

Менделевич Е.Г.

Кафедра неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань, Россия
420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции

Деменция — этиологически гетерогенный синдром, традиционная оценка тяжести которого основана на степени снижения познавательной деятельности и нарушения функциональных способностей. Кроме когнитивных нарушений (КН), клиническую картину деменции формируют некогнитивные нейропсихические расстройства, распространенность которых достигает 50–100%. Некогнитивные нарушения в значительной мере связаны с тяжестью, течением и худшим исходом деменции. Нейропсихические некогнитивные расстройства характеризуются различными симптомами, что связано с гетерогенностью деменции. Основные проявления включают в себя агрессию, агитацию, блуждание, накопительство, сексуальную расторможенность, апатию, депрессию и тревогу. В статье рассмотрены основные кластеры нейропсихических расстройств, их клинические проявления. Приведены данные о комплексном лечении КН и некогнитивных расстройств при деменции.

Ключевые слова: деменция; болезнь Альцгеймера; некогнитивные нейропсихические расстройства.

Контакты: Елена Геннадьевна Менделевич; emendel@mail.ru

Для ссылки: Менделевич Е.Г. Когнитивные и некогнитивные нейропсихические расстройства при деменции и методы их коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):65–70.

Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction

Mendelevich E.G.

*Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia
49, Butlerov St., Kazan 420012*

Dementia is an etiologically heterogeneous syndrome, the traditional evaluation of the severity of which is based on the degree of cognitive activity reduction and on impairments in functional abilities. In addition to cognitive impairment (CI), non-cognitive neuropsychiatric disorders, the prevalence of which is as high as 50–100%, form the clinical picture of dementia. Non-cognitive impairment is appreciably correlated with the severity, course, and poorest outcome of dementia. Non-cognitive neuropsychiatric impairment is characterized by different symptoms, which is associated with the heterogeneity of dementia. The main symptoms include aggression, agitation, wandering, hoarding, sexual disinhibition, apathy, depression, and anxiety. The paper considers the main clusters of neuropsychiatric disorders and their clinical manifestations. It provides data on the combination treatment of CI and non-cognitive disorders in dementia.

Keywords: dementia; Alzheimer's disease; non-cognitive neuropsychiatric disorders.

Contact: Elena Gennadyevna Mendelevich; emendel@mail.ru

For reference: Mendelevich EG. Cognitive and non-cognitive neuropsychiatric disorders in dementia and methods of their correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(2):65–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-65-70>

Позитивные демографические тенденции, наблюдаемые в настоящее время и прогнозируемые в будущем, привели к увеличению продолжительности жизни, а также к связанному с этим негативному факту — увеличению распространенности деменции. Если в 2000 г. в мире насчитывалось 18 млн больных с деменцией, то к 2025 г. их число может увеличиться до 34 млн. В настоящее время деменция затрагивает приблизительно 5% людей старше 65 лет, каждый 3-й взрослый старше 85 лет страдает болезнью Альцгеймера (БА) или другими формами деменции [1].

Накопление сведений, касающихся этиологических вариантов деменции, высокой распространенности деменции смешанного (сосудисто-нейродегенеративного) типа, разнообразия клинического спектра начальных симптомов заболевания [2, 3], привело к появлению нового определения и диагностических критериев когнитивных нарушений (КН). Согласно последнему (2013) пересмотру международ-

ных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases, DSM-V), термин «деменция» был заменен на «большое нейрокогнитивное расстройство» [4]. Додементное расстройство, обозначаемое как «малое нейрокогнитивное расстройство», предполагает сохранность функционирования и независимости. На смену прежней трактовке диагноза деменции как процесса, связанного прежде всего с нарушением функции памяти, и ориентации на деменцию альцгеймеровского типа пришло более широкое толкование деменции как процесса развития разнообразных КН.

Большое нейрокогнитивное расстройство характеризуется как значительное снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается: жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая

лечащего врача; нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой; кроме того, КН лишают пациента независимости в повседневной жизни (как минимум в сложных ее видах, например при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств).

