

О.С.Левин

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



Москва
«МЕДпресс-информ»
2019

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. – М. : МЕДпресс-информ, 2019. – 448 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-707-6

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 978-5-00030-707-6

© 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 Акатинола Мемантина (Мерц), 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;

- выраженным нарушением выполнения стандартизированных нейропсихологических тестов либо (в отсутствие возможности тестирования) общей клинической оценкой.

Как и в других критериях диагностики деменции, приобретенный когнитивный дефицит должен нарушать независимость в повседневной деятельности, т.е. как минимум требовать помощи при выполнении сложных инструментальных видов повседневной активности (например, оплата счетов или приобретение и прием медикаментов). Кроме того, когнитивный дефицит не должен возникать только в контексте делирия и не может быть лучше объяснен другим психическим расстройством, например депрессией или шизофренией [286, 288].

Появление в DSM-V термина «большое нейрокогнитивное расстройство» представляет собой попытку уйти от стигматизирующего термина «деменция», однако термин «деменция», тем не менее, может быть сохранен и использоваться наряду с более предпочтительным «большим нейрокогнитивным расстройством».

Вместе с тем важно подчеркнуть, что понятие «деменция» включает не только характер когнитивных нарушений, но и их степень. По определению знаменитого швейцарского психиатра E. Bleuler, «дементным мы называем всякого, кто перестает справляться с жизнью вследствие пониженной работоспособности интеллекта». *Таким образом, именно оценка того, как когнитивный дефект влияет на повседневную активность больного, имеет решающее значение для установления диагноза деменции.*

Хотя деменция часто бывает прогрессирующей, эта ее характеристика не является обязательной. При некоторых заболеваниях данное патологическое состояние может иметь стационарное и даже регрессирующее течение. Тем не менее стойкость когнитивного дефицита является важной особенностью деменции и специально регламентируется в критериях МКБ-10.

Распространенной ошибкой, свойственной специалистам, которые только начинают заниматься этой проблемой, является «магическая» вера в диагностическую значимость показателей нейропсихологических шкал. Информация о том, что у пациентов с деменцией оценка по шкале MMSE обычно оказывается ниже 24 баллов, нередко интерпретируется таким образом, что подобная оценка достаточна для установления диагноза. Тем не менее это заблуждение. Во-первых, выполнение MMSE в значительной степени зависит от преморбидного уровня когнитивных функций. Например, у дементного пациента с высоким преморбидным уровнем вербальных функций (в частности, работавшего преподавателем или научным работником) оценка по MMSE может быть достаточно высокой. Во-вторых, при некоторых формах деменции выполнение субтестов шкалы, особенно на стадии легкой деменции, может существенно не страдать. В связи с этим показатель выполнения тестов MMSE, безусловно, важен как один из нейропсихологических ориентиров, но не может быть единственным основанием для клинической диагностики деменции. При этом снижение оценки по

MMSE в динамике имеет большее значение для диагностики деменции, чем ее абсолютный уровень (см. раздел III).

С другой стороны, при низкой оценке выполнения нейропсихологических тестов деменция может быть диагностирована ошибочно, если пациент имел низкий преморбидный уровень развития интеллекта или в силу каких-либо внешних отвлекающих факторов либо сопутствующих заболеваний (особенно при выраженном болевом синдроме) невнимательно выполнял задания. Нужно учитывать, что переоценка значимости субъективных факторов также бывает источником диагностической ошибки, например в связи с низким уровнем критики и отсутствием жалоб, сохранностью поведенческих стереотипов, неспособностью или нежеланием близких замечать у пациента симптомы развивающегося заболевания. Только настороженность врача и своевременное адекватное нейропсихологическое тестирование способны привести к правильному и своевременному диагнозу.

Важно подчеркнуть, что, согласно DSM-V, не столько жалобы пациента, сколько «озабоченность когнитивными проблемами» должна быть отправной точкой диагностики когнитивных нарушений. Для выявления этой озабоченности необходим тщательный расспрос о специфических симптомах, которые могут возникать в связи с когнитивным дефицитом: например, проблемы с памятью могут заключаться в неспособности запомнить время телевизионной программы или дату рождения близкого человека. Регуляторные проблемы могут включать трудности с планированием и приготвлением праздничного обеда, проведением уборки или ремонта жилища, освоением домашней аппаратуры, планированием поездки [81, 82].

Поскольку определение деменции с трудом поддается операционализации, диагностика деменции часто остается делом клинического впечатления или клинической интуиции, нежели строгих логических умозаключений; резонным представляется мнение V.Nachinski, который считает, что для практики важно не столько точное определение порога, разделяющего УКР и деменцию, сколько умение выявить когнитивный дефект до того, как развилась деменция, а также определить его характер, нозологическую принадлежность и оценить динамику.

1.2. Эпидемиология

По данным различных исследований, распространенность деменции среди пожилых лиц (старше 65 лет) колеблется от 5 до 12%. Вариации в ее распространенности в разных странах, по-видимому, обусловлены неодинаковым дизайном исследования и различиями в критериях диагностики. По данным метаанализа 11 европейских популяционных исследований, распространенность данного патологического состояния в среднем составляет 6,4%, в том числе 4,4% – БА и 1,6% – СД. Число пациентов с деменцией удваивается каждые 5–6 лет, составляя в возрасте 65–69 лет 0,8%, а в возрасте 90 лет и старше – более 30% (рис. 1.1). В США распространенность деменции среди лиц старше 60 лет составляет около 6,5%, причем она возрастает от 1,1% в

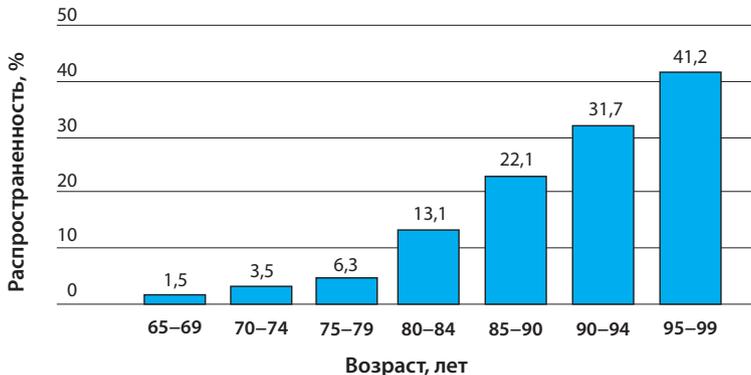


Рис. 1.1. Распространенность деменции в различных возрастных группах (по D.W.O'Connor, 2005).

