БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ТИПИЧНЫЕ И АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ. ЧАСТЬ 1*

Richard Camicioli

Кафедра неврологии, университет Альберты, г. Эдмонтон, Канада

В статье подробно описываются типичные и атипичные формы болезни Альцгеймера, факторы риска, клинические проявления, диагностика и лечение. Во всем мире 36,5 миллионов людей болеют болезнью Альцгеймера, причем количество больных удвоится в ближайшие 30 лет. С болезнью Альцгеймера часто встречаются неврологи, семейные врачи, гериатры и психиатры, которые должны хорошо разбираться с диагностикой и знать его клинические проявления с целью оказания необходимой помощи этим пациентам. Болезнь Альцгеймера – наиболее частая причина развития деменции, при которой нарушается память и, по крайней мере, один из когнитивных доменов. Заболевание имеет незаметное начало и постепенное прогрессирование. Для лечения деменции при болезни Альцгеймера используются донепезил, ривастигмин, галантамин и мемантин.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, нерезкие когнитивные нарушения, сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви.

Abstract

ALZHEIMER'S DISEASE: TYPICAL AND ATYPICAL. PART 1

Richard Camicioli

Department of Medicine, Division of Neurology, University of Alberta,
Edmonton, Canada

The article describes typical and atypical forms of Alzheimer's disease (AD), risk factors, clinical features, diagnosis and treatment. There are 35.6 million people worldwide with AD, and the number of patients will double in the next 30 years. AD is a common problem seen by neurologists, family physicians, geriatrics and psychiatrists who all should be familiar the diagnosis and course in order to best advise families. AD is the most common cause of dementia, in which memory is affected and at least one other cognitive domain. The disease has an insidious onset and gradual progression. Donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine are used to treat dementia in AD.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment, vascular dementia, dementia with Lewy bodies.

*Перевод статьи с английского языка на русский выполнил д.мед.н., проф. Труфанов Е.А.

Резюме
ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА: ТИПОВІ Й АТИПОВІ ФОРМИ. ЧАСТИНА 1
Richard Camicioli

Кафедра неврології, університет Альберти, м. Едмонтон, Канада

У статті докладно описуються типові й атипові форми хвороби Альцгеймера, фактори ризику, клінічні прояви, діагностика та лікування. У всьому світі 36,5 мільйони людей хворі на хворобу Альцгеймера, причому кількість хворих подвоїться в найближчі 30 років. З хворобою Альцгеймера часто зустрічаються неврологи, сімейні лікарі, геріатри та психіатри, які повинні добре розбиратися з діагностикою і знати її клінічні прояви з метою надання необхідної допомоги цим пацієнтам. Хвороба Альцгеймера – найчастіша причина розвитку деменції, при якій порушується пам'ять і, як мінімум, один з когнітивних доменів. Захворювання має непомітний початок і поступове прогресування. Для лікування деменції при хворобі Альцгеймера використовуються донепезил, ривастигмін, галантамін і мемантин.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, деменція, нерізкі когнітивні порушення, судинна деменція, деменція з тільцями Леві.

Болезнь Альцгеймера – распространенное заболевание, с которым часто встречаются неврологи, семейные врачи, гериатры и психиатры, которые должны хорошо разбираться с диагностикой и знать его клинические проявления с целью оказания необходимой помощи этим пациентам.

Неврологи как в Канаде и США, так и в Украине должны уметь выявлять основные нейрокогнитивные расстройства (деменция), отличать нерезкие когнитивные нарушения от более выраженной деменции, знать основные подтипы деменции и атипичные формы болезни Альцгеймера, иметь алгоритм обследования и лечения пациентов с когнитивными нарушениями.

Определение основного нейрокогнитивного расстройства (деменция)
(адаптировано из DSM-V)

- значительные дефициты познавательных способностей (память и другие функции). Нерезкие нарушения памяти не являются деменцией;
- значительные функциональные нарушения, требующие помощи;
- обычно постепенное начало, прогрессирование;
- возникает не в результате других заболеваний ЦНС, психических заболеваний или системных расстройств, при-

ма лекарственных препаратов или делирия.

