БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ТИПИЧНЫЕ И АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ. ЧАСТЬ II *

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. Проблема диагностики и лечения болезни Альцгеймера очень важна, так как неврологи, гериатры, психиатры и семейные врачи, которые сталкиваются с этим заболеванием, очень часто не понимают, что происходит с пациентом. 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 II

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 II

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. Проблема діагностики та лікування хвороби Альцгеймера дуже важлива, так як неврологи, геріатри, психіатри та сімейні лікарі, які стикаються з цим захворюванням, дуже часто не розуміють, що відбувається з пацієнтом. 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 мемантін.

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

Сосудистая деменция

Сосудистая деменция – это деменция, связанная с цереброваскулярным заболеванием.

Для диагностики сосудистой деменции необходимы доказательства взаимосвязи между инсультом / цереброваскулярными изменениями и деменцией:

- единичный инсульт, затрагивающий несколько когнитивных областей;
- множественные инсульты;
- диффузные сосудистые изменения (лейкоариоз).

Сосудистая деменция часто сочетается вместе с болезнью Альцгеймера.

Я являюсь сторонником тщательного неврологического осмотра и нейровизуализации при деменции, потому что инсульты часто могут иметь бессимптомное течение или на протяжении 1-2 дней может наблюдаться спутанность сознания, нарушения ходьбы и речи, которые остаются не диагностированными.

Лейкоариоз – поражение белого вещества (рис. 1). У пациентов с лейкоариозом могут наблюдаться когнитивные и двигательные нарушения. Необходимо проводить лечение артериальной гипертензии и других цереброваскулярных факторов риска.

Деменция с тельцами Леви

Следующим распространенным заболеванием, развивающимся у людей почтенного возраста, является деменция с тельцами Леви, при которой не наблюдается наследственного анамнеза.

Три основных критерия деменции с тельцами Леви (McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J., et al.):

- когнитивные флюктуации;
- рецидивирующие зрительные галлюцинации;
- паркинсонизм в течение первого года заболевания:

Х если паркинсонизм развивается ранее, чем за один год до развития деменции следует устанавливать диагноз болезнь Паркинсона с деменцией.

Дополнительные признаки деменции с тельцами Леви:

- повторяющиеся падения;
- синкопальные состояния или транзиторные потери сознания;
- повышение чувствительности к нейролептикам;
- делирии и галлюцинации в других модальностях.

При проведении теста рисования часов, который я часто использую в своей работе, пациента просят сначала нарисовать часы, а потом скопировать свой рисунок (рис. 2).

Рис. 1. Лейкоариоз (компьютерная томография)

Рис. 2. Тест рисования часов (а – контрольная группа, б – болезнь Альцгеймера, с – болезнь Паркинсона, d – деменция с тельцами Леви)

Рис. 3. Распределение телец Леви в коре головного мозга при болезни Паркинсона с деменцией и деменции с тельцами Леви (Braak H., Del Tredici K., 2008)

Как видно из этого рисунка, у больных деменцией с тельцами Леви возникают разнообразные затруднения как при рисовании, так и при копировании часов. В тоже время, при болезни Альцгеймера и

болезни Паркинсона отмечаются сложности при рисовании часов и, наоборот, рисунок улучшается при копировании часов.

На рисунке 3 показано распределение кортикальных телец Леви в коре головного мозга при болезни Паркинсона с деменцией и деменции с тельцами Леви (Braak H., Del Tredici K., 2008). Их распространение коррелирует с когнитивными нарушениями, однако следует помнить, что при этих заболеваниях часто могут происходить некоторые патологические изменения, характерные для болезни Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера часто может проявляться в виде различных фокальных вариантов, при которых, наряду с прогрессирующими нарушениями памяти, наблюдаются определенные неврологические расстройства, которые необходимо дифференцировать с другими патологическими процессами, особенно если эти расстройства наблюдаются на начальных стадиях заболевания:

- При фронтальном варианте болезни Альцгеймера преобладают поведенческие расстройства. Этот вариант необходимо дифференцировать с поведенческим вариантом фронтотемпоральной деменции.
- Прогрессирующие нарушения речи наблюдаются при прогрессирующей афазии, которую необходимо дифференцировать от других первичных прогрессирующих афазий при различных патологических процессах.
- Некоторые пациенты с болезнью Альцгеймера имеют кортикобазальный вариант, проявляющийся апраксией. Этот вариант дифференцируют с кортикобазальной дегенерацией.
- Частым вариантом болезни Альцгеймера является задняя корковая атрофия (зрительный вариант), при которой наблюдаются существен-

ные зрительно-пространственные нарушения. Дифференциальная диагностика проводится с деменцией с тельцами Леви, при которой могут быть значительные зрительно-пространственные нарушения. В случае быстрого начала и прогрессирования следует рассматривать прионное заболевание.

