affective disorders.* Martin Dunitz. 2002; 9: 127—43.
27. *Burns A., Forstl H.* The institute of psychiatry AD cohort — part 2 B clinicalpathophysiology observation. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1996; 11: 321—7.
28. *Forstl H., Burns A., Levy R.* et al. Neuropathological correlates in behavioral disturbances in confirmed Alzheimer disease. *Br. J. Psychiatry.* 1993; 163: 364—8.
29. *Cummings J.L.* Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer disease — seeking the neurobiological basis. *Neurobiol. Aging.* 2000; 21: 845—61.
30. *Mayberg H.S.* Clinical correlates of PET, SPECT identified defects in dementia. *J. Clin. Psychiatry.* 1994; 55 (11, Suppl.): 12—21.
31. *Mayberg H.S.* Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 2003; 13: 805—15.
32. *Cerejeira J., Lagarto L., Mukaetova-Ladinska E.B.* Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol.* 2012; 3: 73.
33. *Kaufer D.L., Cummings J.L., Christine D.* Effect of tacrine on behavioral symptoms in Alzheimer disease: an open-label study. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1996; 9: 1—6.
34. *Cummings J.L., Mega M., Gray K.* et al. The neuropsychiatric inventory. *Neurology.* 1994; 44: 2308—14.
35. *Вознесенская Т.Г., Медведева А.В., Яхно Н.Н.* Некогнитивные нейropsychические расстройства при БА и их коррекция противодementными препаратами *Неврологический журнал.* 2010; 15 (4): 18—25.
36. *Dujardin K., Sockeel P., Devos D.* et al. Characteristics of Apathy in Parkinson Disease. *Mov. Disord.* 2007; 22 (6): 778—84.
37. *Henderson M., Mellers J. D. C.* Movement Disorders. In: David A.S. et al. *Lishman's organic psychiatry: A textbook of neuropsychiatry.* 4th ed. Willey—Blackwell; 2009: 745—813.
38. *Pluck G.C., Broun R.G.* Apathy in Parkinsons disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 73: 636—42.
39. *Starkstein S.E., Mayberg H.S., Preziosi T.J., Andrezejewski P.* et al. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson Dis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1992; 4: 134—9.
40. *Mayo N.E., Fellows L.K., Scott S.C.* et al. A longitudinal view of apathy and its Impact after stroke. *Stroke.* 2009; 40: 3299—307.
41. *Apostolova L.G., Cummings J.L.* Neuropsychiatric manifestation in MCI a systematic review of the literature. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2008; 25: 115—26.
42. *Teng E., Lu P.H., Cummings J.L.* Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from MCI to Alzheimer disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2007; 24 (4): 253—9.
43. *Robert P.H., Berr C., Volteau M.* et al. Apathy in patients with MCI and the risk of developing dementia of Alzheimer disease a one-year follow-up study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006; 108 (8): 733—6.
44. *Robert P.H., Berr C., Volteau M.* et al. Importance of lack of interest in patients with MCI. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008; 16 (9): 770—6.
45. *Geda Y.E., Roberts R.O., Knopman D.S.* et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in MCI and normal cognitive aging: a population-based study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008; 65 (10): 1193—6.
46. *Geda Y.E.* Alzheimer Association International in Alzheimer Dis. 2010. Abstract 01-05-05 Presented July 11, 2010.

47. *Lyketsos C.G., Lopez O., Jones B.* et al. Prevalens of neuropsychiatric symptoms in dementia and MCI: results from the cardiovascular health study. *J.A.M.A.* 2002; 288 (12): 1475—83.
48. *Lyketsos C.G., Steinberg M., Tschans J.T.* et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am. J. Psychiatry.* 2000; 157 (5): 708—14.
49. *Вознесенская Т.Г.* Эмоционально-аффективные и поведенческие нарушения при легких и умеренных когнитивных расстройствах. Опыт применения мемантина. *Неврологический журнал.* 2009; 14 (3): 49—55.
50. *Robert P.H., Clairet S., Benoit M.* et al. The apathy inventory assesment of apathy and awareness in AD., PD and MCI. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2002; 17: 1099—115.
51. *Захаров В.В., Вознесенская Т.Г.* Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
52. *Baldwin R.C.* Management of affective disorders in cerebrovascular disease. In: *Chiu E., Ames D., Katona C.*, eds. *Vascular disease and affective disorders.* Martin Dunitz; 2002: 245—65.
53. *Barnhart W.G., Makela E.N., Latocha M.J.* SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J. Psychiatry Proc.* 2004; 10: 196, 199.
54. *Левин О.С.* Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс; 2010.
55. *Федорова Н.В., Никитина А.В.* Прамипексол в коррекции аффективных нарушений при болезни Паркинсона. Консилиум Медикум. *Неврология и ревматология.* 2012; 1: 74—9.
56. *Cummings J.L., Mackell J., Kaufer D.* Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement.* 2008; 4 (1): 49—60.
57. *Daly E.J., Falk W.E., Brown P.* Cholinesterase inhibitors for behavioral disturbance in dementia. *Cur. Psychiatr. Rep.* 2001; 3: 251—8.
58. *Feldman H., Gauthier S., Hecker J., Vellas B.* et al. A 24-week, randomised, double blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology.* 2001; 57: 613—20.
59. *Francis P.T.* Glutamatergic approaches to the treatment of cognitive and behavioural symptoms in Alzheimer disease. *Neurodegenerat. Dis.* 2008; 5 (3—4): 241—3.
60. *Gauthier S., Feldman H., Hecker J.* et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patient with moderate to severe AD. *Int. Psychogeriatr.* 2002; 14: 389—404.
61. *Gauthier S., Wirth Y., Mobius H.J.* Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer disease patients — an analysis of the NPI data of two randomized controlled studies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2005; 20 (5): 459—64.
62. *Gauthier S., Loft H., Cummings J.* Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer disease by memantine — a pooled data analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008; 23 (5): 537—45.
63. *Gauthier S., Cooper, Loft H.* Specific benefits of memantine on behavioural symptoms in patients with moderate to severe AD. *Poster J. Alzheimer Dementia.* 2006; 2 (3, Suppl.): S370.
64. *Loy C., Schneider L.* Galantamine for Alzheimer disease and MCI. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD001747.
65. *Tariot P.N., Farlow M.R., Grosberg G.T., Gracham S.M.* et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2004; 291: 317—24.
66. *Douglas S., James I., Ballard C.* Non-pharmacological intervention in dementia. *Advanc. Psychiatr. Treat.* 2004; 10: 171—7.
67. *Ferrero-Arias J., Goñi-Imizcoz M., González-Bernal J.* et al. The efficacy of nonpharmacological treatment for dementia-related apathy. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2011; 25 (3): 213—9.
68. *Hulme C., Wright J., Clocker T.* Non-pharmacological approaches for dementia that informal carers might try or access: a systematic review. *Int. Geriatr. Psychiatry.* 2010; 25 (7): 756—63.
69. *Brodsky H., Arasaratnam C.* Meta-analysis on nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am. J. Psychiatry.* 2012; 169 (9): 946—53.