

**Парфенов В.А.**

**Коберская Н.Н.**

**Гришина Д.А.**

**Локшина А.Б.**

**Захаров В.В.**

**Гринюк В.В.**

**Шевцова К.В.**

# **А** БОЛЕЗНЬ льцгеймера

*Учебное пособие*

УДК 616.894-053.8

ББК 56.145.3

Б79

Парфенов В.А., Коберская Н.Н., Гришина Д.А., Локшина А.Б., Захаров В.В., Гринюк В.В., Шевцова К.В. **Болезнь Альцгеймера. Учебное пособие.** М.: ИМА-ПРЕСС; 2025. — 60 с.; 10 ил.

В пособии представлены клинические наблюдения авторов и современные данные литературы об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении болезни Альцгеймера — самого частого из дегенеративных заболеваний головного мозга, вызывающих развитие деменции. Болезнь Альцгеймера является шестой по частоте причиной смерти во многих странах и первой по частоте причиной инвалидности в структуре связанных с возрастом заболеваний. В настоящее время возможна точная прижизненная диагностика болезни Альцгеймера на разных стадиях на основании положительных биологических маркеров заболевания, отражающих патологическое образование бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге. Ведущее значение в замедлении развития заболевания отводится коррекции сосудистых факторов риска, регулярной физической и умственной активности, когнитивному тренингу. В последние годы показана эффективность патогенетической (болезнь-модифицирующей) терапии, направленной на выведение церебрального бета-амилоида с помощью пассивной иммунизации.

Учебное пособие одобрено Учебно-методическим советом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 31.05.01 «Лечебное дело» (протокол №9 от 14.05.2025).

#### **Авторы:**

**Парфенов Владимир Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, директор Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Коберская Надежда Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Гришина Динара Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Локшина Анастасия Борисовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Захаров Владимир Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Гринок Владислав Владимирович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Шевцова Ксения Викторовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

#### **Рецензенты:**

**Иллариошкин С.Н.** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

**Мартынов М.Ю.** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b> .....	<b>6</b>
<b>Распространенность, этиология и патогенез</b> .....	<b>6</b>
<b>Клиническая картина</b> .....	<b>11</b>
<b>Диагностика</b> .....	<b>15</b>
<b>Дифференциальная диагностика</b> .....	<b>27</b>
<b>Клинические наблюдения</b> .....	<b>31</b>
<i>Болезнь Альцгеймера с ранним началом</i> .....	<b>31</b>
<i>Болезнь Альцгеймера с поздним началом</i> .....	<b>33</b>
<i>Логопенический вариант болезни Альцгеймера</i> .....	<b>34</b>
<i>Синдром задней корковой атрофии вследствие болезни Альцгеймера</i> .....	<b>36</b>
<i>Кортикобазальный синдром вследствие болезни Альцгеймера</i> .....	<b>37</b>
<i>Поведенческий вариант болезни Альцгеймера</i> .....	<b>39</b>
<i>Дизрегуляторный вариант болезни Альцгеймера</i> .....	<b>41</b>
<i>Субъективные когнитивные нарушения вследствие болезни Альцгеймера</i> .....	<b>43</b>
<i>Гиппокампальный склероз под маской болезни Альцгеймера</i> .....	<b>44</b>
<b>Лечение</b> .....	<b>45</b>
<b>Профилактика</b> .....	<b>51</b>
<b>Тестовые задания для самоконтроля</b> .....	<b>55</b>
<b>Литература</b> .....	<b>57</b>

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БА – болезнь Альцгеймера

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

КН – когнитивные нарушения

КТ – компьютерная томография

КФ – когнитивные функции

КШОПС – Краткая шкала оценки психического статуса

ЛВД – лобно-височная деменция (дегенерация)

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ с ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой

СД – сахарный диабет

СИОЗН – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

A $\beta$  (amyloid-beta) – бета-амилоид

pTau – фосфорилированный тау-протеин

tTau – общий тау-протеин

## **ВВЕДЕНИЕ**

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, которое проявляется прогрессирующими нарушениями когнитивных функций (КФ), эмоциональной сферы и поведения, приводящими к деменции. Термин «болезнь Альцгеймера» в 1910 г. предложил Э. Крепелин, основываясь на клинических наблюдениях, представленных А. Альцгеймером.

БА — самое частое из дегенеративных заболеваний головного мозга, вызывающих развитие деменции, она является шестой по частоте причиной смерти во многих странах и первой по частоте причиной инвалидности в структуре связанных с возрастом заболеваний [Ткачева О.Н. и др., 2020; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Dubois B. et al., 2021; Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2024].

В настоящее время возможна диагностика БА на разных стадиях, включая додементные и даже бессимптомные, на основании положительных биологических маркеров (биомаркеров) заболевания, отражающих образование бета-амилоида и развитие таупатии в головном мозге [Jack C.R. et al., 2018; Dubois B. et al., 2021]. В нашей стране доступна оценка биомаркеров БА в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ; Elecsys CSF) на бета-амилоид и тау-протеин (общий и фосфорилированный). В последние годы показана эффективность патогенетической (болезнь-модифицирующей, антиамилоидной) терапии с помощью пассивной иммунизации.

## **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Деменцией страдают около 50 млн человек; ожидается, что к 2030 г. число больных деменцией достигнет 75 млн человек, а к 2050 г. — 139 млн [Livingston G. et al., 2017; Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2024]. БА представляет собой наиболее частую причину деменции — примерно 2/3 всех случаев деменции у лиц в возрасте 65 лет и старше связаны именно с БА [Ткачева О.Н. и др., 2020; Livingston G. et al., 2017; Dubois B. et al., 2021; Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2024]. Заболевание возникает преимущественно в пожилом и старческом возрасте; среди людей старше 65 лет при увеличении возраста на каждые 5 лет число больных возрастает примерно в 2 раза. БА страдает каждый девятый человек в возрасте старше 65 лет и каждый третий в возрасте старше 85 лет. Среди женщин заболевание встречается чаще, чем среди мужчин, особенно в возрасте старше 80 лет [Livingston G. et al., 2017; Dubois B. et al., 2021].

В нашей стране БА диагностируется очень редко, имеющиеся данные о ее наличии менее чем у 10 тыс. населения не соответствуют действительности и отражают проблему низкой диагностики этого заболевания [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Захаров В.В., 2014; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022]. Реальное число пациентов с БА может превышать 1,5 млн человек.

БА рассматривается как генетически детерминированное заболевание со значительным влиянием факторов внешней среды на темпы реализации врожденной генетической программы [Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017]. Генетические факторы выделены для БА с ранним (до 65 лет) и с поздним (старше 65 лет) дебютом. Трисомия 21-й хро-

мосомы (болезнь Дауна) – фактор риска развития БА в возрасте до 65 лет. Наличие БА у родственников первой степени повышает риск ее развития на 10–30%; если БА отмечается у двух и более близких родственников, то вероятность заболевания возрастает почти в три раза в сравнении с общей популяцией.

Выделено большое число факторов риска развития БА (табл. 1), среди которых ведущее значение имеют наследственная предрасположенность и увеличение возраста.

**Таблица 1. Основные факторы риска БА**

Группа факторов	Факторы риска
Демографические	Старение Низкий уровень образования Женский пол Низкий социально-экономический уровень
Генетические	Ген, кодирующий белок – предшественник амилоида ( <i>AAP</i> ) Пресенилин-1 ( <i>PSEN1</i> ) и пресенилин-2 ( <i>PSEN2</i> ) Изоформа $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E ( <i>APOE4</i> )
Образ жизни	Злоупотребление алкоголем Низкая умственная активность Низкая физическая активность Неправильное питание, дефицит витаминов Курение
Заболевания	Сердечно-сосудистые заболевания Инсульт СД 2-го типа Черепно-мозговые травмы Депрессия Инфекционные (бактериальные и вирусные) заболевания Расстройства сна

**Примечание.** СД – сахарный диабет.

Существует прямая зависимость между увеличением возраста и риском развития БА [Livingston G. et al., 2017]. Риск развития БА очень низкий в возрасте до 40 лет, относительно небольшой в 40–60 лет, умеренный в 60–80 лет и очень высокий в возрасте старше 80 лет. Заболеваемость БА несколько выше у женщин, что связано как с их более высокой продолжительностью жизни, так и с другими до конца не ясными факторами.

Черепно-мозговая травма может стимулировать развитие БА в связи с тем, что при травме многие церебральные антигены, в норме изолированные от иммунной системы, попадают в кровь и вызывают аутоиммунные реакции.

Неправильное питание с дефицитом витамина  $B_{12}$ , фолатов, альбумина, железа, триптофана, а также дефицит витамина D и связанная с дефицитом витаминов группы B гипергомоцистеинемия могут усилить процессы нейродегенерации и сосудистой патологии головного мозга, стимулирующей БА.

СД 2-го типа повышает риск развития БА, что послужило основанием назвать заболевание у пожилых пациентов с метаболическими нарушениями «сахарным диабетом 3-го типа». При СД часто развиваются выраженные церебральные сосудистые нарушения, которые могут быть связаны с развитием БА; применение метформина ассоциируется со снижением риска развития БА при СД.

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой фактор риска развития не только сосудистой деменции, но и БА. Артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность, микроваскулярная эндотелиальная дисфункция могут вызывать гипоксию головного мозга, повышение церебрального амилоидоза и повреждение гематоэнцефалического барьера с усилением процессов нейродегенерации. Повышенный уровень холестерина, фибрилляция предсердий ассоциируются с развитием не только сосудистых когнитивных нарушений (КН), но и БА. Церебральная амилоидная ангиопатия, перенесенный инсульт способствуют появлению и усилению симптомов БА; у многих пациентов КН вызваны сочетанием цереброваскулярной патологии и БА. Курение повышает риск развития БА вследствие усиления оксидативного стресса и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменение концентрации в плазме крови некоторых металлов, в частности алюминия, цинка, меди, ртути, кадмия, кальция, может иметь значение в развитии БА вследствие нарушения клеточного гомеостаза.

Прием препаратов, оказывающих антихолинергическое действие (нейролептики, трициклические антидепрессанты, некоторые противопаркинсонические средства, препараты для лечения гиперактивного мочевого пузыря, противорвотные средства), ассоциируется с повышением риска развития БА и всех случаев деменции, что указывает на возможность снизить риск возникновения КН, избегая приема этих препаратов [Zheng Y.B. et al., 2021].

Наследственные (семейные) случаи БА встречаются относительно редко (5–10%) и характеризуются ранним началом (до 65 лет), быстрым прогрессированием, аутосомно-доминантным типом наследования с высокой пенетрантностью патологического гена [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017].

Обнаружено четыре патологических гена, связанных с передачей данного заболевания, три из них вызывают БА с ранним дебютом, имеют аутосомно-доминантный тип наследования с высокой пенетрантностью патологического гена:

- ген, кодирующий белок – предшественник амилоида (*AAP*, Amyloid precursor protein gene; локализация – 21-я хромосома);
- пресенилин-1 (*PSEN1*; Presenilin 1 gene; локализация – 14-я хромосома);
- пресенилин-2 (*PSEN2*; Presenilin 2 gene; локализация – 1-я хромосома).

Мутация гена *AAP* ведет к увеличению образования бета-амилоида и усилению его агрегации в головном мозге. Мутации в генах *PSEN1* и *PSEN2* вызывают нарушение функциональной активности фермента гамма-секретазы, что способствует агрегации бета-амилоида.

Аполипопротеин Е, участвующий в метаболизме липидов и бета-амилоида, представляет собой другой генетический фактор развития БА. Изоформа

ε4 гена аполипопротеина E (*APOE4*), локализуемая на 19-й хромосоме, ассоциируется с развитием наследственных форм как с ранним, так и с поздним дебютом. Наличие гетерозиготного типа *APOE4* ассоциируется с риском развития БА в позднем возрасте у 50% носителей, а наличие гомозиготного типа *APOE4* – с развитием заболевания у большинства (90%) носителей.

В качестве основных патологических процессов при БА выделяют внеклеточное накопление бета-амилоида в виде сенильных бляшек и образование внутриклеточных нейрофибриллярных включений, содержащих гиперфосфорилированный тау-протеин, а также оксидативный стресс, измененную функцию глиальных клеток, неинфекционные воспалительные изменения и гибель холинергических нейронов. Патологические процессы приводят к гибели нейронов и синапсов, нарушению интегративной и оперативной деятельности головного мозга. Результатом прогрессирующей гибели нейронов в коре головного мозга становится диффузный атрофический процесс, преобладающий в гиппокампе, ассоциативных зонах височной и теменной коры, медиобазальных отделах лобных долей. Отложения бета-амилоида часто возникают не только в веществе головного мозга, но и в его капиллярах, артериолах и артериях, вызывая церебральную микроангиопатию, что уменьшает церебральный кровоток и повышает риск внутримозгового кровоизлияния.

В патогенезе БА ведущее значение придается нарушению метаболизма предшественника амилоидного белка. В норме этот белок растворяется альфа-секретазами до нетоксичного соединения. Если нарушается его ферментативное расщепление, в головном мозге (во внеклеточном пространстве и стенках мелких сосудов) образуются и накапливаются токсичные нерастворимые фрагменты (бета-амилоид 42 – Aβ<sub>42</sub>). Отложение амилоидного белка наблюдается вначале диффузно (диффузный амилоидоз), а затем локально в виде так называемых «сенильных» бляшек, описанных первооткрывателем этой болезни Алоисом Альцгеймером. Формирование сенильных бляшек может представлять собой защитный механизм, позволяющий ограничить нейротоксическое воздействие амилоидного белка. Вероятно, во многом благодаря этому механизму нет значимых корреляций между числом сенильных бляшек и клинической симптоматикой. Накопление патологического бета-амилоида обнаруживается в головном мозге за 20 лет до появления КН.

К другим морфологическим маркерам БА относят гиперфосфорилирование тау-протеина, накапливающегося внутри нейронов в форме нейрофибриллярных сплетений. Образование нейрофибриллярных сплетений происходит на более поздних стадиях БА и свидетельствует о необратимом повреждении нейронов. Образованию нейрофибриллярных сплетений, помимо нейротоксического эффекта амилоидного белка, способствует хроническая ишемия, которая вызвана церебральным атеросклерозом, АГ, СД и амилоидной ангиопатией.

Роль метаболических нарушений наиболее существенна в патогенезе БА с поздним дебютом. На самых ранних стадиях спорадических форм БА отмечается повышенный оксидативный стресс, который стимулирует процессы церебрального амилоидоза. В качестве причины выраженного оксидативного стресса могут выступать церебральная гипоперфузия вследствие церебрально-

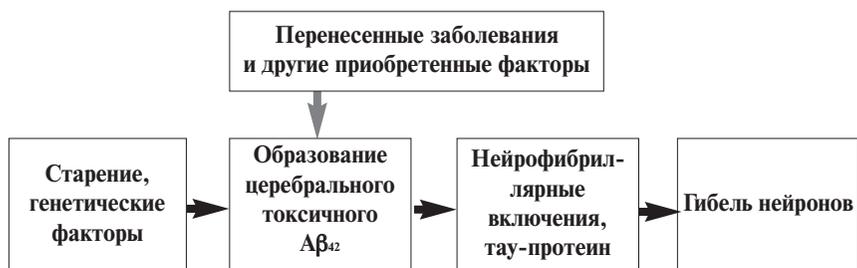


Рис. 1. Причины и патогенез БА



Рис. 2. Патогенез БА

го атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, травматические поражения головного мозга, инфекционные и аутоиммунные заболевания, инсулинорезистентность, а также другие заболевания, стимулирующие воспалительные процессы в головном мозге.

Неинфекционный воспалительный процесс может стимулировать развитие БА. При воспалительных заболеваниях повышается риск развития БА, а у пациентов с БА высокие показатели воспалительных процессов ассоциируются с более быстрым прогрессированием КН. Возможно, воспалительный про-

цесс и активация микроглии стимулируют процессы накопления бета-амилоида и образования нейрофибриллярных сплетений в головном мозге.

Обсуждается роль изменений кишечной микробиоты в нарушении гомеостаза, способствующем развитию церебрального амилоидоза при БА.

В патофизиологии КН важная роль отводится гибели ацетилхолинергических нейронов (преимущественно в области базального ядра Мейнерта), что приводит к снижению содержания ацетилхолина в гиппокампе и новой коре.

В упрощенном виде патогенез БА можно представить следующим образом (рис. 1, 2).

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Характерно постепенное развитие заболевания. Пациентам с БА свойственна анозогнозия, они игнорируют имеющиеся у них нарушения памяти и других КФ, поэтому часто на КН обращают внимание не сами пациенты, а их родственники или близкие люди, что служит причиной первого обращения к врачу.

Существует несколько клинических проявлений дебюта БА, среди которых наиболее часто (70–80%) встречается амнестический (типичный) вариант, вызванный преимущественным поражением гиппокампа, теменных и височных отделов головного мозга. К распространенным проявлениям БА относят также логопеническую форму первичной прогрессирующей афазии, синдром задней корковой атрофии, к нераспространенным – другие формы первичной прогрессирующей афазии (семантическую и аграмматическую), двигательный вариант (синдром кортикобазальной дегенерации), поведенческий и дизрегуляторный варианты [Dubois B. et al., 2021]. Дебют БА с других, более редких клинических проявлений связан с преобладанием альцгеймеровской патологии в других отделах головного мозга.