Одна из причин, из-за которой необходимо проводить дифференциальную диагностику – это эффективность лекарственных препаратов, например, ингибиторов холинэстеразы при болезни Альцгеймера.

На рисунке 4 представлены данные патологоанатомического исследования, продемонстрировавшего распределение различных патологических процессов при прогрессирующей афазии. Как видно из диаграммы, наиболее частая причина прогрессирующей афазии была болезнь Альцгеймера (40%), но остальные 60% пациентов имели другие заболевания.

Нейровизуализация может быть полезна не только для исключения инсульта и других заболеваний, но и для выявления атрофии головного мозга. Рисунок 5 демонстрирует пользу нейровизуализации при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с деменцией. При фронтотемпоральной деменции наблюдается преимущественно фронтальная атрофия, которая будет проявляться клинически нарушением поведения. У больных с семантической деменцией наблюдается, преимущественно, височная атрофия, а при прогрессирующей небеглой афазии наблюдается асимметричная атрофия; клинически у обоих этих пациентов будет нарушаться речь. Мы можем увидеть эти нейровизуализационные изменения даже при проведении компьютерной томографии.

На рисунке 6 продемонстрированы паттерны ПЭТ с флюородоксиглюкозой при деменциях с фокальным началом.

Рис. 4. Распределение различных патологических процессов у больных с клинически установленной прогрессирующей афазией (AD – болезнь Альцгеймера, FTD – фронто-темпоральная деменция, CBD – кортикобазальная дегенерация, DLDH – деменция с отсутствием отличительной гистопатологии, PSP – прогрессирующий надъядерный паралич, Pick – болезнь Пика) (Xiong L., Xuereb J.H., Spillantini M.G., et al., 2011)

Рис. 5. UCSF. Красным цветом обведены области головного мозга, имеющие наиболее выраженную атрофию (FTD – фронтотемпоральная деменция, SD – семантическая деменция, PNFA – прогрессирующая небеглая афазия).

Рис. 6. 18F-FDG ПЭТ паттерны при деменциях с фокальным началом (Rt lat – правая латеральная, Lt lat – левая латеральная, Rt med – правая медиальная, Lt Med – левая медиальная; AD – болезнь Альцгеймера, AD variant with logopenic aphasia – вариант болезни Альцгеймера с логопенической афазией, LBD – деменция с тельцами Леви, FTD variant with behavioral subtype – вариант фронтотемпоральной деменции с нарушением поведения, FTD variant with nonfluent aphasia – вариант фронтотемпоральной деменции с небеглой афазией, FTD variant with semantic aphasia – вариант фронтотемпоральной деменции с семантической афазией) (Taswell C., Villemagne V.L., Yates P., et al., 2015)

Фронтотемпоральная дегенерация

Первоначальными признаками, которые позволяют заподозрить фронтотемпоральную дегенерацию являются (Neary D., Snowden J.S., Gustafson L., et al., 1998):

- бессимптомное начало, постепенное прогрессирование;
- раннее снижение социального межличностного поведения;
- ранние нарушения в регулировании личного поведения (у пациента могут меняться привычки, предпочтения в еде и др.);
- ранняя эмоциональная бедность, потеря эмоциональных реакций на события;
- ранняя анозогнозия;

Признаками, позволяющие отличить фронтотемпоральную дегенерацию от болезни Альцгеймера являются потеря личностного сознания, гипероральность, стереотипные повторяющиеся формы поведения, пониженная речь, сохраненные зрительно-пространственные функции.

Как правило, пациенты с фронтотемпоральной дегенерацией сначала попадают к психиатру, но потом могут быть направлены к неврологу чтобы определить, что происходит с пациентом.

Семейные формы фронтотемпоральной дегенерации встречаются чаще (40%), чем при болезни Альцгеймера. Обычно наблюдается аутосомно-доминантный тип наследования. Семьи с фронтотемпоральной дегенерацией могут иметь сопутствующий боковой амиотрофический склероз.