возрасте 60–64 лет до 48% в возрасте старше 90 лет. Общее число пациентов с деменцией в США и Канаде приближается к 5 млн, а в 2030 г. при сохранении существующей динамики роста может превысить 11 млн. В целом цифры распространенности и заболеваемости деменцией в различных регионах мира удивительно схожи (разумеется, при учете различий половозрастной структуры), что указывает на общность основных определяющих факторов.

Заболеваемость деменцией, по данным метаанализа 8 популяционных исследований в Европе, составляет 19,4 случая на 1000 населения в год, при этом она возрастает с 2,4 (в возрасте 65–69 лет) до 70,2 на 1000 населения (в возрасте старше 90 лет). С возрастом увеличивается заболеваемость как БА, так и СД, но в последнем случае она растет медленнее. Заболеваемость СД увеличивается от 6,2 (в возрасте 60 лет) до 11,6 случая на 1000 населения (в возрасте 75–80 лет). Данные о динамике заболеваемости в старческом возрасте варьируют. В одних исследованиях она неуклонно повышается с увеличением возраста, в других в определенном возрасте достигает плато. Так, исследование в Cache County (США) показало, что заболеваемость деменцией достигает пика (122 случая на 1000 населения в год) в возрасте 90–92 лет, а в возрасте 93 года и старше этот показатель снижается до 110. Тем не менее следует учитывать, что достоверность оценки заболеваемости в наиболее старших возрастных группах всегда довольно низка в силу их малочисленности [152, 166, 233].

К числу основных факторов риска развития деменции относятся возраст, наследственная предрасположенность, а также факторы риска цереброваскулярного заболевания. В ряде исследований было показано, что у женщин распространенность деменции выше, чем у мужчин, особенно в возрасте старше 75 лет. Аналогичная тенденция выявляется и при анализе возрастной группы старше 80 лет. Более того, у женщин показатель заболеваемости с возрастом продолжает неуклонно расти, тогда как у мужчин в ряде исследований она достигает плато к 85 годам [57, 79, 80].

Хотя чаще всего деменция встречается среди пожилых лиц, но может развиваться и в более молодом возрасте, и даже у детей. По данным популяционных исследований, в возрастной группе 30–64 года распространенность деменции составляет 54 случая на 100 тыс. населения, а в более узком возрастном интервале 45–64 года этот показатель равен 98. Как и в пожилом возрасте, распространенность деменции удваивается каждые 5–6 лет. Важной особенностью развития деменции в молодом возрасте является более частое ее выявление у мужчин.

1.3. Этиология и нозологическая классификация

Хотя риск деменции экспоненциально растет с увеличением продолжительности жизни, причиной ее развития является не старение само по себе, а несколько десятков заболеваний различного характера, вызывающих диффузное или многоочаговое, реже фокальное повреждение корковых и подкорковых отделов головного мозга. Более частое возникновение деменции в пожилом и старческом возрасте объясняется высокой частотой дегенеративных и сосудистых заболеваний, а также инволютивными изменениями головного мозга, обедняющими его резервные возможности (когнитивный или церебральный резерв).

Формы деменции можно условно разделить на 4 основные группы в зависимости от заболевания, которое вызывает ее развитие. Это подразделение лежит в основе нозологической классификации деменции (табл. 1.2).

Таблица 1.2

Нозологическая классификация деменции

Группа	Заболевания
Первичная деменция	Болезнь Альцгеймера Лобно-височные дегенерации Задняя корковая атрофия (ЗКА)
Деменция при мульти-системных дегенерациях ЦНС («деменция-плюс»)	Деменция с тельцами Леви Болезнь Паркинсона с деменцией Кортикобазальная дегенерация Прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП) Гепатолентикулярная дегенерация Лобно-височная деменция с паркинсонизмом Лобно-височная деменция с боковым амиотрофическим склерозом Болезнь Гентингтона Спиноцереbellарные дегенерации
Вторичная деменция	Деменция при цереброваскулярных заболеваниях (сосудистая деменция) Метаболические/токсические энцефалопатии Нормотензивная гидроцефалия Посттравматическая энцефалопатия Демиелинизирующие заболевания Деменция при инфекционных заболеваниях
Смешанная деменция	Болезнь Альцгеймера + цереброваскулярное заболевание Болезнь Альцгеймера + болезнь теллец Леви

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

Глава 3. Эпидемиология и клиническая структура деменции

Деменция – психопатологический синдром, включающий, наряду с когнитивными, аффективными, поведенческими и личностными расстройствами. Психические расстройства при этом часто сопровождаются двигательными, вегетативными и другими неврологическими нарушениями, являющимися проявлением того же органического поражения мозга, что и деменция (рис. 3.1). Каждый из указанных типов нарушений может вносить вклад в инвалидизацию пациента, которая в первую очередь связана с утратой способности осуществлять повседневную деятельность и потерей бытовой независимости.

3.1. Когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения – ядро клинической картины деменции. Для данного состояния характерно одновременное расстройство нескольких когнитивных функций, таких как память, внимание, речь, праксис, гнозис, мышление, или таких более тонких функций, как, например, способность планировать, принимать решение, контролировать свои действия.