То, что в новых классификациях подчеркивается многовариантность клинических проявлений слабоумия, основано не только на его этиологическом многообразии, но и на различных типах клинических проявлений деменции одного вида. В частности, анализ клинического полиморфизма поведенческих нарушений, КН и функциональных состояний при БА ставит под сомнение единую модель патогенеза данного заболевания [5]. Подобная гетерогенность позволяет высказать мнение о нескольких субтипах БА [6]. Предполагается, что недостаточно удовлетворительная коррекция БА имеющимися препаратами объясняется тем, что БА не является единым заболеванием [6].

Другой сложностью единого понимания и лечения деменции является значительная ориентация при диагностике на когнитивную составляющую и недостаточное внимание к другим ее компонентам — нейропсихическим. Традиционная оценка тяжести деменции основана на степени снижения познавательной деятельности и нарушения функциональных способностей. В то же время нейропсихические симптомы, неизбежно возникающие на той или иной стадии заболевания, являются значимыми факторами не только клинической картины, но и тяжести течения и худшего исхода деменции [7, 8]. Кроме того, именно эти симптомы определяют сложность ухода за такими пациентами. Имеются данные, что нейропсихические симптомы могут быть ценными диагностическими маркерами причины болезни.

В настоящее время комплекс поведенческих и психологических проявлений деменции получил название «некогнитивные» симптомы. Еще в 1906 г. А. Альцгеймер описал эти симптомы как часть клинической картины деменции [9]. Они включали: паранюю, иллюзии сексуального насилия, галлюцинации, длительный крик.

В перекрестных исследованиях больных с деменцией распространенность некогнитивных расстройств составляет от 50 до 100% [10–12]. Особенно часто они встречаются у пациентов, проживающих в домах престарелых и других социальных и лечебных учреждениях. Пожизненный риск нейропсихических расстройств составляет почти 100%. Увеличение психолого-поведенческих расстройств отрицательно коррелирует с показателями выживаемости в течение 3 лет после развития деменции [13]. Установлена связь психических расстройств при БА с повышенной смертностью [8].

Нейропсихические расстройства obligatны не только для тяжелой деменции, они выявлены у 92,5% пациентов, которые по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) набирали 11–20 баллов, и у 84% пациентов с оценкой по этой шкале 21–30 баллов [14]. Указывается на возможную распространенность нейропсихических симптомов у 35–85% пациентов на додементной стадии, т. е. на стадии умеренных КН [15]. Некоторые авторы высказывают предположение, что умеренные КН представляют собой гетерогенную группу расстройств, обусловленных как ранней стадией деменции, так и аффективными расстройствами [16]. Кроме того, некогнитивные симптомы деменции могут развиваться до появления каких-либо заметных когнитивных проблем.

Хотя психолого-поведенческие симптомы составляют наряду с КН полную картину деменции, некогнитивные расстройства не входят в критерии деменции в современных классификациях. И в этом смысле тяжесть деменции, определяемая только на основании собственно когнитивного дефекта, не всегда точно отражает общую тяжесть заболевания. Эти данные являются существенными для экспертизы таких больных.

Неясно, являются ли нейропсихические симптомы факторами риска или, наоборот, ранними проявлениями деменции. Обнаружено значительно более раннее наличие положительных нейропсихических симптомов по нейропсихиатрическому опроснику NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire) у пациентов с нормальной когнитивной функцией, у которых впоследствии развилась деменция [17]. Есть свидетельства того, что наличие патологии исполнительных функций на стадии умеренных КН может приводить к большей тяжести некогнитивных симптомов, таких как депрессия и тревога [18].

В то время как некогнитивные аффективные симптомы могут рассматриваться как вторичные проявления деменции, другие симптомы (ангедония, слабость, заторможенность) могут быть факторами риска и/или ранними (продромальными) маркерами деменции [19]. Нейропсихические симптомы являются продуктом органического поражения мозга и связаны с нейродегенеративным процессом. Эти данные подтверждаются высокой распространенностью психолого-поведенческих расстройств у пожилых людей, не страдающих деменцией. Возможно, нейропсихические симптомы и КН являются независимыми категориями. Среди ряда версий этиологических факторов психолого-поведенческих расстройств наиболее распространенной является наличие дисбаланса различных нейротрансмиттеров (ацетилхолина, дофамина, норадреналина, серотонина, гамма-аминомасляной кислоты). Выявление наследуемости психотических расстройств в случаях БА может свидетельствовать о важной роли *ApoE4* в их генезе [20].

