

Коберская Н.Н.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Болезнь Альцгеймера

Несмотря на прогресс в сфере лабораторных методов, генетических исследований и современной нейровизуализации, диагностика заболеваний, обуславливающих деменцию, вызывает сложности. В обзоре представлены современные данные, касающиеся эпидемиологии, факторов риска, патогенеза, клинической картины, диагностики и терапии болезни Альцгеймера (БА). Обсуждаются вопросы симптоматических и патогенетических методов лечения, а также комбинированной терапии БА. Отмечаются эффективность мемантина (акатинола мемантина) и целесообразность его использования на разных стадиях заболевания у пациентов с БА. Рассматриваются немедикаментозные методы терапии БА, включая физическую активность и когнитивный тренинг.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения; деменция альцгеймеровского типа; патогенетическая терапия; глутаматергическая терапия; мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская НН. Болезнь Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 3):52–60.

Alzheimer's disease

Koberskaya N.N.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021*

Despite progress made in laboratory methods, genetic studies, and modern neuroimaging, the diagnosis of diseases that cause dementia makes difficulties. The review presents an update on the epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease (AD). It discusses the issues of symptomatic and pathogenetic treatments and combination therapy for AD. The efficacy of memantine (akatinol memantine) and the expediency of its use at different stages of the disease in patients with AD are noted. Non-pharmacological treatments for this disease, including physical activity and cognitive training, are considered.

Keywords: *Alzheimer's disease; cognitive impairment; dementia of the Alzheimer type; pathogenetic therapy; glutamatergic therapy; memantine.*

Contact: *Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru*

For reference: *Koberskaya NN. Alzheimer's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 3):52–60.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2019-3S-52-60*

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная патология, вызывающая деменцию. Возраст является важным фактором риска развития БА и других деменций, и, поскольку продолжительность жизни населения увеличивается, а демографическое старение происходит во всем мире, ожидается, что число людей с деменцией будет продолжать расти в геометрической прогрессии. В 2015 г. деменция затронула почти 47 млн человек во всем мире, и по прогнозам к 2030 г. этот показатель достигнет 75 млн, а к 2050 г. — 131 млн, причем наибольший рост ожидается в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. К сожалению, БА в нашей стране плохо диагностируется, большинство пациентов не получают адекватного лечения [2]. По данным официальной статистики, в России лишь около 9 тыс. пациентов с БА [3]. Большинство случаев БА списывают на естественные возрастные изменения («склероз», «маразм», «старческие причуды» и т. д.) и, по некоторым оценкам, порядка 90% российских случаев заболевания БА не диагностированы [3, 4]. В России пациентам с БА ставят диагнозы «хроническая ишемия головного мозга», «дисциркуляторная энцефалопатия», «цереброваскулярная болезнь»; лечение получает менее 5% пациентов с БА [3, 4]. БА —

одно из самых «дорогих» заболеваний в мире: затраты на нее в США достигают 200 млрд долларов в год [5]. В России затраты на содержание больных деменцией составляют 74,8 млрд рублей в год [3]. Экономисты прогнозируют, что отсрочка развития болезни на 5 лет приведет к сокращению расходов на медицинскую помощь в связи с БА в два раза [1, 3–5]. В США принята Национальная программа помощи пациентам с БА. В России подобного проекта нет до сих пор.

С того времени, как в 1906 г. Алоис Альцгеймер выступил с докладом о необычном клиническом случае, где шла речь о 50-летней пациентке, страдавшей потерей памяти, дезориентацией в месте и времени и галлюцинациями, ученые значительно продвинулись в понимании БА. Исторически диагноз БА ставился клинически и базировался на систематическом исключении других потенциальных причин синдрома деменции у пациента, а не на патоморфологическом подтверждении. В последнее время установлено, что патофизиологические изменения при БА начинаются за много лет до клинических проявлений БА, поэтому спектр БА простирается от клинически бессимптомного состояния до тяжелых когнитивных нарушений (КН) — деменции. Не-

смотря на такие успехи в понимании заболевания, БА характеризуется высокой степенью неоднородности в своем проявлении, прогрессировании, ответе на лечение, а также подверженности факторам риска.

Факторы, влияющие на развитие болезни Альцгеймера

Считается, что сложные хронические заболевания, такие как БА, являются результатом взаимодействия многих экологических, генетических и других факторов. Переход от здорового старения к БА недостаточно четко определен, по крайней мере, с учетом нашего современного понимания механизмов развития БА. Можно предположить, что комбинация генетических факторов и факторов окружающей среды играет ключевую роль в этом процессе. В частности, все больше фактов свидетельствуют о том, что такой фактор, как пол человека, может модулировать фенотип БА и ответ на проводимую терапию. Социально-экономическая концепция, связанная с положением женщин и мужчин в обществе (образование, заработная плата, пенсионные выплаты), также может влиять на возникновение и прогрессирование заболевания [6]. Исследования показали, что у мужчин чаще отмечаются атипичные клинические синдромы (например, лобно-височная деменция, кортикобазальный синдром) [7]. Как и ожидалось, учитывая социальный гендерный фон, женщины имели более низкий уровень образования. У женщин также отмечались меньшая масса мозга, более старший возраст дебюта заболевания и более длительная продолжительность заболевания. Тяжесть патологии (плотность амилоидных бляшек и выраженность патологии нейрофибрилярных клубочков) была выше у женщин, по сравнению с мужчинами [7]. Исследование, в котором изучалась большая группа пациентов с БА, подтвержденной патоморфологически, обнаружило, что у мужчин, при сопоставлении с женщинами, отмечалась более выраженная патология нейрофибрилярных клубочков в коре головного мозга по сравнению с гиппокампом. Напротив, у женщин отмечалась более выраженная патология нейрофибрилярных клубочков в гиппокампе по сравнению с неокортексом [8]. В ряде клинических исследований было установлено, что женщины подвержены более высокому риску развития БА, чем мужчины [9]. Другие исследования показали, что более высокий риск развития БА более специфичен для пожилых женщин [10]. Предполагается, что женщинам чаще ставится правильный диагноз деменции при БА, потому что патоморфологические изменения, характерные для БА, чаще встречаются у женщин, отмечается большее вовлечение гиппокампа в патологический процесс по сравнению с неокортексом, что приводит к развитию амнестического синдрома [8].

