Науменко А.А., Громова Д.О., Трофимова Н.В., Преображенская И.С.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Диагностика и лечение болезни Альцгеймера

Ранняя диагностика болезни Альцгеймера (БА) — одна из важнейших задач современной медицины. В настоящее время БА может быть диагностирована еще до развития выраженных клинических симптомов на основании данных функциональной нейровизуализации, в том числе с питтсбургской субстанцией (что позволяет выявить накопление амилоидного белка в церебральных структурах), а также анализа биомаркеров в цереброспинальной жидкости. При наличии клинических симптомов установить диагноз помогает правильная оценка мнестических расстройств — при БА они носят так называемый гиппокампальный характер. Лечение БА должно быть начато как можно раньше; активно разрабатываются патогенетические методы терапии. В лечении БА необходимо придерживаться комплексного подхода, предполагающего использование препаратов базисной симптоматической терапии, лекарственных средств, увеличивающих эффективность препаратов базисного лечения, а также нелекарственных методов (когнитивный и моторный тренинг). Важны своевременное выявление и устранение потенциально обратимых состояний, работа с ухаживающими за больными лицами и опекунами.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; церебральный амилоидоз; базисное симптоматическое лечение; ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы; блокаторы NMDA-рецепторов; акатинол мемантин; гантенерумаб; ноотропная терапия; церебролизин; нелекарственные методы воздействия; когнитивно-моторный тренинг.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@ya.ru

Для ссылки: Науменко АА, Громова ДО, Трофимова НВ, Преображенская ИС. Диагностика и лечение болезни Альцгеймера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):91–97.

Alzheimer's disease: diagnosis and treatment

Naumenko A.A., Gromova D.O., Trofimova N.V., Preobrazhenskaya I.S.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Early diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is one of the most important tasks of modern medicine. Even before its obvious clinical symptoms develop, AD can be now identified from the data of functional neuroimaging, including that with the Pittsburgh compound, which can detect amyloid protein accumulation in the brain structures, and from those of an analysis of biomarkers in the cerebrospinal fluid. If there are clinical symptoms, a diagnosis can be established by the correct evaluation of mnemonic disorders; the latter in BA are so-called hippocampal. Treatment for AD should be initiated as early as possible; methods for pathogenetic therapy are being actively developed. When treating AD, one should adhere to a comprehensive approach involving the use of drugs for basic symptomatic treatment and those enhancing its efficiency, and non-drug treatments (cognitive and motor training). It is important to timely identify and eliminate potentially reversible conditions and to work with caregivers and guardians.

Keywords: Alzheimer disease; cerebral amyloidosis; basic symptomatic treatment; central acetylcholinesterase inhibitors; NMDA receptor blockers; akatinol memantine; gantenerumab; nootropic therapy; cerebrolysin; non-drug exposures; cognitive-motor training.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@ya.ru

For reference: Naumenko AA, Gromova DO, Trofimova NV, Preobrazhenskaya IS. Alzheimer's disease: Diagnosis and treatment. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(4):91–97.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-91-97>

Ранняя диагностика и лечение заболеваний, приводящих к когнитивным расстройствам, — одна из важнейших медицинских и социальных проблем современного общества. В свою очередь интерес к когнитивным нарушениям обусловлен разными факторами — старением населения планеты, увеличением числа пациентов с когнитивными расстройствами, в частности с болезнью Альцгеймера (БА). Так, по данным ВОЗ, в 2006 г. зарегистрировано около 26,6 млн пациентов с деменцией, в то время как к 2050 г. предполагается увеличение заболеваемости в 3–4 раза, т. е. примерно до 100 млн человек [1–3]. Катастрофический рост за-

болеваемости БА сделал важнейшей задачей создание методов раннего выявления заболевания с возможностью его последующего патогенетического лечения.

Этиология и патогенез

БА — генетически детерминированное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением памяти и других когнитивных функций (праксис, гнозис, речь, интеллект) вследствие постепенной гибели нейронов коры больших полушарий головного мозга.

При наследственных формах БА (около 10% случаев) основными генами, отвечающими за ее развитие, являются: ген, кодирующий предшественник амилоидного белка (amyloid precursor protein, APP, 21-я хромосома), гены, кодирующие ферменты, метаболизирующие APP: пресенилин 1 (14-я хромосома), пресенилин 2 (1-я хромосома). При спорадических формах БА особого внимания заслуживает гетеро- или гомозиготное носительство 4-й изоформы аполипопротеина E (АПОЕ4) [4] — у таких пациентов БА развивается раньше и обычно имеет более злокачественное течение, чем у людей со 2-й или 3-й изоформами АПОЕ.