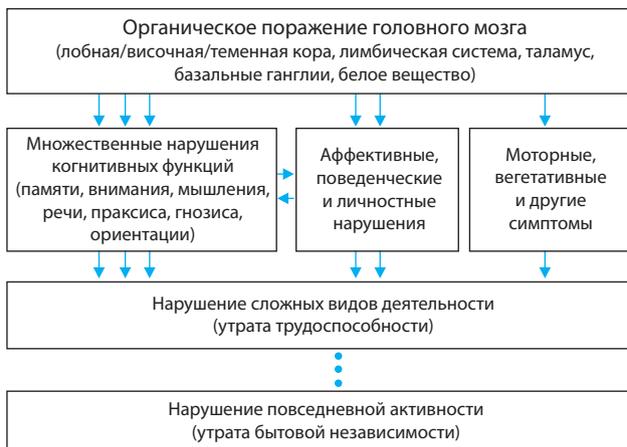


Рис. 3.1. Структура клинических проявлений деменции.

Начиная с ранних этапов развития деменции когнитивные нарушения могут выражаться в следующих симптомах:

- рассеянность и неспособность к длительной концентрации внимания;
- повышенная забывчивость;
- трудности в подборе слов;
- снижение инициативы и неспособность к переключению;
- нарушение ориентации во времени и пространстве;
- ослабление критики;
- затруднения при выполнении привычных действий;
- нарушение абстрактного мышления.

Следует подчеркнуть, что выделение отдельных когнитивных сфер имеет условный характер, так как они скорее представляют собой теоретические конструкции, помогающие концептуализировать функции мозга, а не реальный нейробиологический феномен. Кроме того, нужно учитывать, что выполнение нейропсихологических тестов, по которым судят о состоянии пациента, часто зависит от сохранности нескольких когнитивных функций.

По своему нейропсихологическому профилю деменция весьма гетерогенна, что в основном зависит от преимущественной локализации поражения при том или ином заболевании. В зависимости от локализации поражения условно можно выделить 3 основных типа деменции (табл. 3.1):

- корковая (передняя, задняя);
- подкорковая (подкорково-лобная);
- корково-подкорковая.

Специфика когнитивного дефицита при различных формах деменции определяется соотношением нарушенных и относительно сохранных когнитивных функций.

Таблица 3.1

Основные типы деменции

Типы деменции	Заболевания
Корковая <i>Передняя</i> (лобная, лобно-височная) <i>Задняя</i> (альцгеймеровского типа, височно-лимбическая)	Лобно-височные дегенерации Инфаркт лобной доли Опухоль лобной доли Болезнь Альцгеймера Инфаркт угловой извилины
Подкорковая (подкорково-лобная)	Подкорковая форма сосудистой деменции Мультиинфарктная деменция Деменция при болезни Паркинсона Болезнь Гентингтона Деменция, вызванная дефицитом витамина В ₁₂ ВИЧ-энцефалопатия Нормотензивная гидроцефалия
Корково-подкорковая	Деменция с тельцами Леви Мультиинфарктная деменция Болезнь Крейтцфельда–Якоба

3.1.1. Передняя корковая деменция

Передняя корковая деменция связана с поражением различных отделов лобной и передних отделов височной коры и характеризуется:

- доминированием в клинической картине изменений личности и расстройств поведения по типу апатико-абулического синдрома, расторможенности, импульсивности при относительной сохранности памяти, праксиса, гнозиса (вплоть до поздней стадии);
- снижением речевой активности и побуждения к речи с развитием на поздней стадии мутизма;
- наличием признаков лобной дисфункции (персевераций, полевого поведения, стереотипий, хватательного рефлекса).

3.1.2. Задняя корковая деменция

Задняя корковая деменция связана с поражением височно-лимбических структур, а также конвекситальных отделов височной, теменной и затылочной коры; она характеризуется:

- ранним нарушением эпизодической памяти с расстройством запоминания; свободного воспроизведения и узнавания предъявленного ранее материала;
- развитием афазии, апраксии, агнозии, акалькулии;
- относительной сохранностью двигательных функций и поведенческих стереотипов вплоть до поздней стадии развития заболевания.

3.1.3. Подкорковая деменция

Подкорковая деменция связана с поражением базальных ганглиев, таламуса и их связей в прилегающем белом веществе больших полушарий. Поскольку развитие психических расстройств в этом случае часто опосредовано вторичной дисфункцией лобной коры, данный тип деменции нередко определяют как подкорково-лобный. Она характеризуется:

- замедленностью психических процессов (брадифрения) и выраженным нарушением внимания при относительной сохранности корковых когнитивных функций (речи, праксиса, гнозиса);
- нарушением памяти в звене воспроизведения при относительно сохранном узнавании и опосредованном запоминании;
- ранним развитием изменений поведения, апсонантностью, снижением мотивации, аффективными расстройствами (притупление аффекта, апатия, депрессия);
- нарушением двигательных функций (расстройство ходьбы и поструральной устойчивости, экстрапирамидные нарушения, псевдобульбарные расстройства, пирамидные знаки) и вегетативных функций (ортостатическая гипотензия, нейрогенные нарушения мочеиспускания и др.) [12].

Особенности когнитивных нарушений у пациентов с подкорковой деменцией и часто сопровождающих их аффективных и поведенческих нарушений объясняются поражением одного или нескольких параллельных фронтостри-

Таблица 3.2

Отличительные нейропсихологические признаки деменции подкорково-лобного и заднего коркового (альцгеймеровского) типов

Когнитивные функции	Подкорково-лобный тип	Задний корковый тип
Регуляторные	Нарушены сильнее, чем другие когнитивные функции	Нарушены пропорционально другим когнитивным функциям
Память Непосредственное воспроизведение Отсроченное воспроизведение Прочность запоминания Узнавание Эффективность опосредующих процедур (семантического кодирования, подсказок и т.д.) Имплицитная (процедурная) память	Нарушено Нарушено Нормальная или несколько снижена Нормальное или несколько снижено Высокая Снижена	Нарушено Нарушено Резко снижена Снижено Низкая Сохранна или несколько снижена
Речь Артикуляция Понимание Называние Речевая активность	Дизартрия Не нарушено Не нарушено или слегка нарушено Фонетическая снижена в большей степени, чем семантическая	Не нарушена Нарушено Нарушено Семантическая снижена в большей или в той же степени, что и фонетическая
Практика и прогностика	Не нарушены или умеренно нарушены, за счет регуляторного звена	Часто нарушены

арных кругов, служащих формой взаимодействия лобной коры и подкорковых структур при регуляции психических функций.