В развитии БА важная роль может принадлежать факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний и образу жизни (диета, физические упражнения, когнитивная активность). Результаты эпидемиологических исследований показывают, что в среднем возрасте артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет и ожирение повышают риск развития БА [11]. В последнее десятилетие все большее значение придается взаимосвязи между цереброваскулярной патологией и БА. Появляется все больше доказательств того, что цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) играют роль в патогенезе БА. Считается, что цереброваскулярные нару-

шения оказывают влияние на патологию бета-амилоида, тем самым потенцируя развитие БА [12]. Клинические проявления БА, вероятно, связаны с комбинацией ЦВЗ и процессов нейродегенерации, которая варьирует у отдельных лиц. Так, наличие артериальной гипертензии в анамнезе связано с уменьшением объема головного мозга, с более высоким риском развития деменции и БА в будущем [12].

Во многих крупных, длительных исследованиях высшее образование ассоциировалось со снижением риска развития БА, и два крупных метаанализа показали, что частота развития БА обратно пропорциональна уровню образования [13, 14]. Уровень интеллекта может влиять на риск развития БА. В популяционном исследовании участники оценивали успеваемость своих детей в школе. Показатели «ниже среднего» коррелировали с четырехкратным увеличением частоты развития БА [15]. Аналогично, два долгосрочных исследования показали, что при анализе литературных сочинений у подростков более выраженный дефект раскрытия темы сочинения был связан с большей выраженностью патологических сенильных бляшек и более высокой частотой установления клинического диагноза БА в будущем. Не было выявлено связи между грамотностью при оценке письма и БА [16, 17].

Современные методы молекулярной генетики, эпигеномики (изучение закономерностей изменения экспрессии генов или фенотипа клетки), молекулярной биологии предоставляют широкие возможности для исследования патогенеза и динамики процесса нейродегенерации. Выявлена тесная связь между генетическими мутациями и БА. Мутации пресенилина-1, пресенилина-2 и белка – предшественника бета-амилоида (БПБА) приводят к агрегации БПБА, вызывая более типичную амнестическую форму БА. Генетические факторы, которые могут вносить свой вклад в качестве модификаторов заболевания, включают в себя аллель аполипопротеина E4 (APOE4), который определяет повышенный риск заболевания и более быстрое снижение когнитивных функций в условиях раннего дебюта БА [18]. Выявлено, что наличие аллелей E4 ускоряет отложение бета-амилоида; наличие одного аллеля увеличивает риск развития БА в 3 раза, а наличие двух аллелей – в 12 раз [18]. Для типичной амнестической формы БА присутствие аллеля E4 снижает возраст дебюта болезни [18], тогда как аллель E3, как правило, обнаруживается при различных фенотипах БА, а аллель E2 снижает риск или замедляет развитие БА. У носителей APOE4 отмечается меньший объем белого и серого вещества височной, теменной долей и поясной извилины в течение первых 3 лет жизни по сравнению с пациентами без носительства APOE4 [19]. Аналогичным образом, левая энторинальная кора значительно тоньше, а объем гиппокампов меньше у здоровых детей и подростков – носителей APOE4, по сравнению с не носителями, причем выраженные различия сохраняются до 65 лет [20]. У молодых здоровых взрослых APOE4 также ассоциируется с аномальной микроструктурой белого вещества головного мозга и со сниженной митохондриальной активностью в области задней поясной извилины, без различий в содержании бета-амилоида [21]. Примечательно, что у APOE4-положительных детей с семейным анамнезом БА отмечаются нарушения при выполнении тестов на чтение и речь, это позволяет предположить, что ранние структурные изменения APOE4 могут вызывать функциональные нарушения задолго до

развития патологии БА [22]. Наличие одного аллеля APOE4 определяет риск развития заболевания на 5 лет раньше, две копии APOE4 определяют риск развития заболевания 10 годами ранее, а копия аллеля APOE2 вызывает развитие заболевания 5 годами позже [23]. Существуют межличностные различия, у некоторых пожилых людей с доклиническими патофизиологическими изменениями симптомы БА не развиваются в течение всей жизни, что может быть результатом более медленно прогрессирующего заболевания или летального исхода из-за конкурентной патологии.

В последнее время обнаружены новые генетические мутации, которые повышают вероятность развития БА. Другие редкие генетические варианты, увеличивающие риск развития БА, встречаются в генах, включая *SORL1* (родственный рецептору сортилина L) [24]. Многие исследования показали, что структура и функции нейронных сетей головного мозга развиваются по-разному в раннем детстве и в подростковом возрасте у людей с генетическим риском развития БА, особенно у носителей генов *APOE4* и *SORL1* [25]. У детей с вариантами *SORL1* наблюдаются микроструктурные аномалии белого вещества, а недостаточная экспрессия РНК *SORL1* в мозге происходит именно в детском и подростковом возрасте [19]. Вариант *SORL1*, ассоциированный с БА, был связан с уменьшением объема гиппокампа у 936 здоровых молодых представителей европеоидной расы в возрасте от 18 до 36 лет [25].

Таким образом, этиология БА сложна, и многое еще предстоит выяснить. Идентичность и влияние факторов, включая генетические, эпигенетические, образ жизни и фенотипические признаки, заслуживают дальнейшего изучения.

Диагностика

Исходя из современного понимания, гистопатологические характеристики БА включают: 1) накопление амилоидных бляшек — внеклеточное отложение белка бета-амилоида; 2) формирование нейрофибрилярных клубочков — внутринейронных пучков агрегированного тау-протеина, включая гиперфосфорилированный тау-протеин, что приводит к нарушению функции микротрубочек, нарушению транспорта аксонов, а также к синаптическому и нейрональному повреждению; 3) нейродегенерация — прогрессирующая потеря нейронов с соответствующим прогрессирующим нарушением их функции (развитие атрофии). В настоящее время имеется ряд данных, свидетельствующих о том, что при БА бета-амилоид может вызывать тау-патологию, а тау-патология в свою очередь может приводить к развитию патологии, связанной с бета-амилоидом [26]. Ряд исследований указывают на то, что накопления только бета-амилоида недостаточно для появления симптомов заболевания: для развития нейродегенерации необходимо влияние дополнительных факторов [26]. Была выдвинута гипотеза, что тау-патология играет роль посредника между развитием симптоматики и отложением бета-амилоида [27].

