

## ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

### PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF COGNITIVE DISORDERS

*M. Kurmyshev*

*Summary.* As you know, the size of the human brain, its vascularization and cognitive functions change with age. Such processes occur at both the molecular and morphological levels. The volume of the brain and its weight decreases by about 5% every 10 years, starting from the age of 40 and up to 70 years, with normal aging, myelin sheaths are damaged in 40 years. The frontal lobe (one of the four major lobes of the cerebral cortex) is most sensitive to white matter damage, but not all scientists are inclined to believe so. The results of the study, which compared the data of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain area of individuals aged 30 and 60 years, respectively, showed that the prefrontal cortex of the brain is most often affected, followed by the striatum, the temporal lobe of the cerebellar hemisphere, and the hippocampus. And the least affected is the occipital cortex.

Structural changes in the brain appear long before the first clinical signs of cognitive impairment. The pathological accumulation of  $\beta$ -amyloid and tau protein in the brain occurs 10–20 years before the first symptoms of the disease appear. In this regard, it is important to develop methods for early diagnosis and prevention of cognitive impairments.

*Keywords:* dementia, cognitive impairment, prevention, brain.

**Курмышев Марат Витальевич**

К.м.н., ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница  
№ 1 им. Н.А. Алексеева»  
Департамента здравоохранения города Москвы  
5086773@mail.ru

*Аннотация.* С возрастом в головном мозге происходят структурные изменения связанные с размерами, васкуляризацией и когнитивными функциями. Такие процессы происходят как на молекулярном, так и на морфологическом уровнях. Объем головного мозга и его вес снижается примерно на 5% каждые 10 лет, начиная с 40-летнего возраста и до 70 лет, при нормальном старении повреждаются миелиновые оболочки в 40 лет. Лобная доля (одна из четырех крупных долей коры головного мозга) наиболее чувствительна к поражению белого вещества, однако не все ученые склонны так считать. Результаты исследования, в котором сравнивали данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) участка мозга лиц в возрасте 30 и 60 лет соответственно, показали, что чаще всего страдает префронтальная кора головного мозга, затем — полосатое тело, височная доля полушария мозжечка, гиппокамп. А меньше всего подвергается поражению кора затылочного участка.

Структурные изменения в мозге появляются задолго до первых клинических признаков когнитивных нарушений. Патологическое накопление  $\beta$ -амилоида и тау-протеина в мозге происходит за 10–20 лет до возникновения первых симптомов болезни. В связи с этим важна разработка методов ранней диагностики и профилактики когнитивных нарушений.

*Ключевые слова:* деменция, когнитивные нарушения, профилактика, мозг.

**С**амые распространенные изменения, которые ассоциируют с процессом старения, связаны с нарушением памяти. Легкое когнитивное расстройство является промежуточным состоянием между нормой и деменцией. Риск возникновения указанного расстройства в возрасте  $\geq 65$  лет составляет 10–20%. Среди мужчин этот показатель выше, чем у женщин. В 5–20% легкое когнитивное расстройство трансформируется в деменцию [7, с. 12]. Подразделяют легкое когнитивное расстройство на амнестический (дефицит памяти) и неамнестический (память остается интактной, но подавляются исполнительные функции, речь, способность к зрительно-пространственной ориентации). Господствует мнение, что легкое когнитивное расстройство амнестического типа имеет высокую вероятность для следующего перехода в деменцию. Измерение объема гиппокампа и обнаружение атрофии головного мозга рассматривают как потенциальный лабораторный признак для дальнейшей такой трансформации. Позитронная-эмиссион-

ная томография с использованием фтордезоксиглюкозы (FDG-PET) выявляет зоны пониженного метаболизма в мозге. Во время обследования у пациентов с легким когнитивным расстройством прослеживаются объективные когнитивные нарушения, которые подтверждены нейропсихологическим исследованием, в частности данными Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa), но сохраняются базовые функциональные навыки ежедневного функционирования и нет признаков деменции [9, с. 1032].