В физиологических условиях белок-предшественник амилоида расщепляется на растворимые полипептиды и выводится из организма. При генетически обусловленном изменении строения APP или функции ферментов, участвующих в его катаболизме, вместо растворимых субъединиц образуются нерастворимые фрагменты амилоидного белка (альфа-бета-42), которые затем откладываются в веществе головного мозга. Традиционно наибольшая концентрация амилоида — в отделах мозга с ацетилхолинергической медиацией, особенно в медиобазальной лобной коре и структурах гиппокампового круга. Нерастворимый бета-амилоид оказывает токсическое влияние на церебральные нейроны. Морфологически патологический процесс проявляется образованием сенильных бляшек (собственно отложением амилоидного белка) и нейрофибриллярных сплетений (предположительно — следствие нейродегенеративного процесса и гибели нейронов, хотя есть мнение о возможном влиянии нейрофибриллярных сплетений и соединений, их формирующих, на патогенез БА), микроглиальной активацией, нейрональной дегенерацией [5, 6].

С момента начала морфологических изменений в головном мозге до развития первых симптомов болезни проходит примерно 10–15 лет. Первыми симптомами БА являются субъективное снижение памяти, ощущаемое пациентом, но не выявляемое при нейропсихологическом исследовании. Дальнейшее течение заболевания — постепенно прогрессирующее. Следует отметить, что развитие и прогрессирование БА определяются генетическими факторами лишь у 10% всех пациентов с БА (так называемая «чистая» БА, или БА с ранним началом). В остальных случаях на скорость развития нейродегенеративного процесса оказывают влияние многие факторы — наличие и выраженность сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, гиперхолестеринемии, коагулопатии, сахарного диабета, гипергомоцистеинемии. Принципиально важным является интеллектуальное развитие пациента — так, многие исследования показали, что БА развивается раньше и прогрессирует быстрее у людей, занимающихся неинтеллектуальным трудом и имеющих низкий уровень образования [7–10]. Результаты исследований нашли отражение в теории когнитивного резерва.

Согласно концепции А.М. Brickman и соавт. [9], следует различать церебральный и когнитивный резерв. *Когнитивный резерв* представляет собой потенциальную возможность увеличения объема и эффективности уже существующих нейрональных путей, а также создания новых нейрональных связей. Под *церебральным резервом* подразумевают анатомические особенности вместимости черепа, размеры мозга, плотность нейронов и плотность синапсов между ними. У людей с большим резервом предположительно имеют большее число нейрональных путей (высокий цереб-

ральный резерв) и большая гибкость когнитивных процессов (высокий уровень когнитивного резерва), что в свою очередь создает основу для более длительной компенсации когнитивных функций даже при потенциально неизлечимом и неуклонно прогрессирующем заболевании.

Диагностика и течение

В настоящее время БА может быть диагностирована до развития клинических симптомов. Так, с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) при БА можно выявить уменьшение объема гиппокампа, миндалины [11–14], медиальных отделов височной доли [14], задней части поясной извилины [15]. Выраженность атрофии обычно не коррелирует с тяжестью симптомов болезни при уже сформированной клинической картине БА, но данные нейровизуализации могут быть полезными как дополнительный, подтверждающий заболевание признак.

При выполнении функциональной нейровизуализации можно установить диагноз БА с высокой степенью достоверности, в том числе и на доклинических стадиях заболевания. Так, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с питтсбургской субстанцией (PIB) позволяет выявить накопление амилоидного белка в церебральных структурах до развития симптомов нарушения памяти [16]. На клинических стадиях БА подтверждающим заболевание методом может быть выявление функционально гипоактивных зон коры (оценка перфузии и метаболизма глюкозы с помощью ПЭТ).

Определение биомаркеров в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) позволяет выявить уже существующую БА как на доклинических, так и на ранних клинических стадиях. Биомаркеры — соединения, встречающиеся при определенной патологии, их наличие является подтверждением диагноза. Для БА это бета-амилоид и тау-протеин. В норме бета-амилоид также может присутствовать в ЦСЖ, при этом его концентрация у здоровых выше, чем у пациентов с БА — при развитии БА происходит накопление амилоидного белка в тканях головного мозга, и его концентрация в ЦСЖ снижается. Указанные изменения сочетаются с повышением уровня тау-протеина и появлением его особой формы — гиперфосфорилированного тау-протеина. Концентрация тау-протеина в ЦСЖ повышается при гибели нейронов церебральных структур, например при инсульте, энцефалите, генерализованном эпилептическом припадке и т. д. Гиперфосфорилированный тау-протеин считается специфическим для БА соединением. Таким образом, заболевание может быть установлено при одновременном снижении уровня амилоидного белка и повышении уровня тау-протеина в ЦСЖ в сочетании с появлением гиперфосфорилированных форм тау-белка [17].

