

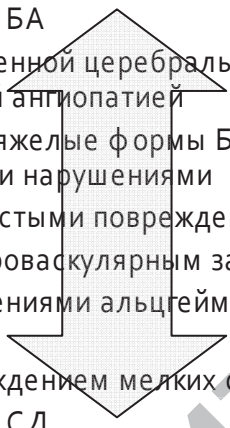
ДЕМЕНЦИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА: ОТ ЛЕГКОГО КОГНИТИВНОГО НАРУШЕНИЯ ДО БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Скугаревский О.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Систематика современных представлений о когнитивных нарушениях в пожилом и старческом возрасте позволяет подчеркнуть две актуальные тенденции: (1) предпочтительность использования концепции «спектра деменции» вместо дихотомического суждения о дегенеративных/сосудистых причинах когнитивных дисфункций в

Клинический «спектр» деменций позднего возраста

- 
- «Типичная» БА
 - БА с выраженной церебральной амилоидной ангиопатией
 - Умеренно тяжелые формы БА с сосудистыми нарушениями
 - БА с сосудистыми повреждениями
 - БА с цереброваскулярным заболеванием
 - СД с изменениями альцгеймеровского типа
 - СД с повреждением мелких сосудов
 - «Типичная» СД

пожилом и старческом возрасте; (2) акцент на доклинических проявлениях деменции (так называемых «легких когнитивных нарушениях») с учетом их прогностической значимости.

За последние 10-15 лет практикующие отечественные психиатры стали свидетелями существенных перемен в геронтопсихиатрии. Стало укрепляться мнение о преобладающей доле дегенера-

тивных изменений альцгеймеровского типа в головном мозге у лиц, страдающих деменцией в пожилом и старческом возрасте. Обратный характер стала носить пропорция, отражающая соотношение распространенности деменции сосудистого характера (сосудистая деменция, СД) и деменции при болезни Альцгеймера (БА). По-видимому, такое положение дел обусловлено не объективным ростом распространенности болезни Альцгеймера. Скорее, прогресс нейровизуализационных технологий, нейропсихологических знаний, разработка новых психофармакологических подходов к терапии деменции в сочетании с результатами клинических наблюдений позволили «потеснить» сосудистую деменцию. Так, если ранее данные аутопсии мозга свидетельствовали в пользу чрезвычайно широкой вариабельности показателя распространенности СД (0,03 – 58%), современные критерии диагностики предполагают в среднем 20%-ную ее распространенность во всем мире [15, 19]. Однако в последние годы мы являемся свидетелями очередной «ревизии» номенклатуры состояний, связанных с когнитивным

дефицитом. Несмотря на своеобразие нейропсихологических профилей при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, результаты различных исследований свидетельствуют о выраженном «взаимопроникновении» симптоматики, факторов риска и патофизиологических проявлений при этих расстройствах. В частности, популяционные исследования [2] указывают на чрезвычайно частое сосуществование этих нозологий. По-видимому, целесообразно говорить о континууме деменций позднего возраста, где «чистые» формы СД и БА достаточно редки и занимают крайнее положение в этой иерархии [2]. Несмотря на различия в симптоматике нейропсихиатрических проявлений при БА и СД (преимущественное нарушение кратковременной памяти или исполнительных функций соответственно), сосудистый фактор патогенеза деменций сам по себе создает условия для формирования специфических нейродегенеративных изменений при БА [14, 24]. Существует мнение о том, что БА следует даже рассматривать в качестве сосудистого расстройства [6, 12]. По-видимому, сосудистые и дегенеративные механизмы деменции начинают свое взаимодействие еще задолго до того, как станут явными клинические признаки деменции [20].

Поводом для дискуссий в плане неоднозначности диагностических суждений выступает ряд факторов. При болезни Альцгеймера:

- неопределенность клинической значимости бета-амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков – классических патологических признаков болезни Альцгеймера [5];

- наличие этих морфологических признаков у когнитивно сохранных пожилых людей [16];

- присутствие характерных сосудистых изменений на аутопсии мозга большинства больных БА [10] и при нейровизуализационных исследованиях. Например, перивентрикулярные повреждения белого вещества, подобные таковым при болезни Бинсвангера, отмечаются почти у 60% больных БА. Большие зоны инфарктов, микроинфарктов, лакуны, инфаркты белого вещества могут быть выявлены приблизительно у 1/3 и более больных БА.