При *амнестическом варианте* БА дебютирует с нарушений памяти, которые могут сопровождаться повышенной тревогой и беспокойством. Расстройства памяти в дебюте БА носят специфический нейропсихологический характер, который расценивается как кардинальный признак этого заболевания и основной клинический критерий на додементных стадиях заболевания. Изолированно страдает эпизодическая (автобиографическая) память преимущественно на текущие события при сохранности семантической памяти (общие знания и представления) и процедурной памяти (навыки, способность к обучению). При этом нарушения эпизодической памяти соответствуют так называемому гиппокамальному типу мнестических расстройств, при котором:

- наблюдается значительная разница между непосредственным (после заучивания) и отсроченным (через некоторое время после заучивания) воспроизведением в виде уменьшения количества слов при отсроченном воспроизведении;

- помощь при заучивании и подсказки при воспроизведении не улучшают результаты нейропсихологических тестов;

- пациент испытывает затруднения не только при активном самостоятельном воспроизведении, но и при выполнении заданий с множественным выбором (например, «Какое слово я просил Вас запомнить, “яблоко” или “груша”?»);

– нарушена избирательность памяти, при попытке вспомнить наблюдаются впления постороннего материала.

При прогрессировании болезни обычно снижается критика к своему состоянию, пациент начинает отрицать имеющийся у него дефект, возникают и постепенно нарастают нарушения пространственного гнозиса, праксиса, речи и управляющих функций. Нарушения пространственного гнозиса и праксиса отражают вовлечение в патологический процесс темных долей головного мозга. Пациенты не узнают время по часам со стрелками, испытывают трудности различения правой и левой стороны, не могут ориентироваться на местности вдали от хорошо знакомых маршрутов. При нейропсихологическом обследовании пациенты не могут нарисовать трехмерную геометрическую фигуру, например кубик. Пространственные расстройства сопровождаются нарушением счета (дискалькулия).

Расстройства речи возникают позднее и проявляются прежде всего ослабление ее номинативной функции (аномия): пациенты не могут назвать показываемый предмет, хотя узнают его и могут объяснить его предназначение. Позже формируется полная клиническая картина транскортикальной сенсорной афазии: речь пациента беглая, но бессодержательная из-за отсутствия в ней существительных, частично страдает также понимание обращенной речи (отчуждение смысла существительных), при этом не нарушено повторение за врачом отдельных слов и фраз.

По мере прогрессирования БА присоединяются расстройства семантической и процедурной памяти. Формируется ретроградная амнезия: пациенты не могут припомнить не только недавние, но и отдаленные события жизни. Однако нарушения памяти вплоть до финальных стадий заболевания соответствуют правилу Рибо: потеря памяти начинается с утраты и искажения воспоминаний, связанных с недавними событиями. Поэтому в самую последнюю очередь забываются события детства и юности. Для поздней стадии характерны конфабуляции (ложные воспоминания).

**Первичная прогрессирующая афазия** составляет 10–20% всех случаев БА. Логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии в большинстве (80–90%) случаев вызвана БА, в то время как семантическая и аграмматическая формы – только в 10–20% случаев. В остальных случаях первичная прогрессирующая афазия вызвана неальцгеймеровским дегенеративным процессом (лобно-височная деменция). При логопенической форме БА в дебюте заболевания пациенты испытывают трудности при назывании слов и их подборе в спонтанной речи (логопения), у них нарушено повторение фраз, речь замедлена, с частыми паузами. При нейропсихологическом обследовании пациенты имеют выраженные нарушения в Бостонском тесте называния, тестах на беглость речи, литеральные и вербальные ассоциации.

При **БА в виде задней корковой атрофии** (5% всех случаев БА) наблюдаются развитие и прогрессирование зрительных нарушений по типу зрительной пространственной и предметной агнозии, симультанной агнозии, апраксии взора; пациенты зачастую перестают узнавать объекты, знакомые лица, могут путать правую и левую стороны предметов, части собственного тела, нередко нарушаются чтение и письмо.

**Поведенческий и дизрегуляторный варианты БА** встречаются относительно редко (2% всех случаев заболевания). Поведенческий вариант БА напоминает клиническую картину лобно-височной деменции и проявляется изменениями личности, утратой эмпатии, расторможенностью, апатией, обсессивно-компульсивными симптомами, нарушениями социального и бытового поведения. В таких случаях на основании клинических проявлений диагностируется лобно-височная деменция (ЛВД) и обычно только по данным биомаркеров или аутопсии диагноз изменяется на БА. Среди пациентов с характерными для ЛВД симптомами альцгеймеровская патология встречается в 10–20% случаев. Дизрегуляторный вариант БА проявляется снижением управляющих функций, трудностями планирования, организационной деятельности, проблемами в бытовой и социальной сфере. На ранней стадии память и другие КФ обычно не нарушены. В отличие от поведенческого варианта, не характерны нарушения поведения, но возможна выраженная апатия.

**Кортикобазальный синдром** как проявление БА встречается редко (1–2% всех случаев заболевания), и по симптомам он неотличим от кортикобазальной дегенерации как самостоятельной нозологической формы. Характерны КН, акинетико-ригидный синдром, апраксия конечностей (основные проявления) и локальный либо сегментарный миоклонус, дистония конечностей, феномен «чужой руки», корковый тип утраты чувствительности и дискалькулия. При таких двигательных нарушениях исследование биомаркеров БА позволяет подтвердить или исключить альцгеймеровскую патологию.

Амнестические нарушения могут отсутствовать в дебюте других клинических вариантов БА, однако по мере прогрессирования заболевания они обычно появляются и постепенно усиливаются.

**БА с ранним дебютом** (до 65 лет) составляет 5–10% всех случаев заболевания и значительно чаще, чем поздняя форма, носит наследственный характер [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022]. При ранней форме чаще, чем при поздней, в дебюте наблюдаются атипичные варианты заболевания. При БА с ранним дебютом часто отмечаются более быстрое прогрессирование заболевания и более выраженные патологические «альцгеймеровские» изменения в головном мозге.

При разных вариантах БА могут развиваться депрессия, повышенная тревожность, расстройства сна, поведенческие нарушения, апатия, расторможенность и психотические симптомы, которые негативно влияют на качество жизни не только пациентов, но и их родственников и ухаживающих лиц и часто более обременительны, чем когнитивные проявления болезни. Эти нервно-психические расстройства выявляются у половины пациентов на додементной стадии и у большинства (70%) пациентов на стадии деменции. На додементной стадии чаще обнаруживаются тревога, депрессия, раздражительность и нарушение сна, что может представлять собой психологическую реакцию на утрату КФ. Психотические симптомы, агрессия, аномальная двигательная активность чаще наблюдаются на стадии деменции. Изменения привычной для пациента с БА обстановки, появление новых лиц в его окружении и тем более

конфликтные ситуации могут привести к возникновению или усилению психотических симптомов и агрессии. При поведенческом варианте уже на ранних стадиях возникают расторможенность и другие поведенческие симптомы, а также психотические нарушения, которые постепенно нарастают.

Если депрессия не диагностируется и, соответственно, не лечится, то она оказывает негативное влияние на течение болезни, снижает качество жизни пациентов. Почти у половины пациентов с БА и депрессией выявляются суицидальные мысли. Симптомы депрессии обычно нарастают при прогрессировании из легкой стадии деменции в умеренную, но снижаются на стадии выраженной деменции. Нарушения сна отмечаются у многих пациентов с БА, они часто усиливаются на поздних стадиях заболевания.

При неврологическом обследовании пациентов с амнестическим вариантом БА на додементной стадии и при легкой деменции обычно не отмечается нарушений, за исключением КН и anosмии. На стадии выраженной деменции обычно наблюдается диспраксия, у части пациентов возникают экстрапирамидные нарушения в виде симптомов паркинсонизма, дистонии и акатизии.

На *стадии легкой деменции* пациент может проживать дома один, способен полностью себя обслуживать, ходить в ближайший магазин. Страдают лишь наиболее сложные виды повседневной деятельности: работа, социальное взаимодействие, осуществление финансовых операций, ориентировка на малознакомой местности. По Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) пациенты обычно набирают 20–24 балла.

На *стадии умеренной деменции* (обычно 11–19 баллов по КШОПС) затруднено самостоятельное проживание. Пациенты утрачивают некоторые бытовые навыки, нуждаются в подсказках и напоминаниях при самообслуживании. Для этой стадии весьма характерно развитие поведенческих нарушений [Гаврилова С.И., Эйлер А.К., 2023]. Часто отмечается бред ущерба: пациенты подозревают своих ближайших родственников в неблагоприятных поступках и намерениях («воруют вещи, собираются выгнать из дома, сдать в дом инвалидов» и т. д.), встречается также бред ревности. Весьма характерен бред «двойников»: пациент считает, что за супруга или иного близкого человека выдает себя некий недоброжелатель с такой же внешностью. Предполагается, что в основе этого феномена лежит диссоциация между когнитивным и эмоциональным восприятием: пациент узнает своего родственника рационально (внешность такая же), но не узнает эмоционально (это чужой человек, недоброжелатель). Вероятно, аналогичный механизм лежит в основе убеждения, что пациент находится не у себя дома, также часто встречающегося на развернутых стадиях БА. Бредовые расстройства часто сопровождаются повышенной раздражительностью и агрессивностью, иногда отмечаются галлюцинации.

К другим поведенческим расстройствам, которые могут присутствовать на поздних стадиях БА, относятся [Гаврилова С.И., Эйлер А.К., 2023]:

- неадекватное двигательное поведение: бесцельное перебирание вещей, хождение из угла в угол, уход из дома, бродяжничество;
- нарушение цикла «сон – бодрствование»: сонливость днем и психомоторное возбуждение ночью (синдром «захода солнца»);

– изменение пищевого поведения: повышенная тяга к сладкому, обжорство или анорексия, алкоголизм, гиперорализм (желание брать в рот различные вещи, постоянное жевание, плевки и др.);

– острая спутанность сознания (делирий) со значительным ухудшением выраженности КН, усугублением дезориентировки в месте и времени, иногда с галлюцинаторными расстройствами; делирий может быть спровоцирован развитием или обострением сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, сердечная, почечная, печеночная недостаточность, пневмония, мочевиная инфекция, переломы, оперативные вмешательства, инсульт), недостаточным питанием или обезвоживанием.

**Стадия тяжелой деменции** (обычно 0–10 баллов по КШОПС) характеризуется прогрессирующей утратой бытовых навыков, трудностями, а затем и невозможностью самообслуживания. Пациенты нуждаются в постоянном постоянном контроле и уходе. Бред и другие поведенческие расстройства на этой стадии регрессируют из-за полной утраты когнитивных способностей. Постепенно утрачиваются речь, контроль за функцией тазовых органов, возможность самостоятельно принимать пищу. В конечной стадии больной бездейственно сидит или неподвижно лежит в кровати.

Вплоть до финальных стадий заболевания при амнестическом варианте БА отсутствуют первичные двигательные и сенсорные расстройства, сохраняется возможность самостоятельного передвижения. При исследовании неврологического статуса на стадии тяжелой деменции определяется оживление примитивных рефлексов: симптомы орального автоматизма и хватательные рефлексы, феномен противодержания. У части пациентов наблюдаются миоклонии. Примерно у четверти больных возникает инсульт, который приводит к усилению симптомов заболевания, а в некоторых случаях позволяет впервые при детальном исследовании высших психических функций у больного с инсультом заподозрить сочетанную БА (смешанный характер деменции). Эпилептические припадки возникают на поздних стадиях заболевания у 10% пациентов с БА.

В среднем от момента установления диагноза БА до стадии тяжелой деменции проходит 5–10 лет. Однако этот срок может быть как существенно меньшим (особенно при раннем дебюте заболевания), так и значительно большим (при дебюте после 70–75 лет).

Средняя продолжительность жизни пациентов с БА в возрасте 65 лет и старше составляет 4–8 лет, однако известны случаи продолжительности жизни таких пациентов более 20 лет. На поздних стадиях заболевания у пациентов нарушается походка, они часто падают, поэтому вынуждены находиться в постели. Наиболее часто причиной смерти служат присоединившаяся пневмония или тромбозомболические осложнения, возникающие во многом вследствие обездвиженности пациентов на поздних стадиях заболевания.

## **ДИАГНОСТИКА**

Диагноз БА основывается на типичной клинической картине, проявляющейся постепенным развитием и постоянным прогрессированием когнитивных и нервно-психических нарушений, и исключении других причин рас-

стройств высших психических функций: цереброваскулярного заболевания, деменции с тельцами Леви (ДТЛ), лобно-височной деменции, опухоли головного мозга, дефицита витамина В<sub>12</sub>, первичной депрессии и др. [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Захаров В.В., 2014; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Petersen R.C., 2018; Dubois V. et al., 2021].

Оценка КФ и повседневной активности пациента, основанная на данных опроса как самого пациента, так и его родственников и близких людей (клиническое интервью), составляет основу клинического диагноза и определения функциональной активности пациента. Нейropsychологическое обследование включает оценку памяти, внимания, интеллекта, скорости психических процессов, речи, письма и чтения, исполнительных функций, праксиса и гнозиса. Результаты клинического интервью и нейropsychологического тестирования позволяют установить отсутствие или наличие КН, определить их степень с учетом данных о функциональной активности пациента.

Жалобы пациента могут оцениваться при помощи специального опросника [McNair D.M., Kahn R.J., 1983], включающего ряд утверждений:

- Я забываю номера телефонов.
- Я забываю, что и куда положил.
- Оторвавшись от книги, не могу найти место, которое читал.
- Мне нужно составить список дел, чтобы ничего не забыть.
- Я забываю о назначенных встречах.
- Я забываю, что планировал сделать по дороге домой.
- Я забываю имена старых знакомых.
- Мне трудно сосредоточиться.
- Мне трудно пересказать содержание телепередачи.
- Я не узнаю знакомых людей.
- Мне трудно вникнуть в смысл того, что говорят окружающие.
- Я быстро забываю имена людей, с которыми знакомлюсь.
- Я забываю, какой сегодня день недели.
- Когда кто-то говорит, я не могу сосредоточиться.
- Я перепроверяю, закрыл ли дверь и выключил ли плиту.
- Я пишу с ошибками.
- Я легко отвлекаюсь.
- Перед новым делом меня нужно проинструктировать несколько раз.
- Мне трудно сосредоточиться, когда я читаю.
- Я тут же забываю, что мне сказали.
- Мне трудно принять решение.
- Я все делаю очень медленно.
- Моя голова бывает пустой.
- Я забываю, какое сегодня число.

*Оценка результатов:* 0 баллов – если симптом никогда не наблюдается; 1 балл – если симптом наблюдается редко; 2 балла – иногда; 3 балла – часто; 4 балла – очень часто. Наличие КН следует предполагать при сумме баллов по всем вопросам выше 42. Важно отметить, что пациенты с БА ввиду сниженной критики к своему состоянию или имеющейся анозогнозии (отрицание собственного дефекта) редко набирают много баллов.

При беседе с родственниками можно использовать опросник М. Malek-Ahmadi и соавт. (2012), представленный в табл. 2.

При амнестическом варианте БА неврологическое обследование, помимо расстройства высших психических функций, на ранних стадиях БА обычно

**Таблица 2. Опросник родственников для выявления признаков БА (по Malek-Ahmadi М. и соавт., 2012)**

№	Вопрос	Да	Нет
1	У близкого Вам человека есть проблемы с памятью?	1	0
2	Если это так, стала ли память хуже, чем несколько лет назад?	1	0
3	Ваш близкий повторяет один и тот же вопрос или высказывает одну и ту же мысль несколько раз в течение дня?	2	0
4	Забывает ли он о назначенных встречах или событиях?	1	0
5	Кладет ли он вещи в непривычные места чаще 1 раза в месяц?	1	0
6	Подозревает ли близких в том, что они прячут или крадут его вещи, когда не может найти их?	1	0
7	Часто ли он испытывает трудности при попытке вспомнить текущий день недели, месяц, год?	2	0
8	Он испытывает проблему с ориентацией в незнакомом месте?	1	0
9	Усиливается ли рассеянность за пределами дома, в поездках?	1	0
10	Возникают ли проблемы при подсчете сдачи в магазине?	1	0
11	Есть ли трудности с оплатой счетов, финансовыми операциями?	2	0
12	Были ли случаи, когда он не мог вспомнить, принимал ли он уже лекарство?	1	0
13	Есть ли проблемы с управлением автомобилем?	1	0
14	Возникают ли трудности при пользовании бытовыми приборами, телефоном, телевизионным пультом?	1	0
15	Испытывает ли он затруднения, выполняя работу по дому?	1	0
16	Потерял ли он интерес к привычным увлечениям?	1	0
17	Может ли Ваш близкий потеряться на знакомой территории (например, рядом с собственным домом)?	2	0
18	Утрачивает ли он чувство правильного направления движения?	1	0
19	Случается ли, что Ваш близкий не только забывает имена, но и не может вспомнить нужное слово?	1	0
20	Путает ли Ваш близкий имена родственников или друзей?	2	0

№	Вопрос	Да	Нет
21	Есть ли у него проблемы с узнаванием знакомых людей?	2	0

## ВСЕГО БАЛЛОВ

*Оценка результатов:* 0–4 балла – отсутствие КН; 5–13 баллов – признаки умеренных когнитивных нарушений (УКН); 14 баллов и больше – признаки выраженных КН (деменции).

не обнаруживает нарушений, за исключением аноسمии. При других, более редких вариантах БА обнаруживаются речевые (логопеническая или семантическая/грамматическая форма первичной прогрессирующей афазии), двигательные (кортикобазальный синдром) или зрительно-пространственные (синдром задней корковой атрофии) нарушения.

В протокол нейропсихологического исследования пациентов в Лаборатории памяти Сеченовского Университета включены КШОПС, Шкала оценки лобной дисфункции, Монреальская когнитивная шкала, оценка слухоречевой памяти с помощью теста «12 слов», оценка зрительной памяти с помощью теста Бентона, оценка зрительно-пространственных функций посредством теста рисования часов и трехмерного куба, исследование беглости речи (называние литеральных и категориальных ассоциаций), исследование номинативной функции речи посредством Бостонского теста называния, исследование скорости психических процессов и внимания при помощи теста соединения цифр (часть А) и теста соединения цифр и букв (часть В), теста символично-цифрового кодирования, теста повторения цифр в прямом и обратном порядке и теста на внимание Мюнстерберга.

Нервно-психические расстройства оцениваются по Шкале депрессии Бека, Шкале тревожности Спилбергера, Гериатрической шкале депрессии, нейропсихиатрическому опроснику.

Характерные нейропсихологические нарушения и изменения повседневной активности у пациента с БА представлены в табл. 3.

В качестве *лабораторных методов* используются клинический и биохимический анализ крови с оценкой возможных метаболических нарушений, снижения концентрации витамина В<sub>12</sub> и изменения уровней гормонов щитовидной железы. Лабораторные обследования направлены на исключение других заболеваний (печеночная недостаточность, дефицит витамина В<sub>12</sub>, гипотили гипертиреоз); пациенты с БА имеют нормальные лабораторные показатели, за исключением случаев сочетанной патологии.

Проведение *нейровизуализации* (КТ или МРТ головного мозга) позволяет исключить многие другие болезни (сосудистое поражение головного мозга, опухоль, субдуральную гематому и др.), проявляющиеся КН. МРТ и КТ головного мозга при типичном амнестическом варианте БА обычно выявляют в височной, теменной и лобной долях атрофические изменения мозга, которые наиболее выражены в медиальных отделах височных долей – в гиппокампе, однако следует учитывать, что атрофические процессы наблюдаются у людей пожилого и старческого возраста и в норме [Petersen R.C., 2018]. Наличие

**Таблица 3. Характерные нейропсихологические нарушения и изменения повседневной активности у пациента с БА**

<b>КФ</b>	<b>Результаты нейропсихологического тестирования</b>
Память	Амнестический «гиппокампальный» тип нарушений памяти: значительное ухудшение при отсроченном воспроизведении слов в сравнении с непосредственным воспоминанием, посторонние вpletения, неэффективность подсказок при воспроизведении
Речь	При первичной прогрессирующей афазии на ранних стадиях БА возможны акустико-мнестическая афазия, аномия, семантическая афазия, парафазии; Бостонский тест называния – более пяти фонетических подсказок; снижение беглости речи в тесте на категориальные ассоциации – менее 12 слов
Зрительно-пространственные функции	При синдроме задней корковой атрофии на ранних стадиях БА характерны зрительная агнозия, нарушение ориентировки на местности, конструктивная апраксия (затруднения при рисовании геометрических фигур), нарушение выполнения теста рисования часов (особенно рисования циферблата), апраксия позы, апраксия одевания
Гнозис	Зрительная агнозия, анозогнозия
Мышление	Нарушение функции обобщения и умозаключений (тратовка пословиц и поговорок, понимание метафор, выделение основной мысли прочитанного текста, рассказ по сюжетной картинке); расстройство счета (акалькулия)
Повседневная деятельность	Ограничение в профессиональной деятельности (работа), социальной деятельности (участие в социальных мероприятиях), инструментальной повседневной деятельности (вождение автомобиля, пользование общественным транспортом, использование бытовой техники, способность осуществлять покупки), самообслуживании (способность одеваться, выполнять гигиенические процедуры, принимать пищу)

атрофии медиальных отделов височной доли на МРТ имеет диагностическое значение при обследовании пациентов с клиническими признаками заболевания, однако не обладает высокой специфичностью [Petersen R.C., 2018]. Повторные МРТ головного мозга используются для оценки прогрессирования дегенеративного процесса при БА.

Биомаркеры БА в ЦСЖ позволяют установить диагноз БА на всех стадиях, включая додементные и даже бессимптомные [Jack C.R. et al., 2018; Dubois V. et al., 2021]. С появлением в России систем оценки биомаркеров WC (Elecsys CSF от компании Roche) на бета-амилоид и тау-протеины (общий и фосфорилированный) стало возможным внедрение системы точной и ранней диагностики БА в клиническую практику. Принцип действия Elecsys CSF основан на использовании технологии электрохемилюминесценции, которая позволяет выявить в ЦСЖ специфические маркеры БА, а именно – бета-амилоид и тау-

протеин. Эта технология позволяет подтвердить наличие БА или оценить риск развития и прогрессирования болезни [Jack C.R. et al., 2018; Dubois V. et al., 2021]. Важна оценка профиля патологических белков при БА именно в ЦСЖ, она отражает изменения в биохимии головного мозга, в частности изменения содержания бета-амилоида и тау-протеина [Dubois V. et al., 2021]. Установлено 90% соответствие показателей ЦСЖ (система Elecsys CSF) с данными визуализации церебрального бета-амилоида с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которая представляет собой самый точный метод оценки БА, что указывает на высокий уровень специфичности данных исследования ЦСЖ [Dubois V. et al., 2021]. Биомаркеры бета-амилоида ( $A\beta_{1-42}$ ), фосфорилированного тау-протеина (pTau) и общего тау-протеина (tTau) в ЦСЖ имеют ведущее значение в диагностике БА [Dubois V. et al., 2021]. С помощью иммунохимического анализа проводится измерение концентраций  $A\beta_{1-42}$ , tTau и pTau в ЦСЖ, а затем расчет отношений tTau/ $A\beta_{1-42}$  и pTau/ $A\beta_{1-42}$ . Показатели отношения Tau/ $A\beta_{1-42}$  более информативны, чем изменения отдельных биомаркеров. Тесты Elecsys CSF доступны во многих странах, а в 2022 г. одобрены в России.

Современные методы исследования функционального состояния мозга, такие как функциональная МРТ, ПЭТ с  $^{18}F$ -фтордезоксиглюкозой ( $^{18}F$ -ФДГ), МР-спектроскопия, часто выявляют снижение метаболизма в височной и теменной долях у пациентов с БА, которое отражает уменьшение функциональной активности головного мозга, но они не обладают высокой специфичностью и чаще используются в научных исследованиях.

Электроэнцефалография при БА часто показывает диффузную медленную активность (тета- и дельта-волны) обычно на поздних стадиях заболевания, но не обладает специфичностью.

Генетические исследования используются преимущественно при диагностике семейных случаев заболевания, которые возникают в относительно молодом возрасте (до 65 лет).

Диагноз БА на стадии деменции и УКН длительное время основывался на клинических и поведенческих проявлениях (см. ниже).

**Клинические критерии деменции вследствие БА  
(по McKhann G.M. и соавт., 2011, с изменениями)**

1. Утрата вследствие КН способности работать и/или осуществлять дру- гую обычную активность.
2. Наличие снижения когнитивного статуса в сравнении с предшествую- щим уровнем.
3. Отсутствие делирия или других психических заболеваний.
4. КН устанавливаются на основании комплексного обследования, вклю- чающего изучение истории болезни пациента, информации от родст- венников и близких людей и оценку КФ.
5. Когнитивные и поведенческие нарушения включают по крайней мере два из следующих нарушений:
  - a) утрата способности понять и запомнить новую информацию; в каче- стве симптомов характерны повторные вопросы и беседы, потеря

личных вещей (мест их хранения), забывание событий и дат, семейных традиций;

- б) утрата способности понять и выполнить относительно сложные действия, высказать свои мысли; характерны плохое понимание безопасности, утрата способности вести финансовые дела и принимать решения, выполнять и планировать комплексные или последовательные действия;
- в) наличие зрительно-пространственных нарушений; характерна утрата способности узнавать лица людей и называть обычные предметы, находить объекты на знакомой местности, пользоваться простыми приборами, одеваться;
- г) нарушение разговора, чтения и письма; характерны длительный подбор слов при разговоре, ошибки при чтении и письме;
- д) личностные и поведенческие нарушения; характерны снижение мотивации и инициативности, апатия, потеря интереса к прежним увлечениям, навязчивые мысли и действия, неадекватное поведение в обществе.

#### **Клинические критерии УКН вследствие БА**

**(по Sperling R.A. и соавт., 2011; Albert M.S. и соавт., 2011, с изменениями)**

##### ***Соответствие клиническим критериям УКН:***

- ухудшение познавательных функций по сравнению с исходным уровнем (со слов пациента или ближайшего окружения);
- объективное нарушение одной или нескольких КФ, включая нарушения памяти;
- функциональная независимость сохранена;
- нет деменции.

##### ***Определение этиологии УКН (данные, подтверждающие связь с патофизиологическим процессом БА):***

- исключение сосудистых, травматических и других причин когнитивного снижения;
- снижение познавательных функций с течением времени;
- анамнестические данные о генетической предрасположенности.

Деменция определяется как клинический синдром тяжелых КН, которые ограничивают социальную или профессиональную деятельность. Функциональная и социальная ограниченность пациентов остается основным симптомом в предложенных диагностических критериях. Деменция была и остается клиническим диагнозом, при котором лабораторные или нейровизуализационные исследования играют в диагностике только вспомогательную роль.

В настоящее время для точной диагностики БА наряду с клиническим, нейропсихологическим и нейровизуализационными исследованиями используются биомаркеры заболевания, позволяющие поставить диагноз на всех стадиях заболевания, включая продромальный период (табл. 4).

**Таблица 4. Биомаркеры БА**

Биомаркер	Методы определения у пациентов
A $\beta$ <sub>42</sub>	1. A $\beta$ <sub>42</sub> в ЦСЖ или соотношение A $\beta$ <sub>42</sub> /A $\beta$ <sub>40</sub> 2. Амилоид, выявленный с помощью ПЭТ
Таупатия	1. pTau в ЦСЖ 2. Таупатия, выявляемая с помощью ПЭТ
Показатель нейродегенерации или повреждения нейронов	1. Атрофия по данным МРТ 2. Снижение метаболизма в головном мозге по данным ПЭТ с <sup>18</sup> F-ФДГ 3. Общий тау-протеин в ЦСЖ

**Таблица 5. Диагностика БА в зависимости от результатов исследования биомаркеров (по Jack C.R. и соавт., 2018, с изменениями)**

Результаты исследования биомаркеров	Интерпретация результатов
A–T–(N)–	Норма (нет данных, свидетельствующих о БА)
A+T–(N)–	Альцгеймеровские патологические изменения
A+T+(N)–	БА
A+T+(N)+	БА
A+T–(N)+	Альцгеймеровские и сопутствующие (нейродегенеративные) патологические изменения
A–T+(N)–	Патология, не связанная с БА
A–T–(N)+	То же
A–T+(N)+	« «

**Примечание.** Здесь и в табл. 6: A+(–) – наличие (отсутствие) бета-амилоида; T+(–) – наличие (отсутствие) pTau; N+(–) – наличие (отсутствие) признаков нейродегенерации.

Наиболее простым, относительно недорогим и доступным в нашей стране методом является люмбальная пункция с анализом ЦСЖ, в которой при БА снижается концентрация бета-амилоида (из-за его отложения в головном мозге), но повышается содержание tTau и pTau, что отражает нейродегенеративный процесс. В нашей стране накоплен положительный опыт применения биомаркеров БА в ЦСЖ [Шевцова К.В. и др., 2024].

В некоторых странах используется ПЭТ головного мозга с введением в кровь больного специального вещества (питтсбургский лиганд), которое соединяется с бета-амилоидом и делает его видимым. При ПЭТ у пациентов с БА наблюдается увеличение содержания бета-амилоида, что позволяет диагности-

**Таблица 6. Диагностика БА в зависимости от результатов исследования биомаркеров при наличии и разной степени КН (по Jack C.R. и соавт., 2018, с изменениями)**

Результаты исследования биомаркеров	Отсутствие КН	УКН	Деменция
A-T-(N)-	Норма (нет данных, свидетельствующих о БА)	УКН без связи с БА	Деменция без связи с БА
A+T-(N)-	Бессимптомные альцгеймеровские патологические изменения	УКН с альцгеймеровскими патологическими изменениями	Деменция с альцгеймеровскими патологическими изменениями
A+T+(N)-, A+T+(N)+	БА, продромальная стадия	УКН вследствие БА	Деменция вследствие БА
A+T-(N)+	Бессимптомные альцгеймеровские и сопутствующие патологические изменения	УКН вследствие альцгеймеровских и сопутствующих патологических изменений	Деменция вследствие альцгеймеровских и сопутствующих патологических изменений
A-T+(N)- A-T-(N)+	Нет данных, свидетельствующих о БА	УКН без связи с БА	Деменция без связи с БА

ровать патогномичный для заболевания церебральный амилоидоз. Также методы ПЭТ используются для установления патологического накопления тау-протеина.

Если ранее диагноз БА можно было точно поставить только при аутопсии, а прижизненно следовало использовать термины «возможная БА» и «вероятная БА», то в настоящее время точный диагноз может быть поставлен прижизненно по данным биомаркеров БА [Jack C.R. et al., 2018; Dubois V. et al., 2021] (табл. 5, 6).

Новые методы масс-спектрометрии позволили оценить биомаркеры плазмы амилоидного процесса (соотношение  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  или APP669-711/ $A\beta_{42}$ ) и нейродегенерации (тау-протеин и легкие белки нейрофиламентов), однако их надежность нуждается в дальнейшем подтверждении.

В настоящее время оценка биомаркеров составляет основу диагностики БА [Jack C.R. et al., 2018]. Благодаря их использованию диагноз может быть поставлен на самой ранней стадии заболевания (стадия УКН). Их оценка позволяет изменить диагноз даже в случае типичной клинической картины БА. В случаях субъективных КН биомаркеры БА имеют большое прогностическое значение, однако отмечается существенная вариабельность времени развития клинических проявлений БА у разных пациентов [Ebenau J.L. et al., 2020].

Клинико-биологические критерии диагностики БА предложены экспертами Международной рабочей группы (International Working Group, IWG) в 2021 г. в виде следующих рекомендаций [Dubois B. et al., 2021]:

1. Диагноз БА устанавливается на основании наличия как характерных клинических проявлений, так и положительных биомаркеров на бета-амилоид и тау-протеин.
2. Характерные клинические проявления БА (распространенные фенотипы БА) включают: амнестический синдром «гиппокампального» типа, вариант задней корковой атрофии, а также логопеническую форму первичной прогрессирующей афазии. Другие клинические проявления, включая поведенческий или дизрегуляторный вариант, кортикобазальный вариант, а также иные варианты синдрома первичной прогрессирующей афазии, менее характерны для БА (нераспространенные фенотипы БА).
3. У пациентов с распространенными фенотипами БА положительные биомаркеры на бета-амилоид и таупатию позволяют поставить диагноз БА (табл. 7). Положительные биомаркеры как на бета-амилоид, так и на таупатию необходимы для подтверждения БА, потому что положительные биомаркеры только на бета-амилоид при амнестическом синдроме возможны и при других нейродегенеративных заболеваниях с сочетанной амилоидной патологией, например при ДТЛ или у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией. Изолированный амнестический синдром в сочетании только с положительным биомаркером на тау-протеин может наблюдаться при первичной возрастной таупатии или при атипичных проявлениях смешанной формы ЛВД. Если положительные биомаркеры на БА обнаруживаются при нераспространенных проявлениях заболевания, следует расценивать БА как сочетанную патологию (см. табл. 7).
4. Характерное для БА изменение бета-амилоида – это низкий уровень  $A\beta_{42}$  в ЦСЖ, рост соотношения  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  в ЦСЖ (соотношение  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  в ЦСЖ более информативно, чем низкий уровень  $A\beta_{42}$  в ЦСЖ) или значительное накопление бета-амилоида в головном мозге по данным ПЭТ (ПЭТ с амилоидным лигандом). Характерное изменение содержания тау-протеина при БА – высокий уровень pTau в ЦСЖ (но не tTau вследствие его низкой специфичности) или увеличение накопления тау-протеина в головном мозге по результатам ПЭТ (ПЭТ с тау-лигандом).
5. Различные клинические ситуации представлены в табл. 7. В неясных случаях рекомендуется дополнительное исследование (повторное определение биомаркеров БА, динамическое наблюдение за пациентом или тестирование на биомаркеры нейродегенерации, например методом ПЭТ с  $^{18}F$ -ФДГ, и др.).
6. Исследование ЦСЖ приоритетно, поскольку оно предоставляет одновременно информацию о двух типах биомаркеров (бета-амилоид и тау-протеин) и менее затратно, чем ПЭТ.
7. Тестирование на биомаркеры в плазме крови для выявления бета-амилоидной патологии и таупатии не рекомендовано в настоящее время в клинической практике. Тестирование на биомаркеры в плазме крови требует дополнительной стандартизации и валидации.

8. У людей с нормальными КФ не рекомендуется исследование биомаркеров БА в рутинной практике. Если в будущем появятся эффективные методы профилактики БА, возможно изменение этой рекомендации.
9. Если положительные биомаркеры БА обнаружены у человека без КН, предлагается отнести его в группу абсолютного риска (если также имеются характерные для БА аутосомно-доминантные мутации) или в группу высокого либо неустановленного риска.
10. Субъективные жалобы на ухудшение памяти и снижение КФ, если они не подтверждаются наличием КН при клиническом обследовании, недостаточно специфичны, чтобы рассматривать их как проявление БА.
11. БА может ассоциироваться с другими, не относящимися к БА, заболеваниями головного мозга, включая альфа-синуклеинопатию, сосудистую патологию, таупатию. Поражения альцгеймеровского типа часто наблюдаются в качестве сочетанной патологии при аутопсии пациентов с другими нейродегенеративными заболеваниями. В некоторых сложных случаях окончательный диагноз устанавливается лишь при патологоанатомическом исследовании.
12. Если биомаркеры БА не оценивались, диагноз основывается на клиническом синдроме, например на типичном амнестическом варианте БА. Если имеются признаки нейродегенерации (например, гипометаболизм по результатам ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, атрофия по данным МРТ, повышение уровня легких белков нейрофиламентов в ЦСЖ), можно использовать термин «нейродегенеративное заболевание альцгеймеровского типа» (см. табл. 7).