Нейропсихические некогнитивные нарушения имеют различные симптомы, что связано с гетерогенностью деменции. Основные симптомы — это агрессия, ажитация, блуждания, накопительство, сексуальная расторможенность, апатия, крик [21–23]. Редкие симптомы — эйфория, галлюцинации. По другим данным, спектр этих симптомов более широкий и включает также личностные расстройства, нарушения сна и аппетита.

По данным U. Vega и соавт. [24], распространенность основных психолого-поведенческих симптомов следующая: ажитация — 55,9%, бред — от 41,2 до 63,0%, галлюцинации — 21–26%, тревожность — 35–76%, нарушения сна — 26–61%, апатия — 70%.

Одной из трудностей классификации некогнитивных симптомов деменции является объединение их в определенные кластеры. Такое объединение полезно для понимания их общей клинической эволюции, нейробиологии и тактики терапии [25]. Так, предлагается выделять две группы некогнитивных симптомов: психотический синдром и аффективный синдром [11, 26]. Еще одна группа симптомов — проблемы восприятия, аффективные, личностные, поведенческие нарушения и агрессия. Группирование симптомов на основе качественного анализа предполагает связь выделяемых кластеров с определенными видами деменции.

Различают позитивные, негативные и другие симптомы [16]. Позитивные симптомы включают: беспокойство, тревожность, напряженность, раздражительность, чувство одиночества, дисфорию, плаксивость, эмоциональную лабильность, чувство вины, суицидальные мысли, чувство утраты. К негативным симптомам относят: ангедонию, «объективную замедленность», вялость, ощущение снижения активности. В группе других симптомов находятся: пищевые нарушения, нарушения сна, параноидальные идеи, искаженное восприятие, снижение концентрации внимания, трудности осмысления.

Эмоциональные расстройства

Эти расстройства проявляются тревогой и депрессией, изменением настроения, эмоциональными всплесками, плачем и смехом. Лабильность настроения характеризуется краткими эпизодами эмоциональных сдвигов. Депрессия встречается более чем у половины таких пациентов [24, 27]. Ее диагностика затрудняется тем, что пациент с деменцией не может выразить типичные для депрессии жалобы (горе, безнадежность, печаль, идеи самообвинения) [28]. Депрессивные симптомы чаще маскируются под различные соматические болевые и неболевые жалобы, тревожность, страх или затрагивают преимущественно спектр проявлений ангедонии. На ранних стадиях БА нарушения в эмоциональной сфере описаны как пассивность, изменение спонтанной активности, снижение инициативы [29], которые могут интерпретироваться как депрессия. Однако эти симптомы характерны не только для депрессии, но и для иных расстройств, например для апатии, которая является одним из наиболее распространенных нейropsychических симптомов у пациентов с деменцией [30]. Трудности дифференциации апатии и депрессии связаны с наличием перекрывающихся симптомов, которые наблюдаются при обоих типах нарушений в виде отсутствия интереса к событиям и действиям, снижения энергии, психомоторной заторможенности и утомляемости. Хотя отсутствие мотивации наблюдается также при апатии и депрессии, апатия означает отсутствие мотивации без дисфории [25]. Важно разграничивать симптомы депрессии и апатии, так как они требуют разной терапевтической стратегии.

Частота апатии, синдрома снижения инициативы и мотивации, социальной активности, эмоционального безразличия зависит от тяжести деменции и составляет у пациентов с легкой и умеренной стадией БА примерно 70%, а с выраженной стадией БА – более 90% [14]. Среди проявлений апатии выделяют симптом «объективного замедления», который, как считают авторы, наиболее характерен для деменции [16].

Связь между депрессией и деменцией продолжает обсуждаться [31, 32]. Имеются данные о сходстве нейрональных механизмов деменции и депрессии, связанных с гиппокампом и его функцией «консолидировать» память о любых стрессогенных событиях, а также принимать участие в процессе модуляции поступающей познавательной информации [33]. Хроническая депрессия может ускорить нейродегенеративные изменения в результате нейротоксического действия повышенного уровня кортизола в гиппокампе [34]. И наоборот, нейродегенеративные и сосудистые изменения могут выступать в качестве фактора риска развития депрессии.