В отношении «чистоты диагноза» сосудистой деменции «проблемными зонами» являются наблюдения, свидетельствующие о том, что:

- сосудистый фактор играет важную роль в развитии или манифестации болезни Альцгеймера [3, 4, 9];

- сосудистый фактор может напрямую влиять на развитие нейропатологии, характерной для БА, либо приводить к атеросклерозу, нарушениям мозговой перфузии, метаболизма и дисфункции нейронов [8, 13]. Сосудистый фактор ответственен за цереброваскулярную патологию, обусловленную мелкими и крупными сосудами и инфарктами. В

результате суммирование различных типов повреждений, инсультов, даже с минимальными или вовсе отсутствующими клиническими проявлениями (т.е. немые инфаркты мозга) приводит к прогрессированию когнитивного снижения у лиц, страдающих БА, и проявлению синдрома деменции [22]. Существует предположение, что в практическом плане целесообразным оказывается дифференциальный диагноз между корковыми и подкорковыми причинами деменции (Cumming, 1990, см. рамку). Показано, что наличие лакун в головном мозге повышает риск клинических проявлений деменции при БА более чем в 20 раз, т.е. цереброваскулярные заболевания способствуют «проявлению», «аггравации» болезни Альцгеймера, особенно в старческом возрасте;

- в соответствии с современными критериями (дифференциальной) диагностики сосудистой деменции (NINDS-AIREN), отсутствуют четкие пороговые нейровизуализационные характеристики, свидетельствовавшие бы о размерах и распределении кортикальных инфарктов между пациентами с деменцией и без таковой [17].

Дифференциальный диагноз корковых и подкорковых деменций

	<i>Корковый</i>	<i>Подкорковый</i>
Память	Отн. селективное нарушение воспроизведения	Нарушение воспроизведения и узнавания
Речь	Афазия развивается рано	Афазия развивается поздно
Артикуляция речи	Сохранена до поздней стадии	Дизартричная
Зрительно-пространственные навыки	Снижены	Снижены
«Лобные» нарушения	Относительно грубые	Соответствует выраженности деменции
Скорость психических процессов	Нормальная до поздней стадии	Рано снижается
Скорость моторной функции	Нормальная	Замедлена
Личность	Не затронута	Апатичная и инертная
Настроение	Не нарушено	Депрессивное
Осанка	Прямая	Сгорбленная или разогнутая
Координация	Нормальная	Нарушенная

По-видимому, невозможно провести жесткую границу между дегенеративными и сосудистыми процессами в головном мозге у пожилых людей. Несмотря на то, что «чистые» формы БА и СД существуют и могут быть диагностированы, попытка ограничиться лишь этими двумя крайностями в классификации деменции приведет к упрощению взглядов

на эту патологию у большинства пожилых людей. Систематический обзор литературы [11] свидетельствует, что профилактика и лечение факторов сердечно-сосудистого риска уменьшает и замедляет темпы прогрессирования смешанной деменции. Результаты исследования показывают, что терапевтические вмешательства при деменции не должны быть ограничены лишь одним полюсом повреждений; важно уметь распознавать и подвергать коррекции все субстраты когнитивного дефицита.

Как известно, среди идентифицированных факторов риска сосудистого генеза при деменции / БА принято считать: сердечно-сосудистые заболевания, артериальную гипертензию, ортостатическую гипотензию, гиподинамию, гиперхолестеролемию, ожирение, сахарный диабет, гипергомоцистеинемию и курение. Практически все из перечисленных факторов являются модифицируемыми. Причем вопрос профилактики деменций ложится, прежде всего, на плечи врачей-интернистов, курирующих отклонения соматического статуса больных в средние годы их жизни. Альтернативу составляют протективные факторы

ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ КОГНИТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ СОСУДИСТЫМ КОМПОНЕНТОМ

- уровень образования;
- уровень физической активности;
- активный жизненный стиль;
- уровень потребления алкоголя;
- антиоксидантный статус организма;
- рыбий жир;
- антигипертензивные препараты;
- статины;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- эстрогены.

