

О.С.Левин

**Диагностика и лечение
когнитивных нарушений
и деменции
в клинической практике**

2-е издание



Москва
«МЕДпресс-информ»
2021

УДК 616-07+08:616.899-02

ББК 56.14

Л36

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

Книга печатается в авторской редакции.

Левин, Олег Семенович

Л36 Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике / О.С.Левин. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2021. – 448 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-847-9

В книге изложены современные представления об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике и лечении когнитивных нарушений. Подробно рассмотрены подходы к ранней диагностике когнитивных нарушений, клинической оценке преддементных расстройств, дифференциальной диагностике различных нозологических форм деменции, выявлению когнитивных нарушений при различных неврологических и соматических расстройствах, первичной профилактике когнитивных нарушений, оптимальному применению современных антидементных средств, рациональной коррекции аффективных и поведенческих нарушений и другим направлениям симптоматической терапии у больных с деменцией. Представлены нейропсихологические тесты, помогающие выявить когнитивные нарушения в рутинной клинической практике.

Книга предназначена для неврологов, психиатров, нейропсихологов, терапевтов, врачей других специальностей, оказывающих помощь пациентам с когнитивными нарушениями.

УДК 616-07+08:616.899-02
ББК 56.14

ISBN 978-5-00030-847-9

© Левин О.С., 2019

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2019

Оглавление

| | |
|---|------------|
| Введение | 4 |
| Список сокращений | 9 |
| Раздел I. Общие сведения о когнитивных нарушениях и деменции | 10 |
| Глава 1. Определение и классификация когнитивных нарушений и деменции | 10 |
| Глава 2. Додементные когнитивные нарушения | 21 |
| Глава 3. Эпидемиология и клиническая структура деменции | 37 |
| Глава 4. Фокальные (локализованные) когнитивные нарушения | 56 |
| Глава 5. Делирий | 90 |
| Раздел II. Когнитивные нарушения и деменция при нейродегенеративных заболеваниях | 94 |
| Глава 6. Болезнь Альцгеймера | 94 |
| Глава 7. Деменция с тельцами Леви и болезнь Паркинсона | 130 |
| Глава 8. Лобно-височные дегенерации | 159 |
| Глава 9. Другие нейродегенеративные заболевания | 178 |
| Раздел III. Вторичные и смешанные когнитивные нарушения и деменции | 213 |
| Глава 10. Потенциально обратимые деменции | 213 |
| Глава 11. Когнитивные нарушения и деменция при цереброваскулярных заболеваниях | 224 |
| Глава 12. Когнитивные нарушения и деменция, вызванные черепно-мозговой травмой | 255 |
| Глава 13. Алкогольная деменция | 268 |
| Глава 14. Когнитивные нарушения и деменции при других заболеваниях | 271 |
| Глава 15. Смешанная деменция | 307 |
| Раздел IV. Общие подходы к диагностике когнитивных нарушений и деменции. | 317 |
| Глава 16. Сбор анамнеза, общий и неврологический осмотр | 317 |
| Глава 17. Нейропсихологическое исследование | 321 |
| Глава 18. Оценка нейропсихиатрических и функциональных нарушений | 324 |
| Глава 19. Синдромальная и нозологическая диагностика когнитивных нарушений и деменции | 326 |
| Раздел V. Профилактика и лечение когнитивных нарушений и деменции | 335 |
| Глава 20. Первичная профилактика когнитивных нарушений | 335 |
| Глава 21. Лечение умеренного когнитивного расстройства | 338 |
| Глава 22. Базисная терапия деменции | 341 |
| Глава 23. Симптоматическая терапия деменции | 385 |
| Приложения | 400 |
| Литература | 418 |
| Алфавитный указатель | 443 |

Введение

Нарушения когнитивных (нейрокогнитивных, или познавательных) функций – одно из основных проявлений поражения головного мозга, особенно часто развивающееся в пожилом возрасте. В связи с увеличением продолжительности жизни и цивилизационными изменениями, произошедшими в последние десятилетия, распространенность и социальная значимость нарушений когнитивных процессов неуклонно растут.

Давно известно, что с возрастом когнитивные функции ослабевают в силу инволютивных изменений в головном мозге, но у большинства людей эти закономерные изменения не выходят за рамки возрастной нормы и не приводят к социальной дезадаптации. Примерно у 10–15% пожилых лиц (старше 65 лет) когнитивные функции выходят за пределы возрастной нормы, а со временем развивается и более тяжелый когнитивный дефицит, что приводит к утрате трудоспособности, а затем и бытовой независимости. Это состояние определяется как деменция.

Развитие деменции лишает человека дееспособности и часто служит причиной его помещения в психиатрические лечебные учреждения или дома престарелых. Деменция ложится тяжким бременем на людей, ухаживающих за пациентами, и общество в целом. В связи с увеличением доли пожилых в обществе проблема деменции в текущем столетии приобретает все более актуальное социальное звучание. Недаром ее называют «болезнью века» или даже «эпидемией века».

В настоящее время в мире насчитывается примерно 50 млн пациентов с деменцией. Исходя из прогноза, согласно которому количество пациентов должно удваиваться каждые 20 лет, к 2030 г. их количество должно достигнуть 75 млн, а к 2050 г. – превысить 130 млн. Поскольку в развитых странах постоянно снижается доля работающего населения, острота проблемы будет увеличиваться. Если в 2000 г. на одного пациента с деменцией приходилось 69 работающих лиц, то в 2050 г. это число может снизиться до 21. В США болезнью Альцгеймера страдает более 5 млн жителей. В настоящее время в этой стране данный диагноз ставится каждую 70-ю секунду, а к середине текущего столетия ожидается снижение этого показателя до каждых 30 секунд. Появившиеся в последние годы обнадеживающие данные о стабилизации числа пациентов и даже снижении заболеваемости деменцией в наиболее развитых странах мира (в связи с улучшением социально-экономических факторов, бытовых условий, качества медицинской помощи, а также мероприятиями, направленными на формирование здорового образа жизни: контроль артериального давления и липидов крови, отказ от курения, увеличение физической активности, снижение массы тела), с одной стороны,

свидетельствуют о том, что ситуация не безнадежна, но с другой стороны, не переламывают общих тревожных тенденций, так как в странах с низким и средним доходом, в которых живет большая часть человечества, количество больных деменцией продолжает быстро расти [2, 23, 24, 29, 192].

