Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Ранняя диагностика и подходы к терапии болезни Альцгеймера

И.С. Преображенская, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Сергеевна Преображенская, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

Для цитирования: Преображенская И.С. Ранняя диагностика и подходы к терапии болезни Альцгеймера. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (4): 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-4-26-34

В статье приведены актуальные данные в отношении патогенеза, диагностики и лечения болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания. Проанализированы возможности использования биомаркеров и новых методов нейровизуализации. Подробно рассмотрены ранние клинические симптомы болезни Альцгеймера и способы их выявления с помощью нейропсихологического тестирования. Представлены результаты клинических исследований эффективности лекарственной и нелекарственной терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренных когнитивных расстройств.

Ключевые слова: *болезнь Альцгеймера, умеренные когнитивные расстройства, субъективные когнитивные нарушения, амилоид, тау-протеин, лечение, антагонисты NMDA-рецепторов, Акатинол Мемантин, когнитивный тренинг, когнитивная реабилитация*

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением структур гиппокампова круга вместе с корой височных, затылочных и теменных долей, с развивающимся когнитивным снижением. БА считается наиболее частой причиной деменции. В среднем заболеваемость БА может достигать 5% среди лиц в возрасте от 65 до 74 лет, 13,1% – среди лиц в возрасте от 75 до 84 лет и 33,2% – в возрасте 85 лет и старше [1]. Взгляды на патогенез БА изменчивы, что скорее всего отражает недостаточную осведомленность о причинах развития данного заболевания. Так, основной причиной развития БА считается накопление измененного, нерастворимого, состоящего из 40–42 аминокислот амилоидного белка (амилоид-бета, Ab42). Такие изменения в свою очередь являются результатом изменения строения белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP), изменением катаболизма APP вследствие изменения активности бета-, альфа- и гамма-секретаз (ферментов, участвующих в амилоидном каскаде), усиленного накопления амилоидного белка в церебральных структурах, богатых ацетилхолином (АХ), влияния на консолидацию амилоидных фибрилл ферментов, участвующих в метаболизме АХ, – бутирилхолинэстеразы и ацетилхолинэстеразы (АХЭС). Вместе с тем имеются данные, что в патогенез БА могут вовлекаться и другие факторы. Например, непосредственное влияние на скорость амилоидогенеза способны оказывать сосудистые факторы риска и сердечно-сосудистая патология. Взаимодействие этих двух патологических процессов остается не до конца ясным: результаты проведенных исследований указывают как на прямое влияние сосудистых факторов риска (гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия) на амилоидогенез, так и на опосредованный эффект, обусловленный снижением церебральной перфузии, уменьшение потребления глюкозы тканями мозга, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, проницаемости и эластичности стенки сосудов и т.д. [2]. Выполненные к настоящему времени исследования достаточно убедительно показывают, что БА, как правило, наследственное заболевание с довольно низкой экспрессией генов-индукторов. Таким образом, в отсутствие дополнительных провоцирующих факторов нейродегенеративный процесс не достигнет клинической значимости за время жизни человека. Из этого следует, что основным методом лечения, равно как и профилактики БА, остается выявление и устранение факторов риска на стадии до развития клинических проявлений заболеваний, то есть в возрасте 30–60 лет [3].

Вместе с тем концепция амилоидогенеза как ведущей причины развития БА поддерживается не всеми исследователями. Так, согласно результатам ряда исследований, в развитии данного заболевания могут играть роль непосредственные нарушения строения нервной клетки. В частности, строение цитоскелета нейрона

у пациентов с БА отличается присутствием нестабильного, гиперфосфорилированного тау-протеина. Следует отметить, что гиперфосфорилированный тау-протеин (фосфо-тау) встречается исключительно при БА, поэтому идея об изначально особом строении нейронов при данном заболевании не лишена оснований [4]. Важно обратить внимание и на то, что отложение церебрального амилоида у пожилых пациентов не всегда сопровождается клиническими признаками БА (учитывая длительность амилоидогенеза, гибели нейронов и других этапов патологического процесса до развития декомпенсации, то есть первых клинических проявлений, этот признак не следует считать достаточно надежным). Кроме того, в ряде случаев анализ амилоидного белка в спинномозговой жидкости и структурах мозга не дает веских оснований для установления диагноза БА при очевидной клинической картине и достаточном уровне фосфо-тау в спинномозговой жидкости [5]. Идея особого строения нервной клетки как фактор апоптоза в целом не противоречит и амилоидной теории развития болезни; они могут быть факторами развития заболевания, взаимно усиливающими и дополняющими друг друга.

Отдельного обсуждения заслуживает дизиммунная концепция развития БА. Так, иммунная нагрузка у мышей полирибоинозиновой-полирибоцитидиловой кислотой (полиI:C), аналогом дцРНК, приводит к формированию фенотипа БА, включая бляшки Aβ, нейрофибриллярные сплетения (NFT) и глиоз [6]. Косвенно возможность участия иммунной системы в развитии БА подтверждает и то, что с развитием данного заболевания связаны ожирение, диабет, черепно-мозговая травма [7]. Собственно, и сам Ab42 можно рассматривать как опасный молекулярный паттерн. Под термином «опасный молекулярный паттерн» (DAMP) подразумевается белок, распознаваемый системой микроглии как чужеродный, наличие которого позволяет запустить сборку воспалительных стратегий, с активацией каспазы 1. Активированная каспаза 1 расщепляет про-интерлейкин (ИЛ)-1β, про-ИЛ-18 и гасдермин D (GSDMD). Затем N-концевой фрагмент GSDMD может олигомеризоваться внутри мембран с образованием мембранных пор и осуществлением пироптоза. Отложение Aβ и тау инициирует сигнальный каскад, опосредованный активацией каспаз 8 и 9. Каспазы 8 и 9 индуцируют активацию каспазы 3 для запуска апоптоза. Обострение БА из-за отложения Aβ и тау инициирует некроптоз.