Наиболее вероятным является наличие разной последовательности появления данных синдромов. Так, эмоциональ-

ные симптомы могут быть как факторами риска развития деменции, так и ранним проявлением болезни мозга [35, 36].

Психотические симптомы

Психотические симптомы у пациентов с деменцией, как правило, носят параноидальный характер. Типичными для таких больных являются прочные убеждения в том, что кто-то крадет их вещи, скрывается в доме, живет вместе с ними или находится в одной комнате, планирует нанести физический вред, «подменил» родных и знакомых самозванцами [25]. Среди других идей можно назвать измену супруга, подозрения в заговоре других людей, чувство вины, ипохондрию, эротоманию. Бредовые идеи могут колебаться в широких пределах, но чаще являются менее сложными и организованными по сравнению с таковыми у пациентов с психическими расстройствами без деменции [37].

Распространенность ажитации при деменции составляет от 24 до 48% [24, 27]. Ажитация была определена как неадекватная словесная, вокальная или двигательная активность, не дающая ясной информации и не связанная с потребностями пациента [38, 39]. Ажитация может проявляться физическими или вокальными симптомами в агрессивной и неагрессивной формах [38]. Неагрессивные симптомы ажитации характеризуются общим беспокойством, нарушением сна, блужданием вне дома, бесцельным поведением, неуместными видами деятельности и возможным сочетанием последних с расторможенностью. Агрессивные симптомы ажитации проявляются психомоторным возбуждением с дракой, кусанием, царапаньем, плевками. Для словесной ажитации типичны многословие, крики, многократное повторение одних и тех же вопросов и предложений, словесный негативизм, проклятия и другая словесная агрессия.

Галлюцинации представляют собой ложные экстероцептивные ощущения и наблюдения, возникающие без внешнего стимула. Чаще появляются зрительные галлюцинации с ложной убежденностью больного в том, что он видит людей или животных. Реже бывают слуховые галлюцинации, которые обычно сопровождают зрительные галлюцинации. В этом случае больные могут говорить с несуществующими объектами. Наиболее типично наличие зрительных галлюцинаций для деменции с тельцами Леви. Галлюцинации наблюдаются и на стадии умеренных КН немнестического типа [40].

Личностные изменения

Эти изменения являются ранним симптомом деменции и заключаются, с одной стороны, в преувеличении преморбидных характерологических особенностей, а с другой – в притуплении индивидуальных черт. Больные становятся пассивными, эгоцентричными, менее жизнерадостными, раздражительными. Наблюдаются снижение спонтанной активности, лень, склонность к расторможенному поведению, несдержанность [2, 41].

Нарушение аппетита и пищевого поведения

Нарушение аппетита является нередким симптомом при деменции и может изменяться как количественно (приобретать вид анорексии или булимии) или качественно (изменение вкусовых предпочтений, склонность к употреблению определенных продуктов, например мучного, сладкого) [25]. Тяга к употреблению сладостей особенно часто встреча-

ется при лобно-височной деменции. В подавляющем большинстве случаев у больных с деменцией наблюдается потеря массы тела, что обусловлено рядом обменных нарушений.

Диагностика и проявления некогнитивных расстройств при различных типах деменции

Адекватная оценка некогнитивных симптомов представляет значительные трудности для неврологов, часто наблюдающих больных деменцией на начальных и умеренных стадиях. Врач должен иметь клинический опыт в области психиатрии, кроме того, важную информацию можно получить при беседе с лицами, ухаживающими за больными.

Одной из наиболее широко используемых шкал для оценки психолого-поведенческих нарушений является опросник NPI [42]. С его помощью оцениваются 12 основных клинических симптомов: бред, галлюцинации, возбуждение, депрессия, тревога, апатия, раздражительность, эйфория, расторможенность, девиантное моторное поведение, нарушения пищевого поведения и ночное блуждание.