Отличительные особенности подкорково-лобного и заднего коркового типов деменции суммированы в таблице 3.2.

До сих пор не может считаться решенным вопрос, способно ли чисто подкорковое поражение вызывать деменцию или для ее развития необходимо обязательное вовлечение определенных отделов коры, прежде всего лобной или височно-теменной. Данные функциональной нейровизуализации (ПЭТ, ОФЭКТ) доказывают существование нарушения функционального состояния лобной и других отделов коры у страдающих деменцией больных с ПНП, болезнью Паркинсона (БП) или болезнью Гентингтона, являющихся классическими причинами подкорковой деменции. Об этом же свидетельствуют и результаты нейропсихологических исследований, практически всегда выявляющие у больных деменцией признаки дисфункции тех или иных отделов коры. Являются ли последние результатом морфологических изменений в коре или вызваны деафферентацией (гипоактивацией) коры вследствие ее разобщения с базальными

ганглиями и утраты восходящих нейромедиаторных влияний, остается неясным. В любом случае противопоставление «корковой» и «подкорковой» деменции может быть лишь условным. Они представляют собой крайние точки единого спектра, в котором важное место занимают переходные или смешанные формы.

3.1.4. Корково-подкорковая деменция

Корково-подкорковая деменция характеризуется сочетанием признаков корковой и подкорковой деменции.

Ограниченное очаговое поражение головного мозга, вовлекающее так называемые стратегические зоны головного мозга, которые имеют особенно тесное отношение к когнитивным процессам (лобные доли, область теменно-височно-затылочного стыка, лимбическая система, таламус), редко лежит в основе деменции. Значительно чаще деменция связана с многоочаговым поражением мозга, которое по мере прогрессирования заболевания обычно приобретает все более распространенный характер. Поэтому различные нозологические формы деменции могут отличаться не столько перечнем пораженных зон, сколько последовательностью их вовлечения, в которой находит свое выражение логика развития патологического процесса (рис. 3.2). *В связи с этим специфика нейропсихологического профиля лучше «улавливается» на ранних стадиях развития заболевания, чем на более поздних, когда проявляется тенденция к «конвергенции» клинических проявлений различных нозологических форм деменции [11, 322].*

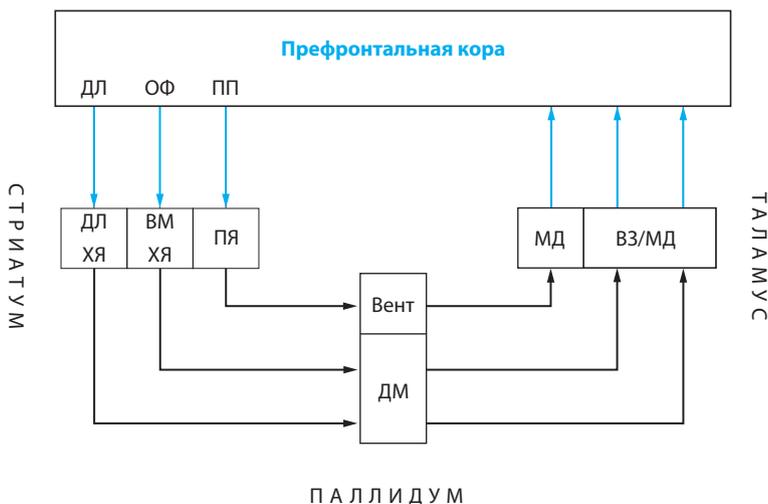


Рис. 3.2. Фронтостриарные круги. Префронтальная кора: ДЛ – дорсолатеральная, ОФ – орбитофронтальная, ПП – передняя поясная; стриатум: ДЛ ХЯ – дорсолатеральная часть хвостатого ядра, ВМ ХЯ – вентромедиальная часть хвостатого ядра, ПЯ – прилежащее ядро; паллидум: Вент – вентральный, ДМ – дорсомедиальный; таламус: МД – медиодорсальный, ВЗ – вентральный задний.

3.2. Когнитивные нарушения при деменции с точки зрения теории структурно-функциональных блоков головного мозга А.Р. Лурии

Структурно когнитивные нарушения при деменции могут быть связаны с нарушением функции каждого из трех основных структурно-функциональных блоков головного мозга, выделенных А.Р.Лурией (рис. 3.3; 3,4).

При поражении образований, входящих в состав *I* («энергетического») блока (неспецифических структур среднего и промежуточного мозга и связанных с ними медиобазальных отделов лобных долей), страдают активационные процессы, обеспечивающие включение отдельных структур головного мозга в процесс психической деятельности. В результате развиваются преимущественно *нейродинамические нарушения*, которые проявляются расстройствами внимания, модально-неспецифическими дефектами памяти, психомоторной замедленностью.

При поражении *II* блока (*приема, переработки и хранения информации*), включающего структуры теменных, височных и затылочных долей коры, страдают модально-специфические процессы, связанные с переработкой зрительной, слуховой или проприоцептивной информации, а также сложные интегративные (супрамодальные) когнитивные процессы, лежащие в основе символической, речевой, интеллектуальной деятельности. Расстройства речи (афазии), праксиса (апраксии), гнозиса (агнозии), модально-специфические нарушения памяти, возникающие при поражении этого блока, обозначают как *операциональные нарушения*.