Деменция широко распространена, ее имеют 10% населения старше 65 лет и половина популяции старше 85 лет. Распространенность деменции удваивается каждые 5 лет в возрасте старше 65 лет. Наиболее частая причина деменции – болезнь Альцгеймера, которая составляет до 2/3 от всех случаев деменции.

Во всем мире 36,5 миллионов людей болеют болезнью Альцгеймера, причем количество больных удвоится в ближайшие 30 лет. Ежегодная стоимость деменции во всем мире составляет 600 миллиардов долларов. Расходы возрастают с увеличением тяжести заболевания. Существующие лекарственные препараты улучшают познавательные функции, функциональное состояние и поведение при БА, но не совсем понятно, влияет ли это на стоимость деменции (World Alzheimer Report, 2010).

Осмотр пациента начинается с очень детального сбора анамнеза заболевания, который является ключевым моментом в осмотре больного с деменцией. И очень важно расспрашивать не только самого пациента, поскольку он может не предоставить нужную информацию, а и его близких родственников, тех, кто очень хо-

рошо знает пациента и может детально рассказать, какие изменения произошли за последнее время. Далее переходим к осмотру, который не ограничивается только осмотром физического состояния пациента, нам важно еще оценить его когнитивные функции. И дополнительно нам помогают лабораторные методы обследования, которые позволяют диагностировать специфические виды деменции и выявить наличие каких-либо сопутствующих заболеваний, которые могут ухудшать течение деменции или вызывать деменцию, и которые мы можем вылечить.

Мы оцениваем следующие когнитивные функции (домены): внимание, ориентация, память, речь, зрительно-пространственные / конструктивные навыки, исполнительные функции, праксис (выполнение комплексных двигательных заданий). И обычно при деменции поражены два, три или более когнитивных домена.

Монреальский когнитивный тест (МоКА) позволяет обследовать все эти когнитивные домены. Конечно можно использовать более комплексные тесты для более детального обследования каждого когнитивного домена, однако МоКА предоставляет достаточно корректное и стандартизированное обследование когнитивных функций при клиническом осмотре.

Батарея нейропсихологических тестов позволяет более детально обследовать когнитивные функции. В Северной Америке ее проводит квалифицированный специалист / нейропсихолог, найти которого иногда достаточно сложно, поэтому она проводится не так часто, как МоКА. Батарея нейропсихологических тестов представляет собой эффективные и надежные тесты для отдельных когнитивных функций. На ее выполнение требуется больше времени. Батарея нейропсихологических тестов помогает в дифференциальной диагностике начальной стадии деменции (нерезкое когнитивное расстройство) и выявлению пациентов, которые преувеличивают или симулируют свои симптомы. Она более чувствительна по сравнению с кли-

нической оценкой (Cache County, CSHA-2).

Любые когнитивные тесты, включая МоКА и батарею нейропсихологических тестов могут быть подвержены различным факторам, влияющим на выполнение теста, которые мы должны учитывать при выполнении когнитивных тестов. К этим факторам относятся: возраст (пациенты старшего возраста могут иметь не такое хорошее образование, как более молодые люди, отчего будет зависеть результаты тестов), образование, культура (в некоторых странах образование лучше, в некоторых – хуже), язык (если человек проходит тестирование не на своем родном языке, показатели будут ниже), преморбидный интеллект.

Очень важно выяснить не нарушены ли у пациента основные повседневные жизненные активности, которые как правило не нарушаются на начальных стадиях деменции, а нарушаются позже по мере прогрессирования заболевания. К основным повседневным жизненным активностям относятся: туалет, прием пищи, одевание, гигиенические процедуры, ходьба, прием ванны или душа.

В шкале функциональной оценки (Pfeffer R.I., 1982) также представлены различные функции, однако они намного сложнее, чем основные повседневные жизненные активности.