Клинический спектр нейропсихических симптомов имеет некоторые особенности при этиологически различных типах КН. Так, для деменции с тельцами Леви специфичны зрительные галлюцинации, для лобно-височной деменции – нарушения поведения, для БА – тревога и фобии, для сосудистой деменции – аффективные нарушения. Указывается на частую комбинацию БА и апатии [12, 16]. Также отмечена ассоциация БА с психомоторным симптомом «объективного замедления» [16].

Сравнение профиля некогнитивных симптомов при сосудистой деменции и БА показало, что при сосудистой деменции наблюдается более высокая распространенность и тяжесть депрессии и тревоги, при БА – большая тяжесть поведенческих расстройств, частота психотических симптомов при обеих заболеваниях была сходной [25]. При сосудистой деменции чаще, чем при БА, отмечались agitation, расстройства сна и депрессия [43]. Нарушения поведения более характерны для пациентов с сосудистой деменцией, чем для страдающих смешанной деменцией [43]. При сосудистой деменции, обусловленной поражением мелких сосудов, спектр некогнитивных симптомов чаще был представлен апатией, галлюцинациями и аномальным двигательным поведением. А для деменции при патологии крупных артерий более характерно наличие эйфории, возбуждения, агрессии [44].

Течение нейропсихических расстройств, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Нейропсихические симптомы при деменции характеризуются хроническим течением и вариативностью. В исследовании MAASBED у 65% больных с деменцией со сходным уровнем нарушений по шкале NPI в течение 2 лет сохранялись стойкие нейропсихические симптомы с наибольшей выраженностью девиантного моторного поведения и апатии [45]. По другим данным, возможны колебания ряда психолого-поведенческих симптомов с наибольшей стойкостью психомоторного возбуждения [46].

Поражение лобной доли и сосудистые изменения, проявляющиеся при МРТ в виде гиперинтенсивности белого вещества, имеют значительную связь с конкретными нейропсихическими нарушениями. У пациентов с бредовыми симптомами при БА выявлен значительно больший объем гиперинтенсивного сигнала в правой лобной области,

чем у пациентов без бреда [43]. Депрессивные расстройства чаще были связаны с увеличением зоны гиперинтенсивности белого вещества (лейкоареоз) в подкорковых областях, что поддерживает так называемую сосудистую гипотезу депрессии [47]. При нейровизуализационных исследованиях выявлены также выраженные изменения объема серого вещества, мозгового кровотока и обмена веществ в ряде корковых областей у больных с БА, сопровождающейся психотическими симптомами [48].

Терапия

Для комплексного лечения когнитивных и некогнитивных симптомов используется ряд препаратов. Это противодементные средства, к которым относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист NMDA-рецепторов мемантин, антипсихотики, стабилизаторы настроения, антидепрессанты. Однако доказательная база их эффективности в отношении комплекса или отдельных симптомов является противоречивой.

В последнем пересмотре базовых препаратов для лечения когнитивной составляющей деменции, представленном Британской ассоциацией психофармакологии, эффективность этих препаратов имеет следующий уровень доказательности: ингибиторы ацетилхолинэстеразы в отношении познания при легкой и умеренной БА – А; мемантин при лечении БА средней тяжести – А; комбинированная терапия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин) – В; мемантин при лечении деменции с тельцами Леви – А [49].

Акатинол мемантин представляет собой обратимый блокатор постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату. Основанием для его применения при БА были установленная гиперстимуляция NMDA-рецепторов, модуляция глутаматергической активности, наличие нейропротективного действия по отношению к глутаматной и кальций-опосредованной нейротоксичности [50]. В многочисленных международных двойных слепых рандомизированных исследованиях убедительно доказана эффективность акатинола мемантина в отношении нормализации когнитивных функций, поведения у пациентов с БА различной степени выраженности, повышения степени самостоятельности в повседневной жизни, уменьшения нагрузки на ухаживающих лиц [50, 51]. Мемантин утвержден Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения умеренной и тяжелой стадии БА на основании результатов плацебоконтролируемого 6-месячного испытания, в котором среднее общее значение по КШОПС у пациентов составило <15 баллов. В отличие от ингибиторов ацетилхолинэстеразы акатинол мемантин обычно хорошо переносится при назначении в дозе 5 мг/сут и постепенном увеличении дозы до целевого значения 20 мг/сут. У пациентов, принимающих акатинол мемантин, отмечается более высокая приверженность длительной терапии, что связано с хорошими профилем безопасности и переносимостью препарата. Также мемантин оказывает антагонистическое действие на серотониновые рецепторы 3-го типа, что может предупреждать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта при использовании этого препарата в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

Комбинированная терапия мемантином и ингибиторами ацетилхолинэстеразы может дать дополнительные преимущества по сравнению с монотерапией антихолинэсте-

разными препаратами [52]. Эти препараты имеют разные молекулярные мишени, и ожидается, что эффекты комбинированного лечения будут синергичными [53]. В 2 из 5 рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований показана превосходная терапевтическая эффективность комбинированной терапии, включавшей мемантин, по сравнению с монотерапией ингибиторами ацетилхолинэстеразы в отношении различных доменов (познание, функционирование, поведение и глобальный статус) даже у пациентов с тяжелыми стадиями БА [54].

При коррекции некогнитивных расстройств приоритет имеют нефармакологические методы (психологическое, поведенческое, экологическое воздействие), после чего переходят к осторожному применению медикаментозных средств.

Использование ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина отличается высокой эффективностью в отношении некогнитивных симптомов БА [55]. В проспективном открытом клиническом исследовании четырех препаратов (мемантин, донепезил, ривастигмин и галантамин) у 177 пациентов с БА, которое длилось 12 мес, показано улучшение в группах мемантина, донепезила и ривастигмина, но не в группе галантамина [56]. Обнаружено более эффективное снижение ажитации и агрессии у пациентов, получавших ривастигмин и мемантин. Это исследование позволяет сделать вывод, что специфическая терапия БА легкой и умеренной степени тяжести, особенно с использованием мемантина и ривастигмина, эффективна в отношении нейропсихических симптомов и не сопровождается серьезными побочными реакциями [56]. Получены многообещающие результаты при использовании мемантина у пациентов с умеренной и тяжелой степенью лобно-височной деменции в отношении нейропсихических симптомов [57].

Высказано мнение о большей эффективности комбинированной терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы и мемантином при ряде психолого-поведенческих аномалий, в том числе в лабораторных условиях [58]. Возможно типоспецифичное действие препаратов разного класса: мемантина — в отношении ажитации и раздражительности, ингибиторов ацетилхолинэстеразы — в отношении апатии, аберрантного поведения, эмоциональных расстройств [25].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалось действие фармакологических агентов при БА с наличием некогнитивных симптомов, позволил заключить, что терапия ингибиторами ацетилхолинэстеразы и атипичными антипсихотическими препаратами улучшает нейропсихические симптомы по шкале NPI, однако при этом отмечен плохой профиль безопасности [59].

Использование в лечении выраженных психических расстройств нейролептиков должно быть непродолжительным в связи с повышенным риском развития инсульта, инфекционных осложнений и смерти [60]. Антипсихотические препараты при некогнитивных симптомах деменции рекомендуются назначать короткими курсами при тяжелых нарушениях. Нейролептики оказались эффективными при таких проявлениях деменции, как ажитация, агрессия, а также при других психотических симптомах [58]. Целесообразно начинать лечение с низкой дозы нейролептика и корректировать ее с учетом реакции пациента и наличия побочных эффектов.

Комплексная оценка КН и некогнитивных расстройств при деменции представляется весьма важной, так как позволяет адекватно оценить тяжесть заболевания и подобрать терапию с учетом выраженности познавательного дефекта и значимости различных типов некогнитивных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009 Oct 3;374(9696):1196-208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4.
- Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementii: rukovodstvo dlya vrachei*. [Dementia: a guide for physicians]. 3rd edition. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
- Simpson JR. DSM-5 and Neurocognitive Disorders. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2014; 42(2):159-64.
- Diagnostic and statistical manual of mental diseases. V ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013.
- Santos C, Snyder P, Wu W, et al. Pathophysiological relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Feb 9;7:69-87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005. eCollection 2017.
- Au R, Piers R, Lancashire L. Back to the future: Alzheimer's disease heterogeneity revisited. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015 Sep; 1(3):368-370.
- Hersch E, Falzgraf S. Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):611-21.
- Emanuel J, Lopez O, Houck P, et al. Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Feb;19(2): 160-8. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181e446c8.
- Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Er Krankungsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*. 1906;(23):1129-36.
- Neil W, Bowie P. Carer burden in dementia—assessing the impact of behavioural and psychological symptoms via self-report questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jan;23(1):60-4.
- Lyketsos C, Sheppard M, Steinberg M, et al. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease cluster into three groups: The Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Nov;16(11): 1043-53.
- Lyketsos C, Lopez O, Jones B, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment, results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002 Sep 25;288(12): 1475-83.
- Tun S, Murman D, Long H, et al. Predictive validity of neuropsychiatric subgroups on nursing home placement and survival in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Apr;15(4):314-27.
- Benoit M, Staccini P, Brocker P, et al. Behavioral and psychologic symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL. FR study. *Rev Med Interne*. 2003 Oct;24 Suppl 3: 319s-324s.
- Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(1):11-30. doi: 10.3233/JAD-2009-1120.
- Lobo A, Lopez-Anton R, De-la-Camara C, et al. Non-Cognitive Psychopathological Symptoms Associated with Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia, Alzheimer's Type. *Neurotox Res*. 2008 Oct; 14(2-3):263-72. doi: 10.1007/BF03033815.
- Masters M, Morris J, Roe C. «Noncognitive» symptoms of early Alzheimer disease. A longitudinal analysis. *Neurology*. 2015 Feb 10;84(6):617-22.
- Rosenberg P, Mielke M, Appleby B, et al. Neuropsychiatric symptoms in MCI subtypes: the importance of executive dysfunction. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Apr;26(4):364-72. doi: 10.1002/gps.2535. Epub 2010 Sep 15.
- Teng E, Lu P, Cummings J. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from

- mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(4):253-9. Epub 2007 Aug 14.
20. Ismail Z, Nguyen M, Fischer C, et al. Neurobiology of delusions in Alzheimer's disease. *Curr Psychiatry Rep*. 2011 Jun;13(3): 211-8. doi: 10.1007/s11920-011-0195-1.
21. Finkel S, Costa ve Silva J, Cohen G, et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*. 1996;8 Suppl 3:497-500.
22. Pruszyński J. Non-cognitive symptoms of dementia. *Postepy Nauk Medycznych*. 2015;(7): 477-81.
23. Ford A. Neuropsychiatric symptoms of dementia: are pharmacological treatments effective and safe? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan; 86(1):101-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308112. Epub 2014 May 29.
24. Vega U, Marinho V, Engelhardt E, et al. Neuropsychiatric symptoms in dementias: preliminary report of a prospective outpatient evaluation in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007 Jun; 65(2B): 498-502.
25. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska E. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Front Neurol*. 2012 May 7;3:73. doi: 10.3389/fneur.2012.00073. eCollection 2012.
26. Lam L, Leung T, Lui V, et al. Association between cognitive function, behavioral syndromes and two-year clinical outcome in Chinese subjects with late-onset alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2006 Sep;18(3): 517-26. Epub 2006 Feb 8.
27. Lytsetsos C, Lee H. Diagnosis and treatment of depression in Alzheimer's disease: A practical update for the clinician. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):55-64. Epub 2003 Oct 15.
28. Prado-Jean A, Couratier P, Druet-Cabanac M, et al. Specific psychological and behavioral symptoms of depression in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Oct;25(10):1065-72. doi: 10.1002/gps.2468.
29. Deutsch L, Rovner B. Agitation and other noncognitive abnormalities in Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am*. 1991 Jun;14(2): 341-51.
30. Boyle P, Malloy P. Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(1-2):91-9. Epub 2003 Oct 15.
31. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a Southern European population: the Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 Jun; 52(6):497-506.
32. Ganguli M, Du Y, Dodge H, et al. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb;63(2):153-60.
33. Reul J, Chandramohan Y. Epigenetic mechanisms in stress-related memory formation. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Aug;32 Suppl 1:S21-5. Epub 2007 Jul 17.
34. Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1-2):139-42. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.346. Epub 2009 Apr 5.
35. Wilson R, Barnes L, Mendes de Leon C, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002 Aug 13;59(3):364-70.
36. Kar N. Behavioral and psychological symptoms of dementia and their management. *Indian J Psychiatry*. 2009;51(1):77-86.
37. Jeste D, Finkel S. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias: Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000 Winter;8(1):29-34.
38. Cohen-Mansfield J, Billing N. Agitated behaviors in the elderly: A conceptual review. *J Am Geriatr Soc*. 1986 Oct;34(10):711-21.
39. Cohen-Mansfield J, Marx M, Dakheel-Ali M, et al. Can agitated behavior of nursing home residents with dementia be prevented with the use of standardized stimuli? *J Am Geriatr Soc*. 2010 Aug;58(8):1459-64. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02951.x. Epub 2010 Jun 23.
40. Rozzini L, Chilovi V, Conti M, et al. Neuropsychiatric symptoms in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(1):32-6. Epub 2007 Nov 19.
41. Lishman W. Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorder. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1987. 745 p.
42. Cummings JL. The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997 May;48(5 Suppl 6):S10-6.
43. Anor C, O'Connor S, Saund A, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Neurodegener Dis*. 2017 Mar 1;17(4-5):127-134. doi: 10.1159/000455127. [Epub ahead of print].
44. Staekenborg S, Su T, van Straaten E, et al. Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 May;81(5):547-51. doi: 10.1136/jnnp.2009.187500. Epub 2009 Dec 3.
45. Aalten P, de Vugt M, Jaspers N, et al. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part II: relationships among behavioural sub-syndromes and the influence of clinical variables. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;20(6):531-6.
46. Devanand D, Jacobs D, Tang M, et al. The course of psychopathological features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Mar;54(3):257-63.
47. Alexopoulos G. Depression in the elderly. *Lancet*. 2005 Jun 4-10;365(9475):1961-70.
48. Casanova M, Starkstein S, Jellinger K. Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):117-35. doi: 10.1007/s00401-011-0821-3. Epub 2011 Apr 1.
49. O'Brien J, Holmes C, Jones M, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2017 Feb;31(2):147-168. doi: 10.1177/0269881116680924. Epub 2017 Jan 20.
50. Гаврилова СИ. Мемантин в лечении болезни Альцгеймера: 20 лет клинического применения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6):10-8. [Gavrilova SI. Memantine in treatment of Alzheimer's disease: 20 years of clinical use. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):10-8. (In Russ.)].
51. McShane R, Areosa-Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154.
52. Deardorff W, Grossberg G. Pharmacotherapeutic strategies in the treatment of severe Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Sep;17(13):1789-800. doi: 10.1080/14656566.2016.1215431. Epub 2016 Jul 29.
53. Yabuki Y, Matsuo K, Hirano K, et al. Combined Memantine and Donepezil Treatment Improves Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia-Like Behaviors in Olfactory Bulbectomized Mice. *Pharmacology*. 2017;99(3-4): 160-171. doi: 10.1159/000452839. Epub 2017 Jan 4.
54. Haussmann R, Donix M. Memantine as add-on medication to acetylcholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer dementia. *Nervenarzt*. 2017 Jan;88(1):40-45. doi: 10.1007/s00115-016-0237-3.
55. Desmidt T, Hommet C, Camus V. Pharmacological treatments of behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease: role of acetylcholinesterase inhibitors and memantine. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016 Sep 1;14(3):300-6. doi: 10.1684/pnv.2016.0621.
56. Cumbo E, Lorigo LD. Differential Effects of Current Specific Treatments on Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease: A12-month, randomized, open-label trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;39:417-85.
57. Li P, Quan W, Zhou Y, et al. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: A six-month, open-label, self-controlled clinical trial. *Exp Ther Med*. 2016 Jul;12(1):492-498. Epub 2016 Apr 20.
58. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010 May; 22(3):346-72. doi: 10.1017/S1041610209991505. Epub 2010 Jan 25.
59. Wang J, Yu J, Wang H, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan; 86(1):101-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308112. Epub 2014 May 29.
60. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm*. 2007 Sep;22(9):754-62.

Поступила 16.04.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.