

Коберская Н.Н.

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

Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам Международной конференции Ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017)

В статье представлен обзор новых методов диагностики, лечения и профилактики болезни Альцгеймера (БА) по материалам прошедшей 16–20 июля 2017 г. в Лондоне конференции Международной ассоциации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Association International Conference, AAIC). БА является самой частой причиной деменции, особенно в пожилом возрасте. Рассматривались данные эпидемиологических, генетических исследований, факторы риска развития БА. Большое внимание было уделено взаимосвязи БА с цереброваскулярными расстройствами, дифференциальной диагностике БА с деменциями в рамках других нозологий (деменция с тельцами Леви, лобно-височная деменция, цереброваскулярная болезнь). Обсуждались новые подходы к ведению пациентов с БА. Были изложены современные представления о терапии БА, симптоматических и патогенетических методах ее лечения, комбинированной терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; деменция альцгеймеровского типа; нейровизуализация; патогенетическая терапия; мемантин.

Контакты: Надежда Николаевна Коберская; koberskaya_n_n@mail.ru

Для ссылки: Коберская Н.Н. 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):81–87.

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)

Koberskaya N.N

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

The paper presents an overview of new methods for the diagnosis, treatment, and prevention of Alzheimer's disease (AD) according to the proceeding of the Alzheimer's Association International Conference that was held in London on 16 to 20 July 2017. AD is the most common cause of dementia, especially in the elderly. The data of epidemiological and genetic studies and risk factors for AD were considered. Great attention was paid to the relationship of AD to cerebrovascular disorders, the differential diagnosis of AD with dementia in other nosological entities (dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia, cerebrovascular disease). New approaches to managing patients with AD were discussed. Current ideas about therapy for BA, symptomatic and pathogenetic methods for its treatment, combined therapy were outlined.

Keywords: Alzheimer's disease; Alzheimer-type dementia; neuroimaging; pathogenetic therapy; memantine.

Contact: Nadezhda Nikolaevna Koberskaya; koberskaya_n_n@mail.ru

For reference: 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):81–87.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-81-87>

С 16 по 20 июля 2017 г. в Лондоне (Великобритания) проходила международная конференция, посвященная болезни Альцгеймера (БА) (Alzheimer's Association International Conference, AAIC). На этой конференции ученые заявили, что на долю БА приходится приблизительно 75% всех случаев деменции в мире, а к 2050 г. БА будет диагностирована у 115,4 млн человек. По данным доклада, опубликованного в журнале Lancet, в настоящее время число таких больных оценивается в 47 млн [1]. Согласно эпидемиологическим данным, представленным исследователями из Университета Хопкинса (США), выделяют три формы БА в зависимости от возраста дебюта: с поздним началом (у пациентов старше 85 лет), типичным дебютом (65–80 лет) и ранним дебютом (60 лет и менее) [2]. Рассматривают также

ликованного в журнале Lancet, в настоящее время число таких больных оценивается в 47 млн [1]. Согласно эпидемиологическим данным, представленным исследователями из Университета Хопкинса (США), выделяют три формы БА в зависимости от возраста дебюта: с поздним началом (у пациентов старше 85 лет), типичным дебютом (65–80 лет) и ранним дебютом (60 лет и менее) [2]. Рассматривают также

несколько клинических вариантов течения БА: амнестический, афазический (с нарушением речи), апрактический, с визуально-пространственными нарушениями и поведенческий. Для БА с поздним дебютом характерен амнестический вариант течения, в то время как другие клинические варианты чаще отмечаются в случаях более раннего начала заболевания [2].

БА и цереброваскулярная патология

В последнее десятилетие все большее значение придается связи между цереброваскулярной патологией и БА. Этой проблеме было посвящено большое количество докладов. Сосудистые факторы риска БА включают артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет (СД) 2-го типа, церебральные микроангиопатии, в том числе церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА) и микрососудистую дегенерацию, они обнаруживаются в 60–90% случаев БА при аутопсии.

Появляется все больше доказательств роли цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в патогенезе БА. Клинические проявления БА, вероятно, связаны с комбинацией ЦВЗ и процессов нейродегенерации, которая варьируется у отдельных лиц. Так, наличие артериальной гипертензии в анамнезе соотносится с уменьшением объема головного мозга, более высоким риском развития деменции и БА в будущем. Группа ученых из Великобритании изучала связь между изменением когнитивных функций и уменьшением объема мозга (атрофия). Было обследовано 5100 пациентов с БА, 1166 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) и 1098 человек контрольной группы. Анализировались показатели артериального давления (АД, систолическое – САД, диастолическое – ДАД и пульсовое – ПД), краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и выраженность атрофии (общая и гиппокампов) коры головного мозга. Анализ проводился с учетом поправки на возраст, пол, генотип *ApoE*, размер головы (для атрофии) и использование антигипертензивной терапии. Было обнаружено, что при БА и УКН более высокая выраженность атрофии гиппокампа ассоциировалась с более высоким САД и ПД; в контрольной группе не выявлено никаких ассоциаций. У пациентов с БА более низкие показатели КШОПС зарегистрированы на фоне более низких САД, ДАД и ПД. Эти результаты свидетельствуют о том, что высокий уровень АД может быть связан с развитием БА, падение АД может оказывать влияние на когнитивную дисфункцию на поздних этапах БА; пациенты с УКН и низким АД были более склонны к ухудшению когнитивных показателей по КШОПС, а пациенты с БА и низким САД имели более низкие исходные показатели по этой шкале. Необходимы дальнейшие исследования для понимания и выработки стратегий терапии и профилактики БА с учетом полученных данных [3].