Таблица 7. Диагностика БА на основании рекомендаций IWG (по Dubois B. и соавт., 2011)

Показатель	Вероятность наличия БА	Дополнительное исследование
<i>Распространенные формы БА (амнестический синдром, логопеническая форма первичной прогрессирующей афазии и задняя корковая атрофия)</i>		
Положительный результат исследования на бета-амилоид и таупатию	Высокая	Не требуется
Положительный результат исследования на бета-амилоид, неизвестный результат исследования на таупатию	Средняя	Определение тау-протеина (ПЭТ, ЦСЖ)
Положительный результат исследования на бета-амилоид, отрицательный результат исследования на таупатию	Средняя	Дополнительное определение тау-протеина (ПЭТ, ЦСЖ)
Положительный результат исследования на таупатию, неизвестный результат исследования на бета-амилоид	Средняя	Определение бета-амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)

Показатель	Вероятность наличия БА	Дополнительное исследование
Положительный результат исследования на таупатию, отрицательный результат исследования на бета-амилоид	Средняя	Дополнительное определение бета-амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)
Отрицательный результат исследования на бета-амилоид, неизвестный результат исследования на таупатию	Низкая	Расширенное обследование, определение тау-протеина (ПЭТ, ЦСЖ)*
Неизвестный результат исследования на бета-амилоид, отрицательный результат исследования на таупатию	Низкая	Расширенное обследование, определение бета-амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)*
Отрицательный результат исследования на бета-амилоид, отрицательный результат исследования на таупатию	Крайне низкая – исключение диагноза	Расширенное обследование**
Неизвестный результат исследования на бета-амилоид, неизвестный результат исследования на таупатию	Нельзя оценить	Определение тау-протеина и бета-амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)
<i>Нераспространенные формы БА (поведенческий или дизрегуляторный вариант, кортикобазальный синдром, аграмматическая форма первичной прогрессирующей афазии, семантическая форма первичной прогрессирующей афазии)</i>		
Положительный результат исследования на бета-амилоид и таупатию	Средняя	Необходимо тщательное клиническое наблюдение
Положительный результат исследования на бета-амилоид, неизвестный результат исследования на таупатию	Средняя	Определение тау-протеина (ПЭТ, ЦСЖ)
Положительный результат исследования на бета-амилоид, отрицательный результат исследования на таупатию	Средняя	Дополнительное определение тау-протеина (ПЭТ, ЦСЖ)
Положительный результат исследования на таупатию, неизвестный результат исследования на бета-амилоид	Низкая	Дополнительное определение бета-амилоида (ПЭТ, ЦСЖ) и расширенное исследование*
Положительный результат исследования на таупатию, отрицательный результат исследования на бета-амилоид	Низкая	Расширенное исследование*
Отрицательный результат исследования на бета-амилоид, неизвестный результат исследования на таупатию	Крайне низкая – исключение диагноза	Расширенное исследование**
Отрицательный результат исследования на бета-амилоид, отрицательный результат исследования на таупатию	Крайне низкая – исключение диагноза	Расширенное исследование**

Показатель	Вероятность наличия БА	Дополнительное исследование
Неизвестный результат исследования на бета-амилоид, отрицательный результат исследования на таупатию	Крайне низкая — исключение диагноза	Расширенное исследование**
Неизвестный результат исследования на бета-амилоид, неизвестный результат исследования на таупатию	Нельзя оценить	Расширенное исследование, определение таупротейна и бета-амилоида (ПЭТ, ЦСЖ)*

**Примечания.** \*Объем расширенного исследования зависит от конкретных клинических проявлений и может включать ПЭТ с ФДГ, определение дофамина с помощью методов визуализации, определение уровня програнулина в сыворотке крови, генетический анализ, окулографию или электронейромиографию. \*\*Рассмотреть проведение повторного исследования биомаркеров БА только в том случае, если есть сомнения в достоверности результатов предшествующих исследований.

Риск БА у здоровых (бессимптомных) лиц представлен в табл. 8.

**Таблица 8. Риск БА у бессимптомных лиц в зависимости от биомаркеров (по Dubois B. и соавт., 2021)**

Риск БА	Данные исследований
Абсолютный	Носители аутосомно-доминантных мутаций ( <i>APP</i> , <i>PSEN1</i> , <i>PSEN2</i> или трисомия 21)
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Положительные биомаркеры бета-амилоида и таупатии в ЦСЖ или по данным ПЭТ</li> <li>• Положительные биомаркеры таупатии при ПЭТ за пределами лимбической коры</li> <li>• Гомозиготность по <i>APOE</i> ε4</li> </ul>
Неопределенный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Положительный биомаркер на бета-амилоид, отрицательный биомаркер на таупатию или отсутствие данных о нем</li> <li>• Отрицательный биомаркер на бета-амилоид; положительный биомаркер на таупатию</li> </ul>

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика БА наиболее часто проводится с психическими заболеваниями, ДТЛ, лобно-височной дегенерацией, сосудистыми КН, а также с последствиями алкоголизма или наркотической зависимости либо приема лекарственных средств, дефицитом витамина В<sub>12</sub>, заболеваниями щитовидной железы.

**Психические заболевания** (депрессия, тревожные расстройства, психотические синдромы и др.) могут вызвать выраженные КН, которые уменьшают-

ся или полностью регрессируют при разрешении или уменьшении психических расстройств.

КН отмечаются у большинства больных в период острого депрессивного эпизода и сохраняются почти у половины пациентов после его завершения [Perini G. et al., 2019]. У пожилых людей возможны два варианта сочетания депрессии и КН: 1) депрессия и обусловленные ею КН; 2) БА либо другое нейродегенеративное заболевание и вызванная ими депрессия. Для КН вследствие депрессии характерны следующие клинические особенности: острое или подострое развитие; наличие у пациента ощущения безнадежности, безысходности и суицидальных мыслей; внезапные изменения психомоторной активности от возбуждения до ступора; отказ от еды; наследственная отягощенность по депрессии и депрессивные эпизоды в анамнезе; снижение памяти как на ближайшие, так и на отдаленные события; отсутствие речевых нарушений. Пациенты с депрессией часто сами жалуются на нарушение памяти и переживают по этому поводу, в отличие от пациентов с БА, которые часто не предъявляют жалоб и не очень обеспокоены КН. Лечение депрессии, основанное на психотерапии и/или приеме антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина (СИОЗН), обычно приводит к существенному улучшению КФ и указывает на связь их ухудшения с депрессией. Однако даже если КФ нормализуются, у пожилых пациентов остается высокая вероятность развития БА и других заболеваний, приводящих к деменции. У каждого третьего пациента, имеющего КН в период депрессии, в дальнейшем развивается необратимая деменция [Connors M.H. et al., 2019]. Использование методов диагностики БА, включая МРТ и исследование биомаркеров, существенно повышает точность диагностики нейродегенеративного заболевания у пациента с проявлениями депрессивной псевдодеменции.

**Сосудистая деменция** составляет 15–30% всех случаев выраженных КН [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Захаров В.В., 2014; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022]. Во многих случаях сосудистые КН сложно отличить от БА, при этом следует учитывать возможность их сочетания. У пациентов с сосудистыми КН почти в 2/3 случаев отмечаются морфологические проявления БА, а среди пациентов с БА примерно в 1/3 случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга.

Развитие сосудистых КН может быть вызвано как инсультами с явной клинической симптоматикой или «немыми», определяемыми при проведении КТ или МРТ, так и хроническим ишемическим поражением головного мозга, для которого характерны разрежение белого вещества головного мозга (лейкоареоз) вокруг желудочков (перивентрикулярно) и под корой больших полушарий головного мозга (субкортикально), а также микрокровоизлияния [Debette S. et al., 2019]. Сосудистые КН наиболее часто вызваны поражением мелких церебральных артерий (церебральная микроангиопатия) вследствие АГ, СД и/или амилоидной ангиопатией.

Для ранних стадий сосудистых КН, вызванных церебральной микроангиопатией, характерны снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, некоторая замедленность мышления, скорости моторных реакций и других

управляющих психических функций. Не характерно наличие амнестического синдрома, типичного для БА. При ранее перенесенных инсультах возможны разные неврологические синдромы, вызванные очаговым поражением головного мозга. Характерно ступенчатое прогрессирование КН. На поздних стадиях, достигающих степени деменции, обнаруживаются выраженный псевдобульбарный синдром с симптомами орального автоматизма, проявления гипокинезии с повышением мышечного тонуса по типу ригидности (чаще в нижних конечностях), нарушения походки по типу апраксии ходьбы, тазовые расстройства. Повторные инсульты или инфаркты миокарда либо развитие интеркуррентных заболеваний (пневмония, эмболия легочной артерии, уросепсис и др.) значительно утяжеляют состояние больных и могут приводить к смерти.

Диагноз сосудистых КН основывается на наличии КН (по данным нейропсихологического обследования), сосудистых факторов риска (АГ, церебральный атеросклероз, СД, мерцательная аритмия и др.), перенесенных транзиторных ишемических атак и инсультов, признаков сосудистого поражения головного мозга по данным КТ или МРТ и их связи с КН [Debette S. et al., 2019].

Во многих случаях, когда имеется сочетание клинических и МРТ-признаков БА и сосудистых КН, только использование биомаркеров БА позволяет исключить или выявить сочетанную альцгеймеровскую патологию.

*Деменция с тельцами Леви* составляет примерно 15–20% всех случаев деменции [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Захаров В.В., 2014; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022]. Этиология ДТЛ неизвестна, предполагается генетическая предрасположенность. Важная роль отводится нарушению метаболизма белка внутренней мембраны нейрона альфа-синуклеина. Отмечается диффузная церебральная атрофия с преобладанием в височных, теменных и лобных долях; в нейронах коры, подкорковых образованиях и стволе головного мозга обнаруживают тельца Леви (патологические эозинофильные включения в нейронах коры и подкорковых структур), а также сенильные бляшки и нейрофибриллярные сплетения, но в существенно меньшей степени, чем при БА.

На начальных стадиях ДТЛ чаще всего наблюдается сочетание симптомов паркинсонизма с КН, которые проявляются нарушением концентрации внимания, зрительно-пространственными расстройствами, нарушением регуляции произвольной деятельности, нарушением памяти по типу недостаточности воспроизведения. Характерны значительные колебания (флуктуации) состояния: эпизодическое нарастание спутанности, сонливости, делирия, появление галлюцинаций, продолжающиеся от нескольких часов до нескольких суток. У многих пациентов наблюдаются проявления ортостатической гипотензии (периферической вегетативной недостаточности): головокружение и неустойчивость при быстром вставании или длительном пребывании в вертикальном положении, обмороки. По мере прогрессирования болезни возникают, как и при БА, амнезия, афазия, акалькулия, зрительно-пространственная дезориентация, апраксия и агнозия. Характерно развитие зрительных галлюцинаций. Гиппокампальные нарушения памяти и афазии не характерны для ДТЛ, хотя и не исключают данный диагноз. Кроме того, пациенты с ДТЛ

склонны к формированию выраженных нейролептических побочных реакций даже в ответ на применение небольших доз нейролептиков.

Диагноз основывается на клинической картине и результатах КТ или МРТ головного мозга, которые выявляют диффузный атрофический процесс в головном мозге (нередко с преобладанием в задних отделах и относительной сохранностью медиальных темпоральных структур) и исключают другие возможные причины деменции. Дифференциальная диагностика с БА нередко вызывает сложности, точный диагноз иногда устанавливается только при использовании биологических маркеров БА, прижизненной биопсии головного мозга или аутопсии.

*Лобно-височная деменция, или дегенерация (ЛВД)*, составляет 5–10% всех случаев деменции, но более 20% деменций в возрасте до 65 лет [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Захаров В.В., 2014; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022]. ЛВД обычно дебютирует в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст развития заболевания составляет всего 53 года; мужчины болеют чаще, чем женщины.

Большинство случаев заболевания спорадические, но у 40% пациентов имеется наследственная предрасположенность, при которой в 15% случаев отмечается аутосомно-доминантный тип передачи; обнаружены мутации генов на 17-й хромосоме, описываются и мутации других генов, локализующихся на 3, 9 и 14-й хромосомах. В патогенезе большое значение отводится нарушению метаболизма тау-протеина. При ЛВД атрофия выражена в лобных и височных долях, в меньшей степени – в теменных; гибель нейронов сочетается с наличием набухания в сохранившихся нейронах и включений (телец Пика) в их цитоплазме. В некоторых случаях в нейронах обнаруживают нейрофибрилярные включения, состоящие из тау-протеина.

В зависимости от преимущественной локализации процесса ЛВД проявляется постепенно нарастающими эмоциональными и поведенческими нарушениями, включая снижение интереса к окружающему, утрату эмоциональных привязанностей, апатию или, наоборот, агрессивность, расторможенность, снижение критики к своему поведению, изменение пищевого поведения (поведенческий вариант ЛВД), либо речевыми нарушениями (аграмматический и семантический варианты ЛВД). Аграмматический вариант ЛВД проявляется нарушениями экспрессивной речи в виде ее замедления, утраты глаголов, аграмматизмами (проявления прогрессирующей моторной афазии). Для семантического варианта ЛВД характерны затруднения при назывании предметов, объектов внешней среды, нарушение понимания значения существительных в обращенной речи (прогрессирующая семантическая деменция). В отличие от амнестического варианта БА, на начальных стадиях ЛВД не утрачивается память на ближайшие события жизни. При неврологическом обследовании, помимо нарушений высших психических функций, часто обнаруживаются рефлексы орального автоматизма, хватательный рефлекс, оживление сухожильных рефлексов. Позже могут присоединяться нарушения стояния и ходьбы (астазия-абазия), гипокинезия, падения.

Диагноз основывается на клинических данных, нередко семейном анамнезе заболевания, выявлении при проведении КТ или МРТ атрофии лобных и

височных долей. Возможна молекулярно-генетическая диагностика. Поведенческий, дисрегуляторный и афатический варианты БА по клиническим проявлениям не отличаются от ЛВД, поэтому исключить или установить альцгеймеровскую природу заболевания позволяют биомаркеры БА.

**Обследование на содержание витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови** необходимо при подозрении на БА. Если выявляется дефицит витамина В<sub>12</sub> (менее 190–200 пг/мл), возможно как сочетание заболеваний (БА и дефицит витамина В<sub>12</sub>), так и наличие только дефицита витамина В<sub>12</sub>, приводящего к КН; ассоциация между дефицитом витамина В<sub>12</sub> и КН наиболее значима в пожилом возрасте [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Захаров В.В., 2014; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022]. Дефицит витамина В<sub>12</sub> часто отмечается у пациентов с БА, применение в этих случаях фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> может привести к уменьшению выраженности КН. Косвенным критерием лабораторной диагностики, позволяющим заподозрить снижение уровня витамина В<sub>12</sub>, служит повышенный уровень гомоцистеина.

Дефицит витамина В<sub>12</sub> обычно проявляется утомляемостью, рассеянностью, снижением концентрации внимания и памяти, замедленностью психических процессов [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Захаров В.В., 2014; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022]. Неврологические нарушения при дефиците витамина В<sub>12</sub> могут не сопровождаться проявлениями со стороны кроветворной системы, они могут быть вызваны нарушением миелинизации и ухудшением нервной проводимости. Повышение уровня метилмалоновой кислоты оказывает прямое повреждающее действие на нервные клетки, а рост уровня гомоцистеина при недостатке витамина В<sub>12</sub> способствует прогрессированию цереброваскулярных заболеваний; обсуждается роль дефицита витамина В<sub>12</sub> в ускорении церебрального амилоидоза. Недостаток витамина В<sub>12</sub> усиливает прогрессирование КН, вызванных нейродегенеративными заболеваниями, включая БА.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

### **Болезнь Альцгеймера с ранним началом**

*Пациент П., 52 лет, при обследовании в Клинике нервных болезней им. А.А. Кожевникова (КНБ) Сеченовского Университета в феврале 2024 г. предъявлял жалобы на снижение памяти на текущие и недавние события, трудности при подборе нужного слова в разговоре, снижение концентрации внимания. Со слов жены, у пациента проблемы со счетом, он стал хуже ориентироваться в знакомой местности, пользоваться бытовой техникой, при разговоре отвечает односложными фразами, стал более плаксивым. Первые проявления отмечены в январе 2021 г., когда пациент стал забывать, куда положил личные вещи, начал чаще переспрашивать и задавать одни и те же вопросы, пропускать буквы при письме, стал раздражительным и тревожным. Неоднократно проходил обследования и лечение по месту жительства с диагнозом хронического цереброваскулярного заболевания, получал курсы ноотропных и вазоактивных средств. Заболевание постепенно прогрессировало. Стал испытывать проблемы в профессиональной деятельности (работа в качестве инженера), забывал пароль от банковской карты, вынужден пользоваться списком для покупки продуктов, стало сложно разбираться с про-*

граммами в телефоне, усилились раздражительность и тревога. В феврале 2023 г. не смог сдать экзамен на профессиональные навыки, поэтому был переведен на более низкую должность. Стал пласивым, перестал интересоваться жизнью семьи, возникли сложности в быту и проблемы со счетом, стал односложно отвечать на вопросы. В августе 2023 г. не смог пройти тест для допуска к работе, взял больничный лист. У отца пациента КН возникли в возрасте 60 лет и быстро прогрессируют.

Рост 185 см, масса тела 85 кг. Артериальное давление (АД) — 120/70 мм рт. ст., пульс — 70 ударов в минуту. Пациент в сознании, ориентирован в месте и времени, в собственной личности, краниальная иннервация без патологии, парезов, расстройств чувствительности и координации нет. При нейропсихологическом обследовании выявлены выраженные нарушения запоминания новой информации (при запоминании 5 слов непосредственное воспроизведение — 0+3, отсроченное воспроизведение — 0+0 при одном постороннем влечении). Снижена речевая активность в пробе на литеральные (5 слов за 1 мин) и категориальные (7 слов за 1 мин) ассоциации. Трудности при повторении фраз и предложений (проводниковая дисфазия). В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности действий и упрощение программы, нарушен конструктивный праксис. Трудности при узнавании наложенных, недорисованных и перечеркнутых изображений предметов (симультанная дисгнозия), легкая зрительно-пространственная дисгнозия. Интеллектуальные процессы протекают в умеренно замедленном темпе: тест соединения цифр (часть А) — 113 с. Нарушен счет. КШОПС — 18 из 30 баллов, тест рисования часов — 6 из 10 баллов. Таким образом, имеются выраженные амнестические КН. Также найдены признаки депрессии, повышенной тревожности и апатии: 9 баллов по Корнельской шкале депрессии при деменции и 24 балла по нейропсихиатрическому опроснику.