Изменение активности цитокинов многократно подтверждалось в экспериментах, модулирующих БА. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами успешно устраняет патоген, а также защищает окружающие ткани от чрезмерного повреждения. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами может способствовать развитию БА. Цитокины функционируют путем связывания со своими рецепторами, экспрессированными на поверхности различных типов клеток. Экспрессия этих рецепторов жестко регулируется как в пространстве, так и во времени, что позволяет контролировать воспалительную реакцию [8].

По крайней мере 23 полиморфизма цитокинов в 13 различных цитокинах были связаны с риском развития БА. При этом доказано, что ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, интерферон гамма и фактор некроза опухоли альфа изменяют экспрессию при БА, а для ИЛ-4, ИЛ-12 и ИЛ-23 при БА характерен существенный полиморфизм. Считается, что ИЛ-10, ИЛ-1ra и трансформирующий фактор роста бета генетически не связаны с БА, но их содержание в более высоких концентрациях было обнаружено у пациентов с БА [9]. Вероятно, подобные изменения могут объяснить сродство генетической предрасположенности БА и тяжести COVID-19. Результаты проведенного исследования с участием более чем 250 000 человек показали, что пациенты, гетеро- или гомозиготные по носительству APOE4, демонстрируют достоверно более тяжелое течение COVID-19 независимо от наличия или отсутствия у них деменции [10].

Внеклеточный Aβ и тау способствуют усилению биоактивности микроглии, которая индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1β и ИЛ-18. Активированная микроглия дополнительно поглощает Aβ и тау и в конечном итоге вызывает нарушение иммунного ответа в микроглии и стерильное воспаление. Некоторые формы тау способствуют распространению, поглощению и агрегации тау от нейрона к нейрону, что приводит к индуцированной тау токсичности. Изменения микроглиальной активации и церебрального иммунного ответа являются в том числе генетически обусловленными. Так, с помощью полногеномного секвенирования были идентифицированы редкие варианты гена TREM2, которые, как считается, повышают риск развития БА примерно в 2–4 раза. TREM2 связывается с вышеупомянутым ассоциированным с БА геном APOE и другими аполипопротеинами, активирует протеинкиназу и способствует повышению входа Ca^{2+} в клетку [11]. Опосредованный TREM2 фагоцитоз имеет решающее значение для клиренса Aβ при БА. В частности, экспрессия TREM2 важна для физического связывания микроглии с бляшками Aβ42. Кроме того, TREM2 имеет значение для выживания микроглии. Уровень TREM2 в спинномозговой жидкости коррелирует с прогрессированием БА [12].

CD33, трансмембранный рецептор миелоидных клеток, является еще одним высокопоставленным геном, ассоциированным с БА. Два основных варианта, rs3865444 и rs12459419, связаны с риском развития БА. При этом вариант rs9865444 патологический, а вариант rs12459419 идентифицирован как защитный. При связывании лиганда с CD33 происходит ингибирование различных рецепторов на основе иммунорецептора-тирозина (ITAM). Ингибирование ITAM приводит к снижению клеточной активности и подавлению высвобождения провоспалительных цитокинов, окислительного взрыва и фагоцитоза (характерно для варианта rs12459419) [13]. Уровень CD33 повышен в мозге при БА в микроглии и инфильтрирующих макрофагах. Считается, что он модулирует активацию микроглии и клиренс Aβ. Фактически угнетение CD33 приводит к уменьшению количества бляшек Aβ. Кроме

того, CD33 ингибирует высвобождение микроглиальных цитокинов и пролиферацию иммунных клеток, что еще раз подтверждает участие воспаления и врожденного иммунитета в этиологии БА [14]. Влияние на CD33 – одна из современных стратегий терапии БА. Наконец, стоит упомянуть об инфекционной теории БА. Гипотеза об антимикробных пептидах (AMP) при БА предполагает, что Aβ первоначально генерируется как защитный механизм против реальной или предполагаемой инфекции, что указывает на прямую связь между БА и врожденным иммунитетом. AMP представляют собой эволюционно консервативные белки, которые участвуют в первой линии защиты врожденной иммунной системы, играя роль в уничтожении микробов и иммунной регуляции. AMP требуют олигомеризации для нормального функционирования, а растворимые олигомеры образуют фибриллы, нацеленные на вирусы, грибки, бактерии и некоторые формы раковых клеток-хозяев. Aβ имеет структурное сходство с семейством AMP, кодируемых хозяином, и характеризуется антимикробной активностью, что доказано во множестве экспериментов.

Ранее считалось, что бета-амилоид не имеет физиологического значения, однако наличие противомикробной активности подтверждает его роль во врожденном иммунном ответе и может быть важным открытием для исследований БА. Информация о возможностях Aβ в отношении AMP может помочь понять Aβ и причинную роль иммунной системы в развитии БА. Если физиологическая роль APP заключается в защите от патогенов/вирусов, то перепроизводство Aβ может быть результатом реакции врожденного иммунитета. Действительно, гипотеза AMP помогает пролить свет на аспекты участия иммунной системы в патогенезе АБ. Понимание первоначальных преимуществ, обеспечиваемых свойствами AMP амилоида, может оказаться полезным для лечения заболеваний [15].

Таким образом, даже беглое рассмотрение теорий патогенеза БА дает представление о том, что, вероятнее всего, в развитие данного заболевания включается множество факторов и сложных, возможно усиливающих друг друга патогенетических составляющих. БА в глазах исследователей на сегодняшний день – результат этих сложных взаимодействий, включающих амилоидогенез, изменение структуры NFT, состояние врожденного иммунитета и иммунного воспаления, сосудистых факторов риска, состояния сосудистой стенки, многократно усиленных такими эпигенетическими факторами, как сердечно-сосудистая патология, сосудистые факторы риска, черепно-мозговая травма и низкий уровень образования [16].

Таблица 1. Группы биомаркеров [18]

A	Агрегированный амилоидный белок или соответствующие патологические изменения Ab42 в ликворе
	Соотношение Ab42/Ab40
	Отложения амилоидного белка при ПЭТ
T	Агрегированный тау (нейрофибриллярные сплетения) или соответствующие изменения в ликворе
	Гиперфосфорилированный тау
	Отложение тау при ПЭТ
N	Анатомические изменения на МРТ
	ПЭТ с глюкозой
	Оценка уровня общего тау

Примечание. ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография. МРТ – магнитно-резонансная томография.

Таблица 2. Профиль и категории биомаркеров [18]

ATN-профиль	Характеристика полученных результатов	
A-T-(N)-	Нет болезни Альцгеймера	
A+T-(N)-	Альцгеймеровские патологические изменения	Альцгеймеровский континуум
A+T+(N)-	Болезнь Альцгеймера	
A+T+(N)+		
A+T-(N)+	Болезнь Альцгеймера и сопутствующие патологические изменения, не связанные с болезнью Альцгеймера	
A-T+(N)-	Неальцгеймеровские патологические изменения	
A-T-(N)+		
A-T+(N)+		

Клинические проявления БА

Основное клиническое проявление БА – прогрессирующее снижение памяти. Оно возникает сравнительно рано и характеризуется преимущественным снижением памяти на текущие события, в то время как события давнего времени припоминаются без ошибок. Зачастую нарушения памяти пациент осознает задолго до того, как они выявляются с помощью нейропсихологического тестирования. В связи с этим был разработан и введен в классификацию термин «субъективные когнитивные нарушения». Его используют, когда у пациента есть ощущение снижения познавательных функций, но нет причин, которыми могло бы быть объяснено это чувство (тревога, депрессия, снижение уровня витаминов группы B, D_3, анемии, патологии щитовидной железы и т.д.) [17]. В такой ситуации пациент нуждается в динамическом наблюдении, а при сохранении ощущения сниженной памяти в течение более чем шести месяцев – в проведении исследования на биомаркеры.

В 2011 г. Национальный институт старения и Ассоциация болезни Альцгеймера (NIA-AA) разработали отдельные диагностические рекомендации для диагностики доклинических стадий БА, легких когнитивных нарушений и деменции. В 2018 г. эти рекомендации были пересмотрены, в значительной степени в отношении возможностей использования биомаркеров в выявлении БА. Биомаркеры были сгруппированы на связанные с отложением бета-амилоида (A), с обнаружением патологического тау-белка (T) и маркеры, связанные с нейродегенеративным процессом в целом (N) (табл. 1). Исследователи подчеркивают, что предложенные методы диагностики БА являются исследовательскими и не могут быть использованы в повседневной клинической практике [18].

Изменено также и представление о БА. Учитывая, что снижение когнитивных функций при БА происходит непрерывно, равно как и непрерывно меняется уровень биомаркеров, исследователи предлагают оценивать БА не как стадийный процесс, а как континуум. Комплексное исследование клинических проявлений и биомаркеров представляется важным: у 10–30% пациентов, у которых эксперты клинически диагностировали деменцию при БА, не было выявлено патоморфологических признаков БА при аутопсии [19]. У аналогичного количества пациентов были получены нормальные результаты при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с лигандами амилоидного белка либо при исследовании Ab42 в ликворе [20].

В зависимости от изменений того или иного уровня биомаркеров можно выявить альцгеймеровские и неальцгеймеровские патологические изменения (табл. 2). Таким образом, выявление амилоидного белка необходимо для того, чтобы определить, находится ли пациент в континууме БА. Определение тау-белка важно для понимания, есть ли у пациента, находящегося в континууме БА, болезнь Альцгеймера, поскольку для диагностики заболевания необходимо наличие изменений как со стороны амилоидного белка (Ab42), так и со стороны тау-белка (гиперфосфорилированный тау). Ни один из нейродегенеративных/подтверждающих поражение нейронов биомаркеров, равно как и когнитивные симптомы, согласно континууму NIA-AA, не являются специфичными для БА и используются только для определения степени тяжести, но не установления наличия БА.

Имеющиеся на сегодняшний день методы определения биомаркеров, к сожалению, нельзя признать полностью эффективными. Так, ПЭТ с определением тау-белка и гиперфосфорилированного тау (P-тау) проводится с помощью лигандов первого поколения, которые имеют множество ограничений, например нецелевое связывание белков [21]. Из имеющихся лигандов для определения тау следует отметить флортауципир. Проведенные исследования показали, что в отличие от других лигандов он не связывается с амилоидными бляшками, TDP43, аргирофильными включениями, синуклеином [22]. Сравнение результатов *in vivo* и данных аутопсии подтверждает свойство флортауципира связываться с клубками нейрофибриллярных сплетений [23]. Об этом свидетельствует в том числе корреляция результатов, полученных с использованием флортауципира, с определением стадий по Braak [24].