Ранее было отмечено, что среднее АД ниже у пациентов с БА. Понимание того, происходят ли изменения АД, когнитивных функций и объема головного мозга одновременно, важно для разработки терапевтических подходов, профилактики БА. ПД, которое определяется как разница между САД и ДАД, является маркером сосудистого старения, обусловленного развитием атрофии головного мозга, деменции, БА и цереброваскулярной патологии у пожилых людей. Повышение ПД может быть связано с ЦВЗ и снижает порог развития деменции для лиц с альцгеймеровской

патологией. Ранее было показано, что увеличение ПД может определяться патогенезом БА. В исследование, проведенное в США, было включено 696 пациентов без деменции (альцгеймеровская патология – у 39%, ЦВЗ – у 46%) и 1481 пациент с деменцией (БА – у 72%, ЦВЗ – у 39%), средний возраст – 79 лет, 54% – мужчины, 45% – носители *ApoE ε4*, 58% принимали антигипертензивные средства. Высокое ПД (>63 мм рт. ст.) отмечалось у 45% пациентов без деменции и у 34% с деменцией, 76% пациентов с высоким ПД имели высокий уровень САД (≥ 140 мм рт. ст.). Регулярная антигипертензивная терапия приводила к более низкому риску развития БА у пациентов без деменции и более высокому риску ЦВЗ у пациентов без деменции и пациентов с деменцией. Было установлено, что базовое ПД и годовые изменения ПД не связаны с БА или ЦВЗ; однако антигипертензивная терапия оказывала влияние как на БА, так и на ЦВЗ [4].

Интерпретация клинического значения умеренной и тяжелой общей атрофии головного мозга (ОАГМ) является сложной задачей для многих клиницистов, которые визуально оценивают результаты нейровизуализации в клинической практике. Часто ОАГМ обусловлена нормальным процессом старения. Одни исследователи объясняют ОАГМ наличием дегенеративных заболеваний, таких как БА, другие – ЦВЗ. Понимание связи между ОАГМ, старением, БА и ЦВЗ важно для точной диагностики и выбора соответствующей тактики ведения пациента и оптимизации клинической помощи.

Американские исследователи провели нейровизуализацию 248 пожилым людям среднего возраста ($77,37 \pm 8,75$ года), среди которых было 39% мужчин, время, затраченное на образование, составило $15,74 \pm 8,46$ года. Оказалось, что умеренная и тяжелая ОАГМ была связана в большей степени с ЦВЗ, чем с БА. Такие изменения головного мозга не могут быть следствием нормального старения. Это позволит в будущем проводить соответствующие диагностику и лечение пациентов с жалобами на нарушения памяти и более значительным снижением познавательных функций [5].

Американские ученые создали единый фенотип на основе нейровизуализации (магнитно-резонансная томография, МРТ), который учитывает проявления ЦВЗ. Было обследовано 1333 участника (средний возраст – $77,3 \pm 6,4$ года, 62% женщин), в двух независимых выборках ($n=768$ и $n=564$), анализ проводили по двум цереброваскулярным маркерам (гиперинтенсивность белого вещества, наличие инфаркта) и двум маркерам нейродегенерации (объем гиппокампа, объем коры головного мозга). Был получен единый фенотип, который отражает комбинацию связанных с БА ЦВЗ и нейродегенерации, оцененных по их влиянию на функцию памяти. Эти данные свидетельствуют о том, что ЦВЗ наряду с нейродегенерацией являются основными механизмами развития БА, а клинические проявления болезни могут определяться уникальной комбинацией этих двух механизмов [6]. Взаимосвязь цереброваскулярной патологии и процесса нейродегенерации была подтверждена исследователями из Нидерландов, которые изучали уровень бета-амилоида ($A\beta 1-38$, 40 и 42) в плазме как потенциальный маркер БА. Уровень бета-амилоида в плазме был проанализирован у 1202 пациентов, разделенных на две группы по возрасту: в одной группе средний возраст составлял 72,5 года, женщины – 51%, в другой – соответственно 58,7 года и 54%. Одновременно оценивались маркеры ЦВЗ (лакуны, объем

поражения белого вещества) при МРТ головного мозга (1,5 Т). Когнитивные функции изучали с помощью детального нейропсихологического обследования. Было выявлено, что более высокий уровень бета-амилоида 1-38, 40 и 42 в плазме связан с субклиническими маркерами сосудистых заболеваний, а показатели бета-амилоида 1-38 и 40 – со снижением памяти по результатам нейропсихологического тестирования. Таким образом, авторы предполагают, что уровень бета-амилоида в плазме ассоциирован с наличием сосудистой патологии головного мозга [7].