В 2011 г. Национальным институтом по проблемам старения и Альцгеймеровской ассоциацией (National Institute of Aging / Alzheimer's Association — NIA-AA) было предложено выделять три стадии БА: доклиническая (бессимптомная), преддементная (стадия умеренных КН — УКН, mild cognitive impairment; вводится термин «УКН, связанные с БА») и стадия деменции [28].

Доклиническая стадия заболевания начинается с бессимптомного церебрального амилоидоза. В течение первого этапа доклинической стадии мономерный бета-амилоид начинает агрегировать и накапливаться на поверхности нейронов и синапсов, однако эти изменения не обнаруживаются. Когнитивный дефицит еще не проявляется. На втором этапе доклинической стадии обнаруживаются определенные биомаркеры цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), такие как увеличение содержания тау-протеина, гипометаболизм задней поясной извилины по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и истончение коры головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [28]. У пациента по-прежнему не выявляются КН. На третьем этапе доклинической стадии появляются едва различимые когнитивные симптомы. Биомаркеры продолжают изменяться. Пациент полностью справляется с когнитивными, функциональными тестами, такими как Монреальская когнитивная шкала или Краткая шкала оценки психического статуса, но по отдельным тестам выявляется снижение от исходных показателей [28]. Эта стадия соответствует понятию легкого когнитивного снижения, принятому в России [29]. Диагностика доклинической стадии основана на исследовании биомаркеров. Биомаркеры бета-амилоида (к ним относятся снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ и его отложение по данным ПЭТ с питтсбургской субстанцией — PIB) служат индикатором развития альцгеймеровского патофизиологического процесса и обнаруживаются еще за 10–20 лет до появления первых клинических симптомов [28]. Биологические маркеры, отражающие нейронную дегенерацию (повышение уровня тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, снижение метаболизма в теменно-височных отделах головного мозга по данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой — ФДГ), являются индикаторами распространения и прогрессирования патологического процесса [28]. Исследование отдельных биомаркеров не дает ясной прогностической информации. В последнее время предпринимались попытки улучшить диагностическую точность и способность прогнозирования развития болезни путем исследования комбинаций биомаркеров. В. Dubois и соавт. [30] предложили считать основанием для диагноза БА наличие патологии бета-амилоида и тау-протеина. Специфичность и чувствительность диагностики альцгеймеровских патофизиологических изменений при анализе всех биомаркеров очень высока — она составляет 85–90% [27]. Рис. 1 иллюстрирует гипотетическое взаимодействие бета-амилоида и тау-протеина, предложенное R. Sperling и соавт. в 2014 г. [31]. Вероятно, эти биомаркеры представляют собой по крайней мере частично независимые аспекты патофизиологического процесса БА. Из-за больших расхождений в измерениях биомаркеров в различных исследованиях Альцгеймеровская ассоциация запустила глобальную программу контроля качества для мониторинга изменчивости таких данных [32]. Стандартизация лабораторных процедур поможет не только уменьшить расхождение данных, но и повысить диагностическую эффективность исследования биомаркеров БА в ЦСЖ. Лишь несколько лет назад диагностика с помощью биомаркеров применялась только для исследовательских целей. В последнее время несколько ПЭТ-лигандов получили одобрение регулирующих органов на использование, а маркеры ЦСЖ измеряются с более высокой точностью с использованием

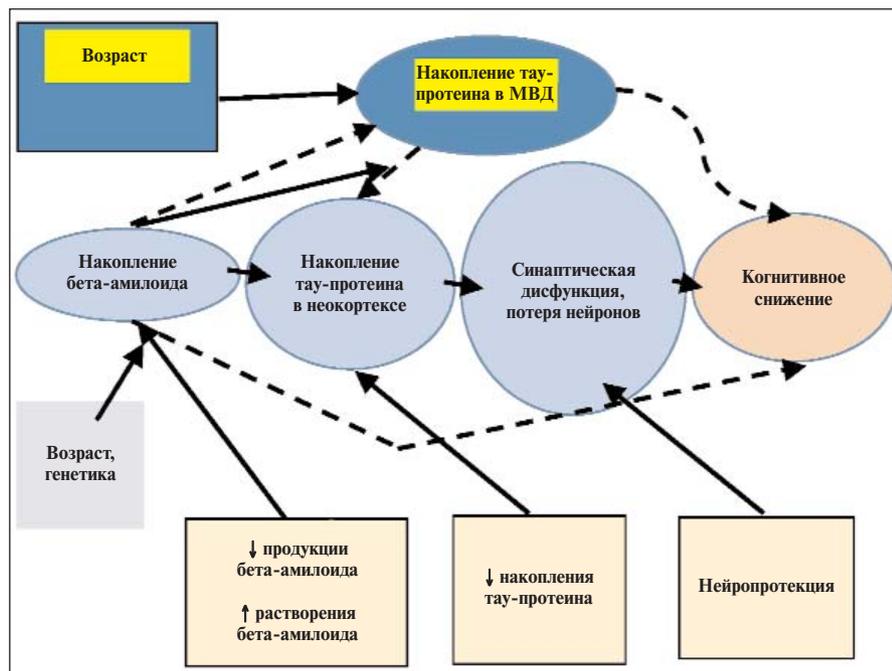


Рис. 1. Гипотетическое взаимодействие бета-амилоида и тау-протеина при БА [32]. МВД – медиальная височная доля

современных автоматизированных систем. В настоящее время оценка биомаркеров в клинической практике ограничена. Социальная среда не готова к широкому внедрению этого метода диагностики, частично это связано с проблемами стоимости, стандартизации и доступности. Для внедрения в клиническую практику необходимы более простые и менее инвазивные методы исследования биомаркеров. Чтобы преодолеть эти проблемы, особое внимание было уделено разработке биомаркеров в плазме крови. К сожалению, ни один из плазменных биомаркеров не показал специфичность и чувствительность в отношении выявления БА. Американские исследователи предложили использовать комбинацию десяти различных липидов периферической крови для прогнозирования конверсии пациентов с УКН в БА в течение 2–3 лет с точностью свыше 90% [33].

В настоящее время большое внимание уделяется кластерину, также известно как аполипопротеин J, который вовлечен в различные процессы, включая апоптоз, транспорт липидов и регуляцию комплемента, участвует как в стимулировании, так и в предотвращении агрегации бета-амилоида в зависимости от соотношения кластерина и бета-амилоида [34]. Кластерин – это стресс-индуцированный белок, который экспрессируется во время определенных болезненных состояний, включая БА, и в ответ на повреждение и дегенерацию нейронов [34]. Обращает на себя внимание тот факт, что кластерин обнаруживается в амилоидных бляшках вместе с аполипопротеином E, а варианты кластерина в гене APOE были идентифицированы как локусы восприимчивости к БА в исследованиях всего генома [34]. Было обнаружено, что кластерин плазмы связан с тяжестью БА, а не с частотой развития БА [35]. Необходимы дальнейшие исследования для определения того, какие плазменные биомаркеры можно использовать в качестве быстрого и простого диагностического инструмента.

В. Dubois и соавт. [36] предложили дифференцировать «состояние» и «стадию» БА. Состоянием предложено считать отсутствие симптоматики при риске развития БА (когнитивно сохранный человек с положительными результатами исследований на бета-амилоид или тау-протеин, но не обоих биомаркеров). Стадия БА диагностируется при положительных результатах исследования на бета-амилоид и тау-протеин одновременно. Стадия рассматривается в контексте прогрессирования заболевания (например, доклиническая стадия БА, продромальная стадия БА или додементная стадия УКН, стадия деменции). Считается, что если человек достиг первого этапа доклинической стадии БА, в конечном итоге у него разовьется клиническая картина БА при условии достаточной продолжительности жизни [37]. Траектории изменения уровней биомаркеров, аналогичные последовательности стадий БА, были описаны С. R. Jack и соавт. [37] (рис. 2). Модель предполагает, что каждый график изменения биомаркера имеет нелинейную сигмовидную форму, максимальная скорость изменения последовательно перемещается от одного биомаркера к следующему. Несмотря на некоторые индивидуальные различия, изменения отложения бета-амилоида обычно предшествуют изменениям тау-протеина и нейродегенерации. Модель описывает траектории изменения биомаркеров не только в доклинической стадии, но и в клинической

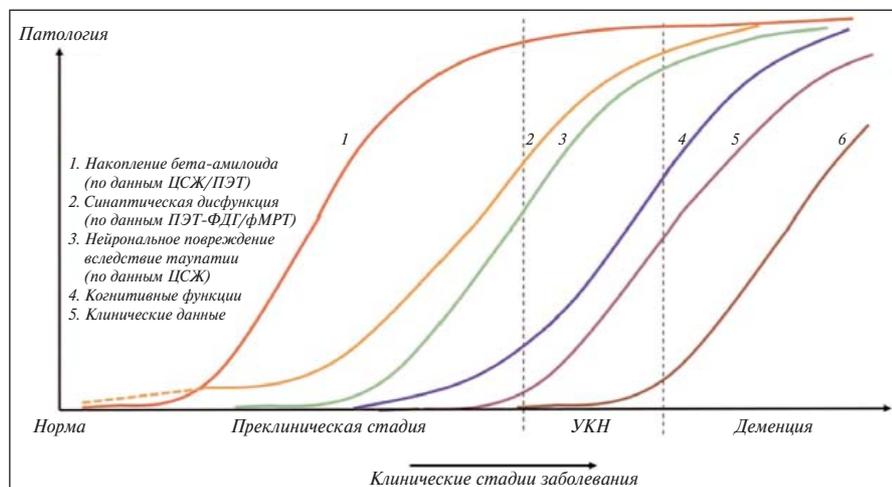


Рис. 2. Изменение биомаркеров с течением времени в соотношении со стадиями развития БА [38]. фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

фазе, когда симптомы становятся очевидными. До сих пор нет ясности, при каких показателях и комбинациях биомаркеров появляются клинические симптомы. Вероятнее всего, когнитивное снижение развивается только там, где происходит накопление бета-амилоида в совокупности с другими изменениями — синаптической дисфункцией, образованием парных спиральных клубочков, нейродегенерацией и потерей нейронов [38]. Сколько времени проходит между накоплением бета-амилоида и развитием клинических симптомов, еще предстоит определить, но современные теории предполагают, что длительность этого периода составляет как минимум 15 лет [38]. Переход от доклинического (бессимптомного) этапа к ранней клинической форме заболевания является незаметным и постепенным, а клинические проявления БА не возникают внезапно. У лиц с доклинической формой БА наблюдается прогрессирующее снижение когнитивных функций даже при отсутствии клинически значимых симптомов. Некоторые люди сообщают о легких изменениях когнитивных функций, прежде чем их можно обнаружить объективно [29, 38].

Традиционно выделялись две ключевые клинические стадии БА: УКН, или продромальная стадия БА, и стадия деменции, разделенная на легкую, умеренную и тяжелую [36, 39]. Такие термины, как «легкая БА» или «умеренная БА», неточны — к тому времени, когда у пациента наблюдается легкая или умеренная деменция, болезнь развивается уже много лет. Кроме того, в то время как развитие клинической стадии выявляет четкое различие между этапами заболевания, в действительности процесс прогрессирует непрерывным образом. Когнитивный дефицит часто проявляется в эпизодической памяти, существует специфический профиль мнестических нарушений — «гиппокампального типа» [39], характеризующийся сниженной способностью запоминания. Этот профиль, как было показано, является высоко прогностическим для БА [39]. Мнестические расстройства сопровождаются нарушением управляющих функций, а также нарушением речи, праксиса и гнозиса. Расстройства повседневной деятельности обычно проявляются в виде проблем с приемом лекарств, использованием телефона, принятием финансовых решений, назначением встреч и использованием бытовой техники и гаджетов [39]. Пациенты с УКН обычно имеют небольшие когнитивные проблемы, справляются со сложными функциональными задачами, которые выполняли и ранее, сохраняют свою независимость в повседневной жизни, им требуется минимальная помощь. Если результаты исследования на бета-амилоид и биомаркеры нейродегенерации (содержание тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ, данные ПЭТ с ФДГ или МРТ) у таких пациентов дают позитивный результат, это служит подтверждением высокой вероятности того, что синдром УКР обусловлен БА. Деменция определяется как клинический синдром тяжелых КН, которые ограничивают социальную или профессиональную деятельность. Деменция была и остается клиническим диагнозом, при котором лабораторные или нейровизуализационные исследования играют в диагностике только вспомогательную роль. Согласно эпидемиологическим данным, выделяются три формы БА в зависимости от возраста дебюта: с поздним началом (старше 85 лет), типичный дебют (65–80 лет) и с ранним дебютом болезни (60 лет и младше) [40]. Выделяется также несколько клинических вариантов тече-

ния БА: амнестический, афазический (с нарушением речи), апраксический, с визуально-пространственными нарушениями и поведенческий [40]. Для БА с поздним дебютом характерен амнестический вариант течения заболевания, в то время как другие клинические варианты чаще отмечаются в случаях с более ранним дебютом [40]. Клиническое обследование по-прежнему является основным в оценке состояния пациента и должно включать сбор анамнеза как у пациентов, так и у ближайшего окружения, дополненный когнитивной и функциональной оценкой.

Медикаментозная терапия

Существующие в настоящее время стратегии терапии БА представлены следующими основными направлениями: 1) компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита; 2) патогенетическая терапия: методы вакцинации и введения сывороток, направленные на снижение образования и агрегации бета-амилоида и фосфорилирования тау-протеина; 3) комбинированная терапия; 4) методы генной инженерии; 5) нефармакологические методы лечения.

Холинергическая гипотеза была основой для разработки лекарственных препаратов в течение 80-х и 90-х годов прошлого века. Современная эра клинических испытаний при БА началась с появлением ингибиторов холинэстеразы в качестве терапевтического средства в конце 70-х — начале 80-х годов [41]. Создание лекарственных препаратов в неврологии в целом является сложным и длительным процессом, с общей частотой отказов более 95%. Длительность любой программы от открытия препарата до одобрения маркетинга может составлять от 10 до 15 лет [42]. В 2008 г. зафиксировано более 100 неудачных попыток разработки лекарств в области БА [42]. Фармацевтические производители США проанализировали и выявили 101 неудачное и три успешных клинических исследования по БА за период с 1998 г. [42]. Хотя в начале 90-х годов XX в. стали разрабатываться другие терапевтические агенты (например, нейропротекторные, противовоспалительные и метаболические средства), гипотеза амилоидного каскада стала наиболее исследованной концептуальной основой БА с момента ее выдвижения в 1991 г. [43]. Несмотря на простоту концепции, проверка и разработка амилоидных препаратов на практике были сложными. В последние 30 лет большинство стратегий лечения БА, нацеленных на амилоидный каскад, было сосредоточено на снижении отложения бета-амилоида путем разработки ингибиторов бета- и гамма-секретазы, ускорении распада бета-амилоида посредством активной и пассивной иммунотерапии. Были разработаны ингибиторы фермента, расщепляющего БПБА (BACE1), проникающие через гематоэнцефалический барьер и имеющие достаточно высокую эффективность в отношении снижения отложения бета-амилоида на животных моделях [44]. Тем не менее большинство ингибиторов BACE1 не смогли пройти клинические испытания фазы II/III из-за недостаточной эффективности или развития нежелательных побочных эффектов [44]. Клинические исследования неселективных ингибиторов гамма-секретазы, таких как семагасе- стат, были прекращены на III стадии исследования из-за неэффективности и ухудшения когнитивных функций, а также из-за развития серьезных побочных эффектов, таких как раздражение желудочно-кишечного тракта и рак кожи [44]. О. Adolfsson и соавт. [45] разработали моноклональные анти-

тела к бета-амилоиду с целью снижения иммунного ответа и чрезмерной активации микроглии. В двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести изучалась эффективность моноклонального антитела соланезумаба, которое преимущественно связывает растворимый бета-амилоид, но исследование было прекращено ввиду отсутствия эффективности препарата [46]. J. Seignyn и соавт. [47] сообщали о впечатляющих результатах клинического испытания человеческого моноклонального антитела адуканумаба. В этом исследовании было продемонстрировано, что доза адуканумаба 10 мг/кг снижала отложение бляшек бета-амилоида примерно на 50% в течение года лечения. Показатели краткой шкалы оценки психического статуса пациентов в группе лечения снизились на 0,5 балла за год по сравнению с 3 баллами в контрольной группе [47]. Эти результаты обнадеживают и дают надежду на то, что исследователи добьются прогресса в разработке эффективных фармацевтических методов лечения для задержки симптомов БА. Но на сегодняшний день, по мнению китайских исследователей, которые провели сетевой метаанализ всех базисных препаратов, использующихся для лечения БА, оптимальным выбором является мемантин (акатинол мемантин) [48]. Способность акатинола мемантина предупреждать гибель клеток была продемонстрирована на экспериментальных моделях БА. Было показано, что акатинол мемантин способен защищать холинергические нейроны и их окончания от повреждения, связанного не только с эксайтотоксическим эффектом, но и с токсическим действием бета-амилоида; кроме того, мемантин уменьшает аномальное гиперфосфорилирование тау-протеина и образование нейрофибриллярных клубочков, являющихся основным патоморфологическим маркером дегенеративного процесса при БА. У пациентов с БА на фоне лечения акатинолом мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ [49]. R. Schmidt и соавт. [50] показали, что на фоне приема акатинола мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа. Группой японских ученых, проводивших эксперименты на мышах, обнаружено, что прием мемантина при церебральной амилоидной ангиопатии уменьшает отложение бета-амилоида в лептоменингеальных и кортикальных артериях, а также снижает количество мозговых кровоизлияний в коре головного мозга мышей, тем самым уменьшая сосудистые отложения бета-амилоида и спонтанные кровоизлияния в мозг мышей [51]. В серии международных рандомизированных исследований акатинола мемантина с применением двойного слепого метода убедительно доказана его эффективность в отношении улучшения когнитивных функций, нормализации поведения пациентов с БА различной степени выраженности [49]. Было показано, что комбинированная терапия мемантином с донепезилом показывает значительно лучшие результаты когнитивного улучшения по сравнению с пациентами, которые лечатся исключительно донепезилом [49]. Сочетанное применение донепезила и мемантина при умеренной и тяжелой БА закреплено в руководстве по клинической практике. Было отмечено, что это сочетание не влияет на эффективность и переносимость обоих препаратов. Акатинол мемантин отличается хорошей переносимостью при стандартной схеме назначения. Это один из немногих антидементных препаратов, прием которого прекращают из-за развития побочных эффектов реже, чем плацебо [49]. Позитивный профиль без-

опасности и хорошая переносимость препарата особенно важны при лечении пожилых больных, поскольку обеспечивают более высокую приверженность длительной терапии, что продемонстрировано в ряде работ. В настоящее время при разработке терапевтической стратегии акцент смещается с деменции при БА на УКН — продромальную и более ранние стадии БА. Так, в Великобритании к 2015 г. увеличилась доля пациентов с вероятной БА, получающих первый рецепт на антагонист NMDA-рецепторов [52].

Немедикаментозные методы лечения

Лекарственная терапия БА обязательно должна быть дополнена немедикаментозными методами лечения. Нефармакологическое лечение направлено на улучшение когнитивных функций и нивелирование эмоционально-аффективной симптоматики на додементной стадии болезни, сохранение повседневной активности пациента и поддержку его членов семьи на стадии деменции. Физическая активность связана с когнитивными способностями в зрелом возрасте [53]. Было замечено, что в более позднем возрасте физически активные люди имеют больший объем серого вещества головного мозга, чем менее активные, а увеличение физической активности коррелировало с увеличением объема серого вещества, что снижало риск развития КН через 13 лет после включения в исследование в 2 раза [53]. В настоящее время неясно, каковы наилучшие формы физической активности для замедления когнитивного снижения, связанного со старением. В 6-месячном рандомизированном клиническом исследовании женщин в возрасте 70–80 лет с диагнозом УКН отмечен положительный эффект тренировок с отягощениями [53]. У тех участников исследования, которые выполняли тренировки с отягощениями, отмечались заметные функциональные изменения коры головного мозга по данным МРТ по сравнению с контрольной группой [53].

Большое значение имеет образ жизни пациента. Необходимо акцентировать внимание пациента и его родственников на вопросах питания (предпочтение отдается низкокалорийному питанию, средиземноморской диете), поддержании физической активности (физкультура, ходьба со скандинавскими палками, плавание и т. д.), социальных контактов (посещение социальных мероприятий, встречи с друзьями) и активной умственной деятельности, которая, как считается, приводит к формированию дополнительных нейрональных связей, что в свою очередь обеспечивает большие возможности компенсации и более позднее и медленное развитие КН.

Необходимо проведение беседы с родственниками пациента и с ним самим о данном заболевании, его прогнозе, целях и тактике лечения. Для сохранения когнитивных функций у пациентов с БА большое значение имеют когнитивная стимуляция и когнитивный тренинг. Использование когнитивного тренинга в лечении БА обязательно и входит в стандарты лечения пациентов с КН. Ряд исследований (преимущественно в отношении УКН и легкой деменции) показали эффективность когнитивного тренинга, вместе с тем отмечается, что не существует стандартного протокола ведения когнитивного тренинга. Было показано, что когнитивный тренинг предотвращает снижение когнитивных функций при нормальном старении. В исследовании лиц пожилого возраста ACTIVE (Advanced Cognitive Training) изучался

эффект когнитивного тренинга у пожилых людей, случайным образом распределенных по одной из трех программ когнитивного обучения: мышление, скорость обработки информации и тренировка памяти [54]. Был обнаружен положительный эффект тренировки мышления и тренировки скорости обработки информации в течение 10-летнего периода, в то время как тренировка памяти оказывала положительный эффект в течение 5-летнего периода [54]. Исследование ACTIVE продемонстрировало, что когнитивные тренировки улучшают не только когнитивные способности, но и функциональные возможности пожилых людей. В настоящее время в Европе и США когнитивный тренинг проводится в большинстве случаев с помощью специальных компьютерных программ. В России ввиду недостаточной компьютерной грамотности пожилого контингента занятия по когнитивному тренингу проводятся со специалистами в группах или индивидуально, с обязательным привлечением родственников или ухаживающих лиц. Важной составляющей комплексного лечения КН является тесное взаимодействие врача, пациента, его семьи, психологов и социальных работников, что обеспечивает более высокую приверженность терапии и как следствие — большую ее эффективность.

Поскольку БА в значительной степени характеризуется ухудшением памяти, стимуляция нейронных связей, ответственных за обеспечение памяти, может иметь положительный эффект. Глубокая электрическая стимуляция медиальных височных структур, таких как гиппокамп и энторинальная кора, могут изменять производительность памяти, поскольку они играют важную роль в преобразовании краткосрочной памяти в долговременную. В исследовании A.W. Laxton и соавт. [55] оценивалась эффективность глубокой стимуляции головного мозга у 6 пациентов с легкой формой БА в течение 12 мес. Этот метод требует хирургической имплантации электродов глубоко в мозг и является высокоинвазивным. Из-за небольшого размера выборки в этом исследовании судить об эффективности метода не представилось возможным, но побочных эффектов не отмечено.

К сожалению, ведущие терапевтические средства дороги, как в случае иммунотерапии. Предлагается новый подход к удалению отложения бета-амилоида — обработка сканирующим ультразвуком для разрушения плотных соединений бета-амилоида. G. Leinenga и J. Götz [56] провели исследование на трансгенных мышах с повышенными продукцией и отложением бета-амилоида и ухудшением памяти. Было показано, что под воздействием ультразвука отло-

жения бета-амилоида разрушались, а память восстанавливалась. Эти результаты были получены без использования какого-либо терапевтического агента, и обработка с помощью сканирующего ультразвука не вызывала какого-либо видимого повреждения мозга у мышей. Авторы показали, что при сканировании ультразвуком активируются резидентные клетки микроглии, которые поглощают бета-амилоид в свои лизосомы. Эти результаты показывают, что повторное ультразвуковое сканирование может быть неинвазивным методом для лечения БА. Но проведение этого метода на людях требует тщательного изучения из-за гораздо большего размера мозга человека, более толстых костей черепа и возможностей развития иммунных осложнений.

У 85–90% пациентов с БА в течение болезни развиваются психические (например, возбуждение, апатия, бред и расторможенность) и поведенческие симптомы (агрессия, раздражительность и т. д.), которые в отсутствие лечения могут привести к ухудшению состояния, более быстрому прогрессированию когнитивного дефекта и более высоким затратам на лечение [2, 4, 57, 58]. В качестве средств первого выбора следует использовать нефармакологические стратегии коррекции этих нарушений (отвлекающие мероприятия, музыка- и арт-терапия, психотерапия); монотерапия фармакологическими средствами имеет незначительную лечебную эффективность (например, только антипсихотические средства), связана с существенными побочными эффектами (развитием экстрапирамидной симптоматики) и повышенным риском смертельного исхода [2, 4, 57, 58].

Заключение

Использование биомаркеров становится центральным аспектом точной диагностики БА и может предоставить полезную информацию людям с ранним субъективным снижением когнитивных функций. Действительно, пациенты и лица, осуществляющие уход, выражают беспокойство только тогда, когда когнитивный дефицит очевиден, и это коррелирует с более поздними стадиями развития патологического процесса при БА. Ожидается, что к 2025 г. оценка биомаркеров вместе с использованием более чувствительных клинических инструментов станет стандартом медицинской помощи. Целью борьбы с любым заболеванием является первичная профилактика, и, в конечном итоге, мы ожидаем, что анализ на содержание амилоида в крови или другие лабораторные методы позволят проводить исследования в целях первичной профилактики БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, et al. An analysis of prevalence, incidence, cost & trends. In: *Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia*. London; 2015.
2. Парфенов ВА, Кабаева АР. Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера. *Медсовет*. 2018;(1):6-11 [Parfenov VA, Kabaeva AR. Maintaining Alzheimer's patients. *Medsovet*. 2018;(1):6-11 (In Russ.)].
3. Белоусов ЮБ, Зырянов СК, Белоусов ДЮ, Бекетов АС. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. *Качественная клиническая практика*. 2009;(1):3-28 [Belousov YuB, Zyryanov SK, Belousov DYU, Beketov AS. Clinical and economic aspects of Alzheimer's disease therapy in Russia. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2009;(1):3-28 (In Russ.)].
4. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014 [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014 (In Russ.)].
5. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, et al. Monetary costs of dementia in the United States. *New Engl J Med*. 2013;368(14):1326-34. doi: 10.1056/NEJMsa1204629
6. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*. 2014;6:37-48. doi: 10.2147/CLEP.S37929
7. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2011;10:785-96. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70156-9
8. Liesinger AM, Graff-Radford NR, Duara R, et al. Sex and age interact to determine clinicopathologic differences in Alzheimer's disease.

- Acta Neuropathol.* 2018;136:873-85. doi: 10.1007/s00401-018-1908-x
9. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM incidence research group and work groups. European studies of Dementia. *Neurology.* 1999;52:78-84. doi: 10.1212/WNL.52.1.78
10. Chene G, Beiser A, Au R, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham heart study from mid-adult life. *Alzheimer's Dement.* 2015;11:310-20. doi: 10.1016/j.jalz.2013.10.005
11. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5
12. Gauthier S, Zhang H, Ng KP, et al. Impact of the biological definition of Alzheimer's disease using amyloid, tau and neurodegeneration (ATN): what about the role of vascular changes, inflammation, Lewy body pathology. *Translat Neurodegenerat.* 2018;7:12. doi: 10.1186/s40035-018-0117-9
13. Xu W, Tan L, Wang HF, et al. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016 Jul;53(5):3113-23. doi: 10.1007/s12035-015-9211-5. Epub 2015 May 17.
14. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One.* 2012;7:38268. doi: 10.1371/journal.pone.0038268
15. Mehta KM, Stewart AL, Langa KM, et al. «Below average» self-assessed school performance and Alzheimer's disease in the Aging, Demographics, and Memory Study. *Alzheimer's Dement.* 2009;5:380-7. doi: 10.1016/j.jalz.2009.07.039
16. Snowdon DA, Greiner LH, Markesbery WR. Linguistic ability in early life, the neuropathology of Alzheimer's disease, cerebrovascular disease Findings from the Nun Study. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;903:34-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06347.x
17. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al. Linguistic ability in early life, cognitive function Alzheimer's disease in late life Findings from the Nun Study. *JAMA.* 1996; 275:528-32. doi: 10.1001/jama.1996.03530310034029
18. De Luca V, Orfei MD, Gaudenzi S, et al. Inverse effect of the APOE epsilon4 allele in late- and early-onset Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Oct;266(7): 599-606. doi: 10.1007/s00406-015-0663-4. Epub 2015 Dec 29.
19. Dean DC 3rd, Jerskey BA, Chen K, et al. Brain Differences in Infants at Differential Genetic Risk for Late-Onset Alzheimer Disease: A Cross-sectional Imaging Study. *JAMA Neurol.* 2014;71(1):11-22. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4544
20. Shaw P, Lerch JP, Pruessner JC, et al. Cortical morphology in children and adolescents with different apolipoprotein E gene polymorphisms: an observational study. *Lancet Neurol.* 2007;6:494-500. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70106-0
21. Valla J, Yaari R, Wolf AB, et al. Reduced posterior cingulate mitochondrial activity in expired young adult carriers of the APOE epsilon4 allele, the major late-onset Alzheimer's susceptibility gene. *J Alzheimer's Dis.* 2010;22: 307-13. doi: 10.3233/JAD-2010-100129
22. Bloss CS, Delis DC, Salmon DP, Bondi MW. Decreased cognition in children with risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2008;64:904-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.07.004
23. Chartier-Harlin MC, Parfitt M, Legrain S, et al. Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet.* 1994;3:569-74. doi: 10.1093/hmg/3.4.569
24. Nicolas G, Charbonnier C, Wallon D, et al. SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry.* 2016;21(6):831-6. doi: 10.1038/mp.2015.121
25. Bralten J, Arias-Vasquez A, Makkinje R, et al. Association of the Alzheimer's gene SORL1 with hippocampal volume in young, healthy adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168: 1083-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10101509
26. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12: 957-65. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70194-7
27. Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997;41:17-24. doi: 10.1002/ana.410410106
28. Chertkow H, Feldman HH, Jacova C, et al. Definitions of dementia and predementia states in Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment: consensus from the Canadian conference on diagnosis of dementia. *Alzheimer's Res Ther.* 2013;5(Suppl 1).
29. Яхно НН, Коберская НН, Захаров ВВ и др. Влияние возраста, коморбидных сердечно-сосудистых и эмоциональных факторов на легкое когнитивное снижение в среднем, пожилом и старческом возрасте. *Неврологический журнал.* 2018;23(6):309-15 [Yakhno NN, Koberskaya NN, Zakharov VV, et al. The effect of age, comorbid cardiovascular and emotional factors on a mild cognitive decline in middle, old and old age. *Nevrologicheskii Zhurnal.* 2018;23(6):309-15 (In Russ.)].
30. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on «The Preclinical State of AD»; July 23, 2015; Washington DC, USA. *Alzheimer's Dement.* 2016;12:292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002
31. Sperling R, Mormino E, Johnson K. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron.* 2014; 84:608-22. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.038
32. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:386-95. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2243
33. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3
34. Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, et al. (2014) Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med.* 2014;20:415-8. doi: 10.1038/nm.3466
35. Yerbury JJ, Poon S, Meehan S, et al. The extracellular chaperone clusterin influences amyloid formation and toxicity by interacting with prefibrillar structures. *FASEB J.* 2007;21: 2312-22. doi: 10.1096/fj.06-7986com
36. Schrijvers EMC, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Plasma clusterin and the risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2011;305:1322-6. doi: 10.1001/jama.2011.381
37. Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12:207-16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0
38. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain.* 2016;139:1551-67. doi: 10.1093/brain/aww027
39. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. Synergistic effect of β -amyloid and neurodegeneration on cognitive decline in clinically normal individuals. *JAMA Neurol.* 2014;71:1379-85. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2031
40. Onyike CU, Chaney G-AS. Alzheimer Disease at the Extremes of Age: Clinical Epidemiology, Diagnosis and Care. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
41. Giacobini E. Cholinesterases in human brain: the effect of cholinesterase inhibitors on Alzheimer's disease and related disorders. In: Giacobini E, Pepeu G, editors. *The Brain Cholinergic System in Health and Disease.* Oxon, UK: Informa Healthcare; 2006. P. 235-64.
42. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Researching Alzheimer's Medicines: Setbacks and Stepping Stones.* 2012.
43. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1991;12:383-8. doi: 10.1016/0165-6147(91)90609-V
44. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J Biomed Sci.*

- 2017;24:47. doi: 10.1186/s12929-017-0355-7
45. Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, et al. An effector-reduced anti- β -Amyloid ($A\beta$) antibody with unique $A\beta$ binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of $A\beta$. *J Neurosci*. 2012;32:9677-89. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4742-11.2012
46. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. (2014) Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370:311-21. doi: 10.1056/NEJMoa1312889
47. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. (2016) The antibody aducanumab reduces A plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50-6. doi: 10.1038/nature19323
48. Liang J, Li J, Jia R. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Intervent Aging*. 2018;13:2061-73. doi: 10.2147/CIA.S184968
49. Cummings J, Aisen PS, DuBois B, et al. Drug development in Alzheimer's disease: The path to 2025. *Alzheimer's Res Ther*. 2016 Sep 20;8(1):39. doi: 10.1186/s13195-016-0207-9
50. Schmidt R, Ropele S, Ebenbauer B, et al. Memantine effects on brain volume, glucose metabolism and cognition in AD patients. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):2526.
51. Inoue Y, Ueda M, Masuda T, et al. Memantine attenuates vascular amyloid β deposits and spontaneous hemorrhages in mouse models of cerebral amyloid angiopathy. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
52. Walker V, Davies N, Kehoe P, et al. What is the impact of regulatory guidance and expiry of drug patents on dementia drug prescriptions in England? A trend analysis in the Clinical Practice Research Datalink. *Alzheimer's Res Ther*. 2018 May 29;10(1):51. doi: 10.1186/s13195-018-0379-6
53. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010;75:1415-22. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f88359
54. Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, et al. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2013;172:666-8. doi: 10.1001/archinternmed.2012.379
55. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2010;68:521-34. doi: 10.1002/ana.22089
56. Leinenga G, Götz J. Scanning ultrasound removes amyloid- and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Transl Med*. 2015;7:278ra33. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa2512
57. Коберская НН. Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):81-7 [Koberskaya NN. Current views of the risk factors, diagnosis, and therapy of Alzheimer's disease (according to the proceedings of the Alzheimer's Association International Conference, London, 2017). *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):81-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-81-87
58. Коберская НН. Ранняя диагностика болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. *Неврология*. 2017;3(31):20-7 [Koberskaya NN. Early diagnosis of Alzheimer's disease. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2017;3(31):20-7 (In Russ.)].

Поступила 04.03.2019

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.