В России проблема не менее актуальна. Несмотря на то что в последнее десятилетие в нашей стране отмечается значительное снижение средней продолжительности жизни, это снижение происходит в основном за счет повышения смертности лиц среднего возраста, поэтому доля населения пожилого возраста растет. Соответственно, соотношение числа больных деменцией и работающего населения в России может в ближайшем будущем стать еще более неблагоприятным, чем в других европейских странах, однако острота этой проблемы в неполной мере осознается и медицинской общественностью, и обществом в целом.

Диагноз деменции в нашей стране значительному числу пациентов не ставится или ставится недопустимо поздно. Согласно данным Госкомстата, в 2010 г. в России проживало около 19 млн пожилых лиц. Исходя из половозрастной структуры нашего населения, средних показателей распространенности (около 6–7% от численности пожилого населения) и структуры деменции в большинстве европейских стран, ориентировочное число пациентов с деменцией в нашей стране составляет около 1,8 млн человек, в том числе более 1,2 млн пациентов с болезнью Альцгеймера. Е.Е.Васенина и соавт. (2017), экстраполировав данные европейской статистики на российскую популяцию с учетом ее специфической половозрастной структуры, пришли к выводу, что за последние 20 лет (с 1996-го по 2016 г.) ориентировочное число пациентов с деменцией в РФ должно было увеличиться с 1 249 760 до 1 743 476 человек, т.е. почти на 500 тыс. пациентов (40%). Между тем в Санкт-Петербурге, по данным С.Ф.Случевской (2008), официально зарегистрировано только около 8% от расчетной численности пациентов с деменцией. Более того, по данным отчета о заболеваемости Минздрава РФ за 2014 г., в РФ был официально зарегистрирован всего 8831 случай БА (при ожидаемом количестве более 1 200 000 человек). Таким образом, выявляемость самого частого нейродегенеративного заболевания оказывается менее 1%. Не лучше выявляемость и додементных состояний, прежде всего умеренного когнитивного расстройства (*mild cognitive impairment*) (УКР), число пациентов с которым в стране должно составлять около 3 млн [13–15, 57].

Большинство случаев деменции по-прежнему диагностируется на поздней стадии, когда возможности помощи пациентам сведены к минимуму. Причины поздней диагностики многообразны: поздняя обращаемость пациентов, недостаточная настороженность, а скорее даже боязнь врачей, пациентов и их родственников перед диагнозом деменции («дементофобия»), отсутствие общепринятого набора скрининговых инструментов, которые позволили бы выявлять раннюю стадию когнитивных нарушений. Негативную роль играет недостаточное развитие специализированной службы, кабинетов и клиник памяти, отсутствие стройной системы подготовки специалистов. Свой вклад

в низкий уровень диагностики вносит также неосведомленность общества в целом, которое воспринимает снижение памяти у пожилого человека как следствие «нормального» старения, что приводит к поздней обращаемости в лечебные учреждения либо вообще к отказу от медицинской помощи вследствие ложных представлений о «естественности» процесса. Между тем утрата социальных навыков и автономии, резкое ограничение функциональной активности, а в последующем и недееспособность пациентов напрямую отражаются на людях, окружающих пациента с деменцией – родственниках и других лицах, осуществляющих уход за больным человеком.

Представления о деменции проделали большой путь от примитивных умозрительных концепций древнего мира и средневековья до современных научных теорий, основанных на достижениях молекулярной нейробиологии, нейрогенетики, нейроморфологии, нейрохимии, нейрофармакологии. На этом пути было немало заблуждений, тупиковых идей и подлинных прорывов в понимании механизмов развития и лечения этого состояния.

Представления о деменции отражали уровень развития медицинской науки в целом, но вместе с тем являлись и неотъемлемой частью культуры данного общества. На знаменитой картине Иеронима Босха «Извлечение камня глупости» изображено хирургическое вмешательство у пожилого пациента, вероятно, страдающего деменцией (рис. В1). Подобные операции были распространены в Средние века и основывались на галеновских представлениях о роли пневмы и кальцификации мозговых придатков. Со времен Галена на многие века укоренились воззрения о неизбежности развития деменции по мере старения мозга.



Рис. В1. И.Босх. «Извлечение камня глупости».

Лишь с наступлением XX века стало очевидным, что существуют различные формы данной патологии, обусловленные разными заболеваниями головного мозга и имеющие свои клинические особенности. И только в 1960–1970-х годах начали складываться современные представления о нозологической структуре деменции. Стало ясно, что болезнь Альцгеймера является основной причиной развития данного состояния не только в пресенильном, но и в сенильном возрасте. С другой стороны, все более очевидной становится роль сосудистого фактора в развитии не только сосудистой деменции, но и болезни Альцгеймера. В связи с этим активно развивается концепция смешанной деменции [35, 59, 115, 374].

В последние десятилетия деменция становится одной из наиболее активно изучаемых проблем в нейронауках. Современная нейрофизиология, во многом основанная на данных прижизненной функциональной нейровизуализации, позволяет лучше понимать механизмы развития деменции. Конфликт между эквипотенциализмом и локализационизмом разрешился в последние десятилетия созданием теории, которая рассматривает мозг как сложно устроенную систему, состоящую из многочисленных длинных нейронных кругов. С нарушением функции фронтостриарных, лобно-теменных, затылочно-височных, затылочно-теменных и других систем связаны основные нейропсихологические синдромы, наблюдающиеся при деменции. Крупнейший прорыв в исследовании деменции связан с установлением роли дефицита холинергических систем в патогенезе болезни Альцгеймера и других форм деменции. Именно это открытие позволило разработать один из наиболее эффективных на сегодняшний день подходов к лечению различных форм деменции, связанный с применением ингибиторов холинэстеразы. Не менее важную роль сыграло открытие антидементных свойств модулятора глутаматергических рецепторов мемантина. В настоящее время идут активные поиски новых направлений в лечении различных форм деменции, связанные с открытиями в области генетики, молекулярной биологии, нейроиммунологии, совершенствованием технологии стволовых клеток и т.д., которые, возможно, позволят осуществить новый прорыв в лечении деменции в XXI веке. Но уже сегодня существуют терапевтические возможности, которые при рациональном использовании могут существенно облегчить жизнь пациентам и их семьям [44, 58, 232].

В последние десятилетия, в том числе благодаря появлению современных антидементных средств, произошла модернизация системы помощи больным деменцией. В нашей стране современная система оказания помощи пациентам с деменцией также начала выстраиваться с появлением антидементных средств, прежде всего мемантина, ставшего наиболее широко используемым антидементным препаратом в России.