в отношении когнитивного снижения (см. рамку). По сути, речь идет об актуализации структурного и когнитивного резервов мозга, что могло бы противостоять проявлениям деменции в позднем возрасте. В частности, под структурным резервом принято понимать повышение количества нейронов и их синаптической

плотности (Katzman, 1993). В свою очередь когнитивный резерв представляет собой «результатирующую» величину от взаимодействия врожденного уровня интеллекта и жизненного опыта индивида, что в итоге реализуется в развитие навыков, способствующих лучшей адаптации к мозговому повреждению (Scarmeas & Stern, 2003). Указанные компоненты когнитивного резерва мозга наряду с сосудистой и стрессовой гипотезами формирования когнитивного дефицита (в рамках факторов жизненного стиля) при старении имеют прямую связь с механизмами мозга, ответственными за процессы нейропластичности.

Среди общих биологических механизмов, ответственных за формирование когнитивного дефицита и структурные повреждения мозга при деменциях сосудистого генеза или болезни Альцгеймера показана роль:

- дефицита нейромедиаторов;
- токсических эффектов глутамата;
- патологической активации клеток микроглии и астроцитов, что приводит к воспалительным и пролиферативным процессам;
- снижения продукции фактора роста нервов (NGF) [4].

Несмотря на то, что каскад событий, приводящий к нейродегенеративным изменениям мозга, окончательно не ясен, современное понимание механизмов связано с причинной ролью ненормального отложения амилоида, фосфорилированием белков, ассоциированных с микротубулами, и нейровоспалительных механизмов. Ранними и наиболее надежными признаками заболевания являются дегенеративные изменения в холинергической системе переднего мозга. Наряду с этим наблюдаются отклонения и в других нейромедиаторных системах - норадренергической и серотонинергической.

Современные данные свидетельствуют о том, что холинергическая система переднего мозга играет принципиальную роль в организации когнитивных функций, в особенности внимания, памяти и эмоционального реагирования [7]. При старении (преимущественно после 65 лет) происходит утрата холинергических нейронов. Основная доля их связана с базальным ядром Мейнерта, а их проекции достигают в целом всей коры и белого вещества. К 90 годам происходит утрата 30% нейронов и 20%-ное снижение содержания цитоплазматической РНК, а также объема ядра. Такого рода атрофические изменения в базальном ядре Мейнерта во многом обратимы и холинергическая иннервация коры способна к восстановлению. Реализуется это в связи с эффектом фактора роста нервов (NGF) [1, 18]. Подтверждением указанного являются находки, свидетельствующие о том, что атрофия гиппокампа у пациентов, страдающих деменцией, связана с утратой холинергических и NGF-рецепторов одновременно.

В свою очередь, холинергическая система мозга связана реципрокными отношениями с механизмами мозговой перфузии [21]. Изменения мозговой гемодинамики могут вызывать повреждения центральных холинергических нейронов, с другой стороны, интактность холинергической системы необходима для адекватного контроля мозгового кровотока. Таким образом, функциональная активность холинергических нейронов играет критическую роль в контроле церебрального кровотока и в связи с последствиями гипоперфузии в патогенезе сосудистой деменции. В экспериментах подтверждено, что холинергические нейроны базального ядра Мейнерта могут оказывать свое влияние на микрососуды коры мозга или посредством прямого влияния, либо опосредованно через эффекты оксида азота, либо вставочные ГАВА-нейроны [23]. Есть основания полагать, что когнитивные и

церебральный кровоток взаимосвязаны посредством функционирования центральных холинергических механизмов. Более того, по мере старения специфические изменения мозга, характерные для болезни Альцгеймера, возникают уже на фоне имеющегося ишемического повреждения холинергических нейронов как следствия проявлений артериальной гипертензии.

Различия в характере когнитивного дефицита вследствие сосудистой деменции либо БА касаются их феноменологии, характера прогрессирования и сопутствующей клинической симптоматики. Нарушения памяти (как абсолютно необходимый для диагностики деменции феномен) могут быть минимальными у больных с СД. Расстройства памяти при этом расстройстве могут быть следствием ишемического повреждения структур круга Папеца: гиппокампа, свода мозга, мамиллярных телец, мамиллоталамического пути, переднего таламуса и цингулярной извилины. Наряду с указанными, ишемические повреждения медиобазальных отделов переднего мозга могут быть ошибочно приняты за клинические проявления, характерные для БА. Напротив, амнезия, в особенности антероградная, является первым и наиболее серьезным проявлением когнитивной манифестации БА.

Рутинная клиническая дифференцировка БА и СД на основании особенностей начала и прогрессирования расстройства (обычно острое начало и поступательное или флюктуирующее прогрессирование при СД) зачастую становится чрезвычайно сложной у больных в старческом возрасте. Основными факторами дифференциального диагноза становятся: расстройства памяти, исполнительских функций и нарушения походки. У пациентов с СД походка обычно носит черты апраксии, с пошатыванием и короткими шагами. Напротив, при БА походка

практически не нарушается вплоть до поздних стадий расстройства.

Достаточно частой находкой при СД является дисфункция префронтальных отделов мозга, хотя она может быть выявлена и у больных с БА. Больным СД часто свойственны:

- изменения настроения и личностное своеобразие;
- апатия и снижение активности;
- депрессивные проявления;
- приступы плача;
- растерянность и смущение при выполнении простых ежедневных

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ЛЕГКОГО КОГНИТИВНОГО
НАРУШЕНИЯ:**

- жалобы на снижение памяти
- сохранность ежедневной активности в быту
- отсутствие деменции
- легкие определяемые нарушения когнитивного функционирования с учетом возраста и образования

задач в результате диспропорционального повреждения фронтальных исполнительных функций и внимания.

Несмотря на противоречивость данных, манифестные проявления БА возможно характеризуются легкими когнитивными нарушениями («**mild cognitive impairment**», **MCI**), проявляющимися жалобами на память и данными объективной ее дисфункции в соответствии с возрастом на фоне интактных иных когнитивных функций. В проспективном плане от 10 до 40 процентов пациентов, страдающих легким когнитивным нарушением, претерпевает прогрессирование состояния вплоть до диагноза деменции. В рамках MCI прогностически неблагоприятным является *амнестический тип* расстройства, сопряженный с развитием БА. В свою очередь *неамнестический тип* может прогрессировать в другие синдромы (фронтотемпоральную деменцию, первичную прогрессирующую афазию, деменцию с тельцами Леви), либо стабилизироваться не достигая синдрома деменции. Среди клинических предикторов прогрессирования легких когнитивных нарушений в деменцию следует рассматривать появление иных когнитивных проблем кроме забывчивости, а также нарастание затруднений в выполнении заданий и принятии решений, способности к концентрации.

Таким образом, профилактика когнитивных расстройств у пожилых людей должна опираться на выявление идентифицированных факторов риска. Динамический же контроль за проявлениями легкой когнитивной дисфункции может служить маркером эффективности терапевтических вмешательств по предотвращению развития синдрома деменции.

Литература:

1. Age-associated neuronal atrophy occurs in the primate brain and is reversible by growth factor gene therapy / D.E. Smith et al.- Proc Natl Acad Sci USA.- 1999.- Vol. 96.- P. 10893-10898.
2. Aguero-Torres, H. Rethinking the dementia diagnoses in a population-based study: what is Alzheimer's disease and what is Vascular dementia? / H. Aguero-Torres, M. Kivipelto, E. von Strauss // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.- 2006.- Vol. 22.- P. 244-249.
3. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease / M. Kivipelto et al.- Ann Intern Med.- 2002.- Vol. 137.- P. 149-155.
4. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study / D.A. Snowdon et al.- JAMA.- 1997.- Vol. 277.- P. 813-817.
5. Copernicus revisited: amyloid beta in Alzheimer's disease / J. Joseph, et al. / Neurobiol Aging.- 2001.- Vol. 22.- P. 131-146.
6. De la Torre, J.C. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological

- evidence / J.C. de la Torre / Stroke.- 2002.- Vol. 33.- P. 1152-1162.
7. Everitt, B.J., Robbins, T.W. Central cholinergic systems and cognition / B.J. Everitt, T.W. Robbins / Annu Rev Psychol.- 1997.- Vol. 48.- P. 649-684.
 8. Farkas, E., Luiten P.G. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease / E. Farkas, P.G. Luiten / Prog Neurobiol.- 2001.- Vol. 64.- P. 575-611.
 9. Increase incidence of neurofibrillary tangles (NFT) in non-demented individuals with hypertension / D.L. Sparks et al. – J Neurol Sci.- 1995.- Vol. 131.- P. 162-169.
 10. Kalaria R.N., Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia / R.N. Kalaria, C. Ballard .- Alzheimer Dis Assoc Disord.- 1999.- Vol. 13 (suppl. 3).- P. 115-123.
 11. Langa, K.M., Foster, N.L., Larson, E.B. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications / K.M. Langa, N.L. Foster, E.B. Larson / JAMA.- 2004.- Vol. 292.- 2901-2908.
 12. Launer, L.J. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiological evidence / L.J. Launer / Ageing Res Rev.- 2002.- Vol. 1.- P. 61-77.
 13. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS , Honolulu-Asia Aging study / H. Petrovich et al.- Neurobiol Aging.- 2000.- Vol. 21.- P. 57-62.
 14. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in late life: longitudinal, population based study / M. Kivipelto, E.L. Helkala, M.P. Laakso et. al. / BMJ.- 2001.- Vol. 322.- P. 1447-1451.
 15. Neurologic Disease in the Elderly Research Group. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts/ A. Lobo et al. - Neurology.- 2000.- vol. 54(11Suppl.5): S.4-9.
 16. Neuropathology Group: Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study: pathological correlates of late-onset dementia in multicentre, community-based population in England and Wales, Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRC CFAS). Lancet; 357.- P. 169-175.
 17. NINDS-AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia / C.G.Ballard et al. / Neurology.- 2004.- Vol. 63.- P. 983-988.
 18. Nontropic actions of neurotrophins: subcortical nerve growth factor gene delivery reverses age-related degeneration of primate cortical cholinergic innervation / J.M. Conner et al.- Proc Natl Acad Sci USA.- 2001.- Vol. 98.- P. 1941-1946.
 19. Roman, G.C. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention / G.C. Roman / J Am Geriatr Soc.- 2003.- Vol. 51(5 suppl.

Dementia): S296-304.

20. Roman, G.C., Kalaria R.N. Vascular determinants of cholinergic deficit in Alzheimer disease and vascular dementia / G.C. Roman, R.N. Kalaria / *Neurobiology of Aging*.- 2006.- Vol. 27.- P. 1769-1785.
21. Sato, A., Sato, Y., Uchida, S. Activation of the intracerebral cholinergic nerve fibers originating in the basal forebrain increases regional cerebral blood flow in the rat's cortex and hippocampus / A. Sato, Y. Sato, S. Uchida / *Neurosci Lett*.- 2004.- Vol. 361.- P. 90-93.
22. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline / S.E.Vermeer et al. / *N Engl J Med*.- 2003.- Vol. 348.- P. 1215-1222.
23. Tong, X.K., Hamel, E. Regional cholinergic denervation of cortical microvessels and nitric oxide synthase-containing neurons in Alzheimer's disease / X.K.Tong, E. Hamel / *Neuroscience*.- 1999.- Vol. 92.- P. 163-175.
24. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia / I. Skoog, B. Lernfelt, S. Landahl et al. / *Lancet*.- 1996.- Vol. 347.- P. 1141-1145.