Инфарктные поражения малого диаметра (<3 мм) на МРТ головного мозга, которые клиницисты обычно игнорируют, связаны с риском развития инсульта и увеличением смертности, но их влияние на когнитивные функции неизвестно. Ученые из Великобритании оценивали наличие ишемических очагов в головном мозге диаметром <3 и ≥3 мм с помощью МРТ (1,5 Т) у 1835 пациентов (возраст – 51–73 года, средний возраст – 62,8 года, 60% женщин). Когнитивные функции исследовали 5 раз в течение 20 лет. Было установлено, что при наличии мелких очагов (<3 мм) и очагов ≥3 мм (смешанная группа) наблюдалось когнитивное снижение, тогда как более крупные инфаркты (>3 мм) не приводили к снижению когнитивных функций. Таким образом, мелкие инфаркт-подобные поражения в середине жизни, которые обычно не проявляются клинически, могут значительно повысить риск снижения когнитивных функций при наличии у пациента более крупных ишемических очагов. Исследователи предположили, что небольшие инфаркты в середине жизни являются своего рода прокси-серверами для исподволь прогрессирующей васкулопатии, которая с течением времени вызывает когнитивную дисфункцию [8].

Болезнь малых сосудов мозга (церебральная микроангиопатия) обычно сопровождается старением и проявляется на обычных МРТ в виде гиперинтенсивного сигнала от белого вещества (лейкареоз), подкорковых инфарктов, микроочагового поражения периваскулярных пространств и атрофии коры головного мозга. Хотя эти маркеры МРТ отражают различные патофизиологические аспекты ЦВЗ и не связаны с когнитивными функциями, они часто сочетаются. Международная группа специалистов из США и Нидерландов провела популяционное исследование, в котором оценивали проявления ЦВЗ при МРТ головного мозга у 4333 участников 66–96 лет без деменции. При нейропсихологическом исследовании тестировали вербальную память, скорость обработки информации и исполнительных функций исходно и в среднем через 5,2 года, в течение всего периода наблюдения отдельно фиксировали случаи развития деменции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с учетом образования пациентов, основных факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний и генотипа *ApoE* [4]. В течение 35 168 человеко-лет наблюдения у 842 участников развилась деменция, при этом у 397 из них диагностирована БА. Наличие ЦВЗ соотносилось с повышенным риском появления всех причин деменции и БА. Таким образом, общий показатель ЦВЗ связан со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции у пожилых людей [9].

Микроинфаркты головного мозга часто отмечаются при старении и сопровождаются когнитивными нарушениями. Зоны смежного кровоснабжения передними,

средними и задними мозговыми артериями считаются более уязвимыми к воздействию гипоксии и ишемии. Однако в настоящее время мало известно о частоте микроинфарктов в этих областях и о том, как они влияют на когнитивные функции при старении. Американские исследователи выяснили, что микроинфаркты в одной или нескольких из 11 областей головного мозга отмечались у 90 (42%) пациентов; в 32 (36%) наблюдениях они локализовались в водораздельных областях и в 73 (81%) – в других отделах головного мозга. Микроинфаркты в зонах смежного кровоснабжения были связаны с более низким уровнем когнитивных функций (снижение показателей во всех когнитивных доменах, включая зрительно-пространственные функции, семантическую память, скорость обработки информации и эпизодическую память) в отличие от микроинфарктов другой локализации. Для сравнения, микроинфаркты иной локализации не были ассоциированы ни с одним из когнитивных доменов. Эти данные свидетельствуют о том, что микроинфаркты в зонах смежного кровоснабжения головного мозга способствуют возрастной когнитивной дисфункции и ухудшению состояния когнитивных функций [10].

Известно, что сосудистые факторы риска усугубляют возрастную когнитивную спад и увеличивают риск развития деменции независимо от наличия инсульта. Гораздо меньше известно о роли защитных сосудистых факторов. Считается, что циркулирующие клетки-предшественники костного мозга (полипотентные стволовые клетки) попадают в места повреждения, где могут способствовать процессам заживления посредством ангиогенеза и васкулогенеза. Эти циркулирующие ангиогенные клетки могут являться механизмом защиты от цереброваскулярного повреждения, изменяющим воздействие сосудистого старения на когнитивную дисфункцию.