Наконец, при нарушении функции *III* блока (*программирования, регуляции и контроля за протеканием деятельности*), преимущественно связанного с префронтальными отделами лобных долей и базальными ганглиями, образующими фронтостриарную систему, нарушаются процессы формирования замыслов и целей психической деятельности, регуляции и контроля отдельных действий и поведения в целом. Эти когнитивные нарушения можно обозначить как *регуляторные*. В англоязычной литературе для обозначения подобных функций применяют термин «*executive functions*» (букв. «исполнительные», или «распорядительные», функции), а для обозначения их нарушений – термин «*dysexecutive syndrome*». Лобные доли и базальные ганглии образуют единую систему, выполняющую функцию целенаправленного выбора наиболее адекватной в данный момент программы действия, отслеживания ее реализации и эффективности, торможения неадекватных действий, при необходимости – коррекции или смены выполняемой программы на другую.

При деменции в той или иной степени страдают функции всех трех структурно-функциональных блоков, однако соотношение дисфункции блоков при различных заболеваниях различается (см. рис. 3.4). В большинстве случаев сосудистой деменции и БПД преобладают нарушения, связанные с дисфункцией III блока, хотя в нейропсихологическом спектре присутствуют симптомы, связанные с дисфункцией I и II блоков. В то же время при

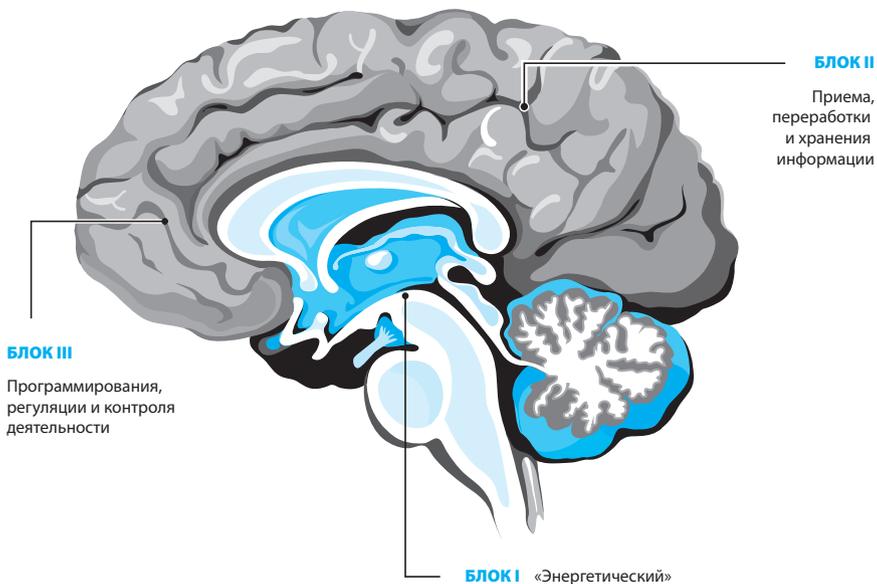


Рис. 3.3. Три структурно-функциональных блока по А.Р.Лурии.

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).

Раздел II

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Глава 6. Болезнь Альцгеймера

6.1. Определение

Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа) – дегенеративное заболевание головного мозга, сопровождающееся образованием в мозге нейрофибриллярных клубочков (НФК) и амилоидных бляшек и клинически проявляющееся прогрессирующим когнитивным снижением.



Рис. 6.1. Алоиз Альцгеймер.

6.2. Историческая справка

В 1907 г. немецкий психиатр и патоморфолог Алоиз Альцгеймер (1864–1915) (рис. 6.1) описал случай заболевания 50-летней женщины (Августы Детер), у которой развились нарушения памяти, параноидные расстройства, а в последующем присоединились изменения речи. При аутопсии с помощью недавно разработанной методики импрегнации серебром А.Альцгеймер выявил сенильные бляшки, которые состояли из дистрофических нейритов, концентрировавшихся вокруг центрального амилоидного стержня, а также НФК

в перикарионе. Церебральная кора была атрофичной, что коррелировало со снижением числа клеток.

Крупнейший немецкий психиатр Э.Крепелин (1910), работавший вместе с Альцгеймером, констатировал, что описанное заболевание представляет собой отдельную нозологическую единицу, и ввел эпоним «болезнь Альцгеймера». Тем не менее в течение всей первой половины XX века к болезни Альцгеймера (БА) относили лишь случаи пресенильной деменции, соответственно, она считалась раритетной. До 1960 г. в литературе было описано лишь около 100 случаев. Но затем было установлено, что аналогичные патоморфологические изменения возникают и при значительно более частых случаях сенильной деменции, следовательно, случаи сенильной и пресенильной деменции представляют собой единое заболевание.

6.3. Эпидемиология

БА – самая частая причина развития деменции и одно из самых распространенных заболеваний пожилого возраста. Согласно патоморфологическим данным, БА является единственной причиной 40–50% случаев деменции, а еще примерно в 15–20% случаев она сопровождается сосудистым повреждением мозга. В целом БА выявляется у 4–10% лиц старше 65 лет и у 25–40% лиц старше 85 лет. Заболеваемость БА увеличивается от 1,2 (в возрасте 65–69 лет) до 53,5 (в возрасте 90 лет и старше) на 1 тыс. человек в год. У женщин БА встречается чаще, особенно после 75 лет. В мире примерно 10–20 млн людей страдают этим заболеванием. Ежегодные прямые или косвенные затраты, связанные с ним, достигают 100 млрд долларов. Экстраполируя на Россию цифры распространенности БА, полученные в европейских странах, можно полагать, что в нашей стране проживают более 1,2 млн пациентов с БА. По данным отечественного эпидемиологического исследования, 4,5% населения Москвы в возрасте старше 60 лет страдают БА [23].

Два главных фактора риска БА – возраст и положительный семейный анамнез. К другим факторам риска относятся женский пол, повторные ЧМТ, депрессия, наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы (гипотиреоз), эстрогенная недостаточность у женщин (например, после удаления яичников).