В ряде случаев, особенно при семейных формах БА, может быть полезно генетическое исследование [18].

В развитии БА можно выделить 5 стадий:

1. *Стадия бессимптомного церебрального амилоидоза.* Заболевание может быть диагностировано с помощью анализа концентрации биомаркеров в ЦСЖ, а также при проведении ПЭТ с PIB. Клинических проявлений болезни нет.

2. *Стадия амилоидоза, синаптической дисфункции и/или ранней нейродегенерации.* При проведении функциональной нейровизуализации можно выявить снижение метаболизма глюкозы в височно-теменных отделах, задней части поясной извилины; возможна атрофия латеральных и медиаль-

ных отделов теменной коры, задней части поясной извилины и гиппокампа [15]. Продолжающееся снижение уровня бета-амилоида и повышение содержания тау-протеина в ЦСЖ. Клинических проявлений болезни нет; возможно субъективное ощущение снижения памяти.

3. Стадия амилоидоза, нейродегенерации и легких когнитивных нарушений. Пациент жалуется на нарушения памяти, которые подтверждаются при нейропсихологическом исследовании. Нарушения памяти выражены легко, не приводят к дезадаптации в быту, на работе и при других видах деятельности. При выполнении функциональной нейровизуализации наблюдаются продолжающаяся нейродегенерация, гипоперфузия и гипометаболизм подкорковых структур, преимущественно структур гиппокампового круга, и коры больших полушарий головного мозга. При МРТ отмечается атрофия коры теменных, височных и затылочных отделов головного мозга, а также гиппокампа.

4. Стадия умеренных когнитивных нарушений. Пациент жалуется на нарушения памяти, в большей степени касающиеся недавних событий; припоминание событий отдаленного прошлого обычно сохранено. Нарушения памяти не приводят к дезадаптации в быту, на работе и при других видах активности, однако сохранение прежнего образа жизни дается пациенту с некоторыми усилиями — использование стратегий запоминания и заучивания (памятки, записки, возвращение к уже сделанной работе с целью проверить, выполнена ли она, и т. д.), для осуществления привычных и необходимых действий требуется больше времени. Результаты инструментальных исследований схожи с таковыми у пациентов с легкими когнитивными расстройствами — атрофия, гипометаболизм и гипоперфузия коры височных, теменных и затылочных отделов головного мозга, гиппокампа, отложение амилоидного белка в церебральных структурах. Продолжающееся снижение уровня бета-амилоида и повышение концентрации тау-протеина в ЦСЖ. Часто выраженность атрофии, а также степень отложения амилоидного белка в церебральных структурах не коррелируют с тяжестью когнитивных расстройств, в то время как прогрессирующее снижение концентрации амилоидного белка в ЦСЖ обычно взаимосвязано с дальнейшим развитием когнитивных нарушений.

5. Стадия деменции. Характеризуется дальнейшим нарастанием когнитивных нарушений и утратой независимости. Последующее течение когнитивных расстройств также прогрессирующее, до полной утраты когнитивных функций.

Таким образом, появление когнитивных нарушений при БА — свидетельство декомпенсации и снижения когнитивного резерва. Когнитивные нарушения — проявление финальной стадии заболевания, когда патологический процесс поразил значительную часть церебральных структур.

При появлении клинических симптомов болезни особое внимание следует уделять характеру нарушений памяти. Нарушения памяти — первый симптом заболевания. Типично нарушение припоминания недавних событий, хотя с развитием заболевания утрачивается память об отдаленных событиях, а затем — припоминание ключевых моментов жизни (брак, имя супруга или супруги, количество, имена и даты рождения детей, профессия, собственное имя и дата рождения). Нарушения памяти носят особый «гиппокампальный» характер — при запоминании слов или зрительных образов у пациента снижен объем отсроченного (через 5 мин или бо-

лее) воспроизведения информации по сравнению с непосредственным (сразу же после заучивания). Организующие методики (подсказки, помогающие заучиванию материала) не облегчают запоминания. При воспроизведении заученного материала отмечаются «посторонние впадения» — так, пациент может называть слова, которые он не учил.

Современные представления о диагностике БА нашли отражение в новых «исследовательских» критериях данного заболевания.