Примерный расчет, произведенный на основе показателя продаж современных антидементных препаратов (ИХЭ и мемантина) в России за последние 10 лет, показал, что ориентировочное число российских пациентов с деменцией, принимавших антидементные средства в течение года, выросло

с 8 тыс. (или 0,7% от общего числа пациентов с деменцией) более чем в 6 раз (при том, что абсолютное количество пациентов за последние годы существенно увеличилось) и достигло примерно 3%. Это позволяет констатировать позитивные сдвиги в оказании помощи пациентам с деменцией в РФ. Тем не менее у подавляющего большинства пациентов современные возможности терапии деменции не используются в должной мере. В числе дальнейших возможных мер по совершенствованию организации помощи пациентам с когнитивными нарушениями следует отметить повсеместную организацию региональных кабинетов для лечения когнитивных нарушений, необходимость тесного взаимодействия и преемственности между неврологами, психиатрами, другими специалистами, оказывающими помощь людям пожилого и старческого возраста, в том числе в рамках специализированной геронтологической службы.

В книге обсуждаются практические аспекты диагностики и лечения когнитивных нарушений. Она написана на основе лекций, которые автор читает в Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, и базируется как на собственном опыте ведения пациентов с когнитивными нарушениями, так и на анализе современной научной информации, поток которой в последние годы быстро растет. В отличие от ранее издававшейся монографии «Диагностика и лечение деменции в клинической практике», которая встретила благоприятный отклик читателей и выдержала пять изданий, в данном руководстве большее место уделено предметным и потенциально обратимым когнитивным нарушениям. Увеличилось число глав, таблиц, рисунков. Автор надеется, что новое издание будет способствовать совершенствованию помощи больным с когнитивными нарушениями. В заключение хотелось бы выразить благодарность коллегам: Елене Евгеньевне Васениной, Ирине Геннадьевне Смоленцевой, Марине Александровне Аникиной, Татьяне Акимовне Поляковой, Ачче Шахбулатовне Чимагомедовой, – в совместной работе с которыми сформировались многие представления, ставшие основой этой книги. Автор много вынес для себя – как в профессиональном, так и в человеческом плане – из общения с пациентами и их родственниками, самоотверженно борющимися с тяжелым недугом, и именно им хотел бы посвятить эту книгу.

Раздел I

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ И ДЕМЕНЦИИ

Глава 1. Определение и классификация когнитивных нарушений и деменции

Когнитивные (нейрокогнитивные) нарушения – развивающиеся вследствие поражения головного мозга нарушения психической (высшей нервной) деятельности, связанной с получением, запоминанием и анализом информации из внешней среды и регуляцией на этой основе поведения. Когнитивные нарушения могут затрагивать в той или иной степени различные когнитивные сферы (память, внимание, речь, праксис, гнозис, мышление, регуляторные функции) и по степени выраженности образуют широкий спектр – от легких (преддементных) до тяжелых, как правило, ассоциируемых с деменцией.

При органическом поражении головного мозга может возникать широкий спектр психических нарушений, которые можно условно разделить на когнитивные, аффективные, поведенческие, личностные, психотические (табл. 1.1). Они встречаются в различных комбинациях и часто «перекрываются» друг с другом.

Хотя при органической патологии головного мозга когнитивные нарушения не всегда выходят на первый план, именно они зачастую имеют наибольшую диагностическую значимость в силу своей облигатности и универсальности. Когнитивные нарушения являются не только центральным выражением практически любого распространенного или диффузного поражения головного мозга, но и в определенной степени мерой его тяжести – без их оценки невозможно составить правильное представление о состоянии больного, стадии заболевания и его динамике.

Таблица 1.1

Спектр нарушений высших мозговых функций при органических поражениях головного мозга**Когнитивные нарушения**

- Фокальные (афазии, апраксии, агнозии, амнезии, акалькулия и т.д.)
- Умеренное (легкое) (нейро)когнитивное расстройство
- Деменция («большое нейрокогнитивное расстройство»)

Аффективные и поведенческие нарушения

- Апатия/абулия
- Депрессия
- Тревога
- Аффективная лабильность
- Синдром навязчивых состояний
- Агрессивность/возбуждение

Расстройства личности**Психотические нарушения**

- Делирий
- Галлюциноз
- Бредовые нарушения

1.1. Определение

Деменция – синдром, характеризующийся приобретенным, часто прогрессирующим снижением интеллекта, которое возникает в результате органических поражений головного мозга и приводит к нарушению социальной адаптации пациента, т.е. делает его неспособным к продолжению профессиональной деятельности и/или, ограничивая возможности самообслуживания, нарушает его бытовую независимость [361].

Определение деменции как приобретенного снижения интеллекта является традиционным. Тем не менее само понятие интеллекта трактуется по-разному. В наиболее общем виде под интеллектом понимают систему всех познавательных способностей человека, позволяющую активно оперировать полученной информацией (а не только пассивно воспроизводить ее), выделять и сопоставлять ее существенные компоненты и на этой основе строить рациональное поведение. Подобное определение трудно операционализировать. В связи с этим в последние десятилетия деменцию чаще определяют как множественное (глобальное) расстройство когнитивных функций, приводящее к нарушению социальной адаптации [324, 328, 329, 439, 449].

В целом можно выделить 5 ключевых критериев диагностики деменции:

- когнитивный дефект, как правило, должен быть распространенным или множественным, а не ограничиваться одной сферой познавательной деятельности;
- когнитивные способности должны снижаться по сравнению с исходным (существовавшим до заболевания) уровнем;
- когнитивные расстройства должны ограничивать независимость пациента, а не только мешать выполнению нейропсихологических тестов;
- причиной когнитивных нарушений должно выступать органическое (структурное или метаболическое) поражение головного мозга;

- на момент осмотра должно отсутствовать острое расстройство сознания (спутанность сознания или делирий), которое может затруднить оценку степени и стойкости когнитивных расстройств. Должны быть исключены и первичные психиатрические расстройства (например, депрессия или шизофрения), которые способны затруднить выполнение нейропсихологических тестов.

Существующие классификации деменции (МКБ-10, DSM-IV, DSM-V и др.) различаются перечнем когнитивных функций, которые предлагается оценить, а также выбором тех функций, нарушение которых необходимо для ее констатации. Так, согласно МКБ-10, деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере еще одной из следующих когнитивных функций: речи, праксиса, гнозиса, мышления – при условии, что они затрудняют профессиональную деятельность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес. [237].