Легкое когнитивное расстройство может быть следствием сопутствующих заболеваний и системных нарушений: эндокринные болезни, обструктивные заболевания легких, коллагенозы и васкулиты, плохое питание, витаминная недостаточность и др. неврологическая патология, опухоли мозга и метастатические поражения мозга, хронический менингоэнцефалит (сифилитический, герпетический, вызванный ВИЧ-инфекцией и др.),

метаболические расстройства (хроническая почечная и печеночная недостаточность) вследствие употребления медикаментов (седативных средств, препаратов лития, гипотензивных средств, анальгетиков, транквилизаторов, антидепрессантов и др.), проявлением других психических нарушений (депрессивное расстройство, прием психоактивных веществ) [11, 191].

Однако сегодня нет четко определенного рекомендуемого лечения легкого когнитивного расстройства. Ингибиторы холинэстеразы не подтвердили свою эффективность по замедлению прогрессирования деменции в течение 1–3-летнего периода. По полученным результатам исследований, эффективность таких препаратов, как гинкго билоба, пирацетам, противовоспалительные средства клинически не доказана. Пока не хватает окончательных данных по исследованию эффективности мемантина. Принято считать действенными меры, направленные на профилактику и снижение риска сосудистых заболеваний, предупреждение инсультов, лечение мерцательной аритмии, контроль артериального давления, тренировку когнитивных функций [3, с. 454; 4, с. 360; 6, с. 870].

Деменция, несмотря на значительное количество исследований в данной области, остается одной из наиболее проблемных патологий. На основании прогнозных данных ВОЗ по росту заболеваемости деменцией ученые вынуждены пересматривать свои стратегии и искать новые пути решения. Однако в течение последних двадцати лет не достигнут революционный прогресс относительно своевременной диагностики и лечения деменции [5]. Активно на данный момент изучают факторы риска ее возникновения, но пока нет однозначных рекомендаций для предотвращения ее развития. Мы можем рекомендовать пациенту придерживаться активного физического и социального образа жизни, повышать собственный уровень образованности, использовать меры направленные на профилактику, но пока не в состоянии предложить доказательной действенной терапии в случае возникновения первых симптомов болезни. Результаты клинических исследований за последние десять лет не подтвердили абсолютной эффективности новых средств при указанной нозологии.

Почему пока нет революционных изменений, и почему в дальнейшем мы предоставляем лишь паллиативное лечение? По одной из научных теорий, структурные изменения в мозге появляются задолго до первых клинических признаков, поэтому лечение неэффективно, поскольку эти процессы необратимы [1, с. 649]. Патологическое накопление  $\beta$ -амилоида и тау-протеина в мозге может происходить за 10–20 лет до возникновения первых симптомов болезни [2, с. 41]. Для предупреждения ее развития крайне важно иметь биомаркеры, которые

стали бы предикторами, но их изучение продолжается до сих пор. Таким образом, мы диагностируем болезнь Альцгеймера, пользуясь лишь данными структурных изменений мозга и выявленными когнитивными нарушениями.

Современные исследования биомаркеров для диагностики ранней стадии болезни Альцгеймера включают изучение состава цереброспинального ликвора, позитрон-эмиссионную томографию (ПЭТ) метаболизма и строения кортикального  $\beta$ -амилоида и выявления зон атрофии мозга во время МРТ (коры медиальных и латеральных височных зон, атрофии срединной височной доли, гиппокампа, уменьшение общего объема мозга, увеличение объема желудочков). На МРТ до первых клинических проявлений можно наблюдать атрофию гиппокампа, энториальной и височной зон. В частности, атрофия срединной височной области в сочетании с клиническими признаками свидетельствует о переходе легкого когнитивного расстройства в деменцию.