Исследовательские критерии диагноза болезни Альцгеймера по B. Dubois и соавт. (цит. по [4]):

- Нарушения памяти, которые характеризуются:
 - постепенным прогрессированием (не менее 6 мес), по свидетельству пациента или его родственников;
 - объективными нарушениями эпизодической памяти по данным нейропсихологического тестирования; при этом нарушения памяти не корректируются подсказками при воспроизведении или предоставлении множественного выбора;
 - нарушениями эпизодической памяти, которые носят изолированный характер или сочетаются с другими когнитивными расстройствами.
- Один из следующих признаков:
 - атрофия медиальных отделов височной доли по данным нейровизуализации;
 - специфические для БА изменения в ЦСЖ (уменьшение содержания амилоидных олигомеров, увеличение содержания тау-протеина);
 - гипометаболизм височно-теменных отделов или церебральный амилоидоз по данным ПЭТ.

Лечение

Лечение БА должно быть комплексным, включающим патогенетическую терапию, целью которой является устранение причины болезни — церебрального амилоидоза. Принципиально сочетание патогенетического лечения с базовой симптоматической терапией, коррекцией эмоциональных и поведенческих расстройств, а также с нелекарственными методами воздействия (когнитивно-моторный тренинг, психосоциальная поддержка пациента и его родственников и т. д.).

Патогенетическое лечение. Создание патогенетической терапии БА — одна из важнейших целей неврологии. За последние десятилетия было предпринято множество попыток разработки таких препаратов, которые, однако, в большинстве своем потерпели поражение. Субстратом действия патогенетической терапии является сам амилоидный белок (связывание и выведение его из вещества головного мозга) либо амилоидный каскад (активация альфа-секретазы или ингибирование бета- и гамма-секретаз). К сожалению, большая часть созданных лекарственных средств оказались либо неэффективными (преимущественно вследствие плохой проходимости гематоэнцефалического барьера), либо токсичными (преимущественно вследствие связывания не только с амилоидным белком, но и с другими белками мозга и развития воспалительных реакций, в том числе тяжелых).

В настоящее время разработка препаратов, влияющих на амилоидный каскад (семагестат, авагестат, R-фурбипрофен), продолжается. Однако ввиду значительного числа побочных эффектов их по-прежнему нельзя рекомендовать к клиническому применению [19].

Представляется перспективным использование препаратов на основе моно- и поликлональных антител к амилоидному белку. В данном случае бета-амилоид связывается с моноклональным антителом в единый комплекс и затем выводится из вещества головного мозга. Исследования последних лет позволили создать препараты, обладающие достаточной эффективностью, высокой аффинностью к бета-амилоиду и низкой токсичностью. В настоящее время проводятся клинические исследования таких препаратов, как бапинеизумаб [20], соланезумаб [4] и гантатенерумаб [21]. III стадии клинического исследования (испытания на большом числе пациентов с БА) достигли два лекарственных средства: соланезумаб и гантатенерумаб. Согласно представленным данным, применение бапинеизумаба не привело к достоверному клиническому улучшению в виде уменьшения выраженности когнитивных нарушений или снижения скорости их прогрессирования у пациентов с БА [22].

Гантатенерумаб в отличие от бапинеизумаба и соланезумаба — первый препарат, созданный полностью на основе человеческих анти-Аβ-моноклональных антител. Его действие основано на проникновении через гематоэнцефалический барьер с последующей активацией микроглии, запуском микроглиально-опосредованного механизма фагоцитоза и как следствие — связыванием и удалением бета-амилоида из вещества головного мозга [23].

Опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования гантатенерумаба. Согласно представленным данным, препарат эффективен у пациентов с легкой и умеренной деменцией при БА. В исследовании приняли участие 16 пациентов 50–90 лет [24]. Анализ данных функциональной нейровизуализации (ПЭТ с PIB, оценка церебральной перфузии и метаболизма) показал достоверное уменьшение плотности церебральных амилоидных отложений в основной группе и дальнейшее накопление амилоидного белка в группе контроля.

В отличие от пассивной иммунизации активная иммунизация оказалась эффективной только на моделях БА у трансгенных мышей. У людей исследования были прекращены из-за высокой частоты развития на фоне лечения менингоэнцефалита [25].

К патогенетическим методам лечения БА следует отнести также профилактику сердечно-сосудистой патологии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, гипергомоцистеинемии и других сосудистых факторов риска. Как упомянуто выше, часто скорость амилоидогенеза не так высока, и заболевание развивается в позднем возрасте или не развивается вовсе. Текущий и активный процесс, поражающий сердце и сосуды, приводит к возникновению церебральной ишемии, микро- и макроангиопатии и как следствие — к ускорению амилоидогенеза.

Базисное симптоматическое лечение. К препаратам базисной симптоматической терапии при БА относят два класса лекарственных средств: ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (АХЭС-И) и антагонисты N-метил D-аспартат (NMDA)-рецепторов [7, 26]. В многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях с участием большого количества пациентов показано, что препараты этих фармакотерапевтических групп эффективно уменьшают выраженность когнитивных

расстройств, скорость прогрессирования заболевания, стоимость лечения и ухода. Были отмечены снижение нагрузки на ухаживающих лиц и улучшение качества их жизни, уменьшение потребности в психотропных препаратах и корректорах поведения, а также (особенно при тяжелой деменции) выраженности поведенческих нарушений, апатии и депрессии у пациентов с БА.

АХЭС-И рекомендованы ВОЗ для лечения деменции альцгеймеровского типа как препараты первого ряда. Эти рекомендации основываются на анализе результатов многих двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований, согласно которым препараты этой фармакотерапевтической группы эффективны при БА, особенно в стадии легкой и умеренной деменции [7, 8, 26].

По данным исследований, терапевтический эффект наблюдается у 60% пациентов с БА (когнитивные функции улучшались в среднем на 4 балла по шкале оценки когнитивных функций при БА, ADAS-Cog). Это обусловлено рядом причин, в том числе невозможностью достичь максимальной дозы из-за побочных эффектов, кратковременностью и поздним началом терапии, а также быстрым прогрессированием заболевания [27].

Лечение АХЭС-И должно быть длительным и начинаться с высоких доз (эффект лечения зависит от дозы). Терапия считается эффективной как при клинически доказанном улучшении познавательных функций (нейропсихологическое исследование с оценкой по количественным нейропсихологическим шкалам), так и при отсутствии ухудшения в течение по крайней мере 3 мес. Дополнительными критериями эффективности являются улучшение адаптации пациента в повседневной жизни, уменьшение выраженности эмоциональных и поведенческих расстройств, снижение дозы или отказ от сопутствующих психотропных препаратов. При отсутствии терапевтического эффекта одного препарата его можно заменить на другой препарат этой же группы.

Распространенными побочными эффектами АХЭС-И являются желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, ощущение вздутия живота, снижение аппетита, потеря веса). С целью их предотвращения рекомендуют прием пролонгированных пероральных или трансдермальных форм препаратов [28].

Мемантина гидрохлорид (акатинол мемантин), относящийся к группе антагонистов NMDA-рецепторов, обладает как симптоматическими, так и патогенетическими свойствами. Препарат оказывает влияние на NMDA-рецепторы, стабилизируя мембрану нейрона и уменьшая эксайтотоксичность как при церебральной ишемии, так и при нейродегенеративном процессе. Акатинол мемантин также опосредованно влияет на состояние дофаминергических и ацетилхолинергических церебральных структур, повышая содержание ацетилхолина и дофамина и, соответственно, уменьшая выраженность как преимущественно дофаминергических (скорость психических процессов), так и ацетилхолинергических (уровень внимания, способность к длительному удержанию внимания, память) когнитивных симптомов. Многочисленные двойные слепые рандомизированные плацебоконтролируемые клинические исследования позволили рекомендовать этот препарат как средство базовой симптоматической те-

рапии при БА [7]. Исследования последних лет показывают, что препарат может быть эффективен при БА, в том числе на стадии умеренных когнитивных расстройств [8]. Побочные эффекты при приеме мемантина, как правило, минимальны.

Ноотропная терапия. К сожалению, для большей части препаратов из группы ноотропной терапии нет доказывающих их эффективность результатов двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, что не соответствует современным стандартам оценки фармакоэффективности лекарственных средств. В связи с обязательным наличием необходимой доказательной базы для рекомендации препарата к использованию следует отметить церебролизин. Выполненные в соответствии с необходимыми стандартами клинические исследования показали эффективность его применения как дополнительного симптоматического средства при БА.

Церебролизин — препарат, полученный из головного мозга свиней, содержащий биологически активные полипептиды и аминокислоты, оказывающие положительное действие на головной мозг. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об активации внутринейронального метаболизма и нейрогенеза, увеличении нейрональной пластичности и числа дендритов, образовании новых синапсов и сосудов. Влияние церебролизина на нейроны головного мозга аналогично таковому фактора роста нервов. Таким образом, церебролизин является препаратом с доказанным нейротрофическим действием.

В нескольких исследованиях церебролизин при совместном применении с АХЭС-И показал достоверное уменьшение числа нон-респондеров (пациентов, не отвечающих на лечение АХЭС-И). Так, в двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании применения церебролизина на фоне постоянного лечения пациентов с БА донепезилом был отмечен достоверно лучший клинический эффект в группе комбинированной терапии [29]. В исследовании С.И. Гавриловой и соавт. [1] на фоне совместного применения АХЭС-И и церебролизина при БА число респондеров достоверно увеличилось в 1,7 раза (исследование включало 60 пациентов с вероятной БА, критерием эффективности было улучшение оценки по шкале ADAS-cog и шкале общего клинического впечатления, CGI).

Предполагается также антиамилоидное действие церебролизина. Так, в эксперименте, проведенном на животных моделях БА, было показано снижение скорости церебрального амилоидогенеза при введении церебролизина [30, 31].

Выполненные в 2007 и 2015 гг. метаанализы, посвященные оценке эффективности церебролизина при БА [32, 33], подтвердили достоверное положительное влияние терапии на когнитивные функции у пациентов с БА и ее безопасность. Доза церебролизина во включенных в метаанализ исследованиях составляла от 10 до 60 мл. Средней эффективной дозой можно считать 20–30 мл. Так, согласно данным D. Chan и соавт. [11] и M.W. Weiner [34], введение церебролизина в дозе 30 мл 5 дней в неделю в течение 4 нед привело к достоверному уменьшению выраженности клинических проявлений БА; достигнутый терапевтический эффект сохранялся 6 мес.

Ввиду взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и БА интересно действие церебролизина при нарушениях мозгового кровообращения и наличии сосудистых факторов риска. Так, исследования эффективности церебролизина на разных этапах развития ишемического инсульта показали его положительное мультимодальное влияние. Назначение церебролизина в острейшем периоде инсульта уменьшало выраженность нарушений познавательных функций и положительно влияло на скорость и полноту восстановления двигательных расстройств, а также снижало летальность и потенцировало эффективность выполненного пациентам тромболизиса; в данном исследовании церебролизин назначали в дозе 30 мл [3, 7, 33]. Отечественное исследование эффективности церебролизина в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта с участием 76 пациентов показало влияние препарата на скорость и качество реабилитации пациентов; доза церебролизина составила 20 мл [2].

Когнитивно-моторный тренинг. К нелекарственным методам лечения когнитивных нарушений относятся: диета, когнитивно-моторный тренинг, психологические и поведенческие методы коррекции, психотерапевтические подходы, медитация и йога.

Когнитивный тренинг при БА на стадии умеренных когнитивных нарушений и легкой деменции обязателен и входит в стандарты лечения [35, 36]. Когнитивный тренинг представляет собой специальные программы и методики для тренировки памяти, внимания и других когнитивных функций, направленные на поддержание оптимального интеллектуального уровня, развитие сниженных когнитивных функций, а также на обучение стратегиям компенсации. Выделяют два типа когнитивного тренинга: компенсаторный и восстановительный [37]. При применении компенсаторного когнитивного тренинга пациент обучается новым стратегиям решения поставленной задачи через сохраненные когнитивные функции. При восстановительном когнитивном тренинге мероприятия нацелены на улучшение поврежденных когнитивных функций.

R. Kawashima [38] представил дополнительные результаты исследований, посвященных оценке эффективности обучающей терапии у пациентов с БА и сосудистой деменцией. Пациенты основной группы получали базисную симптоматическую терапию и выполняли задания на тренировку рабочей памяти (запоминание и пересказ истории, решение арифметических задач); пациентам контрольной группы назначали только базисную симптоматическую терапию. Каждому пациенту основной группы была подобрана индивидуальная программа когнитивного тренинга. Занятия проводились в течение 15 мин 3–5 раз в неделю. По истечении 6 мес в основной группе отмечено увеличение общего балла краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) с 15,8 до 18,2, общего балла шкалы оценки лобной дисфункции (frontal assessment battery) с 6,6 до 7,7. У пациентов контрольной группы, напротив, наблюдалось снижение общего балла КШОПС на 2,5. Интересно, что когнитивные функции, которые не использовались в когнитивном тренинге, также улучшались. Сходные результаты были представлены L. Rozzini и соавт. [39].

Когнитивная стимуляция — один из видов когнитивного тренинга. Проведение когнитивной стимуляции подразумевает одновременные занятия с пациентом и ухажива-

ющим лицом под контролем специалиста (врача или психолога). Согласно имеющимся данным, пациенты и ухаживающие лица высоко оценивают значимость когнитивной стимуляции и отмечают улучшение на фоне тренировок качества жизни, настроения и памяти [40].

Причины улучшения когнитивных функций на фоне умственных занятий обсуждаются. Так, ряд исследователей предполагает, что когнитивный тренинг может оказывать положительное влияние на познавательные функции вследствие изменения активности определенных отделов головного мозга: вентролатеральной префронтальной коры, дорсолатеральной префронтальной коры, левой средней лобной извилины, островковой зоны, угловой извилины, базальных ганглиев слева, правой задней поясной извилины и левой клинообразной извилины [41, 42]. Обсуждаются не только функциональные, но и структурные изменения. Так, исследование, выполненное S. Belleville и L. Bherer [43] с целью оценки влияния когнитивного тренинга у здоровых пожилых испытуемых, показало увеличение толщины некоторых отделов коры больших полушарий головного мозга.

Физическая активность и тренировки также положительно влияют на когнитивные функции. Часто используемыми методами являются аэробные нагрузки, упражнения на сопротивление, растяжение, силовой и баланс-тренинг, а также обучение выполнению двойной задачи. Предпочтение отдается аэробному тренингу. Так, в исследовании

L.D.Baker и соавт. [44], участвовали 33 пожилых пациента (17 женщин и 16 мужчин 55–85 лет) с БА без деменции. Пациенты основной группы выполняли высокоинтенсивные аэробные упражнения, пациенты контрольной группы — упражнения на растяжение. Когнитивные функции оценивали с помощью количественных нейропсихологических шкал до включения в исследование, а также через 3 и 6 мес занятий. Определяли также соматические и биохимические параметры. Через полгода занятий у пациентов основной группы отмечена положительная динамика когнитивных функций, метаболизма глюкозы, деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Сходные результаты были получены и другими исследователями [45]. Предполагается также, что на фоне моторного тренинга улучшается функциональная церебральная активность и, возможно, формируются новые межсинаптические взаимодействия, снижается степень церебральной гипоперфузии и гипометаболизма [46]. Несомненно, эти предположения требуют дальнейшего подтверждения.

Таким образом, современный подход к лечению БА подразумевает использование как лекарственных, так и нелекарственных методов. Приоритетными являются ранняя диагностика когнитивных расстройств, а также применение патогенетических методов лечения в сочетании со средствами базисной симптоматической терапии, когнитивно-моторным тренингом и ноотропными препаратами с доказанной эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Колыхалов ИВ и др. Терапевтический потенциал Церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(8): 24-9. [Gavrilova SI, Fedorova YaB, Kolykhalov IV, et al. The therapeutic potential of Cerebrolysin in the preventative treatment of Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2008;(8):24-9. (In Russ.).]
2. Гусев ЕИ, Гехт АБ, Белоусов ЮБ и др. Клинические и фармакоэкономические особенности применения Церебролизина в восстановительном лечении ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;(10):26-33. [Gusev EI, Gekht AB, Belousov YuB i dr. Clinical and pharmacoeconomic peculiarities of application of Cerebrolysin in rehabilitation of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;(10):26-33. (In Russ.).]
3. Захаров ВВ, Яхно НН. Нарушения памяти. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2001. 160 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Narusheniya pamyati* [Memory impairments]. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. 160 p.]
4. Samadi H, Sultzer D. Solanezumab for Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2011 Jun;11(6):787-98. doi: 10.1517/14712598.2011.578573. Epub 2011 Apr 20.
5. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. С. 53-75. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementia. A guide for physicians]. 3rd edition. Moscow: MEDpress-inform; 2011. P. 53-75.]
6. Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):501-8. Epub 2006 Oct 25.
7. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 224 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroistva* [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 224 p.]
8. Преображенская ИС, Громова ДО. Некоторые аспекты терапии нейродегенеративных деменций. Медицинский совет. 2014;(10):36-42. [Preobrazhenskaya IS, Gromova DO. Some aspects of the therapy of neurodegenerative dementia. *Meditsinskii sovet*. 2014;(10):36-42. (In Russ.).]
9. Brickman AM, Siedlecki KL, Stern Y. Cognitive and Brain reserve. In: Depp CA, Jeste DV, editors. *Successful Cognitive and Emotional Aging*. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc; 2010. P. 157-72.
10. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, et al. Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging*. 2007 Feb;28(2):272-83. Epub 2006 Feb 9.
11. Chan D, Fox NC, Scallan RI, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001 Apr;49(4):433-42.
12. Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2001 Sep-Oct;22(5): 747-54.
13. Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1188-96.
14. Scallan RI, Schott JM, Stevens JM, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Apr 2;99(7):4703-7.
15. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82:239-59.
16. Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr;2(4):a006213. doi: 10.1101/cshperspect.a006213.
17. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):119-28. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.
18. Whitwell JL. Longitudinal imaging: change and causality. *Curr Opin Neurol*. 2008 Aug;21(4):410-6. doi: 10.1097/WCO.0b013e32830719d4.
19. Toyn JH, Rowley A, Matsuka Y, et al.

- γ -Secretase Pharmacology: What Pharmacology Will Work for Alzheimer's Disease? *Int J Alzheimers Dis.* 2013;2013:849128. doi: 10.1155/2013/849128. Epub 2013 Apr 18.
20. Kerchner GA, Boxer AL. Bapineuzumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2010 Jul;10(7):1121-30. doi: 10.1517/14712598.2010.493872.
21. Novakovic D, Feligioni M, Scaccianoce S, et al. Profile of gantenerumab and its potential in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Des Devel Ther.* 2013 Nov 13;7:1359-64. doi: 10.2147/DDDT.S53401. eCollection 2013.
22. Vellas B, Carrillo MC, Sampaio C, et al; EU/US/CTAD Task Force Members. Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD Task Force. *Alzheimers Dement.* 2013 Jul;9(4):438-44. doi: 10.1016/j.jalz.2013.03.007.
23. Koenigsknecht-Talboo J, Meyer-Luehmann M, Parsadanian M, et al. Rapid microglial response around amyloid pathology after systemic anti-A β antibody administration in PDAPP mice. *J Neurosci.* 2008 Dec 24;28(52):14156-64. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4147-08.2008.
24. Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L, et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Arch Neurol.* 2012 Feb;69(2):198-207. doi: 10.1001/archneurol.2011.1538. Epub 2011 Oct 10.
25. Senior K. Dosing in phase II trial of Alzheimer's vaccine suspended. *Lancet Neurol.* 2002 Mar;1(1):3.
26. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med.* 2004 Oct;10(10):1055-63.
27. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4;148(5):370-8.
28. Oertel W, Ross JS, Eggert K, et al. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S4-9.
29. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2006 Jan;13(1):43-54.
30. Rockenstein E, Adame A, Mante M, et al. Amelioration of the cerebrovascular amyloidosis in a transgenic model of Alzheimer's disease with the neurotrophic compound cerebrolysin. *J Neural Transm (Vienna).* 2005 Feb;112(2):269-82. Epub 2004 Jul 7.
31. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, et al. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2006 May 15;83(7):1252-61.
32. Gauthier S, Proal J, Jia J, et al. Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;39(5-6):332-47. doi: 10.1159/000377672. Epub 2015 Mar 26.
33. Wey ZH, He QB, Wang H, et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna).* 2007;114(5):629-34. Epub 2007 Feb 23.
34. Weiner MW. Commentary on «Diagnosis of Alzheimer's disease: two decades of progress.» Central role of technology in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2005 Oct;1(2):112-3.
35. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003 Mar;14(2):125-30.
36. Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013 Nov;21(11):1086-97. doi: 10.1016/j.jagp.2013.02.018. Epub 2013 Jul 3.
37. Rodakowski J, Saghaei E, Butters MA, Skidmore ER. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med.* 2015 Jun-Oct;43-44:38-53. doi: 10.1016/j.mam.2015.06.003. Epub 2015 Jun 10.
38. Kawashima R. Mental Exercises for Cognitive Function: Clinical Evidence. *J Prev Med Public Health.* 2013 Jan;46 Suppl 1:S22-7. doi: 10.3961/jpmph.2013.46.S22. Epub 2013 Jan 30.
39. Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, et al. Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Patients with Mild Cognitive Impairment Treated with Cholinesterase Inhibitors. 4th ed. John Wiley & Sons; 2007. P. 356-60.
40. Yates LA, Orrell M, Spector A, Orgeta V. Service users' involvement in the development of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) for dementia: a qualitative study. *BMC Geriatr.* 2015 Feb 6;15:4. doi: 10.1186/s12877-015-0004-5.
41. Boripuntakul S, Kothan S, Methapatara P, et al. Short-Term Effects of Cognitive Training Program for Individuals with Amnesic Mild Cognitive Impairment: a Pilot Study. 2nd ed. Taylor & Francis; 2012. P. 138-49.
42. van Paasschen J, Clare L, Yuen KS, et al. Cognitive rehabilitation changes memory-related brain activity in people with Alzheimer disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013 Jun;27(5):448-59. doi: 10.1177/1545968312471902. Epub 2013 Jan 31.
43. Belleville S, Bherer L. Biomarkers of cognitive training effects in aging. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep.* 2012 Apr 19;1(2):104-110. Print 2012 Jun.
44. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment: A Controlled Trial. *Arch Neurol.* 2010 Jan;67(1):71-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.307.
45. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2012 Oct 31;12:128. doi: 10.1186/1471-2377-12-128.
46. Schmidt WJ, Endres M, Dimeo F, Jungehulsing GJ. Train the vessel, gain the brain: physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):303-12. doi: 10.1159/000347061. Epub 2013 Apr 10.

Поступила 25.09.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.