При МРТ обнаружены признаки атрофии с преобладанием в височных отделах (рис. 3).



**Рис. 3.** МРТ головного мозга пациента П., 52 лет: признаки атрофии головного мозга, атрофия медиальных отделов височной доли (2-я степень)

При исследовании ЦСЖ с использованием электрохемилюминесцентного анализа (ElecSys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601 вы-

явлено выраженное снижение уровня бета-амилоида ( $A\beta_{42}$  — 367,4 пг/мл при норме  $\geq 1030$  пг/мл), повышение содержания рТau (37,1 пг/мл при норме  $\leq 27$  пг/мл) и tTau (317 пг/мл при норме  $\leq 300$  пг/мл). При лабораторных исследованиях не обнаружено изменений, уровень витамина  $B_{12}$  в норме.

Таким образом, у пациента установлен диагноз БА с ранним дебютом с выраженными КН и эмоциональными расстройствами (стадия умеренной деменции). Клиническое наблюдение отражает характерные проявления типичного амнестического варианта БА с ранним дебютом, характерную ситуацию с поздней диагностикой БА, длительным ведением пациента с ошибочным диагнозом цереброваскулярного заболевания, отсутствием адекватной терапевтической тактики до стадии выраженных КН.

### **Болезнь Альцгеймера с поздним началом**

**Пациентка К.**, 72 лет, впервые обратилась в КНБ Сеченовского Университета в октябре 2024 г. в сопровождении супруга с жалобами на снижение памяти на текущие и недавние события в течение последнего года. Пациентка ведет домашнее хозяйство, не имеет существенных нарушений бытовой и социальной активности, однако она стала забывать названия лекарств, путаться в датах, испытывает трудности при подборе нужного слова в разговоре. Пациентка имеет среднее техническое образование, работала инженером, в настоящее время на пенсии. АГ в течение последних 15 лет, принимает регулярно валсартан 80 мг/сут, поддерживает АД на уровне 130/80 мм рт. ст. Вредные привычки отрицает.

Рост — 165 см, масса тела — 75 кг. АД — 125/80 мм рт. ст., пульс — 64 удара в минуту. Пациентка в сознании, частично дезориентирована в месте и времени (неправильно назвала число и указала название клиники). Краниальная иннервация без патологии, выявляется ладонно-подбородочный рефлекс, парезов, расстройств чувствительности и координации нет.

При нейropsychологическом обследовании обнаружены амнестические КН. Тест на запоминание «12 слов»: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 4 слова и 5 с подсказкой (всего 9 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 2 слова и 5 слов с подсказкой (всего 7 слов). Легкие трудности усвоения моторных серий в пробе на динамический праксис. Беглость речи умеренно снижена (в тесте литеральных ассоциаций называет 6 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 11). Номинативная функция речи (называние изображений предметов) легко нарушена (8 фонематических подсказок при норме до 5). КШОПС — 24 из 30 баллов, Шкала оценки лобной дисфункции — 15 из 18 баллов. Тест рисования часов — 10 баллов (норма). Тест соединения цифр (часть А) — 65 с, тест соединения цифр и букв (часть В) — 108 с.

При оценке эмоционального состояния по Шкале депрессии Бека — 12 баллов, что свидетельствует о наличии легкой депрессии; по шкале Спилбергера выявляется умеренно выраженная личностная тревога (40 баллов) и ситуационная тревога (38 баллов).

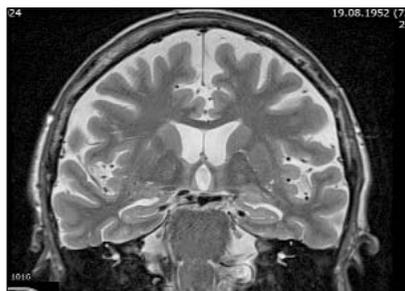
В общем анализе и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровень витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты в норме. Электрокардиография: синусовый ритм. При дуплексном сканировании

магистральных артерий головы выявлены эхопризнаки нестенозирующего атеросклероза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

При МРТ головного мозга (рис. 4) обнаружены признаки церебральной микроангиопатии (1-я степень по шкале Fazekas), умеренное диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, атрофия медиальных отделов височной доли (1–2-я степень).

При исследовании ЦСЖ с использованием электрохемилюминесцентного анализа (Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601 выявлено снижение уровня бета-амилоида ( $A\beta_{42}$  – 659,6 пг/мл при норме  $\geq 1030$  пг/мл), повышение содержания tTau (414,1 пг/мл при норме  $\leq 300$  пг/мл) и pTau (42,32 пг/мл при норме  $\leq 27$  пг/мл), повышение отношения tTau/ $A\beta_{1-42}$  (0,628 при норме  $\leq 0,28$ ) и отношения pTau/ $A\beta_{1-42}$  (0,064 при норме  $\leq 0,023$ ).

Таким образом, установлен диагноз БА с амнестическим синдромом и поздним началом. У пациентки нет существенных нарушений повседневной активности, поэтому диагностированы УКН.



**Рис. 4.** МРТ головного мозга пациентки К., 72 лет: признаки диффузной атрофии головного мозга, атрофия медиальных отделов височной доли (1–2-я степень)

#### **Логопенический вариант болезни Альцгеймера**

**Пациент А.,** 67 лет, обратился в КНБ Сеченовского Университета в сопровождении супруги с жалобами на нарушение речи (снижение речевой активности, трудности при подборе слов в разговоре), нарушение письма (пишет с ошибками) и счета. Нарушение речи в виде трудностей при подборе слов в разговоре, замены слов на местоимения (например, «это» и т. д.), нарушения письма и счета постепенно прогрессируют в течение 3 лет. Из-за речевых нарушений пациент был вынужден уволиться с должности руководителя строительного магазина. Нарушения речи не мешают бытовой адаптации: полностью себя обслуживает, пользуется бытовыми приборами, смартфоном. Трудностей при ориентировке на местности не отмечает. Память на события жизни относительно сохранна. Кроме того, наблюдаются повышенная тревожность и подавленное настроение. Состояние расценено как депрессия, по рекомендации врача принимает флувоксамин

100 мг/сут, на фоне которого наблюдалось уменьшение выраженности эмоциональных расстройств.

Пациент имеет высшее образование, по специальности инженер-строитель, в настоящее время на пенсии.

АД — 130/80 мм рт. ст., пульс — 65 ударов в минуту. Пациент в ясном сознании, частично дезориентирован в месте и времени. Краниальная иннервация без патологии, выявляется хоботковый рефлекс. Парезов, расстройств чувствительности и координации нет.

При нейропсихологическом обследовании выявлены выраженные речевые расстройства и нарушения счета. Собственная речь пациента грамматически правильна, обеднена существительными, частые паузы с поиском слов и единичными вербальными парафазиями. Отмечаются выраженные нарушения названия изображений предметов (15 фонематических подсказок в Бостонском тесте), трудности при повторении серий цифр, слов, фраз и предложений при относительной сохранности понимания обращенной речи, в том числе категориальной принадлежности слов. Белость речи значительно снижена: в тесте литеральных ассоциаций (слова на букву «с») — 1 слово за 1 мин; в тесте категориальных ассоциаций — 5 слов. Умеренная дисграфия, чтение не нарушено. Память нарушена умеренно в виде недостаточности запоминания. Тест на запоминание «12 слов»: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 5 слов и 4 с подсказкой (всего 9 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 4 слова и 4 слова с подсказкой (всего 8 слов). Умеренно нарушен конструктивный праксис. КШЮПС — 17 из 30 баллов. Тест рисования часов — 7 баллов. Таким образом, ведущими являются выраженные нарушения речи в виде смешанной (амнестической и проводниковой) афазии при умеренных расстройствах памяти по «гиппокамальному» типу и нарушениях конструктивного праксиса.

В общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровни тиреотропного гормона, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты — в пределах нормы. При МРТ головного мозга (рис. 5) обнаружены умеренное диффузное расширение субарахноидальных

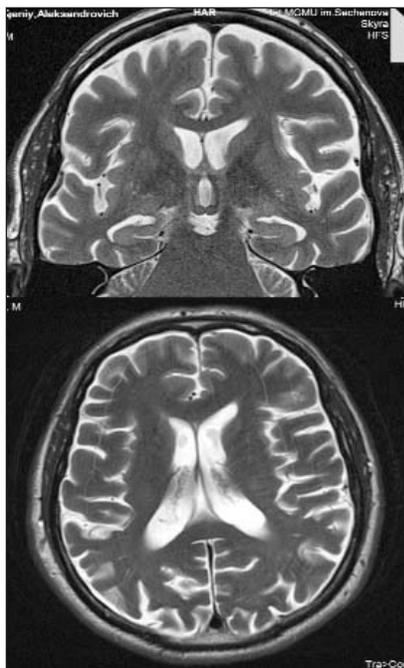


Рис. 5. МРТ головного мозга пациента А., 67 лет: признаки диффузной атрофии головного мозга, расширение задних рогов боковых желудочков, атрофия медиальных отделов височной доли (1–2-я степень)

пространств, расширение задних рогов боковых желудочков, атрофия медиальных отделов височной доли (1–2-я степень).

При исследовании ЦСЖ с использованием электрохемилюминесцентного анализа (Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601 выявлено снижение бета-амилоида ( $A\beta_{42}$  – 602,6 пг/мл при норме  $\geq 1030$  пг/мл), повышение уровня  $t\tau$  (394,3 пг/мл при норме  $\leq 300$  пг/мл) и  $p\tau$  (41,81 пг/мл при норме  $\leq 27$  пг/мл), повышение отношения  $t\tau/A\beta_{1-42}$  (0,654 при норме  $\leq 0,28$ ) и отношения  $p\tau/A\beta_{1-42}$  (0,069 при норме  $\leq 0,023$ ).

Таким образом, на основании данных обследования установлен логопедический вариант БА (синдром первичной прогрессирующей афазии).

### **Синдром задней корковой атрофии вследствие болезни Альцгеймера**

**Пациентка М.**, 62 лет, при поступлении в КНБ Сеченовского Университета предъявляла жалобы на нечеткость зрения, снижение памяти на недавние события и концентрации внимания. Нечеткость зрения пациентка стала отмечать около 3 лет назад. Неоднократно обращалась к офтальмологу, патологии со стороны органа зрения обнаружено не было. На протяжении последнего года появились трудности при ориентировке на местности и затруднения при расчетах. По месту жительства поставлен диагноз «хроническая ишемия головного мозга». Со слов родственников, пациентка испытывает затруднения в выполнении работы по дому – в приготовлении пищи, уборке. Самообслуживание относительно сохранно.

Пациентка имеет среднее образование, в настоящее время на пенсии. АД – 120/80 мм рт. ст., пульс – 70 ударов в минуту Пациентка в ясном сознании, контактна, умеренно дезориентирована в месте и времени. Критика к своему состоянию снижена. Черепные нервы интактны. Парезов нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тазовых нарушений нет.

При нейропсихологическом обследовании обнаружены выраженные нарушения зрительного гнозиса и праксиса (синдром Балинта): симультанозия (утрата возможности воспринимать несколько объектов в один момент), зрительная атаксия (трудности при фиксации взгляда на объекте) и апраксия взгляда (трудности произвольного перевода взгляда с одного предмета на другой). При составлении рассказа по сюжетной картинке пациентка не могла «охватить» взглядом все изображенные предметы и связать их в единое целое. Отмечены выраженные трудности узнавания наложенных или перечеркнутых изображений предметов, умеренная зрительно-предметная и зрительно-пространственная (трудности определения времени по часам) дисгнозия. Тест на запоминание «12 слов»: непосредственное воспроизведение – 12 слов (6 самостоятельно, 6 с подсказкой), отсроченное воспроизведение – 9 слов (6 самостоятельно, 3 с подсказкой). Конструктивная апраксия (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Кинестетический праксис в руках относительно сохранен. При выполнении Бостонского теста называния признаков афазии не выявлено. Аграфия. Беглость речи умеренно снижена: тест на название литеральных ассоциаций (слова на букву «с») – 10 слов (норма – более 12 слов). В тесте на семантическую речевую актив-

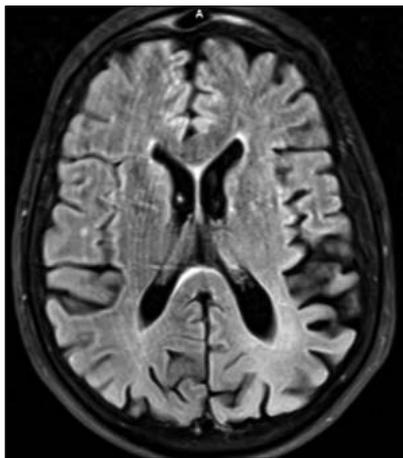
ность пациентки назвала 8 слов, относящихся к категории «животные» (норма – более 15 слов). Оценка управляющих лобных функций выявила умеренные нарушения (13 баллов из 18 по Шкале оценки лобной дисфункции). В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Грубые нарушения счета. КШОПС – 16 из 30 баллов.

Таким образом, по результатам нейропсихологического исследования выявлены выраженные нарушения зрительного гнозиса, конструктивного праксиса, управляющих лобных функций, умеренные амнестические расстройства. КН привели к значительной социальной и бытовой дезадаптации (пациентка не способна ориентироваться на улице, выполнять счетные операции, затруднено выполнение повседневных домашних дел), что соответствует умеренной деменции.

В анализах мочи и крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровня фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>) клинически значимых изменений не обнаружено. При офтальмологическом осмотре не было выявлено снижения остроты зрения или изменений на глазном дне.

При МРТ головного мозга (рис. 6) обнаружено умеренное расширение наружных ликворных пространств, больше слева, и умеренное расширение заднего рога левого бокового желудочка.

При исследовании ЦСЖ с использованием электрохемилюминесцентного анализа (Elexsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601 обнаружено снижение уровня Аβ<sub>1-42</sub> до 596 пг/мл (норма >1030 пг/мл), нормальный уровень tTau (194,1 пг/мл при норме ≤300 пг/мл), нормальный уровень pTau (19,9 пг/мл при норме ≤27 пг/мл), отношение tTau/Аβ<sub>1-42</sub> – 0,326 (норма ≤0,28). Общий анализ ЦСЖ – без патологии.



**Рис. 6.** МРТ головного мозга пациентки М., 62 лет (режим FLAIR): признаки атрофии головного мозга в теменных и затылочных долях

Таким образом, установлен синдром задней корковой атрофии вследствие БА с ранним началом. Клиническое наблюдение отражает характерные проявления синдрома задней корковой атрофии, типичную ситуацию с поздней диагностикой БА.

### **Кортикобазальный синдром вследствие болезни Альцгеймера**

**Пациентка Б., 59 лет,** обратилась в КНБ Сеченовского Университета с жалобами на неловкость движений, более значительную в левых конечностях; снижение памяти на текущие и недавние события, трудности при ориентировании на местности и в помещении, невозможность осуществления счетных опера-

ций. Со слов мужа, около 5 лет назад стала отмечать неловкость в левых конечностях и снижение памяти. Через год присоединились вспышки агрессии, появились трудности при выполнении счетных операций. На протяжении последних 2 лет пациентке стало трудно ориентироваться в хорошо знакомой местности, определять время по часам со стрелками. В течение последних 4 мес до консультации отмечается значительное нарастание «скованности» и замедленности движений в левой руке и ноге. Пациентка перестала самостоятельно одеваться, пользоваться бытовыми приборами, появились трудности при подборе слов в разговоре, усугубились нарушения памяти.

Пациентка имеет высшее образование, в настоящее время на пенсии. АД — 120/80 мм рт. ст., пульс — 65 ударов в минуту. В ясном сознании, контактна, умеренно дезориентирована в месте и времени. Краниальная иннервация интактна, рефлексы орального автоматизма средней живости. Левая рука в дистонической позе (плечо приведено, предплечье, кисть и пальцы согнуты). Выраженная гипокинезия, мышечная ригидность (с феноменом «зубчатого колеса») в левой руке и ноге, умеренной степени — в правых конечностях. Глубокие сухожильные рефлексы с рук и ног оживлены, преобладают слева. Патологических пирамидных знаков нет. Слева астереогноз, аграфестезия, нарушение чувства дискриминации и локализации. При заведении левой руки за спину пациентка не может определить, ее это рука или врача. Постуральных нарушений нет. Походка со снижением темпа и высоты шага слева, левосторонний ахейрокинез. Тазовые функции контролирует.

При нейропсихологическом обследовании: умеренный дефект эпизодической памяти. В тесте на память «12 слов»: непосредственное воспроизведение — 7 слов (5 слов назвала самостоятельно, 2 — с подсказкой), отсроченное воспроизведение — 5 слов (самостоятельно назвала 2 слова, 3 слова — с подсказкой). Собственная речь пациентки грамматически правильная. Беглость речи умеренно снижена: тест на называние литературных ассоциаций (слова на букву «с») — 5 слов (норма — более 12 слов). В тесте на семантическую речевую активность пациентка назвала 8 слов, относящихся к категории «животные» (норма — более 15 слов). Номинативная функция речи (называние предъявляемых предметов) сохранена. Повторная речь умеренно нарушена: трудности при повторении длинных слов, серий цифр, слов и предложений. Понимание обращенной речи относительно сохранно. Аграфия. Моторная апраксия в руках, больше в левой. В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки в последовательности движений и упрощение программы. Речевое сопровождение неэффективно. Конструктивная апраксия (невозможность рисования и копирования геометрических фигур). Умеренные трудности узнавания «зашумленных» или перечеркнутых изображений предметов (симультанная агнозия), зрительно-пространственная (трудности при определении времени по часам, идентификации правой и левой стороны) и пальцевая дисгнозия. Синдром Герстмана (аграфия, акалькулия, пальцевая дисгнозия, нарушение идентификации правой и левой стороны). Оценка управляющих лобных функций выявила выраженные нарушения (8 баллов из 18 по Шкале оценки лобной дисфункции). Значительно нарушена функция обобщения. КШОПС — 12 из 30 баллов.