Применение маркеров тау-белка ограничивает также распространение патологии тау-белка у неврологических пациентов. У пациентов после черепно-мозговой травмы и инсульта отмечается заметное временное повышение T-тау (но не P-тау) в спинномозговой жидкости. Этот показатель в свою очередь коррелирует с тяжестью повреждения нейронов [25]. Фактически вариант тау-белка, уникальный для БА, – только P-тау [26]. Таким образом, ни один из имеющихся на сегодняшний день лигандов не отвечает критериям селективной оценки P-тау, и соответственно результаты исследования тау-белка нельзя считать полностью корректными.

Существующие трудности с определением биомаркеров обусловлены и тем, что не вполне понятно, какой уровень амилоидного и тау-белка следует считать нормальным, а какой патологическим. Если бы эти диапазоны были известны, можно было бы разбить категории биомаркеров в зависимости от степени выраженности. Например, A0 – нормальные показатели амилоида, A1 – промежуточные показатели, A2 – несомненно патологические показатели. В таком случае профиль биомаркеров каждого отдельно взятого пациента мог бы выглядеть как A2T1N0, что было бы, несомненно, значительно более информативным и, возможно, позволило бы более правильно выделять категорию пациентов для назначения патогенетической терапии [18].

Ввиду того что фактически установление диагноза БА пока остается клиническим, необходимо обсудить, как рано, какими методами и у каких пациентов нужно проводить скрининг и нейропсихологическое тестирование для выявления ранних клинических стадий данного заболевания. J.S. Lin и соавт. [27] провели метаанализ, чтобы понять, улучшает ли скрининг когнитивных нарушений результаты для пациента, его семьи и социума. Кроме того, исследователи предприняли попытку определить, какой метод исследования необходимо использовать. Авторами были изучены результаты 12 систематических обзоров, а также публикации, соответствующие теме исследования, в базах MEDLINE, PsycINFO, Кохрановском центральном регистре контролируемых испытаний и результаты исследований, размещенные на платформах ClinicalTrials.gov, Международной платформе реестра клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения (реестр ISRCTN). Двойной независимый обзор данных включал 16 179 тезисов и 1190 статей. Как показал метаанализ, ни в одном из исследований не изучались роль скрининга когнитивных расстройств и его важность для пациента и его семьи.

Клинической точности нейропсихологических шкал, используемых для скрининга, были посвящены 55 исследований. Наиболее часто применяемой шкалой оказалась шкала краткой оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE). Объединенные оценки по 14 исследованиям (n = 10 185) показали чувствительность 88,3% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 81,3–92,9) и специфичность 86,2% (95% ДИ 81,8–89,7) для точки отсечения 23/24 или 24/25. Таким образом, проведенное исследование еще раз подтвердило, что MMSE – хороший инструмент для выявления деменции, но недостаточно чувствительный на этапе умеренных и тем более субъективных расстройств. Другими часто используемыми нейропсихологическими методами были тест рисования часов (CDT) (k = 7; n = 2509), Mini-Cog (k = 4; n = 1570), скрининг нарушений памяти (MIS) (k = 5; n = 1971), сокращенный тест на умственные способности (AMT) (k = 4; n = 824), краткий портативный опросник психического статуса (SPMSQ) (k = 4; n = 1057), тест выборочного напоминания со свободной и сигнальной информацией (FCSRT) (k = 2; n = 734), семиминут-

ный скрининг (7MS) (k = 2; n = 553), опрос по телефону для определения когнитивного статуса (TICS) (k = 2; n = 677) и анкета информатора о снижении когнитивных функций у пожилых людей (IQCODE) (k = 5; n = 1108). Отмечался широкий диапазон чувствительности и специфичности указанных методов, что ставит под сомнение их эффективность в скрининге умеренных когнитивных нарушений при БА. Несомненно, полученные данные обусловлены в том числе гетерогенностью самой выборки пациентов, включенных в исследование: при популяционном анализе тяжести и распространенности когнитивных нарушений у пожилых в исследование неизбежно будут включены и пациенты с БА, и пациенты с когнитивными нарушениями другой этиологии.

Ни в одном из исследований непосредственно не рассматривались неблагоприятные психологические последствия скрининга или неблагоприятные последствия ложноположительных либо ложноотрицательных результатов тестирования. Одно исследование удовлетворительного качества показало, что примерно половина пожилых людей с положительными результатами скрининга на когнитивные нарушения отказались проходить официальное диагностическое обследование [27]. Эти результаты понятны с учетом того, что пациент с БА осознает имеющиеся у него нарушения памяти, переживает факт их наличия и первоначально пытается уменьшить их выраженность, а затем, убедившись, что это не получается, скрыть. Как следствие – отказ от общения с близкими, особенно с теми, кто может заметить имеющиеся у пациента нарушения памяти, избегание бесед о недавних событиях и переключение на воспоминания и рассказы о событиях прошлого. Ощущение снижения памяти сопровождается страхом ненужности, бремени для родственников. Это приводит к снижению настроения и развитию депрессии, что в свою очередь дополнительно увеличивает выраженность когнитивных расстройств [28]. Нельзя исключить, что наличие депрессии является дополнительным фактором, влияющим на скорость развития БА. Согласно результатам ряда исследований, депрессия – самостоятельный независимый фактор развития БА [29]. Сопутствующая депрессии инсомния дополнительно ухудшает качество познавательного процесса и служит самостоятельным независимым фактором развития деменции вообще и БА в частности. Показано, что недостаточность сна в возрасте 30–60 лет ухудшает состояние глимфатической системы и способствует достоверно более раннему развитию БА [30]. Плохой сон у пациентов с диагностированной БА ухудшает ежедневное функционирование и предположительно ускоряет развитие заболевания [31].

В рамках ранней диагностики БА, по нашему мнению, особенную важность представляет такой симптом, как фиксация пациента на прошлом. Ежедневное проживание, проговаривание и обсуждение преимущественно событий прошлого нетипично для человека без расстройств памяти – наши мысли преимущественно обращены к настоящему или будущему. Обильные, подробные рассказы о прошлом неизбежно создают образ хорошей памяти пациента для родственников, хотя на самом деле должны стать основанием для настороженного отношения и обсуждения с пациентом необходимости оценки его памяти. Дополнительными симптомами, указывающими на необходимость проведения нейропсихологической оценки памяти, являются конфабуляции и псевдореминисценции, то есть перенос реально происходивших событий в другое время или замещение реальных событий теми, которые никогда не происходили.

При достаточной настороженности и обязательной поддержке родственников возможна ранняя оценка мнестических расстройств. Если по результатам нейропсихологического тестирования у пациента выявлены так называемые первичные, модально-неспецифические гиппокампальные нарушения памяти [32, 33], то есть снижение объема отсроченного воспроизведения по сравнению с объемом непосредственного воспроизведения, неэффективность семантического опосредования (подсказки) и наличие посторонних вплетений, вероятно, у пациента болезнь Альцгеймера. Выявление первичных гиппокампальных нарушений памяти диктует необходимость наблюдения за пациентом и при условии их прогрессирования – решения вопроса о целесообразности терапии.

Предпринимаются попытки использовать нейропсихологические тесты иной направленности в ранней диагностике БА. A. Guarino и соавт. [34] оценили возможность использования таких тестов, как висконсинский тест сортировки карточек (ВКСТ) и тест зрительного внимания Stroop, в скрининге умеренных когнитивных нарушений при БА. Авторами были отобраны 45 исследований, в которых сравнивали исполнительные способности пациентов с БА и здоровых пожилых пациентов старше 60 лет. Для исследования использовались базы данных PubMed, PsycINFO, PsycArticles. Согласно проведенному исследованию, тест Stroop позволял достоверно различить здоровое и патологическое старение.

В диагностике умеренных когнитивных нарушений при БА может помочь определение способности к многозадачности. J.M. Oosterman и соавт. [35] проанализировали способность к решению независимых задач у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. В исследование были включены 39 пациентов с БА и 32 контрольных участника. Использовалась задача, в которой припоминание материала и сложность правил изменялись независимо. Задача состояла из трех условий: простого обучения с двумя правилами, простого обучения с четырьмя правилами (вызывающего увеличение нагрузки на память) и сложного двухусловного обучения с четырьмя правилами, вызывающего увеличение сложности и, следовательно, большее напряжение управляющих функций. Успеваемость пациентов с БА непропорционально снижалась при увеличении количества простых правил, которые необходимо было запомнить. Однако дополнительное увеличение сложности (с двух до трех) не оказало непропорционально сильного влияния на показатели пациентов. В этом случае показатели пациентов

с умеренными когнитивными нарушениями при БА не отличались от показателей участников контрольной группы. Результаты показали, что снижение способности к обучению у пациентов с начальными проявлениями БА преимущественно связано с трудностями запоминания условий и последовательности действий при многозадачности, в то время как выполнение более сложной задачи, но с меньшим количеством условий не вызывает значительных трудностей.

E. Benhamou и соавт. [36] оценивали особенности распознавания музыки у пациентов с начальными проявлениями БА и пациентов с лобно-височной дегенерацией. В исследование были включены 62 пациента в возрасте 53–88 лет с основными синдромами лобно-височной деменции (поведенческий вариант, семантическая деменция, первично-прогрессирующая афазия) и амнестическим вариантом умеренных когнитивных расстройств (начальные клинические проявления БА), а также 33 здоровых испытуемых в возрасте 54–78 лет. Участники прослушали известные мелодии, не содержавшие девиантов, либо один из трех типов девиантных нот – акустические (всплеск белого шума), синтаксические (изменение высоты тона с нарушением тональности), семантические (изменение высоты тона с сохранением тональности). Используя регрессионную модель, которая учитывала элементарную перцептивную, исполнительную и музыкальную компетентность, авторы оценили точность обнаружения испытуемыми мелодических отклонений и одновременно записали реакции зрачков, связали их со значением неожиданности отклонения и предсказуемостью несущей мелодии. Нейроанатомические ассоциации точности обнаружения девиантного состояния и связи обнаружения со значением неожиданности девиантного состояния оценивали с помощью воксельной морфометрии магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов. Как показали результаты, пациенты с БА верно обнаруживают имеющиеся музыкальные отклонения. Их показатели не отличаются от таковых сопоставимых по возрасту здоровых добровольцев. Пациенты с первичной прогрессирующей афазией отличались большим количеством ложных реакций, несмотря на сохраненную поведенческую и вегетативную чувствительность к девиантному информационному содержанию и предсказуемость мелодии. Трудности выявления акустических отклонений коррелировали с изменением объема серого вещества в височной коре, трудности выявления синтаксических отклонений – с уменьшением объема серого вещества в нижней лобной и передней височной коре, скорлупе и ограде. Таким образом, проведенное исследование подтвердило гипотезу, что пациенты с умеренными когнитивными расстройствами в рамках БА не имеют интеллектуальных отклонений, все особенности их функционирования преимущественно связаны с нарушениями памяти.

Лечение

Основными лекарственными препаратами для лечения деменции при БА остаются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭС-И) и антагонисты NMDA-рецепторов. Эффект в среднем составляет от 1 до 3 баллов по когнитивной субшкале оценки БА (ADAS-Cog) [27]. Помимо положительной динамики когнитивных функций препараты базисной терапии улучшают повседневную активность пациентов, качество жизни, уменьшают выраженность психических расстройств и частоту госпитализации [37–43], а также предположительно замедляют прогрессирование деменции.

В настоящее время существует три одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) АХЭС-И: донепезил, ривастигмин и галантамин. С целью определения возможности применения этого класса препаратов у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при БА были проведены шесть рандомизированных клинических исследований [44–49], результаты которых показали, что назначение АХЭС-И на стадии умеренных когнитивных нарушений у пациентов с БА не оказывает существенного влияния как на когнитивные функции, так и на скорость прогрессирования симптомов.

R.C. Petersen и соавт. [46] и B. Winblad и соавт. [47] использовали в качестве основного показателя конверсию в деменцию и не смогли обнаружить значительного эффекта, хотя R.C. Petersen и соавт. [46] отмечали некоторое замедление развития заболевания в течение первого года наблюдения.

J. Koontz и соавт. [45] показали отсутствие положительной динамики по четырем из шести показателей Кембриджской батареи автоматизированных нейропсихологических тестов (CANTAB) в ответ на лечение галантамином.

S. Salloway и соавт. [44] не удалось обнаружить значительного лечебного эффекта донепезила на первичные исходы – тест отложенного припоминания NYU и шкалу ADCS CGIC-MCI.

R.S. Doody и соавт. [48], используя ADAS-Cog и CDR-SB в качестве первичных показателей эффективности, обнаружили некоторый положительный эффект в отношении общего балла ADAS-Cog через 48 недель и никаких положительных изменений в отношении выраженности когнитивных, поведенческих расстройств и ежедневного функционирования согласно результатам остальных тестов.

B. Dubois и соавт. [49] использовали нейровизуализацию для оценки первичного исхода и установили, что ежегодное процентное изменение (АРС) объема гиппокампа значительно ниже (то есть наблюдалась меньшая атрофия) у пациентов, получающих донепезил в течение года. При этом значимые клинические улучшения на фоне терапии не достигаются.

Исходя из результатов выполненных клинических исследований, АХЭС-И остаются лекарственными препаратами, одобренными FDA только для лечения деменции легкой и средней степени тяжести при БА.

Антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин проникает в ионный NMDA-канал только тогда, когда он уже открыт, и снижает проницаемость этого канала. Таким образом, он предотвращает приток Ca^{2+} внутрь клетки и вследствие этого снижает эксайтотоксич-

ность. Избыточный вход Ca^{2+} индуцирует митохондриальную продукцию, свободнорадикальное окисление и высвобождение факторов, индуцирующих апоптоз, что в конечном счете приводит к гибели нейронов [50]. Мемантин имеет низкое сродство к поре канала и быстро диссоциирует от нее, не вызывая ни чрезмерной, ни длительной блокады. По неизвестным причинам мемантин более эффективно блокирует внесинаптическую активность NMDA-рецепторов, которая в наибольшей степени способствует эксайтотоксичности [51]. Кроме того, мемантин косвенно предотвращает образование токсических уровней оксида азота (NO): Aβ1-42 активирует астроцитарные α7-никотин-ацетилхолиновые рецепторы (α7-nAchR), обладающие высокой проницаемостью для Ca^{2+}, что побуждает астроциты высвобождать глутамат. Последний стимулирует избыточную продукцию нейрональной NO-синтазы, после чего возникают токсические уровни NO [52]. Акатинол Мемантин в свою очередь помимо блокирования ионных NMDA-каналов блокирует каналы α7-nAchR, тем самым косвенно предотвращая токсичность NO [53]. Все перечисленное делает Акатинол Мемантин чрезвычайно перспективным препаратом в лечении нейродегенераций, в том числе БА.

Проведенные клинические исследования показали эффективность Акатинола Мемантина на стадии умеренных когнитивных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона [54], при сочетании умеренных когнитивных расстройств и диабета [55], у пациентов с сочетанием когнитивных нарушений и посттравматического стрессового расстройства [56], у пациентов с сочетанием когнитивных расстройств и депрессии [57]. Анализ возможности использования мемантина в качестве монотерапии при легких когнитивных нарушениях у пациентов с БА продемонстрировал заметное или значительное улучшение в 40% случаев. У 35% отмечалось умеренное улучшение [57]. Сходные результаты получены при проведении открытого многоцентрового исследования с участием 220 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и легкой деменцией сосудистого и нейродегенеративного генеза. Проведенное исследование показало достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений у пациентов с легкой деменцией и умеренными когнитивными нарушениями на фоне применения мемантина. Клинический эффект отмечался через 1,5 месяца наблюдения и сохранялся в течение последующих шести месяцев [59].

Препарат хорошо переносится и характеризуется сравнительно малым числом побочных эффектов и противопоказаний, что является полезным качеством для лекарственного средства, используемого в терапии пожилых пациентов.

Было проведено значительное количество исследований других лекарственных средств или пищевых добавок, включая аспирин в низких дозах, симвастатин, аторвастатин, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, напроксен, индометацин и целекоксиб), гонадные стероиды (эстроген плюс или минус прогестерон и тестостерон) и пищевые добавки (поливитамины, витамины группы В, витамин Е плюс или минус витамин С и омега-3 жирные кислоты) [27]. К сожалению, проведенные исследования не показали достоверного положительного влияния на когнитивные функции у пациентов с БА как на стадии умеренных когнитивных нарушений, так и на стадии деменции.

Представляется важной нелекарственная коррекция когнитивных нарушений, особенно у пациентов с субъективными или умеренными когнитивными нарушениями при БА. В целом выделяют три типа нелекарственных воздействий, положительно влияющих на состояние пациентов: когнитивный тренинг, когнитивное стимулирование и когнитивную реабилитацию. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что наполненность когнитивного тренинга должна определяться типом и выраженностью когнитивных нарушений; эффективность зависит от длительности занятий и приверженности пациентов когнитивному тренингу [60]. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений у пациентов с БА, в том числе на додементных стадиях, включена в стандарты лечения заболевания.

Литература

1. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2021; 17 (3): 327–406.
2. O'Brien J.T., Markus H.S. Vascular risk factors and Alzheimer's disease. BMC Med. 2014; 12: 218.
3. Shaw L.M., Vanderstichele H., Knapik-Czajka M., et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. Ann. Neurol. 2009; 65 (4): 403–413.
4. Medeiros R., Baglietto-Vargas D., LaFerla F.M. The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders. CNS Neurosci. Ther. 2011; 17 (5): 514–524.
5. Major C.K., Okhravi H.R. Discordance between cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid positron emission tomography in Alzheimer's sheds light on clinical trial exclusion criteria. Cureus. 2021; 13 (2): e13481.
6. Krstic D., Madhusudan A., Doehner J., et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. J. Neuroinflammation. 2012; 9: 151.
7. Sivanandam T.M., Thakur M.K. Traumatic brain injury: a risk factor for Alzheimer's disease. Neurosci. Biobehav. Rev. 2012; 36 (5): 1376–1381.
8. Su F., Bai F., Zhang Z. Inflammatory cytokines and Alzheimer's disease: a review from the perspective of genetic polymorphisms. Neurosci. Bull. 2016; 32 (5): 469–480.

9. Ogunmokun G., Dewanjee S., Chakraborty P., et al. The potential role of cytokines and growth factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Cells. 2021; 10: 2790.
10. Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L., et al. APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK biobank community cohort. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2020; 75 (11): 2231–2232.
11. Zhong L., Xu Y., Zhuo R., et al. Soluble TREM2 ameliorates pathological phenotypes by modulating microglial functions in an Alzheimer's disease model. Nat. Commun. 2019; 10: 1365.
12. Suárez-Calvet M., Morenas-Rodríguez E., Kleinberger G., et al. Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid-β pathology. Mol. Neurodegeneration. 2019; 14: 1.
13. Malik M., Simpson J.F., Parikh I., et al. CD33 Alzheimer's risk-altering polymorphism, CD33 expression, and exon 2 splicing. J. Neurosci. 2013; 33 (33): 13320–13325.
14. Crocker P.R., McMillan S.J., Richards H.E. CD33-related siglecs as potential modulators of inflammatory responses. Ann. NY Acad. Sci. 2012; 1253: 102–111.
15. Bruno F., Malvaso A., Canterini S., Bruni A.C. Antimicrobial peptides (AMPs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for diagnosis and treatment. Antibiotics. (Basel). 2022; 11 (6): 726.
16. Oh M., Weaver D.F. Alzheimer's disease as a fundamental disease of information processing systems: an information theory perspective. Front. Neurosci. 2023; 17: 1106623.
17. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M., et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2014; 10 (6): 844–852.
18. Jack C.R.Jr., Bennett D.A., Blennow K., et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018; 14 (4): 535–562.
19. Nelson P.T., Head E., Schmitt F.A., et al. Alzheimer's disease is not «brain aging»: neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. Acta Neuropathol. 2011; 121: 571–587.
20. Jansen W.J., Ossenkoppele R., Knol D.L., et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. JAMA. 2015; 313 (19): 1924–1938.
21. Makaretz S.J., Quimby M., Collins J., et al. Flortaucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2018; 89 (10): 1024–1031.
22. Marquié M., Normandin M.D., Meltzer A.C., et al. Pathological correlations of [F-18]-AV-1451 imaging in non-Alzheimer tauopathies. Ann. Neurol. 2017; 81: 117–128.
23. Ikonomovic M., Abrahamson E., Kofler J., et al. Neuropathology and biochemical correlations of[F-18] AV-1451 and [C-11] PiB PET imaging in a subject with Alzheimer's disease / K.A. Johnson, W.J. Jagust, W.E. Klunk, C.A. Mathis, eds. 11th Human Amyloid Imaging. Miami, Florida, 2017; 157 // www.worldeventsforum.com/hai.
24. Marquié M., Siao Tick Chong M., Antón-Fernández A., et al. [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. Acta Neuropathol. 2017; 134: 619–628.
25. Öst M., Nylén K., Csajbok L., et al. Nellgård Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. Neurology. 2006; 67 (9): 1600–1604.
26. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2016; 15 (7): 673–684.
27. Lin J.S., O'Connor E., Rossom R.C., et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. Report No.: 14-05198-EF-1. PMID: 24354019.
28. Chi S., Yu J.T., Tan M.S., Tan L. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. J. Alzheimers Dis. 2014; 42 (3): 739–755.
29. Sáiz-Vázquez O., Gracia-García P., Ubillos-Landa S., et al. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: a systematic review of longitudinal meta-analyses. J. Clin. Med. 2021; 10 (9): 1809.
30. Corbo I., Forte G., Favieri F., Casagrande M. Poor sleep quality in aging: the association with mental health. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2023; 20 (3): 1661.
31. Brzecka A., Leszek J., Ashraf G.M., et al. Sleep disorders associated with Alzheimer's disease: a perspective. Front. Neurosci. 2018; 12: 330.
32. Rao Y.L., Ganaraja B., Murlimanju B.V., et al. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. 3 Biotech. 2022; 12 (2): 55.
33. Deweer B., Lehéricy S., Pillon B., et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1995; 58 (5): 590–597.
34. Guarino A., Favieri F., Boncompagni I., et al. Executive functions in Alzheimer disease: a systematic review. Front. Aging Neurosci. 2019; 10: 437.
35. Oosterman J.M., Heringa S.M., Kessels R.P., et al. Rule induction performance in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia: examining the role of simple and biconditional rule learning processes. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2017; 39 (3): 231–241.
36. Benhamou E., Zhao S., Sivasathiaseelan H., et al. Decoding expectation and surprise in dementia: the paradigm of music. Brain Commun. 2021; 3 (3): fcab173.
37. McGlennon B.M., Dynan K.B., Passmore A.P. Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Br. J. Clin. Pharmacol. 1999; 48 (4): 471–480.

38. Grossberg G.T. Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: getting on and staying on. Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2003; 64 (4): 216–235.
39. Fischer C., Bozanovic R., Atkins J.H., Rourke S.B. Treatment of delusions in Alzheimer's disease – response to pharmacotherapy. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2006; 22 (3): 260–266.
40. Huang Y.J., Lin C.H., Lane H.Y., Tsai G.E. NMDA neurotransmission dysfunction in behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. Curr. Neuropharmacology. 2012; 10 (3): 272–285.
41. Liu J., Chang L., Song Y., et al. The Role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. Front. Neurosci. 2019; 13: 43.
42. Olivares D., Deshpande V.K., Shi Y., et al. N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. Curr. Alzheimer Res. 2012; 9 (6): 746–758.
43. Wang R., Reddy P.H. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis. 2017; 57 (4): 1041–1048.
44. Salloway S., Ferris S., Kluger A., et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. Neurology. 2004; 63: 651–657.
45. Koontz J., Baskys A. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement. 2005; 20 (5): 295–302.
46. Petersen R.C., Thomas R.G., Grundman M., et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N. Engl. J. Med. 2005; 352 (23): 2379–2388.
47. Winblad B., Gauthier S., Scinto L., et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. Neurology. 2008; 70 (22): 2024–2035.
48. Doody R.S., Ferris S.H., Salloway S., et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. Neurology. 2009; 72 (18): 1555–1561.
49. Dubois B., Chupin M., Hampel H., et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015; 11 (9): 1041–1049.
50. Fessel J. Prevention of Alzheimer's disease by treating mild cognitive impairment with combinations chosen from eight available drugs. Alzheimers Dement (NY). 2019; 5: 780–788,
51. Chen H.S.V., Lipton S.A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. J. Neurochem. 2006; 97 (6): 1611–1626.
52. Talantova M., Sanz-Blasco S., Zhang X., et al. Aβ induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013; 110 (27): E2518–E2527.
53. Maskell P.D., Speder P., Newberry N.R., Bermudez I. Inhibition of human α7 nicotinic acetylcholine receptors by open channel blockers of N-methyl-D-aspartate receptors. Br. J. Pharmacol. 2003; 140 (7): 1313–1319.
54. Kawashima S., RCIP-Nagoya Study Group, Matsukawa N. Memantine for the patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a pharmacological fMRI study. BMC Neurol. 2022; 22 (1): 175.
55. Alimoradzadeh R., Mirmiranpour H., Hashemi P., et al. Effect of memantine on oxidative and antioxidant indexes among elderly patients with prediabetes and mild cognitive impairment. J. Neurol. Neurophysiol. 2019; 10: 1.
56. Ramaswamy S., Madabushi J., Hunziker J., et al. An open-label trial of memantine for cognitive impairment in patients with posttraumatic stress disorder. J. Aging Res. 2015.
57. Pelton G.H., Harper O.L., Roose S.P., et al. Combined treatment with memantine/es-citalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2016; 31 (6): 648–655.
58. Levin O.S., Yunishchenko N.A., Dudarova M.A. Efficacy of akatinol memantine in moderate cognitive impairments. Neurosci. Behav. Physiol. 2010; 40 (8): 926–933.
59. Yakhno N.N., Preobrazhenskaya I.S., Zakharov V.V., Mkhitaryan E.A. Efficacy of memantine in patients with non-dementia cognitive disorders. Results of multicenter clinical observation. Neurological J. 2010; 15 (2): 52–58.
60. Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: методические рекомендации по проведению когнитивного тренинга. Медицинский совет. 2022; 16 (11): 18–26.

Early Diagnosis and Approaches to the Treatment of Alzheimer's Disease

I.S. Preobrazhenskaya, PhD, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Preobrazhenskaya, preobrazhenskaya_i_s@staff.sechenov.ru

The article presents the most up-to-date data on the pathogenesis, diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in the early stages. The possibilities of using biomarkers and new methods of neuroimaging are discussed. The early clinical symptoms of Alzheimer's disease and the possibility of their detection using neuropsychological testing are discussed in detail. The results of clinical studies of the effectiveness of drug and non-drug therapy of Alzheimer's disease at the stage of moderate cognitive impairment are presented.

Key words: *Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment, amyloid, tau protein, treatment, NMDA receptor antagonists, akatinol memantine, cognitive training, cognitive rehabilitation*