В последние годы показано, что сосудистые факторы риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, метаболический синдром, инсулинорезистентность, заболевания сердца и др.), а также наличие в анамнезе инсульта предрасполагают не только к сосудистой деменции, но и к БА. Тем не менее связь БА с артериальной гипертензией представляется неоднозначной. По-видимому, риск развития этого заболевания повышается при наличии гипертензии в среднем возрасте. В то же время в пожилом возрасте параллельно с клиническим дебютом заболевания или перед ним артериальное давление часто спонтанно снижается. Проспективные исследования показывают, что у больных БА по мере развития заболевания скорее развивается артериальная гипотензия, что коррелирует с уменьшением

Таблица 6.1

**Факторы риска и защитные факторы при БА
(по С.Patterson et al., 2008)**

Факторы риска	Относительный риск	Защитные факторы	Относительный риск
Систолическое давление >160 мм рт.ст.	1,5	Образование более 15 лет	0,5
Содержание холестерина в сыворотке >6,5 ммоль/л	2,1	Высокий уровень физической активности	0,5
Курение	1,7	Умеренное употребление алкоголя*	0,5
ЧМТ умеренная	1,8	Применение статинов	0,8
тяжелая	2,3	Применение НПВС	0,5

* От 1 до 2 стандартных доз в день.

числа нейронов в сосудодвигательном центре продолговатого мозга, который также подвергается дегенерации при этом заболевании [434].

Ранние эпидемиологические данные свидетельствовали о том, что БА чаще развивается у некурящих. Последующие исследования показали, что курение – несомненный фактор риска БА, а относительное преобладание некурящих в ранних исследованиях объяснялось тем, что курящие реже доживают до возраста развития у них деменции. Факторы риска БА суммированы в таблице 6.1.

БА занимает четвертое место в списке причин смерти, но сама по себе редко служит ее непосредственной причиной. Чаще всего пациенты умирают от интеркуррентной инфекции (обычно от пневмонии) на далеко зашедшей стадии БА, когда становятся абсолютно беспомощными и оказываются прикованными к постели [136].

6.4. Этиология, патогенез и патоморфология

В основе БА лежит прогрессирующий дегенеративный процесс, связанный с нарушением метаболизма и отложением в мозговой ткани τ -протеина и β -амилоида.

6.4.1. Патоморфология

Макроскопически выявляется диффузная атрофия головного мозга с уменьшением объема извилин и расширением корковых борозд, которая может быть более выражена в височно-теменной области. Гистологически выявляются НФК, амилоидные (сенильные) бляшки, уменьшение численности нейронов, амилоидная ангиопатия.

НФК – внутриклеточные отложения, в состав которых входят гиперфосфорилированный τ -протеин (микротубулярный протеин) и убиквитин. τ -протеин находится в аномальном гиперфосфорилированном состоянии, это нарушает его связи с микротрубочками и разрушает цитоскелет. Структурно НФК представляют собой парные закрученные нити диаметром 10 нм. Объединяясь друг с другом, они образуют двойную спираль общим

диаметром 200 нм и периодичностью 160 нм. НФК не являются специфическими для БА, они обнаруживаются при ПНП, деменции боксеров (*dementia pugilistica*), некоторых других заболеваниях, сопровождающихся нарушением обмена τ -протеина (таупатиях). При БА они в особенно большом количестве обнаруживаются в аллокортексе и височно-теменном неокортексе [116].

Амилоидные бляшки – внеклеточные отложения, содержащие β -амилоид, пресенилин-1, пресенилин-2, α_1 -антихимотрипсин, аполипопротеин E, α_2 -макроглобулин, убиквитин и некоторые другие белки. Как и НФК, сенильные бляшки обнаруживаются преимущественно в коре, особенно в ее ассоциативных зонах. Они имеют размер от 25 до 200 мкм и состоят из трех компонентов: патологически измененных нейрональных отростков (дистрофические нейриты), отростков глиальных клеток и центрального стержня, состоящего из β -амилоида.

Симптоматика БА непосредственно связана с уменьшением числа синапсов, вызванным токсическим действием олигомеров β -амилоида и/или гиперфосфорилированного τ -протеина. При этом снижение числа синапсов может отражать утрату способности нейронов поддерживать функционирование аксонов и дендритов либо гибель нейронов. Еще недавно считалось, что первоначально (на преклинической стадии) патологический процесс связан с накоплением β -амилоида, которое, достигнув критического уровня, нарушает метаболизм τ -протеина, с накоплением которого в форме интранейрональных НФК и их «экспансией» в веществе мозга коррелируют клинические проявления заболевания. В настоящее время показано, что по крайней мере в значительной части случаев дегенеративный процесс начинается с нарушения метаболизма и агрегации τ -протеина либо параллельной конверсии β -амилоида и τ -протеина в олигомерные формы, которые взаимно усиливают токсичность друг друга и последовательно поражают различные отделы мозга, возможно, благодаря механизмам, напоминающим распространение патологического прионного белка (при болезни Крейтцфельда–Якоба).

Согласно современной модификации теории Н.Враак и соавт. (2016), патоморфологические изменения при БА начинаются с накопления τ -протеина в специфических группах чувствительных нейронов: ядре Мейнерта, оральных ядрах шва, голубоватом пятне, – которые диффузно проецируются через слабо миелинизированные длинные, богато ветвящиеся аксоны на многочисленные группы нейронов переднего мозга, особенно в ассоциативных зонах неокортекса. Олигомеры гиперфосфорилированного τ -протеина изменяют свою конформацию и перестают подвергаться метаболизму, в том числе с помощью протеосом, аутофагии и других эндогенных механизмов, очищающих клетки от измененных белков. Благодаря конформационным изменениям агрегаты τ -протеина «засоряют» аксоны и нарушают связи между структурами, играющими важную роль в интеллектуальных процессах. Трансэнториальная зона – обычно первая

корковая зона, где начинают формироваться аргирофильные НФК. Кроме того, часто уже на ранней стадии НФК встречаются и в гиппокампе. В результате изоляции гиппокампа от конвекситальных зон коры возникают такие симптомы БА, как нарушение памяти, речи и пространственной ориентации. Путем трансинаптического распространения от нейрона к нейрону происходит поэтапное медленное вовлечение теменных и височных зон коры.

К концу «т-доминантного» раннего этапа БА постепенно начинают распространяться нерастворимые агрегаты β -амилоида, которые преимущественно накапливаются во внеклеточном пространстве. Нерастворимые депозиты β -амилоида имеют тот же ареал распространения, что и НФК. Белок-предшественник амилоида переносится везикулярным антероградным транспортом внутри аксона. Пресинаптические окончания аксонов содержат ферменты, необходимые для деградации белка-предшественника амилоида и продукции склонного к агрегации β -амилоида. Здоровый мозг обычно не генерирует склонный к агрегации белок-предшественник амилоида. Некоторые зоны мозга резистентны к таким изменениям, например паллидум. Таким образом, у большинства лиц, у которых заболевание начинается в возрасте 50–60 лет, процесс накопления начинается в возрасте 30–40 лет. Чем выше степень нейрональной активности, тем толще миелиновая оболочка в периоде созревания межнейронных связей, тем лучше такие нервные клетки защищены от патологического процесса при БА. Поэтому, влияя на процесс созревания миелина в головном мозге, можно замедлять нейродегенеративный процесс.

Обычно выявляется корреляция между числом бляшек, НФК и тяжестью заболевания, однако иногда наблюдаются случаи с преобладанием НФК («чистая таупатия»), которую в последнее время рассматривают как самостоятельное заболевание) или случаи с сенильными бляшками, но без деменции. Количество НФК (но не сенильных бляшек) коррелирует с быстротой прогрессирования и выраженностью утраты нейронов [129].

При БА в первую очередь поражаются крупные нейроны в глубинных слоях коры. Особенно чувствительны к альцгеймеровским изменениям пирамидные клетки 3-го и 5-го слоев неокортекса, СА1-зоны гиппокампа, перешеек, 2-й и 5-й слои энторинальной коры. Снижение численности клеток и НФК обнаруживается также в базальном ядре Мейнерта, которое является источником холинергической иннервации коры, в меньшей степени – в голубоватом пятне и ядрах шва. Количество НФК в базальном ядре Мейнерта коррелирует с результатами выполнения тестов на память. Но лучше всего коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений снижение численности синапсов как в височно-теменных, так и в лобных отделах коры. Таким образом, нарушение высших мозговых функций является результатом не только непосредственного поражения того или иного отдела мозга, но и разрыва кортико-кортикальных связей, приводящего к разобщению различных отделов мозга [154].

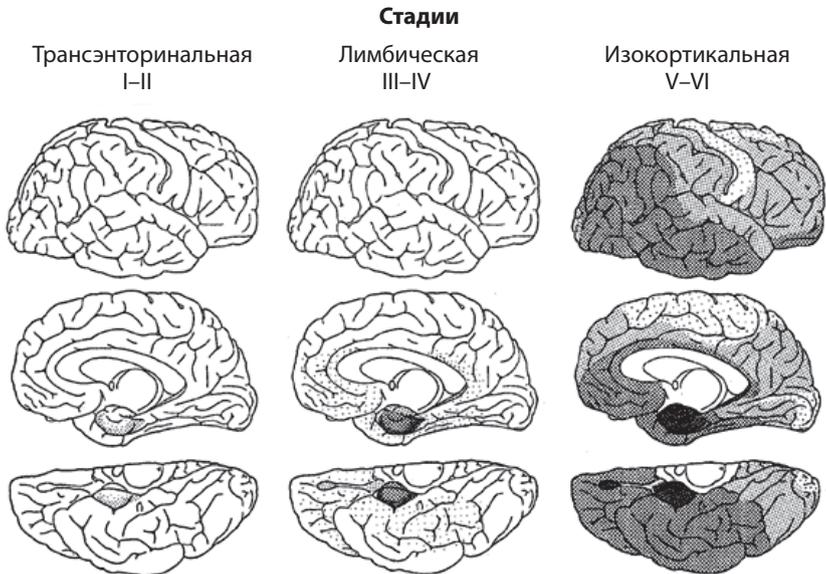


Рис. 6.2. Патоморфологические стадии БА по H.Braak и соавт. (1991). Густота штриховки соответствует числу НФК [110].

Закономерности распространения патологического процесса при БА были выявлены H.Braak и соавт. (1991), которые выделили 6 стадий. Первые две стадии характеризуются поражением трансэнториальной коры (трансэнториальные стадии I–II), две последующих стадии характеризуются вовлечением как трансэнториальной, так и собственно энторинальной коры, при этом возможно легкое вовлечение сектора CA1 гиппокампа (лимбические стадии III–IV). Две финальные (изокортикальные V–VI) стадии характеризуются деструкцией изокортикальных ассоциативных зон (рис. 6.2) [336].

Начавшись с медиальных отделов височной доли, по мере прогрессирования БА патологический процесс закономерно захватывает все новые области мозга (рис. 6.3), что предопределяет эволюцию клинической картины заболевания. При этом в ранее вовлеченных зонах мозга происходит нарастание патологических изменений. Наилучшим морфологическим маркером стадии развития БА является численность НФК в том или ином отделе мозга [109, 165, 346].

Примерно у 10–15% пациентов с БА, помимо указанных выше изменений, в стволе и неокортексе обнаруживаются тельца Леви (вариант БА с тельцами Леви). У таких пациентов отмечается более быстрое прогрессирование, чаще обнаруживаются экстрапирамидные знаки, психотические нарушения, более выраженная атрофия лобных долей, ниже численность холинэргических нейронов в ядре Мейнерта.