Частыми обнаруживаемыми мутациями при фронтотемпоральной лобной дегенерации, которые могут помочь в диагностике этого заболевания являются:

- C9orf72 (может также приводить к БАС);

- програнулин (PGRN) (необходимо определить уровень в крови);
- связанный с микротубулами тау-протеин (МАРТ);
- другие.

Лечение болезни Альцгеймера

К сожалению, мы не можем в настоящее время предотвратить развитие болезни Альцгеймера.

Терапевтические стратегии при болезни Альцгеймера заключаются во влиянии как на специфические (например, внимание, память), так и глобальные функции когнитивного статуса, влиянии на функциональный статус и поведение. Также необходимо лечение сопутствующей цереброваскулярной патологии.

Холинергический дефицит – это основное на что должны быть направлены терапевтические стратегии. Холинергический дефицит достаточно выражен не только при болезни Альцгеймера, но и при таких заболеваниях как болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви.

Холинергические препараты улучшают когнитивные функции и есть исследования, которые показывают их позитивный эффект на течение заболевания, однако эти исследования проводились на ограниченных группах пациентов, имеющих сопутствующие заболевания. Соответственно больные получали и другие препараты, поэтому нельзя достоверно точно сказать о влиянии холинергических препаратов на течение заболевания.

В одном из проведенных исследований были показаны, каковы наименьшие изменения MMSE, которые будут клинически заметны (Burbach D., Molnar F.J., John P.S., & Man-Son-Hing M., 1999). Сравнивались количество баллов по тесту MMSE до начала лечения и через время после начала приема лекарственного препарата. Диапазон 1,8 – 3 балла составляла средняя разница между плацебо и контрольными группами. Было показано, что в среднем 3,73 балла (95% CI: 3,5-3,95) уже будут клинически значимыми. Некоторые больные деменцией с тельцами Леви показывали даже лучшие результаты. А у пациентов с фронтотеморальной

деменцией не наблюдалось улучшения когнитивных функций на фоне приема холинергических препаратов поскольку у них нет холинергического дефицита.

Для лечения болезни Альцгеймера используются ингибиторы холинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), мемантин. Витамин Е может замедлять прогрессирование заболевания. Нет другой доказательной терапии. Вышеперечисленные лекарственные препараты могут быть эффективны и при лечении таких заболеваний, как деменция с тельцами Леви и сосудистая деменция.

Также необходимо проводить лечение сопутствующих симптомов. Для лечения ажитации и поведенческих нарушений используются тразадон, декстрометорфан / хинидин, антидепрессанты, антипсихотические средства. Типичные нейролептики не следует использовать у пациентов с паркинсонизмом, например, при деменции с тельцами Леви, так как они существенно ухудшают течение заболевания. Допустимо назначение только таких атипичных нейролептиков, как кветиапин и клозапин.

Важен надлежащий уход за больными. Если нет специально обученных людей, которые могут ухаживать за такими пациентами, следует обращаться за помощью к специализированным обществам, которые работают с больными болезнью Альцгеймера. Необходимы заблаговременные распоряжения и планирование их жизни. Следует подумать об их безопасности и объяснить пациентам, что они больше не могут водить автомобиль, иметь дома оружие и различные опасные бытовые инструменты. Важно лечить депрессию, даже при ее сочетании с деменцией и контролировать сопутствующие заболевания. Нарушения поведения часто наблюдаются при деменции и могут изменяться в зависимости от прогрессирования заболевания.

Литература

1. Braak H., & Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(20):1916-1925.
2. Burbach D., Molnar F.J., John P.S., &

- Man-Son-Hing M. Key methodological features of randomized controlled trials of Alzheimer's disease therapy. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 1999;10(6):534-540.
3. McKeith I.G., Dickson D.W., Lowe J., Emre M., O'Brien J.T., Feldman H., ... & Aarsland D. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1863-1872.
 4. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L., Passant U., Stuss D., Black S.A., ... & Boone K. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-1554.
 5. Taswell C., Villemagne V.L., Yates P., Shimada H., Leyton C.E., Ballard K.J., ... & Rowe C.C. 18F-FDG PET improves diagnosis in patients with focal-onset dementias. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(10):1547-1553.
 6. Xiong L., Xuereb J.H., Spillantini M.G, et al. Clinical comparison of progressive aphasia associated with Alzheimer versus FTD-spectrum pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:254–260.