Согласно DSM-IV, деменцию диагностируют при нарушении памяти в сочетании по меньшей мере с двумя из следующих расстройств: афазией, апраксией, агнозией и нарушением регуляторных (executive) функций, приводящих к функциональному дефекту. Нужно специально подчеркнуть, что перечни сфер, которые предлагается оценивать в различных критериях, различаются весьма существенно. Это подтверждает распространенное мнение, согласно которому «когнитивные сферы» представляют собой скорее теоретические конструкции, помогающие концептуализировать функции мозга, а не реальные нейробиологические феномены. В последние годы обязательность нарушения памяти для диагностики деменции подвергается сомнению, так как, в отличие от БА с типичной ранней амнезией, при некоторых ее формах (сосудистой деменции – СД, деменции с тельцами Леви – ДТЛ) признаки деменции проявляются на фоне умеренного дефекта памяти.

Это предопределяется тем, что при разных заболеваниях головного мозга нейропсихологическая структура деменции имеет свои особенности, что зависит от различной локализации патологического процесса. Это замечание можно отнести и к точке зрения некоторых нейропсихологов, которые ключевой особенностью деменции как психопатологического синдрома считают расстройство мышления, выявляемое в тестах на нахождение обобщающего слова, категоризацию понятий и исключение слов, не относящихся к предложенному понятию, интерпретацию пословиц и идиом.

Согласно недавно принятой новой версии DSM (DSM-V, 2013), выделяются 6 когнитивных сфер: сложное внимание, регуляторные функции, память/заучивание, речь, перцептуально-моторные и социальные когнитивные функции. Диагностика деменции (в данном случае – «большого нейрокогнитивного расстройства») возможна при значительном поражении хотя бы одной (!) из этих сфер, что подтверждается как субъективно, так и объективно:

- «озабоченностью» (жалобами) самого пациента, его близких или ухаживающих за ним лиц либо обоснованным подозрением клинициста, указывающими на неуклонное снижение в сравнении с более высоким исходным уровнем;

К первичной деменции относятся дегенеративные заболевания, избирательно поражающие те структуры головного мозга, которые имеют наиболее тесное отношение к обеспечению когнитивных функций (например, височно-теменная или лобная кора и т.д.). Соответственно, деменция является облигатным признаком этих заболеваний и служит единственным или доминирующим клиническим проявлением на всех этапах их развития. К первичным деменциям можно отнести БА, лобно-височные дегенерации и другие прогрессирующие фокальные церебральные атрофии.

Деменции при мультисистемных дегенерациях близки к первичным, но отличаются менее избирательным поражением головного мозга. При этих заболеваниях (ДТЛ, ПНП и др.), помимо когнитивных зон, часто поражаются те области мозга, которые регулируют двигательные, вегетативные и другие неврологические функции («деменция-плюс»). Соответственно, неврологические нарушения, например паркинсонизм, могут возникать на ранней стадии этих заболеваний и часто вносят весьма существенный и даже решающий вклад в инвалидизацию пациентов.

Вторичные (симптоматические) деменции являются осложнением первичного заболевания известной этиологии (например, цереброваскулярного, инфекционного, демиелинизирующего) или травмы и могут быть не единственным их проявлением. Вторичные деменции могут быть связаны с:

- непосредственным поражением вещества головного мозга при сосудистом процессе, травме, демиелинизации (как правило, при локализации в критической зоне мозга или при превышении критического объема повреждения);
- внутрочерепным процессом, вызывающим смещение и сдавление головного мозга (гидроцефалия, субдуральная гематома, опухоль);
- системными заболеваниями, например метаболическими расстройствами, дыхательной недостаточностью, интоксикациями, эндокринопатией, аутоиммунным процессом и т.д.

В последние годы, как показывают патоморфологические исследования, у пациентов часто выявляются смешанные изменения, отражающие сочетание нескольких заболеваний, вызывающих деменцию, например морфологические признаки БА и цереброваскулярного заболевания или ДТЛ. С увеличением возраста и длительности заболевания вероятность обнаружения смешанных патоморфологических изменений увеличивается. Наличие смешанной деменции, возникающей в результате сложения или даже умножения эффектов гетерогенных морфологических изменений, – клиническая реальность, которую следует учитывать при диагностике и лечении деменции. Таким образом, с некоторым преувеличением можно сказать, учитывая уникальность патоморфологического профиля, что у каждого пациента «своя» деменция.

Согласно данным как патоморфологических, так и эпидемиологических исследований, наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (30–70% по данным различных исследований). В уже упоминавшемся

Таблица 1.3

Доля основных нозологических форм в общей структуре деменции

| Заболевание | Доля от общего числа больных с деменцией, % |
|---|---|
| Болезнь Альцгеймера | 25–50 |
| Болезнь Альцгеймера плюс цереброваскулярное заболевание | 10–25 |
| Сосудистая деменция | 10–20 |
| Деменция с тельцами Леви | 5–15 |
| Алкогольная деменция | 4–10 |
| Лобно-височные дегенерации | 2–5 |
| Нормотензивная гидроцефалия | 1–3 |
| Опухоли головного мозга | 1–2 |
| Дисметаболические энцефалопатии | <1 |
| Посттравматическая энцефалопатия | <1 |

метаанализе 11 европейских популяционных исследований деменции на долю БА пришлось 54% случаев. Сосудистая деменция выявляется в 5–25% случаев. По данным метаанализа, сосудистое поражение мозга является причиной 16% случаев деменции. Согласно клиническим исследованиям, доля смешанной деменции составляет 10–40% случаев. Хотя смешанные патоморфологические изменения выявляются у большинства пациентов с деменцией, особенно пожилого возраста, не всякая патология имеет клиническую значимость. К наиболее частым нозологическим формам относится и ДТЛ, которая, по данным различных исследований, ответственна за возникновение 5–25% случаев деменции (в среднем около 10%). Доля основных нозологических форм в общей структуре деменции представлена в таблице 1.3. Примерно в 85% случаев деменцию вызывают три заболевания: БА, цереброваскулярные болезни и болезнь телец Леви (рис. 1.2). Важно отметить, что при всех трех основных заболеваниях показана эффективность современных антидементных препаратов [140, 303].

На нозологическую структуру деменции существенное влияние оказывают возраст и пол. Среди лиц пожилого и старческого возраста особенно высока распространенность БА, ДТЛ и смешанной деменции. Среди лиц молодого возраста основной причиной данного патологического состояния остается БА, хотя ее доминирование выражено в меньшей степени. По данным популяционного исследования в Великобритании, на долю БА приходится около трети случаев деменции у лиц в пресенильном возрасте. В этом возрастном диапазоне выше представленность сосудистой (18%), лобно-височной (12%) и алкогольной (более 10%) деменции (рис. 1.3).

У женщин БА в целом гораздо чаще оказывается причиной деменции, чем у мужчин (табл. 1.4). У лиц мужского пола выше распространенность вторичных форм, особенно сосудистой и алкогольной, прежде всего в возрасте

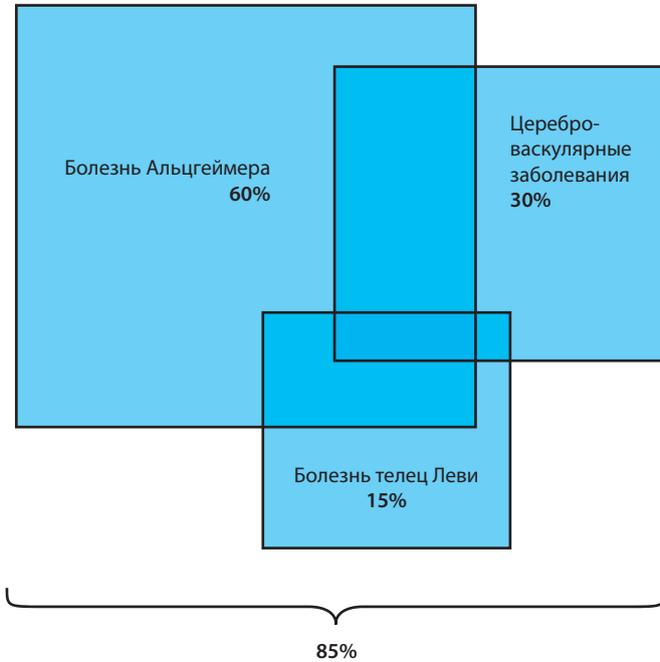


Рис. 1.2. Основные причины деменции.

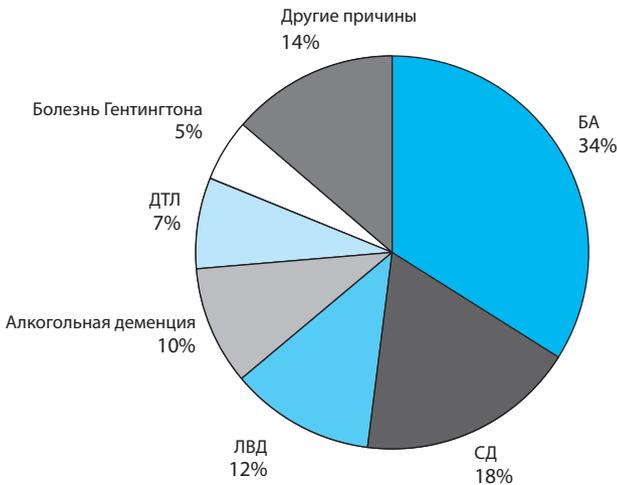


Рис. 1.3. Нозологическая структура деменции среди лиц пресенильного возраста по данным популяционного исследования в Великобритании.

Таблица 1.4

**Распространенность основных форм деменции
среди лиц разного пола в процентах (по A.Lobo et al., 2000) [303]**

| Возраст, лет | Болезнь Альцгеймера | | Сосудистая деменция | |
|-----------------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | мужчины | женщины | мужчины | женщины |
| 65–69 | 0,6 | 0,7 | 0,5 | 0,1 |
| 70–74 | 1,5 | 2,3 | 0,8 | 0,6 |
| 75–79 | 1,8 | 4,3 | 1,9 | 0,9 |
| 80–84 | 6,3 | 8,4 | 2,4 | 2,3 |
| 85–89 | 8,8 | 14,2 | 2,4 | 3,5 |
| 90+ | 17,6 | 23,6 | 3,6 | 5,8 |

до 80 лет. Следует отметить относительную редкость сосудистой деменции у женщин в возрасте до 70 лет, что отражает относительно низкую заболеваемость цереброваскулярными заболеваниями в этой возрастной группе [74, 394, 414, 429, 449, 454].

Глава 2. Додементные когнитивные нарушения

В большинстве случаев деменция развивается постепенно, исподволь, и ей предшествует более или менее длительный период – от нескольких месяцев до нескольких лет, в течение которого у пациентов выявляются когнитивные нарушения, не достигающие степени деменции, т.е. не приводящие к их социальной дезадаптации.

2.1. Терминология

В последние годы все более пристальное внимание привлекает промежуточная («пограничная») стадия развития когнитивных нарушений, когда они еще не достигают степени деменции, но уже выходят из границ возрастной нормы. Для определения этого промежуточного состояния, временные рамки которого могут колебаться от нескольких месяцев до нескольких десятилетий, предлагались различные термины [20, 29, 163, 285].

Первоначально термины главным образом подчеркивали зависимость от возрастных изменений головного мозга (доброкачественная старческая забывчивость, возрастное нарушение памяти, возрастная когнитивная дисфункция и т.д.). Но постепенно возобладала точка зрения, согласно которой указанное состояние скорее следует рассматривать как продромальную фазу дементирующего заболевания (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Эволюция концепции возрастного снижения когнитивных функций

| Нормальное старение (возрастная дисфункция) | Продромальная фаза возраст-зависимого заболевания (например, БА или ДТЛ) |
|--|--|
| Доброкачественная старческая забывчивость (Kral V., 1962) | Злокачественная старческая забывчивость (Kral V., 1962) |
| Возраст-ассоциированное нарушение памяти (Crook T., 1986) | Забывчивость пожилого возраста (Blackford T., 1989) |
| Возрастное (непрогрессирующее) нарушение памяти (Blackford R., 1989) | Сомнительная деменция (Hughes C., 1982), легкое когнитивное нарушение (Reisberg B., 1988; Petersen R., 1999) |
| Возраст-ассоциированное когнитивное снижение (возрастное когнитивное снижение) (Levi R., 1994) | Легкое нейрокогнитивное расстройство (APA, 2013) |

Если еще недавно казалось, что эта пограничная зона будет линейно выстраиваться от субъективных когнитивных нарушений к объективно выявляемым легким нарушениям (пре-МСИ), затем к умеренным когнитивным нарушениям (МСИ) и далее к деменции, то в настоящее время мы можем уже на преклинической стадии определить нозологический диагноз с помощью биомаркеров, которые на данный момент выявляются главным образом в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Таким образом, на сегодняшний день область додементных нарушений имеет сложную гетерогенную структуру, которая не поддается четкой однозначной классификации. С одной стороны, она вмещает чисто возрастные изменения, а с другой – более или менее успешно диагностируемые продромальные фазы прогрессирующих нейродегенеративных или цереброваскулярных заболеваний, приводящих в конечном итоге к развитию различных форм деменции, которые на ранней стадии могут проявляться по-разному.

2.2. Инволютивные изменения головного мозга

Быстрый рост распространенности когнитивных нарушений с увеличением возраста пациентов указывает на их связь с инволютивными морфологическими изменениями в мозге, закономерно развивающимися по мере его старения.

С возрастом в головном мозге снижается число нейронов (на 0,1–0,2% за каждый год после 50 лет), уменьшается численность дендритов, синапсов, рецепторов, происходит утрата глиальных элементов. Следствием этого является уменьшение объема мозга и отдельных его частей, снижение уровня метаболизма и перфузии мозга по данным функциональной нейровизуализации. Некоторые зоны мозга более чувствительны к инволютивным изменениям. Как показывают данные нейровизуализации, атрофия в первую очередь затрагивает лобные доли (объем снижается на 0,5% в год) и височные доли (объем снижается на 0,3% в год), а также глубинные отделы, что приводит к быстрому увеличению боковых желудочков (на 3,2% в год). По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), по мере старения в первую очередь снижается активность в лобной коре. Указанные морфологические изменения сопровождаются определенными нейромедиаторными изменениями.

Все эти изменения являются субстратом возрастного снижения когнитивных функций, которое в первую очередь захватывает процессы нейродинамического характера, особенно внимание. В то же время большинство регуляторных и операциональных функций, в том числе процессы запоминания новой информации, остаются относительно сохранными (так называемые кристаллические функции). Таким образом, у большинства пожилых лиц возрастное ослабление когнитивных функций оказывается компенсированным (в том числе за счет такой сложной «нейропсихологической функции», как мудрость) и существенно не сказывается на жизнедеятельности пациента («нормальное» старение). Более того, у сравнительно

небольшой части людей уровень когнитивных функций остается тем же, что и в молодые годы («успешное» старение), что во многом детерминировано генетически.

Таким образом, сами по себе инволютивные изменения в мозге, связанные со старением нервной ткани, не могут служить субстратом развития деменции. Они служат лишь фоном для развития того или иного патологического процесса, который может иметь дегенеративный, сосудистый, метаболический или иной характер. Тем не менее возрастные изменения могут снижать церебральный резерв, в результате чего патологические изменения одной и той же выраженности в молодые годы могут оставаться асимптомными, а в пожилом возрасте – вызывать когнитивные нарушения.

С возрастом в мозге уменьшается содержание основных нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, ацетилхолина), что вносит важный вклад в развитие когнитивных нарушений у пожилых.

В ряде исследований показано, что с возрастом происходит ослабление активности дофаминергической системы, подтверждаемое снижением как пресинаптических, так и постсинаптических маркеров дофаминергических путей, а также снижением концентрации гомованилиновой кислоты в ЦСЖ, указывающим на ослабление кругооборота дофамина. Более того, по данным N.D.Volkow и соавт. (2000), снижение маркеров дофаминергической системы коррелирует у пожилых с нарушением выполнения тестов на функции лобной коры и ослаблением метаболизма в префронтальной и передней поясной коре. В этом случае на первый план выходят снижение активности и концентрации внимания и другие проявления лобной дисфункции с вторичным расстройством памяти, а также сочетание когнитивного дефицита с аффективными нарушениями: апатией или депрессией [26, 57].

2.3. Субъективные когнитивные нарушения

Субъективные когнитивные нарушения характеризуются наличием жалоб пациента на снижение памяти и других когнитивных функций, его озабоченностью возможным когнитивным снижением, которое, однако, не подтверждается при нейропсихологическом тестировании, либо выходом за пределы возрастной, культурной и образовательной норм, либо отрицательной динамикой при повторном тестировании. У лиц молодого возраста нарушения чаще всего вызываются тревожно-депрессивными расстройствами, психоэмоциональным стрессом. Иногда провоцируются присутствием деменции в семейном анамнезе («альцгеймерофобия»).

В среднем и особенно пожилом возрасте могут быть одним из продромов УКР (пре-УКР) и требуют настороженности по отношению к себе в связи с возможностью дальнейшего когнитивного снижения. Последнее особенно вероятно при сопутствующем изменении личности или появлении поведенческих нарушений («легкое поведенческое расстройство» – аналог «легкого нейрокогнитивного расстройства» в поведенческой сфере).

2.4. Легкие когнитивные нарушения

Легкие когнитивные нарушения обычно проявляются только некоторым замедлением выполнения нейропсихологических тестов за счет снижения концентрации и устойчивости внимания, а также скорости психомоторных реакций, что преимущественно проявляется в тестах на нейродинамические функции. Тем не менее пациенты с легкими когнитивными нарушениями, как правило, хорошо справляются с тестами, не предусматривающими учет времени выполнения.

Некоторые пациенты с легкими нарушениями предъявляют когнитивные жалобы, но в значительной части случаев указанный дефект остается незаметным и лишь случайно выявляется при тщательном нейропсихологическом обследовании. Легкие когнитивные нарушения часто укладываются в рамки закономерного возрастного когнитивного снижения и не нуждаются в лечении.

С течением времени когнитивный дефект может нарастать, особенно у пожилых лиц, но у многих отмечаются стабильное состояние или улучшение нейропсихологического статуса. Риск развития деменции у данной категории пациентов может быть повышенным в связи с возрастом, но в целом он остается неизученным.

2.5. Умеренные когнитивные нарушения

Умеренные когнитивные нарушения более выражены, чем легкие, и проявляются даже в тех тестах, в которых не вводится ограничение по времени. Обычно к категории умеренных относят когнитивные нарушения при разнице с возрастной нормой не менее чем на 1–2 стандартных отклонения. Они могут иметь различный нейропсихологический профиль и отличаются от деменции относительной сохранностью повседневной активности (за исключением наиболее сложных видов), критики, а также вариабельностью течения (табл. 2.2). В отличие от пациентов с деменцией, особенно БА, больные с умеренными нарушениями более реалистично оценивают ограниченность своих когнитивных возможностей [368].

Важным признаком данного типа расстройства является также сохранение способности к компенсации когнитивного дефекта: предоставление подсказок или алгоритма действий может существенно улучшать выполнение нейропсихологических тестов.

При УКР пациенты в целом сохраняют свою независимость и лишь в очень небольшой степени нуждаются в посторонней помощи. Они жалуются на необходимость тратить больше времени или усилий на выполнение тех заданий, которые раньше выполняли быстро и без особого труда. Родственники и близкие пациентов могут не замечать каких-либо изменений или считать их проявлением возрастной нормы. В целом различия между умеренными и выраженными когнитивными нарушениями (деменцией) носят условный характер, скорее их следует рассматривать как части единого спектра (континуума).

Первоначальные концепции подчеркивали зависимость умеренных когнитивных нарушений от возрастных изменений головного мозга (доброка-

Таблица 2.2

Сравнительная характеристика УКР и деменции

| Умеренное когнитивное расстройство | Деменция |
|--|---|
| Повседневная активность не нарушена (ограничены лишь наиболее сложные действия) | Больные «не справляются с жизнью» из-за интеллектуального дефекта, им требуется посторонняя помощь |
| Течение variabelно, наряду с прогрессирующим возможны длительная стабилизация и спонтанный регресс дефекта | Когнитивный дефект в большинстве случаев прогрессирующий, но иногда имеет стационарный или обратимый характер |
| Когнитивный дефект парциальный, может вовлекать лишь одну когнитивную функцию | Когнитивный дефект множественный или диффузный |
| Оценка по MMSE может быть в диапазоне от 24 до 30 баллов | Оценка по MMSE часто ниже 24 баллов |
| Когнитивный дефект не сопровождается выраженными изменениями поведения | Изменения поведения часто определяют тяжесть состояния пациента |
| Критика сохранна, нарушения больше беспокоят самого больного | Критика бывает снижена, нарушения больше беспокоят родственников |

чественная старческая забывчивость, возрастное нарушение памяти, возрастная когнитивная дисфункция и т. д.). Но постепенно возобладала точка зрения, согласно которой указанное состояние скорее следует рассматривать как продромальную фазу дементирующих заболеваний. Эти взгляды нашли последовательное выражение в предложенной R. Petersen (1999, 2001) концепции «mild cognitive impairment» (букв. «мягкое когнитивное нарушение»), которую с учетом ее значения корректнее переводить на русский язык как «умеренное когнитивное расстройство».

2.5.1. Эпидемиология

Умеренные когнитивные нарушения выявляются у 10–15% пожилых лиц, встречаясь, таким образом, в 2–3 раза чаще, чем деменция, причем с возрастом распространенность умеренных когнитивных нарушений, как и деменции, экспоненциально растет. Факторы риска развития умеренных когнитивных нарушений и деменции совпадают. По данным M. Kivipelto и соавт. (2001), к развитию умеренных когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте предрасполагают сосудистые факторы риска (такие как гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром), выявляемые не столько в пожилом, сколько в среднем возрасте.

2.5.2. Критерии диагностики

К настоящему времени предложены несколько вариантов критериев диагностики умеренного когнитивного расстройства. В наиболее общем виде они сформулированы Европейским консорциумом по болезни Альцгеймера (2005) и включают:

- жалобы на когнитивные проблемы со стороны самого пациента или его семьи;

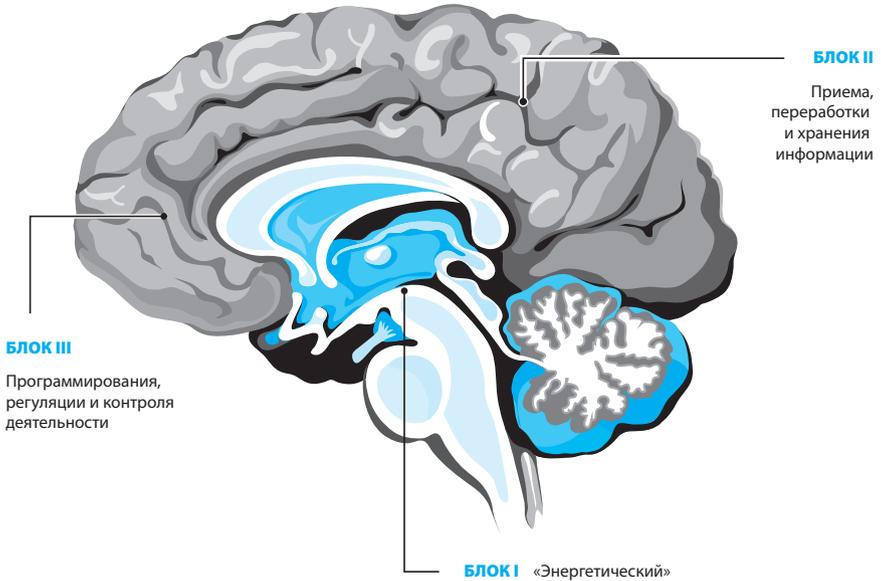


Рис. 3.3. Три структурно-функциональных блока по А.Р.Лурии.

| БЛОК | I | II | III |
|----------------|----------------------------------|---|---|
| | «Энергетический» | Приема, переработки и хранения информации | Программирования, регуляции и контроля деятельности |
| ФУНКЦИИ | Нейродинамические | Регуляторные | Операциональные |
| | Брадифрения | | |
| | Подкорково-лобный синдром | | |
| | Деменция | | |

Рис. 3.4. Структура когнитивных нарушений при прогрессирующих заболеваниях с преобладанием подкорково-лобных нарушений (например, при БП).

Таблица 3.3

Частота поведенческих нарушений при различных дементирующих заболеваниях

| Поведенческие расстройства | БА | ДТЛ | СД | ЛВД | Болезнь Гентингтона | ПНП | Кортикобазальная дегенерация |
|----------------------------|-----|-----|-----|-----|---------------------|-----|------------------------------|
| Депрессия | ++ | ++ | +++ | ++ | ++ | + | +++ |
| Апатия | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ | ++ |
| Тревога | ++ | ++ | +++ | +++ | ++ | + | + |
| Раздражительность | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | + | + |
| Расторможенность | ++ | ++ | + | +++ | + | ++ | + |
| Эйфория | + | + | + | ++ | + | - | - |
| Полевое поведение | ++ | ++ | + | +++ | + | + | + |
| Возбуждение | +++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | + |
| Галлюцинации | + | +++ | + | - | - | - | - |
| Параноидный синдром | + | ++ | + | + | + | - | + |

«+++» – >50%; «++» – >25–50%; «+» – <25%.

лах и зависят от нозологической формы и тяжести деменции, используемых диагностических критериев, а также от того, учитываются ли все формы (большая, малая, субсиндромальная, дистимия и т.д.) или только случаи большой депрессии. При БА депрессия, по-видимому, встречается несколько реже (20–30%), тогда как при деменциях, связанных с вовлечением подкорковых (подкорково-лобных) структур (СД, БПД, ДТЛ), – несколько чаще (30–60%), однако клинические проявления депрессии при всех этих формах патологии схожи.

Депрессия может предшествовать развитию деменции, усугубляясь по мере развития последней, быть продромом деменции или появляться уже после ее развития. Согласно широко распространенной точке зрения, по мере прогрессирования деменции склонность к развитию депрессии уменьшается, так как снижается критика пациентов к своему состоянию. Однако согласно некоторым исследованиям, у пациентов с БА частота депрессии увеличивается по мере прогрессирования патологии. По данным Л. Apostolova и соавт. (2007), на стадии легкой деменции депрессия отмечается у 10%, умеренной – 40%, тяжелой – 60% пациентов. Повышенный риск развития депрессии у больных с прогрессирующей деменцией, по-видимому, не столько связан с психологической реакцией на когнитивные нарушения и нарастающую беспомощность, сколько отражает экспансию органического поражения головного мозга, захватывающего структуры, критические

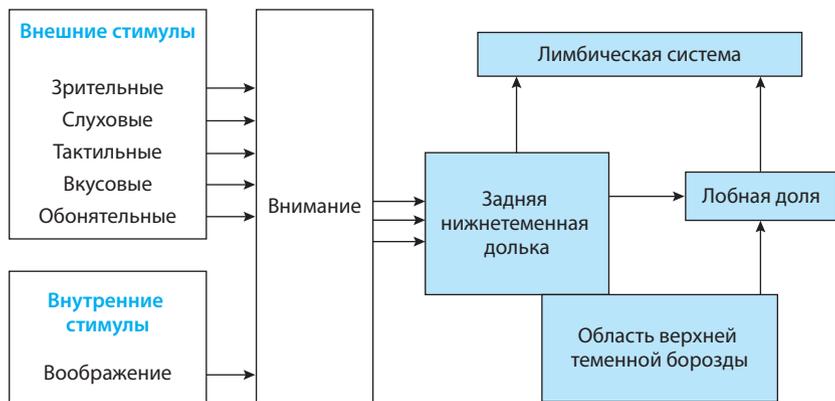


Рис. 4.1. Система, обеспечивающая пространственно-ориентированное внимание.

Эти зоны связаны реципрокными связями. При повреждении любой из них нарушается пространственно-ориентированное внимание, что может вызывать феномен игнорирования. При поражении лобных долей может происходить отклонение головы и глаз в сторону поражения, сопровождаемое зрительным персональным феноменом игнорирования. Поражение таламуса и базальных ганглиев или поясной коры также может вызывать одностороннее игнорирование. Игнорирование чаще всего наблюдается при инсультах, может возникать при опухолях и иногда при нейродегенеративных заболеваниях, например при кортикобазальном синдроме.

У многих пациентов с односторонним экстраперсональным игнорированием наблюдается также гемианопсия, симптомы игнорирования в этих случаях нередко пытаются объяснить ограничением поля зрения. Тем не менее даже пациенты с полной гемианопсией способны ориентироваться и следить за предметами в слепой половине зрения. При этом они не демонстрируют игнорирование при рисовании и в тесте на вычеркивание букв.

Доминирование правого полушария объясняется тем, что оно обеспечивает пространственное внимание как в правой, так и в левой половине пространства, тогда как левое полушарие – только в правой половине пространства. Соответственно, при правополушарном поражении утрата его функции не компенсируется функцией левого полушария, и возникает левостороннее игнорирование, а при левополушарном поражении утрата функции полушария компенсируется сохранной функцией правополушарных механизмов.

Игнорирование часто сопровождается также другими правополушарными синдромами, например апраксией одевания – невозможностью самостоятельно одеться, связанной с нарушением ориентации частей тела по отношению к рукавам или другим отверстиям в одежде (обычно наблюдается при поражении задних теменных отделов справа), или конструктивной апраксией – нарушением способности копировать зрительные модели путем рисования или составления кубиков (нарушается способность анализировать и

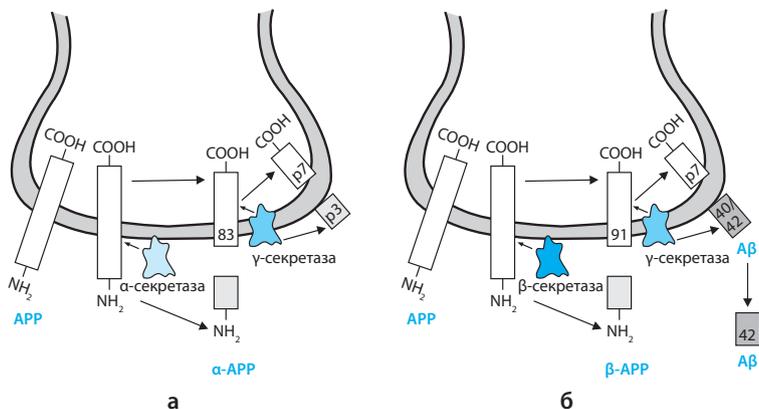


Рис. 6.4. Метаболизм APP в норме (а) и при БА (б) (по S.Stahl, 2008). Объяснение в тексте.

который выводится из мозга, и пептида, состоящего из 83 аминокислот, который остается в мембране. В последующем мембранный пептид под действием второго фермента – γ -секретазы, локализованной внутри трансмембранной зоны, расщепляется на два небольших пептида – p7 и p3, которые не являются «амилоидогенными». При БА нарушается процесс расщепления APP. В результате на первом этапе расщепления с помощью β -секретазы подвергается внеклеточная часть APP, вследствие чего образуются растворимый β -APP и остающийся в мембране пептид, состоящий не из 83, а из 91 аминокислоты, а затем под действием γ -секретазы образуется патологический β -амилоид (A β) 1-42, который накапливается во внеклеточном пространстве, формируя амилоидные бляшки (рис. 6.4). Пресенилин-1 и пресенилин-2 участвуют в последнем этапе расщепления β -амилоида. Таким образом, при различных генетических дефектах могут быть задействованы единые патогенетические механизмы. В какой мере указанные механизмы задействованы в спорадических случаях БА с поздним началом, пока остается неясным. Показано, что в некоторых спорадических случаях происходит повышение активности одного из ферментов β -секретазы (BACE-1), что может способствовать накоплению амилоида и нарушению его выведения из мозга.

По-видимому, в большинстве спорадических случаев БА накопление β -амилоида объясняется не столько его гиперпродукцией или генетически детерминированным аномальным расщеплением, сколько нарушением выведения через дренажную (лимфатическую) систему мозга, образованную периваскулярными пространствами (пространствами Вирхова–Робина). В результате β -амилоид может накапливаться не только в межклеточном пространстве, но и в стенке мелких церебральных сосудов с формированием церебральной амилоидной ангиопатии.

Накопление β -амилоида, особенно в агрегированном состоянии, способно при некоторых условиях вызывать воспалительную реакцию и оказывать