В исследовании калифорнийских ученых протестирована «гипотеза о сосудистых резервах». В этой работе из крови пожилых людей (59 до 90 лет), которые не имели деменции и инсульта (n=23), культивировали циркулирующие ангиогенные клетки (клетки Хилла). У пациентов оценивали состояние памяти, проводили МРТ головного мозга для определения степени повреждения белого вещества. Показано, что более высокий уровень циркулирующих ангиогенных клеток соотносился с лучшей краткосрочной памятью. Исследователи предположили, что циркулирующие ангиогенные клетки могут оказывать протективное действие в отношении сосудистого старения при снижении запоминания. Полученные данные о механизме ангиогенного восстановления будут полезны для оценки риска развития деменции и открывают новые возможности для ее профилактики [11].

Дифференциальная диагностика БА

На конференции активно обсуждалась тема дифференциальной диагностики БА. Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) часто ошибочно диагностируется при БА, особенно на ранних стадиях. Идентификация клинических признаков, которые позволяют поставить более ранний и точный диагноз, остается сложной. Американские исследователи изучали распространенность нарушения цветового зрения (ЦЗ) у пациентов с ДТЛ, БА, а также с УКН, предположительно находящихся в продромальной фазе ДТЛ и БА. Все

пациенты прошли онлайн-тест на ЦЗ. Было выявлено, что нарушение ЦЗ более специфично для ДТЛ, чем для БА [12].

Французские исследователи разрабатывают клинические маркеры поражения островковой зоны, что может облегчить раннюю дифференциальную диагностику БА и ДТЛ. Создана специальная батарея тестов для оценки функции островковой зоны. Предварительные результаты указывают на наличие «изолированного профиля когнитивных нарушений» на ранних стадиях ДТЛ и представляют интерес для ранней дифференциальной диагностики ДТЛ и БА [13].

Международная группа словенских и американских исследователей, используя закономерности метаболизма глюкозы в головном мозге, с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ), обнаружила характерный метаболический «образ» БА, так называемый шаблон БА, который поможет отличать пациентов с деменцией от здоровых и пациентов с ДТЛ [14]. В то же время итальянские ученые получили низкие доказательства диагностической ценности ПЭТ с ФДГ для дифференциальной диагностики ДТЛ и лобно-височной деменции [15].

Голландские специалисты обнаружили, что изменения на электроэнцефалограммах (ЭЭГ) более выражены у пациентов с ДТЛ, независимо от сопутствующей БА. Это подтверждает предположение о том, что замедление на ЭЭГ в большей степени вызвано альфа-синуклеинопатией, чем амилоидной или тау-патологией. Как свидетельствуют полученные результаты, ЭЭГ можно использовать для дифференциальной диагностики БА и ДТЛ, особенно у пациентов с сопутствующей альцгеймеровской патологией [16].

Группа британских и бразильских ученых показала высокую эффективность спектроскопии на основе крови в дифференциальной диагностике БА и ДТЛ, ее чувствительность и специфичность были не хуже или даже выше, чем у современных клинических/молекулярных методов. Это быстрое безболезненное экономически эффективное и неинвазивное исследование могло бы легко стать идеальным инструментом клинической диагностики в будущем [17]. Японские исследователи при изучении ПЭТ с питсбургской субстанцией у пациентов с БА и ДТЛ пришли к заключению, что этот метод не позволяет дифференцировать данные нозологии [18].

Группа голландских специалистов исследовала новый биомаркер контактин-1 (Contactin-1, K-1) – молекулу постсинаптической клетки, которая играет важную роль в процессах синаптической пластичности и нейрогенеза. Независимые исследования показали, что уровень растворимой формы этого белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у пациентов с БА и ДТЛ был выше, чем у здоровых (контроль). Отмечено, что уровень K-1 в ЦСЖ был значительно выше у пациентов с ДТЛ (80 ± 19 нг/мл), чем у пациентов с вероятной БА (68 ± 15 нг/мл; $p=0,04$) и субъективным когнитивным снижением (63 ± 18 нг/мл; $p=0,02$), однако после корректировки по возрасту и полу разница показателей при ДТЛ и БА утратила значение. Тем не менее комбинация K-1 с бета-амилоидом 42, тау- и Р-тау-протеином повышает степень дифференциации БА, ДТЛ и субъективного когнитивного снижения по сравнению с определением только бета-амилоида и тау- и Р-тау-протеина в ЦСЖ [19].

Лечение БА

В настоящее время существуют следующие стратегии лечения БА: 1) компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиссивного дефицита; 2) патогенетическая терапия (методы вакцинации и введения сывороток, снижающие образование и агрегацию бета-амилоида и фосфорилирование тау-протеина); 3) комбинированная терапия; 4) методы генной инженерии; 5) нефармакологические методы.

Наиболее многочисленные и хорошо разработанные заместительные терапевтические подходы основаны на попытках компенсации холинергической недостаточности, которой отводят ведущую роль в патогенезе нарушений памяти и когнитивных функций при БА. В настоящее время общепризнано, что наиболее эффективный подход в лечении БА основан на использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ). На конференции была представлена новая лекарственная форма донепезила – трансдермальная система 10 мг/сут. По данным американских исследователей, данная лекарственная форма обеспечивает возможность удобного, безопасного и эффективного однократного применения (1 раз в неделю) по сравнению с ежедневным пероральным приемом препарата, что повышает приверженность пациента терапии. Важное преимущество данного вида терапии – более низкая стоимость [20].

Всем критериям базисной терапии соответствует селективный блокатор NMDA-глутаматных рецепторов мемантин (акатинол мемантин), внедрение которого в клиническую практику значительно расширило возможности терапии когнитивных нарушений. Глутамат – основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга, особенно в области неокортекса и гиппокампов. Показано, что повышение активности глутаматергической системы ведет к нарушению распознавания значимого импульса на фоне возрастания «уровня фонового шума», который вызван активацией постсинаптических рецепторов посторонней экзогенной стимуляцией. В результате развиваются нарушения внимания, повышенная отвлекаемость и ухудшение запоминания [21, 22]. Способность мемантина предупреждать гибель клеток была доказана на экспериментальных моделях БА. Было установлено, что 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 мемантином отмечалось снижение уровня фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ [21–23]. Показано, что на фоне приема мемантина замедляется развитие атрофии гиппокампа [24]. Японские ученые, проводившие эксперименты на мышах, обнаружили, что введение мемантина при церебральной амилоидной ангиопатии уменьшает отложение бета-амилоида в лептоменингеальных и кортикальных артериях, а также снижает количество кровоизлияний в коре головного мозга, тем самым уменьшая сосудистые отложения бета-амилоида и спонтанные кровоизлияния в мозг [25].

Эффективность мемантина продемонстрирована в 24-недельном многонациональном рандомизированном

двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с умеренной и тяжелой деменцией при БА, принимавших ингибитор холинэстеразы (плацебо — $n=335$, мемантин — $n=342$). Участники исследования, получавшие мемантин, значительно превосходили участников, получавших плацебо, по нескольким параметрам, в том числе по показателям шкалы оценки выраженных нарушений (нейропсихологическая методика оценки когнитивных функций у пациентов с тяжелой деменцией, у которых показатель по краткой шкале оценки психического статуса < 10 баллов). Это исследование продемонстрировало, что 24-недельный прием комбинации мемантина с донепезилом приводит к значительно более выраженному улучшению когнитивных функций, чем монотерапия донепезилом; этот благоприятный ответ на лечение был особенно заметен у пациентов с высоким (90%) уровнем улучшения по шкале оценки выраженных нарушений [26].

Канадские ученые исследовали влияние добавок витамина D на метаболизм головного мозга у мышей с дефицитом данного витамина на фоне приема мемантина. Низкий уровень витамина D (<30 нг/мл) часто (70–90%) встречается у пациентов с БА. Трехмесячная монотерапия мемантином уменьшает соотношение глутатион/креатин (GSH) у мышей с дефицитом витамина D. GSH активно участвует в очистке активных форм кислорода, а снижение уровня GSH указывает на усиление процессов окислительного стресса. Уменьшения содержания GSH не наблюдалось после лечения комбинацией мемантина и витамина D, что свидетельствует о нейропротективном эффекте витамина D при окислительном стрессе [27]. Этими же исследователями показано, что пептиды бета-амилоида (отличительная черта БА) увеличивают концентрацию внеклеточного глутамата, активность и экспрессию кальциевого канала L-типа, что приводит к токсичности кальция в нейронах. Мемантин (неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов с умеренной аффинностью) и витамин D (снижает экспрессию кальциевого канала L-типа) могут оказывать дополнительное защитное действие в отношении токсичности кальция при БА. Это исследование было направлено на оценку влияния мемантина в сочетании с витамином D на когнитивные функции у мышей с моделированной БА [28].

Французские исследователи наблюдали повышение эффективности терапии БА в эксперименте на мышцах при сочетании мемантина или ингибиторов АХЭ (донепезил) с комбинацией баклофена и акампросата (ацетилгомотауринат кальция, замедляет нейротрансмиссию благодаря структурному сходству с эндогенными нейромедиаторами гамма-аминомасляной кислоты — ГАМК). Предполагается, что ионы кальция в составе препарата подавляют активность L-глутамата по сравнению с применением отдельных лекарственных средств (мемантин или донепезил) [29].

Бразильская фармацевтическая компания AchO Laboratorios Farmacêuticos S.A. разработала комбинацию фиксированной дозы (FDC) донепезила и мемантина для лечения умеренной и тяжелой стадий БА. Комбинированный препарат FDC был создан с учетом физических и химических параметров, в том числе относительной фармакокинетической биодоступности (ФКБД), мемантина, связанного с донепезилом. Исследование проводили для сравнения биодоступности FDC таблетки мемантина 20 мг и донепезила (тестовая композиция Ache SA) с таблеткой с покры-

тием Ebix® 10 мг (Lundbeck Brasil Ltda., эталонная рецептура) и таблеткой, покрытой Eranz® 10 мг (Wyeth Pharmaceutical Industry Ltd., эталонная формулировка). Результаты исследования показали, что таблетки FDC отвечают всем необходимым стандартам контроля качества. Оцененные параметры биодоступности были в диапазоне 80–125%, предложенном FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и ANVISA (Национальное агентство санитарного надзора Бразилии), а новый комбинированный препарат был биоэквивалентен одновременному введению 2 таблеток Ebix® 10 мг и 1 таблетки Eranz® 10 мг. Таким образом, было показано, что FDC имеет тот же профиль ФКБД, что и изолированные лекарственные средства.

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. Согласно руководству, одновременное использование донепезила и мемантина более эффективно, чем назначение донепезила или мемантина в качестве монотерапии. FDC облегчает дозирование и способствует повышению приверженности лечению, поскольку новый препарат позволяет использовать одну суточную дозу. Таким образом, новое средство (FDC донепезила и мемантина) отвечает рекомендациям по лечению умеренных и тяжелых стадий заболевания [30].

Значительным шагом вперед в лечении нейродегенеративной патологии, в частности БА, явились работы в области генной инженерии. Суть данных исследований состоит в том, что в участки головного мозга, наиболее подверженные патологическому процессу (гиппокамп, префронтальная кора, подкорковые ганглии) вводят вирусные частицы с копиями здоровых генов. Проникая через гематоэнцефалический барьер, белковые оболочки вирусов внедряются в нейроны, что позволяет «выключить» определенные гены и остановить синтез токсического белка, который лежит в основе патологического альцгеймеровского процесса. В экспериментах показаны снижение уровня нерастворимого тау-протеина в коре головного мозга мышей с модулированной БА и значительное функциональное восстановление, о чем свидетельствуют данные биохимического, электрофизиологического и нейропсихологического исследований [31, 32].

Канадские ученые разработали интегративную многофакторную математическую модель, которая позволяет количественно оценить степень патофизиологического взаимодействия различных факторов, лежащих в основе развития БА, когнитивные нарушения и оптимизировать дальнейшую терапию таких пациентов. С помощью данной модели можно точно прогнозировать пространственно-временные изменения и влияние отложений бета-амилоида, метаболизма глюкозы, кровоснабжения и функциональной активности нейронов головного мозга, структурных изменений и когнитивных нарушений. Результаты показывают, что в развитии БА играет роль не один доминирующий биологический фактор (например, бета-амилоид или сосудистая дисрегуляция), а сложное взаимодействие нескольких механизмов, что оправдывает использование комбинированных методов лечения. Предлагаемая модель позволяет идентифицировать и прояснить сложные причинно-следственные механизмы, лежащие в основе развития БА [33–35].

Французские исследователи предложили РХТ864 – новую синергетическую комбинацию низких доз баклофена (агонист рецептора ГАМК) и акампросата (глутаматергический модулятор), назначаемую в виде таблетки 2 раза в день. Основным механизмом действия нового препарата является восстановление баланса между возбуждающей (глутаматная активность) и тормозящей (глицин и ГАМК) системами, нарушенного при БА вследствие токсического воздействия олигомерных пептидов (бета-амилоид). Превосходные безопасность и переносимость РХТ864 подтвердились у пациентов с легкой БА в конце 36-недельного исследования. Выявлено стабилизирующее влияние препарата на когнитивные функции, что требует дополнительной оценки в последующих исследованиях [36].

Сообщалось, что рифампицин, известный антибиотик, ингибирует олигомеризацию бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-протеина у животных. Полученные данные показывают, что рифампицин может стать многообещающим лекарством для профилактики БА. Чтобы проверить, обладает ли рифампицин такими превентивными эффектами у человека, японские исследователи ретроспективно рассмотрели результаты ПЭТ с ФДГ головного мозга у пожилых пациентов, страдавших микобактериальной инфекцией и получавших рифампицин. Отмечено снижение поглощения ФДГ в теменно-затылочных отделах коры головного мозга, что рассматривалось как типичная гипометаболическая модель БА. Полученные результаты свидетельствуют о том, что профилактический эффект рифампицина зависит от дозы и продолжительности лечения и для его достижения необходима доза препарата не менее 450 мг/сут в течение 1 года [37].

В ряде исследований изучали связь патофизиологических изменений при БА и СД. Было показано, что при БА снижается уровень эндогенного инсулина в головном мозге, в связи с этим предложено рассматривать БА как СД 3-го типа. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП) – пептидные гормоны из семейства инкретина, которые применяются при СД 2-го типа. Ранее было показано, что они эффективны и при БА. Дипептидилпептидаза 4 (ДПП4) – фермент, который экспрессируется во многих клетках, быстро инактивирует эндогенные ГПП1 и ГИП. Резистентные инкретиновые аналоги ДПП4 были разработаны как препара-

ты, увеличивающие уровень ГПП1 и ГИП у пациентов с СД 2-го типа. Индийские исследователи предложили двойной агонист (ДА) ГПП1 и ГИП в качестве нейропротективного средства для лечения БА и провели изучение его эффективности на животных. Было выявлено, что лечение ДА в течение 1 мес смягчало когнитивный дефицит у мышей. Кроме того, новый препарат также повышал уровень инкретина в головном мозге и снижал отложение бета-амилоида и процессы тау-фосфорилирования, что свидетельствует о его нейропротективных свойствах, которые связаны с повышением уровня инкретина в мозге [38].

Учитывая большое количество препаратов для лечения БА, которые в настоящее время проходят клинические испытания, разнообразие подходов для борьбы с этим заболеванием, важно выделить ряд моментов, на которых необходимо сконцентрироваться органам здравоохранения: 1) интенсивность обучения и увеличение количества врачей «первой линии», в том числе первичной медико-санитарной помощи, которые будут заниматься диагностикой и лечением БА; 2) повышение точности диагностики БА; 3) улучшение связей между пациентами и врачами; 4) ведение БА как смертельного заболевания, каковым оно и является, вместо обычного «клинического обслуживания» пациента; 5) учет и возмещение расходов при БА.

D. Morgan (США) изучил препараты для лечения поздних стадий БА, которые проходят II и III фазы клинических испытаний, и оценил, когда они могут появиться на рынке (рассматривался период ближайших 5 лет). Анализ был проведен на основе данных крупных исследований, публично доступной информации, отчетов компаний, презентаций на медицинских конференциях и сообщений в средствах массовой информации. Сделан вывод, что из 23 препаратов, проходящих клинические испытания III фазы, 19 могут появиться на рынке в ближайшие пять лет [39].

Заключение

Можно констатировать, что, несмотря на продолжающийся активный поиск новых лекарственных средств для терапии БА, наблюдается тенденция к формированию комплексного подхода к лечению. Ведущие специалисты особо подчеркивают важность профилактической работы, которая может стать самым результативным и экономически выгодным способом борьбы с БА.

ЛИТЕРАТУРА

- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Jul 19. pii: S0140-6736(17)31363-6. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. [Epub ahead of print].
- Onyike CU, Chaney GA. Alzheimer Disease at the Extremes of Age: Clinical Epidemiology, Diagnosis and Care. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Fiford CM, Nicholas JM, Biessels GJ, et al. Simultaneous Changes in Blood Pressure, Cognition and Brain Volume in Ageing, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Besser LM, Nation DA, Hughes TM, et al. Pulse Pressure in Late-Life and Alzheimer's and Cerebrovascular Neuropathology. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Jicha GA, Al-Janabi O, Bahrani A, et al. Cerebrovascular Disease and Alzheimer's Disease, but Not Aging, Are Associated with Moderate to Severe Global Cerebral Atrophy Seen on Clinical Brain Imaging Studies. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Brickman AM, Tosto G, Gutierrez J, et al. The Impact of Cerebrovascular Disease and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Hilal S, Akoudad S, van Duijn CM, et al. Plasma Amyloid Beta Levels, Cerebral Small Vessel Diseases and Cognition – the Rotterdam Study. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Windham BG, Wilkening SR, Tingle JV, et al. Relationships of Very Small, Infarct-like Lesions with 20-Year Cognitive Decline: The ARIC Study. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Ding J, Sigurdsson S, van Buchem M, et al. Total MRI Burden of Cerebral Small Vessel Disease Is Associated with Cognitive Decline and an Increased Risk of Dementia in Older People: The Ages-Reykjavik Study. *Alzheimer's Association International Conference, AAIC*. London; 2017.
- Kapasi A, Leurgans SE, Boyle PA, et al. Watershed Microinfarct Pathology and

- Cognition in Older Persons. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
11. Nation DA, Tan A, McIntosh EC, et al. Circulating Angiogenic Cell Levels Show Protective Associations with Memory Function: Introducing the Vascular Reserve Hypothesis. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 12. Flanigan PM, Khosravi MA, Leverenz JB, et al. Color Vision Impairment in Dementia with Lewy Bodies: A Novel and Highly Specific Distinguishing Feature from Alzheimer Dementia. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 13. Botzung A, Philipp N, Constans-Erbs M, et al. Insular Cognitive Impairment in Early Dementia with Lewy Bodies. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 14. Rus T, Jamssek J, Jensterle L, et al. Monitoring the Progression of Dementia Using FGD-PET Brain Imaging and Network Analysis: Role of the Alzheimer's Disease Related Pattern. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 15. Festari C, Altomare D, Walker Z, et al. Diagnostic Utility of FDG-PET in Differentiating Between Lewy Body Dementia and Fronto-Temporal Lobar Degeneration. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 16. van der Zande J, Gouw AA, Scheltens P, et al. Discrimination between Dementia with Lewy Bodies (DLB), Alzheimer's Disease (AD) and Mixed Pathology Using Electro-Encephalography (EEG). Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 17. Paraskevaidi M, Morais CL, Lima KM, et al. Vibrational Spectroscopy of Blood Plasma for the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Differentiation from Dementia with Lewy Bodies. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 18. Mishina M, Ishii K, Ishibashi K, et al. Regional Difference of Brain β -Amyloid Accumulation Between in Subtype of Lewy Body Disease and in Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 19. Chatterjee M, Lemstra AW, van Steenoven I, et al. Contactin-1 in CSF Discriminates Dementia with Lewy Bodies (DLB) from AD and Non-Demented Controls. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 20. Singh P, Miller V. Steady-State Clinical Pharmacokinetics Demonstrating Once-Weekly Complex™ Donepezil Transdermal System as a Therapeutic Alternative to Daily Oral Aricept. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 21. Chertkow H, Feldman HH, Jcova 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. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Jul 8;5(Suppl 1):S2. doi: 10.1186/alzrt198. Epub 2013 Jul 8.
 22. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.
 23. Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, et al. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther.* 2013 Jan 21;5(1):6. doi: 10.1186/alzrt160. eCollection 2013.
 24. Tariot PT, Farlow MR, Grossberg GR, et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004 Jan 21;291(3):317-24.
 25. 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.
 26. Atri A, Cummings JL, Hendrix S, et al. Maintenance of Cognitive Improvement Treatment Response with Memantine and Donepezil: Post Hoc Analyses from a Placebo-Controlled Study in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 27. Wong D, Bellyou M, Beauchet O, et al. Vitamin D Supplementation May Protect Against Oxidative Stress in a Vitamin D Deficient Double-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 28. Wong D, Bellyou M, Beauchet O, et al. Combined Memantine and Vitamin D Treatment Provides the Same Cognitive Benefit As Memantine Alone in a Chronically Vitamin D Deficient Double-Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 29. Cholet N, Fouquier J, Murphy N, et al. A Combination of Acamprosate and Baclofen (PXT864) Synergizes with Standards of Care for the Treatment of Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 30. Zung SP, Cuperman-Pohl T, Costa Morais D, et al. Fixed-Dose Combination of Donepezil Hydrochloride and Memantine Hydrochloride for Treatment of Moderate to Severe Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 31. Espindola S, Damianich A, Sartor M, et al. Phenotypic Rescue in a Mouse Model of Tauopathy By Early Modulation of Tau Isoforms Relative Content. Avale et al., 2013, Lacovich et al., 2016. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 32. Lacovich V, Espindola SL, Alloatti M, et al. Tau isoforms imbalance impairs the axonal transport of the amyloid precursor protein in human neurons. *J Neurosci.* 2017 Jan 4;37(1):58-69. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2305-16.2016.
 33. Medina YI, Carbonell F, Sotero RC, et al. Identifying and Reversing Multifactorial Interactive Mechanisms in Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 34. Crossley NA, Mechelli A, Scott J, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain.* 2014 Aug;137(Pt 8):2382-95. doi: 10.1093/brain/awu132. Epub 2014 Jun 19.
 35. Iturria-Medina Y, Evans AC. On the central role of brain connectivity in neurodegenerative disease progression. *Front Aging Neurosci.* 2015 May 21;7:90. doi: 10.3389/fnagi.2015.00090. eCollection 2015.
 36. Touchon J, Ousset PJ, Pasquier FE, et al. Treatment with Pxt-864 Showed Stabilisation of Cognitive Disability in Mild Alzheimer's Disease after 36 Weeks. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 37. Iizuka T, Kameyama M. Preventive Effect of Rifampicin on Alzheimer's Disease Needs at Least 450 Mg Daily for One Year: An FDG-PET Follow-up Study. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 38. Kosaraju J, Tam KY, Basavan D. Novel Dual GLP-1 and GIP Receptor Analog Attenuates High-Fat-Diet Induced Disease Progression in 3xTg-AD Mice. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.
 39. Morgan D. Innovative Alzheimer's Drugs Offer Hope for Alzheimer's Patients and Families: An Analysis of the Phase 2 and Phase 3 Alzheimer's Drug Pipeline. Alzheimer's Association International Conference, AAIC. London; 2017.

Поступила 02.09.2017

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