Информационные пункты:

- оплата счетов, работа с финансовыми документами;
- заполнение налоговой декларации, управление делами и документами по работе;
- самостоятельные покупки одежды, предметов первой необходимости и бакалейных товаров;
- игры, работа или хобби;
- приготовление сбалансированной пищи;
- нагрев воды, заваривание кофе, выключение газовой или электроплиты;
- отслеживание текущих событий;
- понимание обсуждений на телешоу, понимание содержания книг и журналов;

- запоминание встреч, праздников, семейных событий, приема медикаментов;
- самостоятельные поездки в город, вождение транспорта.

Нарушение этих функции мы можем наблюдать уже на более ранних стадиях развития деменции. Пациенту дается список этих функций, и он отмечает, имеется ли у него сложности при выполнении тех или иных заданий (зависимый = 3, нуждается в помощи = 2, испытывает затруднения, но выполняет самостоятельно = 1, норма = 0). И важно помнить, что если у пациента уже есть затруднение выполнения перечисленных выше функций, то это уже не нерезкие когнитивные нарушения, а более выраженный когнитивный дефицит, то есть деменция.

Другим аспектом осмотра является выяснение психиатрических проблем, которые могут развиваться у пациента и быть частью деменции, так как они часто сильно беспокоят пациента и их следует лечить. К психиатрическим доменам относятся: бред, галлюцинации, ажитация, дисфория, тревога, эйфория, апатия, растормаживание, раздражительность, патологическая двигательная активность. Эти расстройства могут развиваться при деменции любого генеза и иногда даже при нерезких когнитивных нарушениях.

Обследования при деменции. Рутинно мы всем всегда проводим клинический анализ крови. Все остальные обследования проводятся по мере необходимости. Например, если мы видим истощенного пациента, мы можем заподозрить злокачественное новообразование и в этом случае обязательно сделаем обзорную рентгенографию ОГК, это обследование также следует проводить у курильщиков. У пациентов с нарушением мочеиспускания проводится анализ мочи. Если у нас пациент из популяции, в которой распространены заболевания, которые передаются половым путем, сделаем анализ крови на ВИЧ и РВ. Если перед нами пациент, у которого очень быстро прогрессирует деменция, обязательно сделаем анализ ликвора.

Анализ крови: системные / метаболические:

- анализ крови клинический (при необходимости СОЭ);
- электролиты, глюкоза, печеночные и почечные пробы;
- тиреотропный гормон;
- В12 (при необходимости фолиевая кислота).

Другие тесты: инфекционные / неопластические:

- обзорная рентгенография ОГК;
- анализ мочи;
- ликвор (рекомбинантные протеины 14-3-3, A-beta, tau);
- у отдельных пациентов анализ крови на ВИЧ и РВ.

Канадские консенсусные рекомендации по назначению визуализации рекомендуют проводить ее в случае любого из нижеперечисленного:

- возраст младше 60;
- злокачественные новообразования в анамнезе;
- прием антикоагулянтов;
- быстрое ухудшение состояния (меньше, чем за 2 месяца);
- короткая продолжительность заболевания (менее 1-2 лет = быстрое прогрессирование);
- новые очаговые симптомы;
- недавняя травма головы;
- необъяснимые неврологические симптомы или признаки (нарушение речи, анизорефлексия, нарушение ходьбы и др.).

По моему личному мнению, деменция является очень серьезным диагнозом и для того, чтобы не пропустить какие-либо другие заболевания необходимо проводить нейровизуализацию.

Ученые в Майо клинике (США) предположили, что патологические изменения при болезни Альцгеймера, например, накопление Аβ-амилоида, предшествует на много лет нейрональному поражению и когнитивным расстройствам. Эти данные в будущем можно будет использовать для назначения лечения на преклинической стадии и для предотвращения развития болезни Альцгеймера (Jack C.R., Knopman D.S., Weigand S.D., et al., 2011).

Нерезкие когнитивные нарушения классифицируются в соответствии с ко-

гнитивными функциями:

- амнестическая (только память);
- мультифункциональная (например, память, исполнительные функции и др.);
- неамнестическая.

Нерезкие когнитивные нарушения на протяжении года имеют 10-20%-ю вероятность перехода в деменцию. Мультифункциональная форма имеет большую вероятность прогрессирования. Психические симптомы (тревога и депрессия) также более склонны к прогрессированию, поэтому они нуждаются в соответствующем лечении.

Некоторые другие признаки позволяют определить более быстрое прогрессирование при нерезких когнитивных нарушениях. К предикторам более быстрого прогрессирования относятся (Li J.Q., Tan L., Wang H. F., et al., 2015):

- тау-включения и соотношения между тау и бета-амилоидом в ликворе (мы не проводим это обследование рутинно);
- медиальная темпоральная атрофия;
- аполипопротеин E4;
- гиперинтенсивность белого вещества;
- депрессия;
- диабет и гипертензия;
- возраст и женский пол.

Среди важных факторов риска быстрого прогрессирования нерезких когнитивных нарушений и перехода их в деменцию также являются генетические факторы болезни Альцгеймера:

- аутосомно-доминантная (некоторые семьи имеют очень четкую историю

болезни Альцгеймера, поэтому важно выяснить наследственный анамнез):

– APP, PS1, PS2;

- спорадическая:

– аполипопротеин E4;

– полигенные профили риска, которые

в настоящее время только исследуются. Они позволят выяснить насколько быстро нерезкие когнитивные нарушения будут прогрессировать и какой тип деменции разовьется у пациента (Desikan R.S., Fan C.C., Wang Y., et al., 2017);

– BIN1, Clu, ABCA7, CR1, PICALM, MS4A6A, CD33, MS4A4E, CD2AP, и др. (Alzforum.org).

В таблице 1 представлены признаки, некоторые из которых позволяют отличить депрессию от деменции. Обычно пациенты с депрессией более замедленные, заторможенные, у них плохое настроение и может нарушаться память, в то же время при выполнении Монреальского когнитивного теста при просьбе вспомнить названные слова пациент с депрессией вначале может их не назвать, однако если ему дать определенные подсказки пациент с депрессией может их вспомнить. Нарушение распознавания и кортикальный дефицит (нарушение зрительно-пространственного чувства и др.) характерны для деменции и не характерны для депрессии. Как я уже упоминал, у одного и того же пациента может быть комбинация депрессии и деменции, поэтому необходимо лечить депрессию и посмотреть какой будет результат.

Таблица 1

Признаки депрессии и деменции

Признаки	Депрессия	Деменция
Двигательная заторможенность	+	+/-
Плохое настроение	+	+/-
Заторможенная реакция	+	-
Память	+	+
Распознавание	-	+
Кортикальный дефицит	-	+

В одном из исследований была продемонстрирована скорость прогрессирования от амнестической формы нерезких когнитивных нарушений у пациентов с депрессией до болезни Альцгеймера, разделенных на три группы в зависимости от проводимого лечения (донепезил, витамин Е, плацебо). Использование донепезила замедляло переход нерезких когнитивных нарушений в болезнь Альцгеймера, хотя с течением времени деменция все равно развивалась (Lu P.H., Edland S.D., Teng E., et al., 2009).

У 90% пациентов, у которых вначале возникают нарушения памяти (амнестическая форма нерезких когнитивных нарушений), потом чаще всего развивается болезнь Альцгеймера, в то же время у пациентов, у которых вначале развивались неамнестические когнитивные нарушения (нарушение внимания, речи, зрительные расстройства), затем чаще всего развивалась деменция с тельцами Леви (Ferman T.J., Smith G.E., Kantarci K., et al., 2013). Поэтому, когда мы видим пациента с нерезкими когнитивными нарушениями необходимо выяснить, какие когнитивные домены нарушены в наибольшей степени.

В одном из исследований сравнивались пациенты с когнитивными жалобами, имеющими и не имеющими замедленную ходьбу. Установлено, что в группе пациентов с когнитивными жалобами и замедленной ходьбой в будущем был в два раза больший риск развития деменции (Vergheze J., Annweiler C., Ayers E., et al., 2014). Поэтому при осмотре пациента необходимо обязательно обращать внимание и на его ходьбу, которая является частью неврологического осмотра.

Кроме болезни Альцгеймера, к часто встречающимся деменциям относятся смешанная деменция (болезнь Альцгеймера + сосудистая деменция), сосудистая ишемическая деменция, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция.

Основные характеристики болезни Альцгеймера

- наиболее частая причина развития деменции;
- DSM-IV, ICD-10, NINCDS-ADRDA:

- нарушение памяти и, по крайней мере, одного из когнитивных доменов;
 - функциональные расстройства;
 - незаметное начало, постепенное прогрессирование;
 - нет другого объяснения.
- Факторы риска болезни Альцгеймера
- возраст;
 - наследственный анамнез:
 - апополипопротетин Е4;
 - аутосомно-доминантные формы;
 - травма головы;
 - плохое образование;
 - инсульты и другие васкулярные факторы риска (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, высокий холестерин, сахарный диабет, курение, фибрилляция предсердий, ожирение) повышают риск развития не только сосудистой деменции, но и болезни Альцгеймера;
 - женский пол.

Факторы, защищающие от болезни Альцгеймера

- нестероидные противовоспалительные препараты;
- эстрогены.

Патологический процесс (накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков) при болезни Альцгеймера вначале развивается в гиппокампе и базальных отделах переднего мозга, а затем распространяется на префронтальную кору, височно-теменную кору, поясную извилину и другие образования головного мозга. Прогрессирующая атрофия гиппокампа на МРТ и КТ коррелирует с патологическим процессом, развивающимся при болезни Альцгеймера. ПЭТ амилоид при болезни Альцгеймера показывает накопление амилоида в головном мозге. Атрофия коры и повреждение нейронов сильнее коррелирует с ПЭТ тау, по сравнению с ПЭТ амилоид.

Двигательные симптомы при болезни Альцгеймера часто встречаются на поздних стадиях заболевания. Если двигательные симптомы наблюдаются на ранних стадиях болезни, то они могут свидетельствовать о диагнозе, который не является болезнью Альцгеймера:

- болезнь Паркинсона / деменция с тель-

цами Леви / прогрессирующий надъядерный паралич:

- брадикинезия,
- тремор покоя,
- мышечная ригидность,
- постуральная неустойчивость;

➤ сосудистая деменция:

- нарушения ходьбы;

➤ нормотензивная гидроцефалия:

- нарушения ходьбы,
- непроизвольное мочеиспускание;

➤ паркинсонизм или БАС у больных с фронтотемпоральной деменцией:

- двигательные симптомы могут быть первоначальным проявлением или появляться по мере прогрессирования заболевания.

Литература

1. Pfeffer RI et al. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*, 37(3):323-329.
2. An operational approach to National Institute on Aging–Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease / C.R. Jack, D.S. Knopman, S.D. Weigand, et al. 2011 <https://doi.org/10.1002/ana.22628>
3. Li, J. Q., Tan, L., Wang, H. F., Tan, M. S., Tan, L., Xu, W., ... & Yu, J. T. (2015). Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, jnnp-2014
4. Desikan, R. S., Fan, C. C., Wang, Y., Schork, A. J., Cabral, H. J., Cupples, L. A., ... & Chen, C. H. (2017). Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS medicine*, 14(3), e1002258.
5. Lu, P. H., Edland, S. D., Teng, E., Tingus, K., Petersen, R. C., Cummings, J. L., & Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. (2009). Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology*, 72(24), 2115-2121.
6. Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., ... & Pedraza, O. (2013). Nonamnesic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 81(23), 2032-2038.
7. Verghese, J., Annweiler, C., Ayers, E., Barzilai, N., Beauchet, O., Bennett, D. A., ... & Capistrant, B. (2014). Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*, 83(8), 718-726.