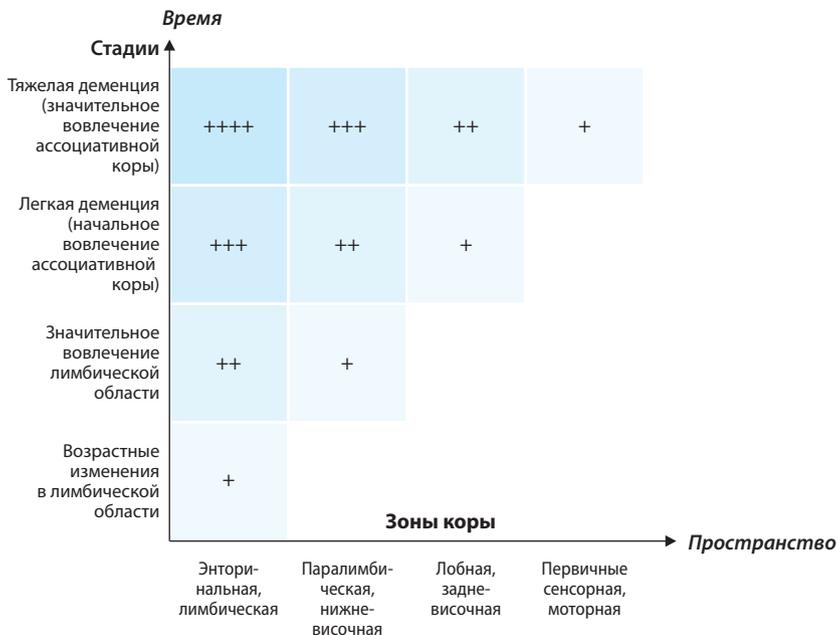


Рис. 6.3. Прогрессирование морфологических изменений (интранейрональных НФК) при БА (по М.-М. Mesulam, 2000).

6.4.2. Роль наследственного фактора в развитии болезни Альцгеймера

Не более 5% случаев БА и примерно 15% случаев заболевания с ранним началом (в возрасте до 60 лет) имеют четкий семейный характер и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Семейные случаи в среднем начинаются в более раннем возрасте, чем спорадические. Других клинических различий между ними не обнаруживается. На данный момент установлены три генетические мутации, связанные с развитием заболевания, что свидетельствует о его генетической гетерогенности [306].

Примерно в 10–15% случаев БА с установленным генетическим дефектом выявляется мутация на 21-й хромосоме, в гене, отвечающем за синтез белка-предшественника амилоида (табл. 6.2). О роли 21-й хромосомы в развитии БА свидетельствует и тот факт, что пациенты с синдромом Дауна, имеющие трисомию по 21-й хромосоме, нередко заболевают БА на 3-м десятилетии жизни. Непосредственным результатом мутации является повышенное расщепление белка-предшественника амилоида не α-секретазой, как в норме, а β- и γ-секретазами, что приводит к продукции токсических β-амилоидных фрагментов, образующих нерастворимые агрегаты и формирующих в мозге сенильные бляшки (см. ниже).

Таблица 6.2

Гены, вызывающие БА

Ген	Локус гена	Белок	Фенотип
APP	21q21.3–q22.05	Белок-предшественник β -амилоида	БА с аутосомно-доминантным типом наследования
PS1	14q24.3	Пресенилин-1	Пресенильная форма БА (аутосомно-доминантный тип наследования)
PS2	1q31–q42	Пресенилин-2	БА с аутосомно-доминантным типом наследования

В 30–70% случаев с установленным генетическим дефектом, как правило, с ранним началом заболевания, выявлена мутация на 14-й хромосоме, в гене, отвечающем за синтез трансмембранного белка пресенилина-1. Мутация в гене другого трансмембранного белка, пресенилина-2, выявляется примерно в 5% случаев. Первоначально она была обнаружена в нескольких семьях приволжских немцев, переселившихся в США и Канаду. Белки – продукты мутантных генов вовлечены в γ -секретазный комплекс, и их дисфункция также приводит к повышенной продукции и накоплению β -амилоидных фрагментов. Хотя большинство случаев заболевания в семьях с установленным генетическим дефектом начинается в достаточно молодом возрасте, описаны случаи развития БА у более пожилых членов данных семей.

По-видимому, выявленными мутациями генетика БА далеко не исчерпывается, так как в значительном числе семейных случаев БА генетический дефект пока обнаружить не удалось. В частности, не удалось установить генетический дефект в семейных случаях с поздним началом заболевания (после 65 лет).

С другой стороны, даже в спорадических случаях с поздним началом заболевания наследственная предрасположенность может играть важную роль. Показано, что риск заболеть БА при наличии ближайшего родственника (родитель, сестра или брат), страдающего заболеванием с поздним началом, выше, чем в среднем по популяции, хотя данный риск ниже, чем при наличии родственника, страдающего БА с ранним началом.

Установлено, что риск развития БА и возраст начала заболевания связаны с количеством аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E (APOE4) на 19-й хромосоме. Данный ген существует в трех аллельных формах: $\epsilon 2$ (8% населения), $\epsilon 3$ (75%) и $\epsilon 4$ (15%). При наличии одного аллеля $\epsilon 4$ риск развития заболевания повышается почти в 2–3 раза, а при наличии 2 аллелей – почти в 6–8 раз. APOE вовлечен в транспорт холестерина и образование β -амилоида, однако точный механизм его участия в патогенезе БА остается неизвестным. По-видимому, наличие самого по себе аллеля APOE4 недостаточно для развития заболевания, но, вступая во взаимодействие с другими генетическими или негенетическими факторами, он способствует его развитию. Связь APOE4 с развитием заболевания выше у женщин, а также у лиц в возрасте 55–65 лет (в более позднем возрасте влияние APOE4, вероятно, перекрывается за счет других факто-