Многие современные научные исследования посвящены изучению факторов, которые могут предотвратить развитие деменции. Имеются данные о том, что деменцией реже болеют высокообразованные люди, которые получали образование более чем семь лет; женатые (семейные), которые активно проводят свободное время, занимаются спортом и имеют определенную социальную позицию; пациенты, которые регулярно принимают антигипертензивные препараты [8, с. 658]. Клинические исследования, направленные на патогенетические факторы развития деменции, проводятся с начала 2000-х годов, когда впервые начали внедрять в практику активную иммунотерапию, а именно синтетический  $\beta$ -амилоид, стабилизированный и активированный дифтерийным токсином для повышения иммунного ответа [1, с. 651]. Первая такая попытка вызвала асептический менингоэнцефалит у 6% пациентов. Результаты исследования второй фазы, которые продолжили 2001 года, подтвердили, что иммунный ответ на вакцину была слабой: лишь 20% пациентов продемонстрировали клинически значимый ответ на ее введение. Через ~4,6 года (посмертно) ученые обнаружили у вакцинированных пациентов очищение зон поражения пятнами  $\beta$ -амилоида и снижение агрегации тау-протеина в нейронах, что побудило их к дальнейшим клиническим исследованиям. В частности, была применена более короткая цепь  $\beta$ -амилоида для активации В-лимфоцитов и ослабления Т-лимфоцитов. На введение вакцины 90% пациентов ответили продуцированием антител, но в 2013 году эти исследования прекратили из-за нехватки ожидаемого клинического эффекта.

Сегодня большое количество исследований проводят также с различными активными вакцинами. Пассивная

иммунизация, в настоящее время, является основным исследуемым направлением — речь идет о применении гуманизированных моноклональных антител (бапинеузамаб, соланезумаб, гантенеумаб, адуканумаб и др.). Большинство из них достигли третьей фазы испытаний, ведь исследуемые средства демонстрировали хорошую переносимость и безопасность. Однако часть исследований была прекращена именно из-за неэффективности отдельных препаратов (бапинеузамаб, гаммагард).

Так, среди указанных методов лечения следует упомянуть ингибиторы  $\beta$ -секретазы (BACE1 и BACE2) — трансмембранные аспартил протеазы, действие которых направлено на очищение от белка предшественника амилоида. Но пока не хватает данных о подтверждении безопасности упомянутых средств, поскольку большинство из них находится еще на стадии доклинических исследований. Ученых так же заинтересовало влияние мускариновым агонистов M1–M5-рецепторов (в коре головного мозга и гиппокампе), что играют важную роль в концентрировании внимания, циклах сна, памяти. Активация M1-рецепторов стимулирует  $\alpha$ -секретазу, снижая таким образом продуцирование  $\beta$ -амилоида. Поэтому M1-рецепторы стали основной мишенью при разработке соответствующих лекарств. К тому же ряд клинических исследований проводили с серотониновыми

и гистаминовыми агонистами, нейротропными факторами роста, изучали действенность терапевтических мероприятий при применении антиоксидантов, витаминных препаратов (витамины А, Е, С, В12). Результаты вышеупомянутых завершённых клинических исследований, к сожалению, не показали должного терапевтического эффекта [1, с. 652; 5].

Несмотря на значительное количество научных исследований, сегодня остро ощущается проблема профилактики и лечения когнитивных нарушений у пожилых людей. Так как разнообразные указанные подходы в лечении деменции при болезни Альцгеймера не доказали должной эффективности.

Анализируя данные клинических исследований, ученые предполагают, что среди причин неудачных результатов является то, что пациентам, которых привлекли к этому процессу, на тот момент уже диагностировали деменцию легкой и умеренной степени, то есть нейродегенеративный процесс в головном мозге приобрел необратимый характер.