Таким образом, у пациентки обнаружены выраженные нарушения всех видов праксиса с преобладанием в левой руке, управляющих функций, зрительного гнози-

са, синдром «чужой» руки, расстройства памяти по «гиппокампальному» типу и нарушения речи по типу проводниковой афазии.

В анализах мочи и крови (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>) не обнаружено значимых изменений.

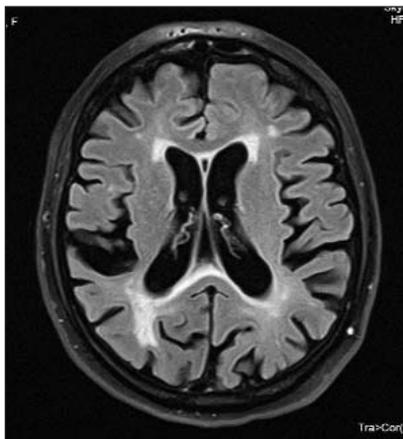
По данным МРТ головного мозга (рис. 7) – выраженное расширение наружных ликворных пространств, большие справа, умеренный субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз (2-я степень по шкале Fazekas).

Общий анализ ЦСЖ – без патологии. Исследование ЦСЖ с использованием электрохемилюминесцентного анализа (Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601: снижение уровня Аβ<sub>1-42</sub> до 275,4 пг/мл (норма >1030 пг/мл), нормальный уровень tTau – 141,7 пг/мл (норма ≤300 пг/мл), нормальный уровень pTau – 17,04 пг/мл (норма ≤27 пг/мл), отношение tTau/Аβ<sub>1-42</sub> – 0,514 (норма ≤0,28), отношение pTau/Аβ<sub>1-42</sub> – 0,062 (норма ≤0,023).

Таким образом, диагностирован кортикобазальный синдром вследствие БА в сочетании с цереброваскулярным заболеванием. Альцгеймерская патология установлена на основании результатов исследования биологических маркеров БА.

### **Поведенческий вариант болезни Альцгеймера**

**Пациент Д.**, 64 лет, впервые обратился в КНБ Сеченовского Университета в апреле 2024 г. в сопровождении супруги. Пациент активно когнитивных жалоб не предъявлял. Со слов супруги, с лета 2023 г. у пациента постепенно прогрессируют изменения личности и поведения: эмоциональная холодность в общении с близкими, снижение вовлеченности в жизнь семьи; снижение мотивации и инициативы (меньше гуляет, перестал читать книги, стал безразличен к событиям в стране и мире); изменения в пищевом поведении (стал есть больше и с «жадностью»); наблюдаются стереотипии (часто прикасается к лицу, растирает руки) и раздражительность. В течение последних 6 мес прогрессируют речевые расстройства: односложно отвечает на вопросы, делает ошибки при письме. Трудностей при ориентировке на местности не отмечает. Ходит в ближайший магазин, оплачивает наличными. Пациент имеет среднее образование, по профессии – водитель, в настоящее время на пенсии. В течение 10 лет страдает АГ, в течение 3 лет – СД 2-го типа. Принимает периндоприл 4 мг в сочетании с индапамидом 2,5 мг, диабетон 60 мг/сут.

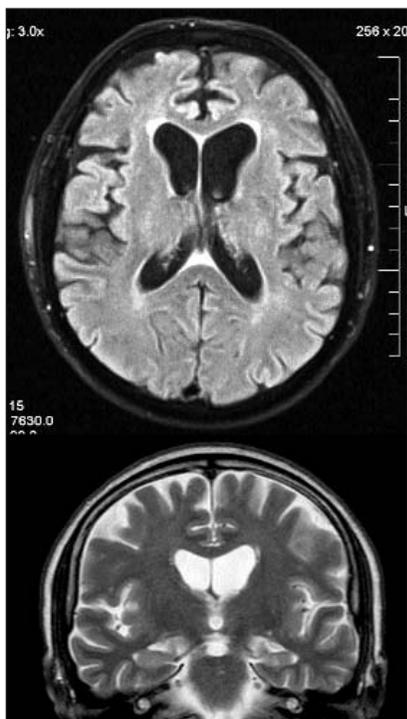


**Рис. 7.** МРТ головного мозга пациентки Б., 59 лет (режим FLAIR, аксиальный срез): признаки диффузной атрофии головного мозга, умеренной лейкоэнцефалопатии

Пациент в ясном сознании, правильно ориентирован во времени, частично дезориентирован в месте. Краνιαльная иннервация без патологии, выявляется ладонно-подбородочный рефлекс, парезов, расстройств чувствительности и координации нет.

При нейропсихологическом обследовании отмечаются выраженные нарушения управляющих лобных функций: импульсивность в пробах на абстрагирование, снижение интеллектуальной гибкости и персеверации. Тест на память «12 слов»: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 3 слова и 6 с подсказкой (всего 9 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 2 слова и 6 слов с подсказкой (всего 8 слов). Праксис: выраженные ошибки по типу упрощения программы в пробе «кулак-ребро-ладонь»; значительные импульсивные ошибки в рисунке (персеверации цифр). Гнозис: умеренные нарушения предметного гнозиса по типу фрагментарности восприятия. Собственная речь однословная; выявляется выраженное снижение речевой активности (тест литеральных ассоциаций — 2 слова на букву «с» за 1 мин, число слов в тесте категориальных ассоциаций — 3). Понимание речи не нарушено, за исключением понимания сложных логико-грамматических конструкций. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена — 5 фонематических подсказок в Бостонском тесте (норма). Чтение и повторная речь не нарушены. При письме — аграмматизмы (неверные окончания в словах, персеверации). КШОПС — 21 из 30 баллов, Шкала оценки лобной дисфункции — 5 из 18 баллов. Тест рисования часов — 4 балла. По нейропсихиатрическому опроснику — 20 баллов из 144; клинически значимыми симптомами (4 балла и более) были апатия, аномальная двигательная активность, изменения аппетита.

Таким образом, у пациента обнаружены выраженные нарушения управляющих лобных функций и нарушения речи по типу транскортикальной моторной афазии при умеренных расстройствах памяти по «гиппокамальному» типу, а также выраженные некогнитивные нервно-психические нарушения (апатия, сни-



**Рис. 8.** МРТ головного мозга пациента Д., 64 лет: признаки атрофии головного мозга с акцентом в лобных отделах, умеренно расширены передние рога боковых желудочков, атрофия медиальных отделов височной доли (1–2-я степень), признаки церебральной микроангиопатии (2-я степень по шкале Fazekas)

жение эмпатии, стереотипии и нарушение пищевого поведения). Степень КН соответствует легкой деменции.

В общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровни витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты — в норме.

При МРТ головного мозга (рис. 8) обнаружены признаки церебральной микроангиопатии (2-я степень по шкале Fazekas), умеренное расширение субарахноидальных пространств с акцентом в лобных отделах, умеренно расширенные передние рога боковых желудочков, атрофия медиальных отделов височной доли (1–2-я степень по Шкале атрофии медиальных отделов височной доли).

При исследовании ЦСЖ с использованием электрохемилюминесцентного анализа (Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601 выявлено снижение уровня бета-амилоида (Аβ<sub>42</sub> — 873,5 пг/мл при норме ≥1030 пг/мл), повышение уровня tTau (301,1 пг/мл при норме ≤300 пг/мл), нормальный уровень pTau (15,37 пг/мл при норме ≤27 пг/мл), отношение tTau/Аβ<sub>1–42</sub> — 0,345 (норма ≤0,28) и отношение pTau/Аβ<sub>1–42</sub> — 0,018 (норма ≤0,023).

Таким образом, у пациента установлен атипичный поведенческий вариант БА в сочетании с церебральной микроангиопатией на фоне АГ. До получения анализа ЦСЖ на биомаркеры БА по данным анамнеза, нейропсихологического обследования и МРТ головного мозга предполагалась лобно-височная деменция, поведенческая форма.

### **Дизрегуляторный вариант болезни Альцгеймера**

**Пациентка П.**, 48 лет, впервые обратилась в КНБ Сеченовского Университета в декабре 2023 г. в сопровождении сына. Жалоб активно не предъявляла. В начале 2023 г. сын случайно обнаружил, что пациентка стала переводить мошенникам некоторые суммы денег. На работе пациентке стали делать замечания (допускала ошибки в бухгалтерских расчетах), в связи с чем она была вынуждена уволиться. Родственники также стали отмечать у пациентки снижение активности и инициативы, подавленность настроения и повышенную тревожность. Она перестала встречаться с подругами, покупать новую одежду, звонить сыну, речь стала односложной. Ей требовались напоминания со стороны близких людей, чтобы выполнять домашние дела, соблюдать личную гигиену. Состояние расценено как депрессия, стала лечиться у психотерапевта. Длительное время управляла автомобилем, однако в целях безопасности по просьбе сына 2 мес назад прекратила вождение. Пациентка имеет высшее образование, работала инженером, разведена. В течение 3 лет страдает АГ, принимает телмисартан 20 мг/сут, поддерживает АД на нормальном уровне.

Пациентка в ясном в сознании, умеренно дезориентирована в месте и времени, критика к своему состоянию снижена. Краниальная иннервация без патологии; парезов, расстройств чувствительности и координации нет. Тазовые функции контролирует.

При нейропсихологическом обследовании обнаружены выраженные нарушения управляющих лобных функций: импульсивность в пробах на абстрагирование, снижение интеллектуальной гибкости и perseverации, недостаточность когни-

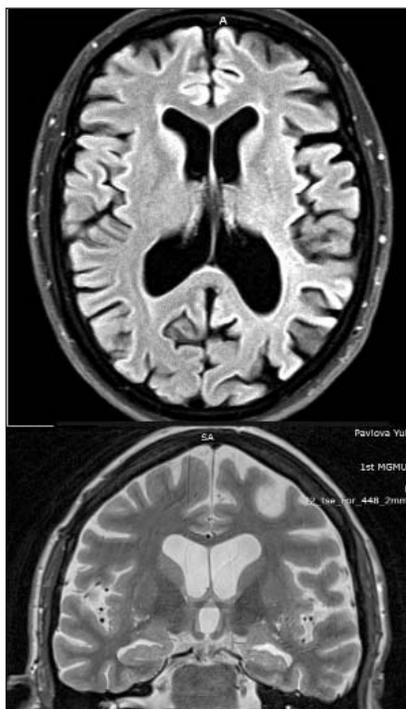
тивного контроля, акалькулия. Тест на память «12 слов»: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 3 слова и 4 с подсказкой (всего 7 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 4 слова и 3 слова с подсказкой (всего 7 слов). Праксис: выраженные ошибки по типу упрощения программы в пробе «кулак-ребро-ладонь»; импульсивные ошибки в рисунке. Гнозис: легкие нарушения предметного гнозиса по типу фрагментарности восприятия. Собственная речь однословная; выявляется выраженное снижение речевой активности (тест латеральных ассоциаций — 0 слов на букву «с» за 1 мин, число слов в тесте категориальных ассоциаций — 3). Понимание речи не нарушено, за исключением понимания сложных логико-грамматических конструкций. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена — 5 фонематических подсказок в Бостонском тесте (норма). Чтение, письмо и повторная речь не нарушены. КШЮПС — 17 из 30 баллов, Шкала оценки лобной дисфункции — 4 из 18 баллов. Тест рисования часов — 4 из 10 баллов. По Корнельской шкале депрессии — 9 баллов. По нейропсихиатрическому опроснику набрано 20 из 144 баллов, клинически значимыми симптомами (4 балла и более) были апатия, депрессия и тревога.

Таким образом, у пациентки обнаружены выраженные нарушения управляющих лобных функций при умеренных расстройствах памяти в виде недостаточности воспроизведения и речи по типу транскортикальной моторной афазии, умеренно выраженная апатия, депрессия и тревога.

В общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровни витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, тиреотропного гормона — в пределах нормы.

При МРТ головного мозга (рис. 9) обнаружены признаки диффузной атрофии коры головного мозга, расширение задних рогов боковых желудочков, легкая атрофия медиальных отделов височной доли (1-я степень).

При исследовании ЦСЖ с использованием электрохемилюминесцентного анализа (Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601 выявлено снижение уровня бета-амилоида (Aβ<sub>42</sub> — 716,4 пг/мл при норме ≥1030 пг/мл), нормальный



**Рис. 9.** МРТ головного мозга пациентки П., 48 лет: признаки диффузной атрофии коры головного мозга, расширение задних рогов боковых желудочков, атрофия медиальных отделов височной доли (1-я степень)

уровень  $t\text{Tau}$  (157,7 пг/мл при норме  $\leq 300$  пг/мл) и  $p\text{Tau}$  (10,74 пг/мл при норме  $\leq 27$  пг/мл), отношение  $t\text{Tau}/A\beta_{1-42} = 0,22$  (норма  $\leq 0,28$ ) и отношение  $p\text{Tau}/A\beta_{1-42} = 0,015$  (норма  $\leq 0,023$ ).

У пациентки установлен дизрегуляторный вариант БА. До получения анализа ЦСЖ на биомаркеры по данным анамнеза, нейропсихологического обследования и МРТ головного мозга предполагалась лобно-височная деменция.

### **Субъективные когнитивные нарушения вследствие болезни Альцгеймера**

**Пациент М.**, 67 лет, впервые обратился в КНБ Сеченовского Университета в сентябре 2020 г. с жалобами на снижение памяти, концентрации внимания в течение последних 2 лет. Пациент имеет высшее образование, по специальности инженер-математик, продолжает работу. В течение 10 лет страдает АГ, принимает регулярно валсартан 80 мг/сут, АД поддерживается на уровне 130/80 мм рт. ст.

Рост — 182 см, масса тела — 82 кг. При нейропсихологическом обследовании не выявлено существенных отклонений от нормы. КШОПС — 28 из 30 баллов, Шкала оценки лобной дисфункции — 16 из 18 баллов. Тест рисования часов — 10 баллов. Тест «12 слов»: при непосредственном воспроизведении самостоятельно названо 8 слов и 4 с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении самостоятельно названо 7 слов и 5 слов с подсказкой (всего 12 слов). В тесте литеральных ассоциаций назвал 20 слов на букву «с», число слов в тесте категориальных ассоциаций — 12. Номинативная функция речи (называние изображений предметов) не нарушена (2 фонематические подсказки). Тест соединения цифр (часть А) — 68 с, тест соединения цифр и букв (часть В) — 110 с. Обнаружены умеренная выраженность депрессии (18 баллов по Шкале депрессии Бека), выраженная личностная тревога (49 баллов) и умеренная ситуационная тревога (38 баллов) по шкале Спилбергера.

В общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи не выявлено клинически значимых изменений. Уровни витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты в норме. При МРТ головного мозга обнаружены признаки церебральной микроангиопатии (1-я степень по шкале Fazekas), легкое диффузное расширение субарахноидальных пространств, боковые желудочки не расширены, сглаженность продольной складчатости головок гиппокампа билатерально (атрофия 1-й степени).

Таким образом, по результатам обследования были диагностированы субъективные КН.

При наблюдении пациента в течение 4 лет не отмечено нарушений при повторных нейропсихологических обследованиях, все показатели остаются в норме. Например, через 4 года в тесте «12 слов» при непосредственном воспроизведении пациент назвал 5 слов и 7 с подсказкой (всего 12 слов), при отсроченном воспроизведении — 6 слов и 6 слов с подсказкой (всего 12 слов). При оценке эмоционального состояния нет признаков депрессии по шкале Бека (9 баллов), имеются умеренно выраженная личностная тревога (42 балла) и низкая ситуационная тревога (30 баллов) по шкале Спилбергера. При повторной МРТ головного мозга не обнаружено нарастания изменений. Пациент продолжает работать, однако стало

сложно переименовывать файлы на компьютере, составлять таблицы, беспокоит прогрессирующая забывчивость.

Проведено исследование ЦСЖ с использованием электрохемилюминесцентного анализа (Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601, при котором выявлено снижение уровня бета-амилоида ( $A\beta_{42}$  – 742,9 пг/мл при норме  $\geq 1030$  пг/мл), нормальный уровень  $t$ Tau (146,9 пг/мл при норме  $\leq 300$  пг/мл) и  $p$ Tau (12,9 пг/мл при норме  $\leq 27$  пг/мл).

Таким образом, у пациента длительное время отсутствовали изменения КФ при повторных нейропсихологических исследованиях и прогрессирование поражения головного мозга по данным МРТ, однако сам пациент отмечает прогрессирование КН; при исследовании ЦСЖ обнаружены биомаркеры БА, поэтому состояние расценено как субъективные КН на фоне альцгеймеровской патологии.

### **Гиппокампальный склероз под маской болезни Альцгеймера**

**Пациентка Р.**, 71 года, пришла на амбулаторный прием в КНБ Сеченовского Университета в сопровождении сына. Предъявляет жалобы на снижение памяти на текущие события, внимания. Сын также отмечает сложности при подборе слов в разговоре, снижение бытовых навыков (стала готовить более простую пищу, появились трудности при использовании сложной бытовой техники), сложности при использовании смартфона, стала меньше читать, быстро забывает содержание прочитанного. Нарушения памяти отмечаются не менее 4–5 лет. Память на отдаленные события жизни относительно сохранна.

Пациентка имеет высшее образование. Длительное время страдает АГ, СД 2-го типа. По рекомендации терапевта, кардиолога принимает бринита 180 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, аспирин 100 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, бисопролол 5, метформин 850 2 раза в день, дапаглифлозин 10 мг/сут. Семейный анамнез по КН не отягощен. АД – 130/85 мм рт. ст., пульс – 70 ударов в минуту.

Пациентка ориентирована в месте и времени, в собственной личности. Крайняя иннервация без патологии; парезов, расстройств чувствительности и координации нет; умеренные рефлексы орального автоматизма (хоботковый).

При нейропсихологическом обследовании обнаружены выраженные нарушения запоминания новой информации. В тесте на запоминание «12 слов»: непосредственное воспроизведение – 2 слова самостоятельно, 5 слов с подсказкой, отсроченное воспроизведение – 0 слов самостоятельно, 3 слова с подсказкой, многочисленные посторонние влечения. Снижена семантическая память. Умеренно снижена речевая активность в тесте на литеральные (8 слов за 1 мин) и категориальные (7 слов за 1 мин) ассоциации. В пробе «кулак-ребро-ладонь» выявлены ошибки по типу упрощения. Идеомоторный праксис без особенностей, конструктивный праксис умеренно нарушен. Гнозис не нарушен. Бостонский тест называния – признаки выраженной амнестической афазии (потребовались 21 фонематическая подсказка и 13 семантических). Траптовка пословиц и поговорок правильная. В легкой степени нарушен серийный счет. Интеллектуальные процессы протекают в замедленном темпе: тест соединения цифр (часть А) – 63 с, тест соединения цифр и букв (часть В) – 360 с, отмечаются ошибки дизрегуляторного харак-

тера. КШОПС – 24 из 30 баллов, тест рисования часов – 7 из 10 баллов, Шкала оценки лобной дисфункции – 14 из 18 баллов. По нейропсихиатрическому опроснику – 8 баллов (4 балла – депрессия, 4 балла – тревога).

При МРТ головного мозга обнаружены признаки атрофии с преобладанием в височных долях, значительная двусторонняя атрофия медиальных отделов височной доли (рис. 10). В анализе крови обнаружено повышение уровня холестерина до 7,5 ммоль/л и глюкозы до 6,9 ммоль/л, не найдено других изменений (включая оценку профиля гормонов щитовидной железы, уровней фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>). Дуплексное сканирование магистральных артерий головы: атеросклеротические изменения экстракраниальных отделов со стенозом сонных артерий на 25%.

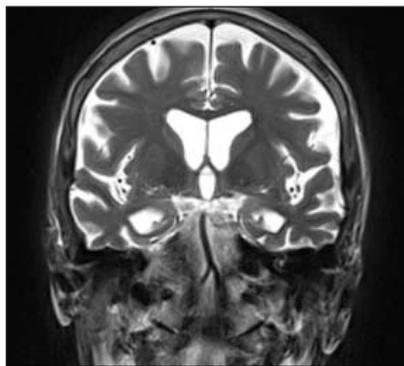
Данные анамнеза, нейропсихологического обследования и МРТ позволили диагностировать синдром выраженных нейрокогнитивных расстройств (деменции легкой степени выраженности), возможную БА. Исследование ЦСЖ: общий анализ без патологии; при исследовании с использованием электрохемилюминесцентного анализа (Elecsys Total-Tau CSF, Roche Diagnostics) на анализаторе cobas e 601 определялись нормальные уровни бета-амилоида ( $A\beta_{1-42}$  – 1100 пг/мл), tTau (167,3 пг/мл) и pTau (14,82 пг/мл), нормальное отношение tTau/ $A\beta_{1-42}$  (0,15).

Таким образом, у пациентки с типичным клиническим амнестическим вариантом БА результаты исследования ЦСЖ не подтвердили наличие БА; в качестве причины КН вероятен гиппокампальный склероз.

## ЛЕЧЕНИЕ

Ведущее значение при ведении пациентов с БА имеют социально-психологические методы [Яхно Н.Н. и др., 2011; Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Костюк Г.П. и др., 2023]. По возможности следует стимулировать пациентов к посильной бытовой и социальной активности, избегать их преждевременной и длительной госпитализации. На стадии умеренной деменции большое значение имеет обучение родственников и близких уходу за пациентом на дому. На самых поздних стадиях заболевания целесообразно направление пациента в интернат, что существенно облегчает жизнь его родных и близких.

**Нелекарственные методы терапии БА** представляются чрезвычайно важными и во многих международных рекомендациях рассматриваются в качестве лечения первой линии [Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2024].



**Рис. 10.** МРТ головного мозга пациентки Н., 71 года: признаки выраженной атрофии медиальных отделов височных долей

Психосоциальные и поведенческие методы составляют основу ведения пациента с БА, следует начинать использовать их как можно раньше и продолжать применение на протяжении всей оставшейся жизни. Большое значение имеет обучение родственников или лиц, ухаживающих за пациентом с БА, что позволяет наладить между ними оптимальные взаимоотношения и избежать конфликтных ситуаций. Рекомендуется поддерживать максимальную активность пациента в семейных делах, например в приготовлении пищи, уходе за садом и огородом, способствовать, если это возможно, его общению с друзьями, знакомыми и соседями. Следует поощрять любую физическую и умственную активность пациента, избегать неприятных ситуаций, например встреч с соседями или знакомыми, которые могут закончиться конфликтом или скандалом.

**Когнитивные методы** расцениваются как одно из ведущих нелекарственных направлений ведения пациентов с деменцией и включают в себя: 1) когнитивный тренинг; 2) когнитивную стимуляцию и 3) когнитивную реабилитацию [Костюк Г.П. и др., 2023]. Когнитивная терапия обычно хорошо воспринимается пациентом с БА и членами его семьи, она может сопровождаться существенным улучшением КФ, оказывает благоприятное психологическое действие и не имеет нежелательных последствий, однако ее возможности ограничены при выраженной степени КН. Когнитивное стимулирование должно быть направлено на различные КФ, что более эффективно, чем тренировка одной из функций; частые и короткие занятия эффективнее, чем редкие и продолжительные. Возможно влияние на утраченные или сниженные функции пациента посредством менее нарушенных или сохраненных функций (например, запоминание слов с помощью зрительных образов при страдании слухоречевой памяти, работа с тонкой моторикой рук для улучшения процессов запоминания и речи).

Целесообразно сочетание когнитивного тренинга с музыкальными паузами, во время которых пациенты могут потанцевать или просто послушать музыку, а также с цветовыми эффектами, ароматерапией. Все это позволяет уменьшить сенсорную депривацию, которая возникает у пациента при дефиците общения.

**Регулярная физическая активность** расценивается как не менее важное направление ведения пациентов с деменцией, чем когнитивные методы терапии. Сочетание аэробных и неаэробных физических нагрузок улучшает КФ пациентов с деменцией [Groot C. et al., 2016].

Регулярная физическая активность может замедлить прогрессирование КН путем уменьшения массы тела, снижения уровня АД, повышения толерантности тканей к глюкозе, увеличения кровоснабжения головного мозга и вследствие других возможных изменений. Кроме этого, регулярная физическая активность снижает риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт, возникновение которого часто провоцирует и усиливает развитие БА.

Длительность, интенсивность и характер физических нагрузок требуют индивидуального подхода с учетом имеющегося опыта и сочетанных заболеваний. Могут быть эффективны даже небольшие физические нагрузки, напри-

мер пешие прогулки не менее 30 мин три раза в неделю и/или разнообразные аэробные упражнения, занятия любимыми видами спорта.

На ранней стадии БА регулярные физические нагрузки в сочетании с когнитивной стимуляцией или без нее улучшают показатели многих высших психических функций.

**Правильное питание** с включением в рацион свежих фруктов и овощей, содержащих антиоксиданты, теоретически может ослабить процессы оксидативного стресса, имеющего большое значение в развитии БА [Cocchiara R.A. et al., 2020]. В определенной мере это связано со снижением частоты развития инсультов, сердечно-сосудистых заболеваний, а также с уменьшением процессов воспаления и метаболических нарушений в головном мозге.

Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей, оливкового масла), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты), ассоциируется со снижением частоты развития БА, УКН и скорости прогрессирования их в деменцию.

Наиболее эффективна комбинация всех нелекарственных методов терапии: контроля сосудистых факторов риска, когнитивного тренинга, регулярной физической активности, правильного питания и нормализации сна [Ornish D. et al., 2024].

В качестве **лекарственных средств**, улучшающих КФ и повседневную активность пациентов с БА, наиболее часто используются препараты холиномиметического действия (ингибиторы ацетилхолинэстеразы) – донепезил по 5–10 мг/сут, ривастигмин по 3–12 мг/сут, галантамин по 8–24 мг/сут и блокатор глутаматных рецепторов мемантин по 20 мг/сут [Cocchiara R.A. et al., 2020].

**Ингибиторы ацетилхолинэстеразы** широко используются при БА. Дефицит ацетилхолина рассматривается как важный патогенетический механизм развития БА, поэтому обоснован постоянный прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Эффективность современных ингибиторов ацетилхолинэстеразы наиболее значительна у пациентов с БА на стадии легкой и умеренной деменции. Существенное улучшение КФ отмечается более чем у половины пациентов с БА, принимающих ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы. Метаанализ 80 исследований показал, что в среднем (различные стадии БА, различные ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы) по данным КШОПС наблюдается небольшое улучшение – до 1,08; 1,0 и 1,1 через 3, 6 и 9 мес терапии соответственно [Knight R. et al., 2018].

Донепезил (Алзепил) и галантамин представляют собой быстрые и обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ривастигмин – медленный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Донепезил обычно назначают на ночь однократно в течение суток внутрь, галантамин может быть назначен внутрь в виде таблеток 2 раза в сутки или однократно в форме замедленного высвобождения. Ривастигмин может использоваться внутрь 2 раза в день или в виде трансдермальной формы однократно в течение суток.

Ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы обычно хорошо переносятся, но требуют постепенного (обычно в течение 1–3 мес) подбора оптимальной дозы. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются желудоч-

но-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, анорексия) и потеря массы тела. Данные побочные эффекты не представляют опасности для жизни и здоровья пациентов и проходят при отмене препарата или уменьшении его дозы. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут замедлять частоту сердечных сокращений, ухудшать внутрисердечную проводимость (вследствие усиления активности блуждающего нерва), поэтому они не рекомендуются пациентам с выраженными нарушениями сердечной проводимости.

Донепезил (Алзепил) может быть использован на всех стадиях БА, галантамин и ривастигмин рекомендуются на стадии легкой и умеренной деменции [Birks J.S., Harvey R.J., 2018]. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы обычно используются постоянно и относительно хорошо переносятся при длительном приеме.

**Мемантина гидрохлорид** – неконкурентный антагонист N-метил-D-аспартат-рецепторов (NMDA-рецепторов) – используется в большинстве стран мира для лечения БА и других типов деменции. Вызванная действием препарата блокада NMDA-рецепторов направлена на уменьшение эксайтотоксичности и патологического накопления кальция в нейронах.

Эффективность и безопасность мемантина при деменции умеренной и выраженной степени показаны в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. У пациентов с умеренной или выраженной деменцией добавление мемантина к донепезилу приводило к значимому улучшению КФ и поведения пациентов. Анализ 14 плацебоконтролируемых рандомизированных исследований, включивших около 3700 пациентов, показал, что применение мемантина при умеренной или выраженной БА в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы приводит к значимому (в сравнении с плацебо) улучшению общего рейтинга деменции, показателей КФ, ежедневной активности пациентов, их поведения и настроения, показателей нейropsychиатрического опросника [McShane R. et al., 2019]. Мемантин хорошо переносится, редко вызывает побочные эффекты, что позволяет постоянно использовать его у пациентов с БА.

По данным метаанализа отмечено положительное влияние мемантина на нервно-психические нарушения у пациентов с БА: агрессию, возбуждение, расторможенность и галлюцинации [Kishi T. et al., 2017]. Применение мемантина в комбинации с нелекарственными методами терапии позволяет в части случаев не использовать антипсихотики, назначения которых следует избегать при БА.

**Холина альфосцерат (Глиатилин) в качестве дополнительной терапии.** Механизм действия препарата основан на том, что при попадании в организм под действием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Получившийся холин электрически нейтрален, благодаря чему проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в головной мозг, где служит основой для образования ацетилхолина (дефицит которого в головном мозге имеет патогенетическое значение при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях, сопровождающихся снижением памяти и других КФ). Холин стимулирует синтез ацетилхолина в головном мозге, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Глицерофосфат, являясь предшест-

венником фосфолипидов мембраны нейронов, стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность.

Положительный эффект холина альфосцерата (Глиатилина) при БА был показан в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [De Jesus Moreno Moreno M., 2003]. Применение холина альфосцерата привело к значимому улучшению КФ, общему клиническому улучшению.

В другом крупном проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании ASCOMALVA у пациентов с БА и сопутствующим цереброваскулярным заболеванием холина альфосцерат (Глиатилин) использовался в дополнение к терапии донепезилом в течение 2 лет, что привело к улучшению КФ и повседневной активности пациентов [Amenta F. et al., 2014].

Холина альфосцерат (Глиатилин) назначают внутривенно, внутримышечно или перорально. Обычно курс начинают с внутривенных или внутримышечных введений по 4 мл (1000 мг) на 10–15 дней, далее переходят на пероральный прием в режиме 800 мг утром, 400 мг днем или сразу начинают пероральный прием 1200 мг/сут.

*Пассивная иммунизация с целью удаления бета-амилоида и тау-протеина* – болезнь-модифицирующая терапия при БА. На протяжении длительного времени активно изучаются эффективность и безопасность применения моно- или поликлональных антител, связывающих и выводящих из головного мозга амилоидный белок и/или тау-протеин, что представляет собой пассивную иммунизацию при БА. В настоящее время в США и многих других странах разрешены для применения у пациентов с БА на стадии УКН и легкой деменции два антиамилоидных препарата – Леканемаб и Донанемаб [Sims J.R. et al., 2023; Abdelazim K. et al., 2024; Terao I., Kodama W., 2024].

Основанием для использования Леканемаба послужили результаты исследования CLARITY AD, в котором 1795 пациентов с БА на стадии легкой деменции или УКН получали 1 раз в 2 нед внутривенные инъекции из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в течение 18 мес [Abdelazim K. et al., 2024]. У всех пациентов диагноз БА был подтвержден по данным ПЭТ. В качестве основного критерия эффективности использовалась шкала Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB), которая представляет собой структурированное интервью пациента и его близкого (информанта) для оценки когнитивного функционального статуса. Результаты исследования показали, что при приеме препарата отмечается уменьшение образования амилоидных бляшек, замедление снижения когнитивного функционального статуса на 27% (по шкале CDR-SB) и КФ на 37 и 26% (соответственно по шкалам ADCS MCI и ADAS-Cog) в сравнении с плацебо. Также было показано снижение концентрации pTau и tTau в ЦСЖ, что отражало замедление процесса дегенерации. В настоящее время пациенты, которые принимали Леканемаб в исследовании, продолжают прием препарата, наблюдение за ними позволит оценить отдаленные результаты лечения.

Применение Леканемаба и Донанемаба рекомендуется только на стадии УКН и легкой деменции вследствие БА, подтвержденной наличием биологи-

ческих маркеров заболевания. Если пациент имеет субъективные КН, рекомендуется его динамическое наблюдение, а при прогрессировании до степени УКН — обсуждение вопроса о начале антиамилоидной терапии. Многие вопросы эффективности и безопасности новых дорогих антиамилоидных препаратов требуют дальнейшего изучения, а также их оценки в реальной клинической практике [Terao I., Kodama W., 2024].

**Лечение поведенческих нарушений** представляет собой актуальную проблему ведения пациентов с БА. При необходимости применения нейролептиков (в случае бреда, галлюцинаций, психомоторного возбуждения) и антидепрессантов следует использовать препараты без выраженных холинолитических свойств. Предпочтительны атипичные нейролептики (кветиапин, оланзапин, рисперидон), при этом в Европе рекомендуется применение рисперидона вследствие его более доказанной эффективности и безопасности [Calsolago V. et al., 2019]. Назначение барбитуратов или бензодиазепинов противопоказано из-за их негативного влияния на КФ. Для лечения нарушений сна можно использовать препараты мелатонина, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем, зопиклон).

Сравнительно часто пациентам с БА психиатры назначают различные антипсихотические средства, применение которых ассоциируется с ухудшением КФ пациентов, повышением риска летального исхода, развитием экстрапирамидных осложнений, включая злокачественный нейролептический синдром. Длительное наблюдение пациентов, страдающих БА и принимающих антипсихотические средства, показывает, что они умирают быстрее, чем остальные пациенты [Reus V. et al., 2016]. Если пациент с БА принимает антипсихотические средства, возможны выраженный седативный эффект, экстрапирамидные нарушения, включая злокачественный нейролептический синдром, удлинение интервала  $Q-T$  на электрокардиограмме, усугубление постуральных нарушений с частыми падениями, что нарушает мобильность пациента, затрудняет уход за ним и нередко приводит к еще большему снижению повседневной активности и КФ. В целом, использование антипсихотических средств рекомендуется только у пациентов с низким риском осложнений и/или в тех случаях, когда нет эффекта от других методов терапии [Reus V. et al., 2016].

Ухудшение КФ у пациентов с БА может быть вызвано развитием депрессии, ангедонии, инсомнии [Cocchiara R.A. et al., 2020], при которых рекомендуется увеличить общение с друзьями, знакомыми, занятие любимыми делами, избегать стрессовых и неприятных ситуаций и при возможности пройти курс психотерапевтического лечения. При выраженной депрессии целесообразен прием антидепрессантов, среди которых предпочтение отдается СИОЗС и СИОЗН; применение трициклических антидепрессантов связано с риском ухудшения КФ вследствие их холинолитического действия.

При развитии эпилептических припадков у пациентов с БА рекомендуется назначение противоэпилептических средств, однако вопросы эффективности и безопасности их применения при БА не получили своего разрешения, требуется проведение новых рандомизированных исследований [Liu J., Wang L.-N., 2021].

## **ПРОФИЛАКТИКА**

Для профилактики КН и деменции рекомендуются отказ от курения и злоупотребления алкоголем, поддержание оптимального уровня АД, эффективное лечение СД (при его наличии), поддержание нормальной массы тела, высокая умственная, социальная и бытовая активность, регулярная физическая активность, правильное питание, эффективное лечение психических и эмоциональных нарушений при их наличии, поддержание нормального сна [Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017]. Наиболее эффективна комбинация всех нелекарственных методов терапии, что показывают результаты длительного наблюдения людей пожилого возраста [Ngandu T. et al., 2015; Ornish D. et al., 2024].

Отказ от курения и злоупотребления алкоголем, избегание или ограничение стрессовых ситуаций, поддержание нормальной массы тела, хороший сон расцениваются как важные нелекарственные методы профилактики БА [Yu J.-T. et al., 2020].

*Регулярная физическая активность* составляет основу здорового образа жизни человека и может препятствовать развитию деменции путем уменьшения массы тела, снижения уровня АД, повышения толерантности тканей к глюкозе, увеличения кровоснабжения головного мозга и ряду других возможных изменений [Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017]. Регулярная физическая активность в течение 24 нед ассоциируется с положительными изменениями биологических маркеров БА в сыворотке крови у людей с высоким риском (наследственная предрасположенность) развития БА [Gaitan J.M. et al., 2021].

Регулярная физическая активность сочетается с замедлением прогрессирования КН, снижением частоты развития деменции у людей, имеющих нормальные КФ или КН разной степени выраженности [Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017]. Регулярная физическая активность, фитнес, лечебные упражнения увеличивают как кратковременную, так и долговременную память. Аэробные физические нагрузки у пожилых людей способны увеличить объем серого и белого вещества головного мозга, повысить мозговой кровоток и улучшить память.

Системный анализ 24 исследований со сроком наблюдения до 34 лет показал, что физическая активность ассоциируется со снижением риска развития БА [Stephen R. et al., 2017]. Найдена обратная зависимость между уровнем физической активности и риском развития БА.

Любые формы физической активности способны улучшить память; пешие прогулки и катание на велосипеде рассматриваются как наиболее оптимальные виды физической активности для улучшения памяти. Комбинация различных физических нагрузок улучшает КФ у пациентов с легкой и умеренной степенью деменции, вызванной БА [Sampaio A. et al., 2019]. В среднем пожилым людям с наличием КН и без них показаны регулярные физические нагрузки: прогулки не менее 30 мин 3 раза в неделю или аэробные упражнения либо занятия спортом.

*Правильное питание* играет важную роль в предупреждении многих связанных с возрастом заболеваний. Содержащиеся в свежих фруктах и овощах

антиоксиданты могут ослабить процессы оксидативного стресса, имеющего большое значение в развитии нейродегенеративного процесса [Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017]. Однако у пациентов с БА питание, богатое антиоксидантами, не дает существенного положительного результата. Возможно, антиоксиданты, ослабляющие процессы оксидативного стресса, дают положительный эффект преимущественно у здоровых людей (без КН) и не оказывают существенного влияния в случае гибели большого количества нейронов при БА.

Средиземноморская диета, включающая использование в большом количестве антиоксидантов (свежих фруктов и овощей), полиненасыщенных жирных кислот (рыба и другие морепродукты), ассоциируется со снижением частоты развития БА, умеренных КН и их прогрессирования в деменцию [Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017]. В определенной степени это связано со снижением частоты инсультов, сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих собой факторы риска развития КН, а также с уменьшением процессов воспаления и метаболических нарушений в головном мозге.

**Образование, умственная деятельность** создают церебральный резерв, позволяющий замедлить клинические проявления органического поражения головного мозга, вызванного БА. Чем ниже уровень образования, тем выше вероятность развития КН, по данным метаанализа [Xu W. et al., 2016]. Длительное образование, активная умственная и социальная деятельность в течение жизни сочетаются с замедлением развития КН и снижением риска развития деменции [Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017]. Функциональные методы нейровизуализации демонстрируют, что люди, имеющие высокий уровень образования, умственной и социальной активности, имеют менее значительные КН при наличии признаков нейродегенеративного поражения головного мозга, чем люди с низким уровнем образования и умственной деятельности. Отмечена более низкая частота отложения патологического бета-амилоида по данным ПЭТ при высоком уровне образования.

**Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)** для лечения хронических воспалительных заболеваний ассоциируется с существенным снижением риска развития КН, БА. Однако снижение частоты развития БА при приеме НПВП сочетается со значительным увеличением числа желудочно-кишечных осложнений. В настоящее время нет оснований рекомендовать НПВП для профилактики БА, однако в тех случаях, когда пациент длительно принимает НПВП по поводу ревматического или другого заболевания, есть вероятность, что у него снижается риск развития КН.

**Лечение АГ** рассматривается как одно из направлений профилактики развития КН и деменции [Парфенов В.А., Коберская Н.Н., 2022; Livingston G. et al., 2017]. Снижение частоты развития и прогрессирования КН достигается преимущественно вследствие снижения развития инсультов.

Метаанализ 15 исследований, в которых оценивалось влияние различных классов антигипертензивных средств на риск развития деменции и БА, показал, что блокаторы рецепторов к ангиотензину снижают риск развития деменции и БА и имеют значимое преимущество в этом профилактическом действии над блокаторами ангиотензинпревращающего фермента [Scotti L. et al., 2021].

**Статины**, по данным Кокрейновского анализа, существенно не влияют на КФ, оцениваемые по показателю КШОПС [McGuinness V. et al., 2016]. Возможно, статины снижают риск развития БА, если их применяют длительно, начиная со среднего возраста, или используют пациенты с семейными формами БА. В настоящее время не доказан профилактический эффект статинов в отношении БА, поэтому нет оснований рекомендовать статины с целью ее профилактики. Тем не менее пациенты, принимающие статины по другим показаниям, имеют вероятность снижения риска развития КН.

**Применение витаминов группы В (В12, В6)** представляет собой одно из возможных направлений профилактики КН в пожилом возрасте, у пациентов с УКН, особенно в случаях дефицита витамина В12 и повышения уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Однако не доказано, что применение витаминов группы В снижает риск развития деменции; необходимы дальнейшие исследования эффективности витаминов группы В в отношении профилактики БА и деменции.

**Комплексный подход** (регулярная физическая активность, диета, контроль сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг, стимуляция социальной активности) наиболее эффективен в отношении замедления когнитивного снижения у пациентов среднего и пожилого возраста, имеющих высокий риск развития деменции; в исследовании FINGER комплексный подход приводил к значимому снижению риска развития КН в течение 2 лет наблюдения [Ngandu T. et al., 2015]. В другом исследовании комплексный подход, основанный на физической активности и правильном питании, положительно влиял на КФ пожилых людей в течение 4 лет наблюдения [Komulainen P. et al., 2021]. Эффективность комплексного подхода в отношении замедления прогрессирования КН показана и у пациентов с установленной БА [Ornish D. et al., 2024].

Основные рекомендации по образу жизни и ведению сочетанных заболеваний с целью предупреждения БА проанализированы в одном из метаанализов и могут быть кратко сведены к следующему (табл. 9).

**Таблица 9. Рекомендации по образу жизни и ведению сочетанных заболеваний с целью предупреждения БА (по Yu J.-T. и соавт., 2020, с изменениями)**

Образ жизни, сочетанные заболевания	Рекомендация
Масса тела	Поддерживать нормальную массу тела на основе правильного питания, регулярной и адекватной физической активности
Физическая активность	Регулярная и адекватная физическая активность
Образование	Получение максимально возможного образования, продолжение образования
Умственная деятельность	Активная умственная деятельность, включая чтение, игру в шахматы и другие виды интеллектуальных занятий и игр
Курение	Отказ от курения

<b>Образ жизни, сочетанные заболевания</b>	<b>Рекомендация</b>
Сон	Обеспечение хорошего качества сна, при наличии нарушений сна – их коррекция
СД	Профилактика развития и эффективное лечение при возникновении
Сердечно-сосудистые заболевания	Профилактика развития и эффективное лечение при возникновении
Черепно-мозговые травмы	Профилактика возникновения
АД	Профилактика развития АГ и ортостатической гипотензии, эффективное лечение при их возникновении
Депрессия	Эффективное лечение при возникновении
Мерцательная аритмия	Лечение согласно имеющимся показаниям
Стрессовые состояния	Избегание развития, релаксация и другие эффективные методы лечения при возникновении
Гипергомоцистеинемия	Достижение нормального уровня гомоцистеина в сыворотке крови путем приема витаминов группы В, фолиевой кислоты

## **ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ**

(в скобках указано число правильных ответов)

### **1. Наиболее частая причина деменции (1):**

- 1) болезнь Альцгеймера;
- 2) цереброваскулярное заболевание;
- 3) деменция с тельцами Леви;
- 4) болезнь Паркинсона;
- 5) лобно-височная деменция

### **2. Факторы риска болезни Альцгеймера (3):**

- 1) низкий уровень образования;
- 2) высокий рост;
- 3) хронический гастрит;
- 4) депрессия;
- 5) черепно-мозговые травмы

### **3. Распространенный клинический вариант болезни Альцгеймера (1):**

- 1) поведенческий;
- 2) дизрегуляторный;
- 3) амнестический;
- 4) аграмматическая афазия;
- 5) семантическая афазия

### **4. Двигательный клинический вариант болезни Альцгеймера (1):**

- 1) гемипарез;
- 2) верхний парапарез;
- 3) нижний парапарез;
- 4) кортикобазальный синдром;
- 5) синдром паркинсонизма

### **5. При подозрении на болезнь Альцгеймера для исключения другой причины когнитивных нарушений оценивается содержание в крови (1):**

- 1) витамина Е;
- 2) витамина В<sub>12</sub>;
- 3) витамина С;
- 4) общего холестерина;
- 5) холестерина липопротеинов низкой плотности

### **6. Для болезни Альцгеймера характерно преобладание гипотрофии головного мозга по данным МРТ (2):**

- 1) в лобной доле;
- 2) в теменной доле;
- 3) в височной доле;
- 4) в затылочной доле;
- 5) в мозжечке

**7. Характерные для болезни Альцгеймера изменения в цереброспинальной жидкости (2):**

- 1) лимфоцитарный плеоцитоз;
- 2) нейтрофильный плеоцитоз;
- 3) снижение концентрации бета-амилоида ( $A\beta_{1-42}$ );
- 4) снижение концентрации общего тау-протеина;
- 5) повышение концентрации фосфорилированного тау-протеина

**8. Отличие гиппокампального склероза от болезни Альцгеймера (1):**

- 1) наличие выраженного амнестического синдрома;
- 2) наличие семантической афазии;
- 3) преобладание атрофии височной доли по данным МРТ;
- 4) повышение концентрации фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости;
- 5) нормальная концентрация бета-амилоида ( $A\beta_{1-42}$ ) в цереброспинальной жидкости

**9. Нелекарственные методы терапии болезни Альцгеймера (2):**

- 1) регулярная физическая активность;
- 2) когнитивный тренинг;
- 3) диета с ограничением потребления углеводов;
- 4) диета с ограничением потребления жиров;
- 5) диета с ограничением потребления белков

**10. Лекарственные средства при болезни Альцгеймера (2):**

- 1) винпоцетин;
- 2) пирацетам;
- 3) донепезил;
- 4) циннаризин;
- 5) мемантин

*Ответы на тестовые задания — на с. 60*

## ЛИТЕРАТУРА

Гаврилова С.И., Эйлер А.К. Болезнь Альцгеймера: современные подходы к диагностике и терапии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 384 с. ISBN 978-5-9704-7963-6

Костюк Г.П., Гаврилова С.И., Курмышев М.В. и др. Нейрокогнитивная реабилитация. Руководство. Под ред. Г.П. Костюка. Москва: ООО «Издательский дом КДУ»; 2023. ISBN: 978-5-7913-1359-1

Парфенов В.А., Коберская Н.Н. Болезнь Альцгеймера. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2022. 156 с. ISBN: 978-5-904356-41-5

Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с.

Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г. и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва; 2020.

Шевцова К.В., Рожков Д.О., Гришина Д.А. и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102

Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: Медпресс-информ; 2011.

Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, et al. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2024 Aug;45(8):3583-97. doi: 10.1007/s10072-024-07477-w. Epub 2024 Apr 3.

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-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008. Epub 2011 Apr 21.

Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2024. Available at: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2024>

Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42 Suppl 3:S281-8. doi: 10.3233/JAD-140150

Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 18;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3

Calsolaro V, Antognoli R, Okoye C, Monzani F. The Use of Antipsychotic Drugs for Treating Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2019 Dec 6;10:1465. doi: 10.3389/fphar.2019.01465

Cocchiara RA, De Lucia F, Koci L, et al. Management of the early stage of Alzheimer's disease: a systematic review of literature over the past 10 years. *Clin Ter*. 2020 Jul-Aug;171(4): e357-e368. doi: 10.7417/CT.2020.2239

Connors MH, Quinto L, Brodaty H. Longitudinal outcomes of patients with pseudodementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2019;49:727-37. doi: 10.1017/S0033291718002829

De Jesus Moreno Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2003 Jan;25(1):178-93. doi: 10.1016/s0149-2918(03)90023-3

Debette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 Jan 1;76(1):81-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.3122

Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 Apr 29.

Ebenau JL, Timmers T, Wesselman LMP, et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCe project. *Neurology*. 2020 Jul 7;95(1):e46-e58. doi: 10.1212/WNL.0000000000009724. Epub 2020 Jun 10.

Gaitan JM, Moon HY, Strelau M. Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 20;12:660181. doi: 10.3389/fendo.2021.660181

Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan;25:13-23. doi: 10.1016/j.arr.2015.11.005. Epub 2015 Nov 28.

Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024 Aug;20(8):5143-69. doi: 10.1002/alz.13859. Epub 2024 Jun 27.

Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jul 20;13:1909-28. doi: 10.2147/NDT.S142839

Knight R, Khondoker M, Magill N, et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia. *Dement Geriatr Cognit Disord*. 2018;45(3-4):131-51. doi: 10.1159/000486546. Epub 2018 May 7.

Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, et al. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *Am J Clin Nutr*. 2021 Jun 1;113(6):1428-39. doi: 10.1093/ajcn/nqab018

Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673-734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.

- Liu J, Wang L-N. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 11;5(5):CD011922. doi: 10.1002/14651858.CD011922.pub4
- Malek-Ahmadi M, Davis K, Belden C, et al. Validation and diagnostic accuracy of the Alzheimer's questionnaire. *Age Ageing*. 2012 May;41(3):396-9. doi: 10.1093/ageing/afs008. Epub 2012 Feb 23.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 4;2016(1):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 Apr 21.
- McNair DM, Kahn RJ. Self-assessment of cognitive deficits. In: Crook T, Ferris S, Bartus R, eds. *Assessment in geriatric psychopharmacology*. New Canaan: Mark Powley Associates; 1983. P. 137-43.
- McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
- Ornish D, Madison C, Kivipelto M, et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alzheimers Res Ther*. 2024 Jun 7;16(1):122. doi: 10.1186/s13195-024-01482-z
- Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, et al. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 10;15:1249-58. doi: 10.2147/NDT.S199746. eCollection 2019.
- Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology*. 2018 Aug 28;91(9):395-402. doi: 10.1212/WNL.0000000000006088. Epub 2018 Aug 8.
- Reus V, Fochtmann L, Eyler A, et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2016 May 1;173(5):543-6. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.173501
- Sampaio A, Marques EA, Mota J, Carvalho J. Effects of a multicomponent exercise program in institutionalized elders with Alzheimer's disease. *Dementia (London)*. 2019 Feb;18(2):417-31. doi: 10.1177/1471301216674558. Epub 2016 Oct 18.
- Scotti L, Bassi L, Soranna D, et al. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of dementia: A meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2021 Apr;166:105515. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105515

Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023 Aug 8;330(6):512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21.

Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Jun 1;72(6):733-9. doi: 10.1093/gerona/glw251

Terao I, Kodama W. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2024 Feb;94:102203. doi: 10.1016/j.arr.2024.102203

Xu W, Tan L, Wang H-F, et al. Education and risk of dementia: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Mol Neurobiol*. 2016 Jul;53(5):3113-23. doi: 10.1007/s12035-015-9211-5. Epub 2015 May 17.

Yu J-T, Xu W, Tan C-C, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov;91(11):1201-9. doi: 10.1136/jnnp-2019-321913. Epub 2020 Jul 20.

Zheng YB, Shi L, Zhu XM, et al. Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Aug;127:296-306. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.031

#### **Ответы на тестовые задания**

- |    |         |
|----|---------|
| 1  | 1       |
| 2  | 1, 4, 5 |
| 3  | 3       |
| 4  | 4       |
| 5  | 2       |
| 6  | 2, 3    |
| 7  | 3, 5    |
| 8  | 5       |
| 9  | 1, 2    |
| 10 | 3, 5    |

**Парфенов В.А., Коберская Н.Н., Гришина Д.А., Локшина А.Б.,**

**Захаров В.В., Гринюк В.В., Шевцова К.В.**

**Болезнь Альцгеймера. Учебное пособие**  
Издательская группа ООО «ИМА-ПРЕСС»

Подписано в печать 05.06.2025

Формат 70х100/16

4 печ. л.

Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>

Тираж 1500 экз.

Отпечатано в типографии ООО «Бипринт»

ООО «ИМА-ПРЕСС»

115093, Москва, Партийный пер., 1, корп. 58, оф. 45

e-mail: info@ima-press.net