Таким образом усилия ученых должны быть направлены на проблему ранней диагностики и профилактики когнитивных нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРЫ

- Barro-Belaygues, N., Van Kan, G.A., Rolland, Y., Nourhashemi, F., Soto-Martin, M., Gillette-Guyonnet, S., & Vellas, B. (2011). Patterns of dementia treatment use in assisted living facilities: A cross-sectional study of 1975 demented residents. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(9), 648–654. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.06.003>
- Bohlken, J., Jacob, L., & Kostev, K. (2017). Association between Anti-Dementia Treatment Persistence and Daily Dosage of the First Prescription: A Retrospective Analysis in Neuropsychiatric Practices in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(1), 37–44. <https://doi.org/10.3233/JAD-170091>
- Chang, H., Park, H., Lee, H.S., Cheong, J., & Kang, H. (2015). Status of treatment for dementia patients who visited hospital as the first visit. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 60(3), 453–456. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.01.018>
- Fischer, C.E., Schweizer, T.A., Joy, J., Jiang, D., Ringer, L., & Herrmann, N. (2011). Determining the impact of dementia on antidepressant treatment response in older adults. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(3), 358–361. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.3.jnp358>
- Greenan, C., Murphy, L., Yu, L.-M., Kehoe, P.G., Coulthard, E., Bath, P., ... Harrington, F. (2016). A randomised controlled trial of calcium channel blockade (CCB) with Amlodipine For the treatment of subcortical ischaemic vascular dementia (AFFECT): Study protocol. *Trials*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1449-3>
- Huang, M., Chen, S., Liang, Y., & Guo, Y. (2016). The role of berberine in the multi-target treatment of senile dementia. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16(8), 867–873. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150827095433>
- Ihl, R., Frölich, L., Winblad, B., Schneider, L., Burns, A., & Möller, H.-J. (2011). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World Journal of Biological Psychiatry*, 12(1), 2–32. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.538083>
- Lund, H.H., Marti, P., Derakhshan, A., Beck, R., Klitbo, T., & Nielsen, J. (2006). Modular robotics for novel tools in dementia treatment. In *Proceedings — IEEE International Workshop on Robot and Human Interactive Communication* (pp. 655–661). <https://doi.org/10.1109/ROMAN.2006.314475>
- Lyketsos, C.G., Samus, Q.M., Baker, A., McNabney, M., Onyike, C.U., Mayer, L.S., ... Rosenblatt, A. (2007). Effect of dementia and treatment of dementia on time to discharge from assisted living facilities: The Maryland Assisted Living Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(7), 1031–1037. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01225.x>
- Oudman, E. (2012). Is electroconvulsive therapy (ECT) effective and safe for treatment of depression in dementia? A short review. *Journal of ECT*, 28(1), 34–38. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31823a0f5a>
- Paterson, R.W., Takada, L.T., & Geschwind, M.D. (2012). Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurology: Clinical Practice*, 2(3), 187–200. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0b013e31826b2ae8>

12. Perng, C.-H., Chang, Y.-C., & Tzang, R.-F. (2018). The treatment of cognitive dysfunction in dementia: a multiple treatments meta-analysis. *Psychopharmacology*, 235(5), 1571–1580. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4867-y>
13. Phillips, C.D. (2016). Integrating Estimates of the Social and Individual Costs of Caregiving into Dementia Treatment Trials. *Health Services Insights*, 9. <https://doi.org/10.4137/HSI.S39433>
14. Sonde, L., & Johnell, K. (2013). Is Drug Treatment for Dementia Followed Up in Primary Care? A Swedish Study of Dementia Clinics and Referring Primary Care Centres. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057161>
15. Synofzik, M. (2006). Effective, indicated — And yet without benefit? The goals of dementia drug treatment and the well-being of the patient [Wirksam, indiziert — Und dennoch ohne nutzen? Die ziele der medikamentösen demenz-behandlung und das wohlergehen des patienten]. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 39(4), 301–307. <https://doi.org/10.1007/s00391-006-0390-6>

© Курмышев Марат Витальевич ( 5086773@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева