

№ 01 (61) 2014

ПСИХИАТРИЯ PSYCHIATRY

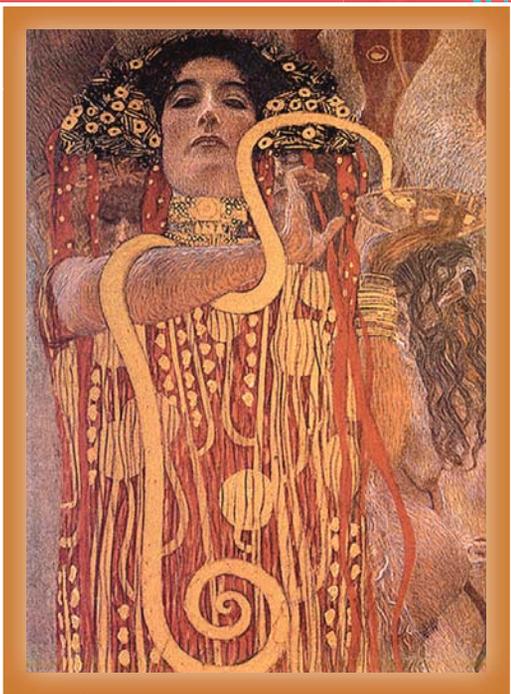
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ПСИХИАТРИИ

НАУЧНЫЕ
ОБЗОРЫ

ПАМЯТНЫЕ
ДАТЫ

НАШЕ
НАСЛЕДИЕ



ISSN 1683-8319



Александр Сергеевич

psychiatry

Редколлегия журнала «Психиатрия»

Главный редактор — Тиганов Александр Сергеевич, директор Научного центра психического здоровья РАМН, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва.

Заместитель главного редактора — Михайлова Наталия Михайловна, доктор медицинских наук, Москва.

Ответственный секретарь — Абрамова Лилия Ивановна, доктор медицинских наук, Москва.

Редакционный совет

Бохан Николай Алексеевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, Томск;

Зайцев Олег Семенович — доктор медицинских наук, Москва

Карпов Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, Москва;

Крылов Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Мачюлис Валентинас — кандидат медицинских наук, Вильнюс, Литва;

Середенин Сергей Борисович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Скугаревский Олег Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, Минск, Беларусь;

Сукиасян Самвел Грантович — доктор медицинских наук, профессор, Ереван, Армения;

Фильц Александр Орестович — доктор медицинских наук, профессор, Львов, Украина;

Шамрей Владислав Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Шюркуте Алдона — кандидат медицинских наук, доцент, Вильнюс, Литва.

Члены редакционной коллегии

Брусов Олег Сергеевич — кандидат биологических наук, Москва;

Гаврилова Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Ениколопов Сергей Николаевич — кандидат психологических наук, Москва;

Изнак Андрей Федорович — доктор биологических наук, профессор, Москва;

Калинин Владимир Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Клюшник Татьяна Павловна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Копейко Григорий Иванович — кандидат медицинских наук, Москва;

Мазаева Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, Москва;

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Пантелеева Галина Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Симашкова Наталья Валентиновна — доктор медицинских наук, Москва;

Смулевич Анатолий Болеславович — академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Солохина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, Москва.

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы научно-практической конференции с международным участием «Достижения в нейробиологии и терапии болезни Альцгеймера», посвященной памяти профессора Э.Я. Штернберга (Москва, 6 декабря 2013 г.)

<i>Подходы к превентивной терапии болезни Альцгеймера: проблемы и возможности</i> _ Гаврилова С.И.	5
<i>Церамиды — потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера</i> _ Алесенко А.В., Гаврилова С.И., Каратассо Ю.И., Федорова Я.Б., Тиганов А.С.	13
<i>Особенности структурно-функционального статуса мембран эритроцитов при синдроме мягкого когнитивного снижения</i> _ Молочкина Е.М., Фаткуллина Л.Д., Подчуфарова Д.Е., Голощапов А.Н., Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Ключник Т.П., Бурлакова Е.Б.	22
<i>Потенциальные маркеры болезни Альцгеймера, ассоциированные с воспалением</i> _ Ключник Т.П., Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Соколов А.В., Костевич В.А., Захарова Е.Т., Васильев В.Б.	28
<i>Общие механизмы в патогенезе болезни Альцгеймера и диабета: пути фармакологической коррекции</i> _ Островская Р.У., Ягубова С.С.	35
<i>Пути повышения эффективности терапии болезни Альцгеймера</i> _ Коныхалов И.В.	44
<i>Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России</i> _ Ватолина М.А., Самородская И.В., Бойцов С.А.	49

Научные обзоры

<i>Современные представления о феномене апатии</i> _ Савина М.А., Филелеева О.В.	54
<i>Психическое здоровье лиц, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера</i> _ Гантман М.В.	63

Творчество и психическое здоровье

<i>Эрнест Хемингуэй</i> _ Тиганов А.С.	70
---	----

Памятные даты

<i>Алоис Альцгеймер (к 150-летию со дня рождения)</i> _ Михайлова Н.М.	74
---	----

Информация

<i>Вторая Всероссийская научная конференция «Психология психических состояний: актуальные теоретические и прикладные проблемы» (14–16 ноября 2013 г., Казань)</i> _ Алиева Л.М.	77
<i>Конгрессы и конференции в 2014–2015 гг.</i> _ Корнев А.Н.	79



contents



Materials of Scientific and Practical Conference with International Participation «Advances in Neurobiology and Treatment of Alzheimer's Disease» in Memory of Professor E.Y. Sternberg (Moscow, 6 December 2013)

<i>_Approaches to preventive treatment of Alzheimer's disease: problems and possibilities_ Gavrilova S.I.</i>	<i>5</i>
<i>_Ceramides as potential biomarkers of Alzheimer's disease_ Alessenko A.V., Gavrilova S.I., Karatasso Yu. I, Fedorova Ya.B., Tiganov A.S.</i>	<i>13</i>
<i>_Features of structural and functional status of erythrocyte membranes in the syndrome of mild cognitive impairment_ Molochkina E.M., Fatkullina L.D., Podchufarova D.E., Goloschapov A.N., Gavrilova S.I., Fedorova Ya.B., Klyushnik T.P., Burlakova E.B.</i>	<i>22</i>
<i>_Potential markers of Alzheimer's disease associated with inflammation_ Klyushnik T.P., Androsova L.V., Mikhaylova N.M., Sokolov A.V., Kostevich V.A., Zakharova Ye.T., Vasilyev V.B.</i>	<i>28</i>
<i>_A common pathogenic mechanism of Alzheimer's disease and type-2 diabetes: pharmacological approaches_ Ostrovskaya R.U., Jagubova S.S.</i>	<i>35</i>
<i>_The ways to improve the effectiveness of Alzheimer's disease treatment_ Kolykhalov I.V.</i>	<i>44</i>
<i>_Mortality and lost years of life as a result of Alzheimer's disease in Russia_ Vatulina M.A, Samorodskaya I.V., Boytsov S.A.</i>	<i>49</i>



Scientific Reviews

<i>_Actual conceptions of apathy_ Savina M.A., Fileleeva O.V.</i>	<i>54</i>
<i>_Mental health of caregivers for patients with Alzheimer's disease_ Gantman M.V.</i>	<i>63</i>



Creative Genius and Mental Health

<i>_Ernest Hemingway_ Tiganov A.S.</i>	<i>70</i>
---	-----------



Memorable Dates

<i>_Alois Alzheimer_ Mikhailova N.M.</i>	<i>74</i>
---	-----------



Information

<i>_About 2nd Russian scientific conference «Psychology of mental states: actual theoretical and practical problems»_ Alieva L.M.</i>	<i>77</i>
<i>_Scientific events in 2014–2015_ Korenev A.N.</i>	<i>79</i>

Учредители:

**ФГБУ «Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук»
ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации СМИ:
ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г.
Выходит 4 раза в год.
Все статьи рецензируются.

Журнал включен в перечень научных и научно-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов докторских диссертационных исследований.

Издатель: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Верстальщик

Сергин Андрей Викторович

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Менеджер рекламных проектов

Нуртдинова Элина Раисовна

Адрес издательства:

119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6
Телефон/факс: (499)245-45-55
Сайт: www.medagency.ru
E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции: 115522, Москва,
Каширское шоссе, д. 34

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:
Москва, ул. Усачева д. 62, стр. 1, оф. 6;
- либо сделав заявку по
e-mail: miapubl@mail.ru
или по телефону: (499)245-45-55.

Подписка на 1-е полугодие 2015 г.

Подписной индекс:

- в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — www.e-library.ru.

Подписано в печать 12.09.2014.

Формат 60×90/8.

Бумага мелованная.

Тираж 1000 экз.

ISSN 1683-8319

07004>



9 771683 831007

УДК 616.894-053.8; 616.89-02-084

Подходы к превентивной терапии болезни Альцгеймера: проблемы и возможности

Гаврилова С. И.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



5

Представлен аналитический обзор состояния вопроса о возможностях превентивного вмешательства с целью предупреждения или отдаления сроков развития болезни Альцгеймера (БА). Актуальность этой проблемы определяется ростом численности контингентов больных деменцией позднего возраста. Признается недостаточной эффективность нейротрансмиттерной терапии вследствие поздней диагностики нейродегенеративного процесса. В качестве актуальной рассматривается проблема доклинической диагностики с использованием биомаркеров, но при условии реальных возможностей превентивного вмешательства на этой стадии болезни. Подчеркивается важность поиска периферических маркеров. Рассмотрены имеющиеся в литературе данные о методах первичной и вторичной профилактики в виде воздействия на факторы риска развития деменции альцгеймеровского типа. Приведены свидетельства отсутствия эффекта или данных о результативности такого вмешательства, в частности, с использованием нейротрансмиттерных препаратов. Обсуждаются перспективы нейропротективного и нейротрофического воздействия на синдром мягкого когнитивного снижения. Приведены данные отечественных и зарубежных исследований об эффективности применения церебролизина на доклинической стадии болезни и рекомендации использования препарата у лиц с высоким риском развития болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; синдром мягкого когнитивного снижения; факторы риска; профилактика; биомаркеры; церебролизин.

Analytical review of preventive intervention possibilities was presented in order to prevent or postpone the development of Alzheimer's disease (AD). The urgency of this problem is determined by a growing number of contingents of patients with late age dementias. The efficacy of neurotransmitter treatment is acknowledged insufficient due to late diagnostics of neurodegenerative processes. Pre-clinical diagnostics with the use of biomarkers is considered to be the current problem, provided that real possibilities of preventive intervention exist at this stage of the disease. The importance of search of peripheral markers was emphasized. The data in the literature on the methods of primary and secondary prevention in the form of impact on risk factors of the development of Alzheimer's type dementias were considered. The evidence of absence of effect or data on the effectiveness of such an intervention, in particular, with the use of neurotransmitter drugs was given. The perspectives of neuroprotective and neurotrophic influence on the syndrome of mild cognitive impairment were discussed. The data of domestic and foreign studies of efficacy of cerebrolysin use at the pre-clinical stage of the disease were presented as well as recommendations of application of this drug in patients with a high risk of Alzheimer's disease development.

Keywords: Alzheimer's disease; MCI; risk factors; prevention; biomarkers; cerebrolysin.

Болезнь Альцгеймера (БА), впервые описанная в 1906 г. Алоисом Альцгеймером как редкая форма пресенильной деменции со специфическим стереотипом развития и набором нейropатологических признаков, в настоящее время превратилась в наиболее частое и наиболее дорогостоящее по своим экономическим последствиям инвалидизирующее заболевание пожилых людей. Ожидается, что медицинские и социально-экономические последствия БА получат в ближайшие годы тенденцию к экспоненциальному росту вследствие тех демографических процессов, которые в настоящее время охватывают не только экономически развитые, но и развивающиеся страны, приводя к накоплению пожилых и стариков в структуре населения и неизбежному увеличению среди них численности лиц, страдающих деменцией.

По прогнозу экспертов Alzheimer's Disease International [8], число людей с деменцией в мире возрастет с 36 млн в 2010 г. до 66 млн в 2030 г. и до 115 млн — к 2050 г. Это означает, что в ближайшие 30–40 лет

почти каждый человек в течение своей жизни окажется жертвой деменции либо в качестве пациента, либо в роли лица, которое ухаживает за дементным больным. Наибольший рост показателей болезненности ожидается в так называемых странах с низким и средним доходом, к последним можно причислить и Россию. Прогнозируется, что доля больных с деменцией в этих странах вырастет с 58 до 71% от мировой популяции пациентов, страдающих слабоумием.

Несмотря на огромные усилия мирового научного и медицинского сообщества, за 30-летний период активных научных исследований в области нейробиологии и нейрофармакологии БА так и не удалось разработать терапию, способную не только уменьшить тяжесть клинических симптомов болезни, но и достоверно модифицировать ее течение, т.е. остановить или явно замедлить ее прогрессирование. Одной из главных причин более чем скромных достижений в лечении БА, по мнению специалистов в этой области, является позднее начало тера-

певтического вмешательства, ибо диагноз БА впервые ставится и соответственно лечение начинается только тогда, когда у пациента формируется синдром деменции, что свидетельствует об истощении компенсаторных резервов мозга из-за распространенного процесса нейродегенерации. Поэтому сегодня со всей остротой встает *вопрос о возможности диагностики БА на ранней додементной, а возможно, и досимптоматической стадии развития нейродегенеративного заболевания.* Продолжительность додементного этапа, по оценке специалистов, может составлять не менее 10–15 лет.

Вторая актуальная задача — *поиск действенных методов фармакологического вмешательства*, способных остановить или существенно замедлить начавшееся развитие нейродегенеративного процесса и тем самым предотвратить или отложить на ряд лет формирование слабоумия. Без решения именно этой задачи «сверххраняя» диагностика БА или другого прогрессирующего нейродегенеративного заболевания, приводящего к развитию деменции, становится чисто схоластическим действием, которое не способно не только оказать помощь больному, но может даже нанести ему существенный вред, став причиной хронического психологического стресса и депрессии, что само по себе является фактором риска развития БА.

Столь же актуальна и *проблема первичной профилактики БА*, т.е. разработка системы мер, направленных на противодействие потенциально модифицируемым факторам риска БА.

Влияние уменьшения факторов риска на частоту БА было проанализировано в исследовании D. Barnes и K. Yaffe [10]. Основываясь на выполненных ранее обсервационных исследованиях [12, 15, 21, 22, 27, 29, 33], авторы проанализировали относительный риск и величину его ассоциации с показателем болезненности (индекс PAR — Population Attributable Risk) в относящихся к данному фактору риска популяциях (табл. 1). Материалом для анализа послужили систематические обзоры и метаанализы рандомизированных клинических исследований из кохрейновской базы данных и из базы Pub Med за 2005–2011 гг. Авторы установили, что семь факторов риска, которые могут быть квалифицированы как потенциально модифицируемые, вносят вклад в развитие половины случаев БА, т.е. 17,2 млн человек из общего числа 33,9 млн (по данным на 2009 г.). Наиболее высокий индекс PAR и соответственно наибольшее число случаев, применимых к данному фактору риска, были определены для таких факторов, как низкое образование, курение, низкая физическая активность и депрессия. По расчетам авторов, путем снижения совокупности указанных факторов риска на 10% в общемировой популяции можно уменьшить число случаев БА в мире на 1,1 млн человек, а при снижении совокупной нагрузки факторами риска на 25% численность больных БА уменьшится на 3 млн человек.

Значимость работы D. Barnes и K. Yaffe несомненно должна быть оценена высоко, но полученные результаты и вытекающие из них выводы имеют известные ограничения. Поскольку существуют большие различия в пока-

зателях относительного риска между разными странами, культурами и даже человеческими расами, необходима оценка соответствующих данных для каждой популяции. Второе обстоятельство, которое ограничивает значимость выводов авторов, состоит в том, что многие факторы риска выступают в неразрывном единстве с другими. Например, гипертония, диабет, ожирение и низкая физическая активность очень часто сопутствуют друг другу, поэтому риск может зависеть именно от комбинации нескольких факторов риска, и неизвестно, сможет ли устранение только одного из них действительно снизить популяционный риск по БА.

Высокая актуальность проблемы профилактики БА и деменции в целом нашла отражение в принятии многими европейскими странами национальных стратегий по борьбе с деменцией. Принятый в 2012 г. в США Национальный план борьбы с болезнью Альцгеймера включает широкую программу развития доступной медицинской и социальной помощи больным и их семьям на дому, что позволит существенно снизить затраты на институционализацию пациентов. Разработка и внедрение программ по первичной профилактике БА — столь же значимая часть американского альцгеймеровского плана. Она включает программу развития превентивных стратегий, направленных на устранение или уменьшение в национальном масштабе поддающихся коррекции факторов риска, в частности мер, направленных на поддержание хорошего здоровья и пропаганду здорового образа жизни, сохранение физической и интеллектуальной активности, а также своевременное лечение диабета и гипертонии, борьбу с курением и избыточным весом.

Очень важным направлением научных исследований последнего пятилетия была *разработка критериев диагностики БА на предементной стадии ее развития.* С этой целью в США создавались специальные рабочие группы под эгидой Национального института старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (NIA-AA) с участием специалистов из Великобритании и Франции. Необходимость обсуждения указанной проблемы объясняется все возрастающим пониманием специалистами того факта, что развитию деменции, обусловленной БА, предшествует длительная фаза постепенно нарастающего когнитивного снижения, которое в свою очередь представляет собой следствие многолетнего накопления альцгеймеровской нейропатологии (утрата синапсов и нейронов, накопление внеклеточных амилоидных бляшек и внутринейрональных альцгеймеровских клубков) в мозге будущих пациентов.

По результатам деятельности рабочих групп NIA-AA были опубликованы рекомендации по диагностике БА, которые включают два раздела. Первый состоит из набора клинических критериев, которые могут использоваться в практическом здравоохранении и не требуют высокотехнологичных нейровизуализационных исследований или анализа ликвора пациентов. Второй представляет собой набор исследовательских критериев для использования в научно-исследовательских учреждениях и при клинических испытаниях [18]. Этот второй набор критериев NIA-AA предназначен для диагностики

Таблица 1

Прогнозируемое влияние уменьшения факторов риска (ФР) на частоту БА [10]

Факторы риска	Частота в популяции	Относительный риск RR (95% CI)	PAR (confidence range)	Число случаев БА, применимых к ФР (млн чел.)
Низкое образование	40,0%	1,59 (1,35–1,86)	19,1% (12,3–25,6%)	6,5 (4,2–8,7)
Курение	27,4%	1,59 (1,15–2,20)	13,9% (3,9–24,7%)	4,7 (1,3–8,4)
Низкая физическая активность	17,7%	1,82 (1,19–2,78)	12,7% (3,3–24,0%)	4,3 (1,1–8,1)
Депрессия	13,2%	1,90 (1,55–2,33)	10,0% (6,8–14,9%)	3,6 (2,3–5,1)
Гипертония в среднем возрасте	8,9%	1,61 (1,16–2,24)	5,1% (1,4–9,9%)	1,7 (0,5–3,4)
Диабет	6,4%	1,39 (1,17–1,66)	2,4% (1,1–4,1%)	0,8 (0,4–1,4)
Ожирение в среднем возрасте	3,4%	1,60 (1,34–1,92)	2% (1,1–3,0%)	0,7 (0,4–1,0)
Комбинированный риск (<i>max</i>)			50,7%	17 187 028

додементной БА, что соответствует стадии мягкого когнитивного снижения (Mild Cognitive Impairment — MCI). Он включает использование биомаркеров, основанных на высокотехнологичных нейровизуализационных данных или исследовании ликвора, и имеет четыре уровня определенности, зависящие от присутствия и природы биомаркеров БА (см. табл. 1).

По мнению разработчиков, необходима дальнейшая значительная работа по валидации критериев, использующих биомаркеры, и по стандартизации биомаркерного анализа, прежде чем их можно будет применять в службах оказания помощи пациентам.

По мнению авторов, в дальнейшем некоторые аспекты исследовательских критериев могут потребовать пересмотра. Предполагается, что такая работа будет проводиться регулярно по мере проявления новой информации.

В исследовательских рекомендациях NIA-AA используется термин «MCI вследствие БА», который относится к симптоматической предементной фазе БА. Это означает, что степень когнитивного снижения уже не соответствует полу и возрасту, хотя и не достигает степени деменции. В рекомендациях подчеркивается, что *аналогично тому, как диагностируется альцгеймеровская деменция, «MCI вследствие БА» не может быть определен только с помощью лабораторных тестов, а требует суждения клинициста*. Таким образом MCI рассматривается как синдром, определяемый клиническими, когнитивными и функциональными критериями [18]. Тем не менее, аналогично критериям диагностики MCI, предложенным международной рабочей группой В. Dubois и соавт. [14], NIA-AA-критерии дают возможность идентифицировать лиц с начавшимся альцгеймеровским патофизиологическим процессом, который с большой вероятностью является первичной причиной их прогрессирующего когнитивного снижения.

Следовательно диагностические критерии NIA-AA существенно отличаются от использовавшихся более четверти века критериев NINCDS-ADRDA для диагностики БА [23]. В новые критерии введена формализация диагностических критериев не только для деменции, обусловленной БА, но и для двух додементных стадий заболевания: наиболее ранней — асимптоматической и ранней симптоматической, последняя соответствует

диагнозу «MCI вследствие БА». В соответствии с критериями NIA-AA диагноз БА может быть поставлен до того, как сформировался синдром деменции на основании сочетания амнестического синдрома гиппокампального (амнестического) типа и специфических биомаркеров, отражающих локализацию и природу альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. К ним относятся биомаркеры, отражающие накопление β -амилоида в мозге больных (снижение содержания амилоида β -42 в ликворе и/или накопление амилоидного трейсера по данным PIB PET), и биомаркеры, подтверждающие наличие нейрональной дегенерации: повышение содержания тау-белка (общего и фосфорилированного) в ликворе, снижение метаболизма глюкозы в височно-теменной коре по данным FDG PET и наличие атрофии вещества мозга в височно-теменных структурах и гиппокампе.

Был определен уровень диагностической значимости как по данным PET с амилоидным лигандом (PIB PET), так и по ликворным биомаркерам [32]. К маркерам высокой диагностической значимости, т.е. с большой вероятностью прогнозирующих развитие в ближайшие 5 лет деменции, обусловленной БА, у больных с синдромом MCI амнестического типа, относят наличие в ликворе обоих биомаркеров: амилоидоза (CSF A β) и нейронального повреждения (CSF tau/ptau); к маркерам промежуточной значимости относят наличие в ликворе одного из биомаркеров БА: либо CSF A β , либо CSF tau/ptau.

Если данные исследований ликвора не являются несомненно позитивными или негативными или в том случае, если биомаркеры не определялись, выносятся суждения о неинформативности биомаркеров. О малой вероятности альцгеймеровской природы синдрома MCI говорит отсутствие обоих биомаркеров, а также очень высокие значения CSF tau в сочетании с быстрым темпом нарастания когнитивного дефицита (≥ 6 мес.), что типично для прионной инфекции.

Следует отметить, что биомаркеры как церебрального амилоидоза, так и нейрональной дегенерации встречаются и при других церебральных заболеваниях. Существенный недостаток рассматриваемых диагностических критериев — отсутствие стандартизированных показателей для каждого из биомаркеров.

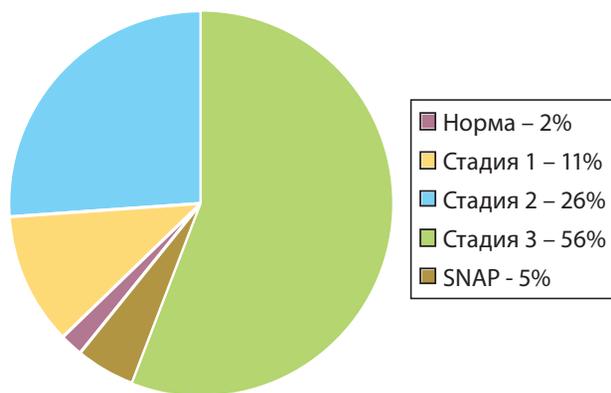


Рис. 1. Пятилетняя динамика преклинических стадий БА в сравнении с возрастной нормой: частота (%) перехода в синдром МСІ в зависимости от исходной диагностики БА: лонгитудинальное когортное исследование [32]

Значимость предложенных критериев ранней (додементной) диагностики БА была изучена в пятилетнем когортном исследовании, проведенном С.Г.В. Vos и соавт. [32]. Большая когорта, состоящая из 227 пожилых участников (средний возраст $72,9 \pm 6,0$), 55% из которых составляли женщины, были оценены с использованием шкалы MMSE и батареи когнитивных тестов и исследованы на ликворные биомаркеры БА. В соответствии с исходными оценками когнитивных функций и содержанием маркеров CSF все участники исследования были распределены в пять групп в соответствии с критериями, приведенными ниже.

Через 5 лет до синдрома МСІ ($CDR \geq 0,5$) прогрессировали:

- *норма* ($N = 129$) — $CDR 0$, нет амилоида или нейронального повреждения, нет даже очень легкого когнитивного снижения;
- *преклиническая БА, стадия 1* ($N = 47$) — $CDR 0$, амилоид (+), нейрональное повреждение (-), очень легкое когнитивное снижение (-);
- *преклиническая БА, стадия 2* ($N = 36$) — $CDR 0$, амилоид (+), нейрональное повреждение (+), очень легкое когнитивное снижение (-);
- *преклиническая БА, стадия 3* ($N = 13$) — $CDR 0$, амилоид (+), нейрональное повреждение (+), очень легкое когнитивное снижение (+);
- *SNAP* — *предположительно неальцгеймеровская патология* ($N = 12$) — $CDR 0$, CSF tau или phospho-tau (+), амилоид (-);
- *симптоматическая БА (МСІ амнестического типа)* — $CDR \geq 0,5$ память и еще 1 домен по $CDR \geq 0,5$; суждение клинициста о том, что МСІ обусловлен БА (безотносительно к биомаркерам).

В течение 5 лет проспективного наблюдения авторы оценили частоту диагностики синдрома МСІ у включенных в когорту пожилых людей. Частота развития этого клинического синдрома оказалась минимальной среди лиц, исходно оцененных как норма, и среди тех, у кого исходно была диагностирована предположи-

тельно неальцгеймеровская патология. Среди лиц, исходно соответствовавших разным стадиям преклинической БА, показатели перехода в синдром МСІ неуклонно возрастали от стадии 1 (11%) к стадии 3 (56%) (рис. 1).

На основании полученных данных авторы пришли к выводу о том, что преклиническая БА широко распространена среди когнитивно нормальных лиц пожилого возраста. Преклиническая БА ассоциируется с будущим (в ближайшие 5 лет) когнитивным снижением и более высокой смертностью по сравнению с теми лицами, которые не имели биомаркеров БА и были исходно оценены как норма. Авторы также установили, что ни возраст участников, ни наличие генотипа ApoE4+ не являются предикторами развития когнитивного снижения у лиц, имеющих CSF биомаркеры БА. По заключению авторов, уже преклинические (т.е. асимптоматические) стадии БА должны рассматриваться как важная цель для превентивной терапевтической интервенции.

Высокоактуальным современным направлением в разработке превентивных стратегий БА является поиск так называемых периферических биомаркеров БА, определяемых в сыворотке крови или других биологических жидкостях организма (моча, слюна). Эти маркеры не требуют применения травматичных инвазивных методов (например, спинномозговой пункции) или использования чрезвычайно дорогостоящих и недоступных в широком масштабе высокотехнологичных методик (таких как PIB PET, FDG PET и др.).

В последние годы удалось достигнуть значительного прогресса в изучении периферических биомаркеров БА. С использованием современных методологических подходов (протеомика, метаболомика, массспектрометрия) открыт ряд наборов (панелей) протеинов или их метаболитов, которые могут быть потенциальными периферическими биомаркерами [11]. Однако для подтверждения их диагностической значимости требуется валидизация этих маркеров в проспективных исследованиях.

Учитывая мультифакториальный характер альцгеймеровской нейродегенерации, использование мультимодальной панели биомаркеров представляется более оправданным, нежели ожидание того, что будет найден один-единственный биомаркер, способный надежно подтвердить альцгеймеровскую природу начального когнитивного снижения. Как известно, развитие БА определяется интеграцией множества факторов, в том числе генетических, средовых, конституциональных, соматических, хроногенных. Неоднородность таких комбинаций ответственна за разные фенотипы БА (семейные, спорадические, пресенильные, сенильные, смешанные, т.е. сочетающиеся с иными видами церебральной патологии). По этой причине мультимодальная панель биомаркеров гипотетически должна лучше отражать комплексный характер этого заболевания, хотя способ оценки таких данных сопряжен с рядом дополнительных трудностей и алгоритм предстоящего анализа их диагностической значимости еще только предстоит создать.

Оценивая в целом значимость новых диагностических технологий, предназначенных для диагностики БА на предметном этапе и даже на асимптоматической стадии нейродегенеративного процесса, следует подчеркнуть, что эти новые знания, сопряженные с большими научными ожиданиями, создают и много новых проблем. В частности, не ясно, какова их роль в оказании помощи здоровым с клинической точки зрения пожилым людям, у которых предположительно в ближайшие годы может обнаружиться когнитивное снижение или разовьется деменция.

Вторая проблема скорее морально-этического свойства. В условиях, когда отсутствует способ излечения от БА или остановки ее развития, предоставление пациенту информации о неизбежном заболевании может оказать негативное влияние на его индивидуальную свободу и частную жизнь или даже будет способствовать ухудшению его здоровья и качества жизни. Например, в ответ на сообщение о неизбежном заболевании может развиться психологически понятная депрессивная реакция дезадаптации, что само по себе, возможно, станет «триггером» в прогрессировании каскада патологических событий, характерных для БА. Многие ученые в этой связи задаются вопросом, до какой степени можно позволить новым высоким технологиям формировать жизнь людей на доклиническом (асимптоматическом) этапе развития БА. По мнению большинства клиницистов, необходима тщательная разработка процедуры информированного согласия лиц, предположительно имеющих асимптоматическую стадию БА, на применение новых диагностических технологий, позволяющих диагностировать болезнь в продромальной стадии ее развития.

По мнению специалистов, в настоящее время существует urgentная необходимость (по крайней мере, в исследовательских целях) в идентификации достоверных биомаркеров БА. Представления об «идеальном» для БА диагностическом маркере должны соответствовать следующим критериям:

- 1) специфичность, т.е. способность определять именно альцгеймеровскую нейропатологию;
- 2) более чем 80%-ная чувствительность;
- 3) специфичность в разграничении с другими деменциями на уровне более 80%;
- 4) достоверность;
- 5) неинвазивность;
- 6) простота в выполнении;
- 7) невысокая стоимость.

Ни один из предложенных в настоящее время биомаркеров, за возможным исключением трех генетических — APP, PSEN1 и PSNEN2, ответственных не более чем за 5–10% всех случаев БА, не соответствуют признакам «идеального» маркера.

Новым вероятным генетическим биомаркером преclinical БА является недавно открытый ген TOMM40 [19], ответственный за митохондриальную дисфункцию, которая влияет на патофизиологические процессы при БА через взаимодействие с A и его предшественником PPA. Недавно было установлено, что три аллеля гена TOMM40 (rs157580; rs2075650 и rs1156505) накаплива-

ются в популяции больных БА и их уровень коррелирует с ликворными маркерами БА. В соответствии с гипотезой митохондриального каскада [20] предполагается, что именно митохондриальная дисфункция, регулируемая аллельными вариантами гена TOMM40, является первичным патологическим событием при БА, предшествующим нарушениям амилоидного каскада [30].

Среди кандидатов в ранние диагностические маркеры БА в настоящее время рассматриваются P-glycoprotein (P-gp); микро RNAs (miRNAs) и свободные ионы меди [11]. Отечественные исследователи в качестве новых диагностических маркеров предлагают следующие: снижение уровня экспрессии или активности неприлизина (НЕП) и других амилоиддеградирующих ферментов [6]; нарушения баланса сфинголипидов, таких как сфингомиелин и церамид [1].

Исследования чувствительности, специфичности и достоверности всех упомянутых биомаркеров для диагностики БА на додементном ее этапе в настоящее время находятся в процессе разработки.

Методы первичной и вторичной превентивной терапии БА начали разрабатываться еще с конца прошлого столетия и за прошедшие 15 лет их методология претерпела значительные изменения как в плане совершенствования критериев выбора исследуемых популяций, так и по методам оценки полученных результатов [16]. В течение последнего десятилетия неоднократно предпринимались попытки применения различных медикаментозных средств с предполагаемым болезнью-модифицирующим эффектом, вносились изменения и в дизайн исследований (табл. 2).

К сожалению, ни одно из исследований не дало достоверного подтверждения эффективности проведенной терапии. Выполненные позднее проспективные исследования превентивной эффективности препаратов, уже зарегистрированных FDA и широко применяющихся для лечения БА (донепезил, ривастигмин, галантамин) у лиц с синдромом МСІ амнестического типа, также не дали достоверного подтверждения наличия у этих препаратов превентивного эффекта, т.е. возможности предупредить или замедлить развитие деменции.

Анализ применявшихся до сих пор методов превентивного терапевтического воздействия показал, что в подавляющем большинстве случаев цели терапии были направлены на блокирование тех или иных патогенетических звеньев БА или на уменьшение последствий уже начавшейся нейродегенерации. Вместе с тем попыток воздействия на систему внутренней защиты и восстановления мозга до настоящего времени не предпринималось.

Эндогенная система защиты мозга включает ряд естественных нейробиологических процессов — нейтропротекцию, нейротрофическую регуляцию, нейропластичность и нейрогенез, обеспечивающих выживаемость нейронов в условиях воздействия тех или иных патогенных факторов. Под нейтропротекцией понимают всю совокупность механизмов, направленных против повреждающих факторов. Нейропластичность обеспечивается за счет роста аксонов (спраутинга), образования новых синаптических связей между нейронами

Таблица 2

Клинические исследования превентивной терапии БА (по R.C. Green, S.T. DeKosky [16])

Исследование	Препарат	Критерии включения	Число включенных лиц	Планируемая длительность исследования	Текущее состояние	Измерения исхода	Результаты
ADAPT	целекосиб, напроксен	возраст ≥ 70 лет, родственники 1-й степени родства больных БА	2496	7–10 лет	остановлено	переход в деменцию и когнитивное снижение	нет данных
GEM	ginkgo biloba extract	асимптоматические пожилые люди ≥ 75 лет	500	5–7 лет	продолжается	переход в деменцию и когнитивный дефицит	нет данных
HERS	эстрогены, прогестерон	асимптоматические женщины, средний возраст 67 лет	1063	4,2 года	завершено	ухудшение по когнитивным тестам	один тест улучшился
Heart Protection Study	vit E, C и бета-каротин	асимптоматические с сердечно-сосудистыми ФР в возрасте 40–80 лет	20536	5 лет	завершено	случаи деменции	нет различий между лечеными и нелечеными
PREADVISE	селен, vit E	асимптоматические мужчины ≥ 60 лет	10400	12 лет	завершено	случаи деменции и когнитивное снижение	нет данных
WHIPERT	эстроген и прогестин	женщины без деменции 65–80 лет	2497	5 лет	завершено	случаи деменции и МСІ и динамика по когнитивным тестам	отрицательные результаты в леченной группе
Heart Protection Study	симвастатин	асимптоматические с сердечно-сосудистыми ФР в возрасте 40–80 лет	20536	5 лет	завершено	когнитивные тесты	нет различий между лечеными группами
GUIDAGE	ginkgo biloba extract	субъективные жалобы на память, возраст 70 лет	2600	4 года	продолжается	случаи деменции	нет данных
PHS-11	vit E, фолиевая кислота, бета-каротин	асимптоматические, > 65 лет	10000	9 лет	продолжается	телефонное когнитивное тестирование	нет данных

с реорганизацией работы головного мозга для замещения сохранными нейронами утраченных функций поврежденных мозговых структур. Нейрогенез обеспечивается активным образованием нейронов и клеток глии из клеток-предшественников.

В естественных условиях упомянутые компоненты эндогенной системы защиты и восстановления мозга регулируются естественными нейротрофинами — NGF, BDNF и др. Нейротрофины, в частности NGF, в последнее десятилетие стали весьма обнадеживающими кандидатами для лечения БА, поскольку было доказано, что сниженная нейротрофическая поддержка играет важную роль в патогенезе альцгеймеровской нейродегенерации. NGF предотвращает холинергическую дегенерацию после экспериментального повреждения ядер септогиппокампальных и базальных отделов переднего мозга крыс и препятствует развитию у них когнитивных расстройств. Было проведено несколько клинических испытаний для исследования эффективности NGF при БА, но они потерпели неудачу. Поскольку NGF не может проникать через гематоэнцефалический барьер, было предпринято испытание с интрацеребровентрикулярным введением NGF, но не было получено позитивных результатов, вероятно из-за инвазивного недифференцированного способа его введения [3].

Церебролизин представляет собой ноотропный препарат, произведенный биотехнологическим методом с использованием стандартизированного расщепления

протеинов очищенного головного мозга свиньи. Он состоит из 25% биологически активных пептидов с низким молекулярным весом и свободных аминокислот, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая нейротрофическое действие на нейроны в периферической или центральной нервной системе. Основные компоненты нейропротективного действия церебролизина включают нейротрофическую регуляцию и повышенный транспорт глюкозы через гематоэнцефалический барьер, стимуляцию нейро- и синаптогенеза. Церебролизин сейчас широко используется в лечении деменции (сосудистой и альцгеймеровского типа), инсульта и черепно-мозговой травмы в более чем 30 странах.

В течение последних 20 лет было выполнено семь двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности инфузий церебролизина при БА на стадии мягкой-умеренной деменции [2, 5, 7, 9, 31, 32], результаты которых подтвердили, с одной стороны, наличие достоверного симптоматического терапевтического ответа при хорошей переносимости, а с другой — пролонгированного терапевтического эффекта (на протяжении периода от 2 до 6 мес.) после окончания курса инфузий церебролизина. Наряду с этим были получены и новые экспериментальные данные, свидетельствующие о пролонгированных эффектах препарата в отношении нейропатологических проявле-

ний БА: введение церебролизина уменьшает накопление амилоидных бляшек и синаптический дефицит у экспериментальных животных [28].

Упомянутые результаты, а также полученные недавно доказательства участия механизмов нейропластичности, обеспечивающих компенсационный резерв мозга и сохранение когнитивных функций при уже начавшемся нейродегенеративном процессе, привели нас к предположению о целесообразности включения церебролизина в схему стандартной терапии БА, и дали основание для использования его с целью предотвращения прогрессирования нейродегенеративного процесса на его предементном этапе, когда состояние пациента определяется синдромом МСИ амнестического типа.

Результаты небольшого открытого клинического исследования эффективности церебролизина у больных с синдромом МСИ, успешно выполненного в рамках пилотного проекта на группе из 50 больных, показали перспективность такого подхода и необходимость получения более надежных доказательств его эффективности для предотвращения или замедления перехода синдрома МСИ в деменцию альцгеймеровского типа [3].

С этой целью было предпринято трехлетнее проспективное сравнительное многоцентровое клиническое исследование, проводившееся в трех центрах: в отделе по изучению болезни Альцгеймера Научного центра психического здоровья РАМН; на кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии; на кафедре неврологии, нейрохирургии и психиатрии Нижегородской медицинской академии [4]. В исследование были включены 110 пациентов в возрасте 60 и старше лет, рандомизированных в две группы: основную и контрольную, равные по численности и не различавшиеся по половозрастному распределению, по соотношению носителей и неносителей генетического фактора риска по БА — генотипа ApoE4+ и по исходным оценочным параметрам когнитивного функционирования. Пациенты основной группы дважды в год получали курсовую инфузионную терапию церебролизинем из 20 в/в инфузий по 30 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Пациенты контрольной группы получали с той же периодичностью винпоцетин (кавинтон) перорально по 15 мг/сут. Оценка

эффективности терапии проводилась с помощью психометрической оценки с использованием набора из двух клинических шкал (MMSE и CDR) и батареи из 14 нейропсихологических тестов.

К окончанию трехлетнего периода наблюдения деменция альцгеймеровского типа была диагностирована у 12,7% пациентов контрольной группы и только у 3,8% лиц основной группы.

Сравнение динамики параметров когнитивного функционирования подтвердило эффективность церебролизина по сравнению с кавинтоном. Улучшение когнитивных функций по сравнению с исходной оценкой в основной группе наблюдалось по 10 из 14 тестов и шкал, в том числе в трех из них на статистически значимом уровне, тогда как в контрольной группе к окончанию исследования улучшились показатели по шести тестам, большей частью на уровне незначимых минимальных значений. И напротив, ухудшение показателей установлено в контрольной группе по шести тестам, тогда как в основной группе только по одному из них.

Таким образом, проведенное исследование обнаружило несомненный позитивный эффект трехлетней курсовой инфузионной терапии церебролизинем в предотвращении (или замедлении) прогрессирования когнитивной недостаточности у лиц с синдромом МСИ амнестического типа до деменции, обусловленной БА.

Безусловно полученные данные требуют подтверждения в более масштабных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных проспективных исследованиях. Однако уже сейчас считаем целесообразным рекомендовать такую превентивную терапевтическую стратегию у лиц с наиболее высоким риском по БА — у родственников больных БА первой степени родства с синдромом МСИ амнестического типа и особенно у тех из них, которые имеют генетический фактор риска по БА — генотип ApoE4+.

Изучение новых превентивных стратегий БА требует дальнейшего неотложного развития в рамках широкомасштабных многоцентровых проспективных клинических исследований с применением как церебролизина, так и новых терапевтических агентов с доказанным болезнью-модифицирующим потенциалом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алесенко А.В., Гаврилова С.И., Каратасо Ю.И., Федорова Я.Б., Тиганов А.С. Церамиды — потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера. Потенциальная роль сфинголипидов в нейропатогенезе болезни Альцгеймера // Психиатрия. — № 1. — 2014 (в печати).
2. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д. и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния церебролизина на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии болезни Альцгеймера // Социальная и клиническая психиатрия. — 2000. — № 2. — С. 41–46.
3. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Колыхалов И.В. и др. Терапевтический потенциал церебролизина в превентивной
4. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б. и др. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизинем и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — № 1. — С. 68–75.
5. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. — М.: Икар, 2011. — С. 180.

6. *Наливаева Н.Н., Журавин И.А., Тернер Э.Дж.* Молекулярные основы патогенеза болезни Альцгеймера // В кн. *Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты* / Под ред. М.В. Угрюмова. — М.: Наука, 2010. — С. 253–285.
7. *Alvares X.A., Cacabelos R., Laredo M., et al.* A 24 week, double-blind placebo-controlled, multicentre study of three dosages of Cerebrolysin for patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Eur. J. Neurol.* — 2006. — Vol. 13. — № 1. — P. 43–54.
8. Alzheimer Disease International: World Alzheimer Report. — 2011.
9. *Bae C.Y., Cho C.Y., Cho K. et al.* A double-blind placebo-controlled, multicentre study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2000. — Vol. 48. — № 12. — P. 1566–1571.
10. *Barnes D.E., Yaffe K.* The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence // *Lancet Neurol.* — 2011 Sept. — Vol. 10. — № 9. — P. 819–828.
11. *Bazenec C., Lovestone S.* Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: much needed but tough to find // *Biomarkers Med.* — 2012. — Vol. 6. — № 4. — P. 441–454.
12. *Beydoun M.A., Beydoun N.A., Wang Y.* Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis // *Obes. Rev.* — 2008. — Vol. 9. — P. 204–218.
13. *Colabufo N.A., Berardi F., Cautore M. et al.* Perspectives of P-glycoprotein modulating agents in oncology and neurodegenerative disease: Pharmaceutical biological and diagnostic potentials // *J. Med. Chemistry.* — 2010. — Vol. 53. — P. 1883–1897.
14. *Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6. — P. 734–746.
15. *Flegal K.M., Carroll M.D., Odgen C.L., Curtin L.R.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008 // *JAMA.* — 2010. — Vol. 303. — P. 235–241.
16. *Green R.C., DeKosky S.T.* Primary prevention in Alzheimer's disease // *Prevention Trials in the Field of Alzheimer's disease* / Eds. B. Vellas, L. Thal. — 2006. — Vol. 67. — № 9. — Suppl. 3. *Neurology.* — P. 82–85.
17. *Jack C.R. et al.* Hypothetical model of dynamic biomarkers of Alzheimer's pathological cascade // *Lancet Neurol.* — 2010. — Vol. 9. — № 1. — P. 119–128.
18. *Jack C.R.Yr., Albert M., Knopman D.S. et al.* Introduction to Revised Criteria for Diagnosis of Alzheimer's Disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroups // *Alzheimer's Dement.* — 2011. — Vol. 7. — № 3. — P. 257–262.
19. *Johnson S.C., La Rue A., Hermann B.P. et al.* The effect of TOMM 40 poly-T length on grey matter volume and cognition in middle-aged persons with ApoE epsilon3/epsilon3 genotype // *Alzheimer's Dement.* — 2011. — Vol. 7. — P. 456–465.
20. *Jorm A.F.* History of depression as a risk factor for dementia: an update review // *J. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 35. — P. 776–781.
21. *Kennelly S.P., Lawlor B.A., Kenny R.A.* Blood pressure and dementia — a comprehensive review // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* — 2009. — Vol. 2. — P. 241–260.
22. *Lu F.P., Lin K.P., Kuo H.K.* Diabetes and the risk of multisystem aging phenotypes: a systemic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* — 2009. — Vol. 4. — P. 4144.
23. *McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging — Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's Department.* — 2011. — Vol. 7. — P. 263–269.
24. *Petersen R.C., Smith G., Waring S. et al.* Mild Cognitive impairment, clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* — 1999. — Vol. 56. — P. 303–308.
25. *Petersen R.* Mild cognitive impairment // *J. Int. Med.* — 2004. — Vol. 256. — P. 183–194.
26. *Petersen R.* Do preclinical AD criteria work? // *Lancet Neurol.* — 2013. — Vol. 12. — P. 933–935.
27. *Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L.* The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia // *Lancet Neurol.* — 2005. — Vol. 4. — P. 487–499.
28. *Rockenstein E., Maute M., Adame A. et al.* Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of double-blind placebo-controlled, multicentre study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease // *Acta Neuropathol.* — 2007. — Vol. 113. — № 3. — P. 265–275.
29. *Rolland Y., Abellan van Kan G., Vellas B.* Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives // *J. Am. Med. Dis. Assoc.* — 2008. — Vol. 9. — P. 390–405.
30. *Roses A.D.* An inherited variable poly-T repeat genotype in TOMM40 in Alzheimer's disease // *Archives of Neurology.* — 2010. — Vol. 67. — P. 536–541.
31. *Ruther E., Ritter R., Apecechea M. et al.* Efficacy of the peptidergic nootropic drug cerebrolysin in patients with senile dementia of the alzheimer type pharmacopsychiatry. — 1994. — Vol. 27. — № 1. — P. 32–40.
32. *Ruether E., Husmann R., Kinsler E. et al.* A 28 week, double blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease // *Int. Clin. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 16. — № 5. — P. 253–263.
33. *Vos S.J.B., Xiong Ch., Visser P.J. et al.* Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. — 2013. — Vol. 12. — P. 957–965. URL:www.thelancet.com/neurology
34. *Whimer R.A., Sidney S., Selby J. et al.* Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64. — P. 277–281.

УДК 579.8:616.894-053.8

Церамиды — потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера

Алесенко А.В.¹, Гаврилова С.И.², Каратасо Ю.И.¹, Федорова Я.Б.², Тиганов А.С.²¹ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва² Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

13

Обсуждается функциональная роль церамидов в патогенезе болезни Альцгеймера. Представлены доказательства того, что нарушение баланса сфинголипидов, таких как сфингомиелин и церамид, в мозге животных и человека, в спинномозговой жидкости и плазме крови пациентов с болезнью Альцгеймера играет решающую роль в нейрональной функции благодаря регулированию скорости роста, дифференцировки и смерти клеток ЦНС. Обсуждается роль церамидов в качестве биомаркеров для диагностики ранней стадии болезни Альцгеймера и мониторинга эффективности ее лечения препаратами нового поколения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; сфингомиелин; церамид; мозг; цереброспинальная жидкость; плазма крови; биомаркеры.

The review discusses the functional role of ceramides in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Certain evidence exist that the imbalance of sphingolipids such as sphingomyelin and ceramides in the brain of animals and humans, in the cerebrospinal fluid and blood plasma of patients with Alzheimer's disease play a crucial role in neuronal function by regulating growth, differentiation and cell death in CNS. The role of ceramides as biomarkers for the diagnosis of the early stage of Alzheimer's disease and monitoring the effectiveness of treatment with new drugs is discussed.

Keywords: Alzheimer's disease; sphingomyelin; ceramides; brain; cerebrospinal fluid; blood plasma; biomarkers.

Список принятых сокращений

АХЭ — ацетилхолинэстераза
 БА — болезнь Альцгеймера
 βА — β-амилоидный пептид
 βAPP — предшественник β-амилоидного пептида
 SMase — сфингомиелиназа
 SM — сфингомиелин
 Cer — церамид
 DHCer — дигидроцерамид
 DHSM — дигидросфингомиелин
 CerS — церамидсинтаза
 СМЖ — спинномозговая жидкость
 ФНО-α — фактор некроза опухоли α
 ЦНС — центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее частая причина слабоумия, развивающаяся у лиц пожилого и старческого возраста. В настоящее время БА страдает значительная часть населения в возрасте 60 и старше лет [1].

Принято считать, что ключевым механизмом развития патологии мозга альцгеймеровского типа являются токсическое действие β-амилоидного пептида (βА) — составной части бляшек — и воспалительные процессы, опосредованные цитокинами [1, 40]. Отложение βА и созревание сенильных бляшек вызывает множество молекулярных изменений различного рода, которые приводят к прогрессирующей дисфункции и смерти нерв-

ных клеток по типу апоптоза или некроза [40]. Однако молекулярные механизмы этиологии и патогенеза БА остаются неизвестными.

В последнее десятилетие для расшифровки механизма БА все большую актуальность приобретают липиды клеток мозга в качестве основных компонентов клеточной мембраны, участвующих в процессинге и агрегации βА и в проведении цитотоксического сигнала, индуцируемого как βА, так и провоспалительным цитокином — ФНО-α [4, 34]. Особое внимание привлекают сфинголипиды [4, 20], т.к. ряд из них участвует в процессинге и олигомеризации βА-пептида и в нарушении синаптической функции при БА.

Класс сфинголипидов представляет собой высокоактивные биологические соединения, которые служат не только компонентами мембраны, но и участвуют в регулировании клеточной пролиферации, дифференцировке, межклеточных взаимодействиях, миграции клеток, внеклеточной и внутриклеточной передаче сигналов и в гибели клеток [4, 11, 38]. Центральная нервная система содержит большое количество сфинголипидов, метаболиты которых выполняют не только структурную роль в мембранах, но и являются источниками вторичных посредников, которые осуществляют передачу многочисленных клеточных сигналов [4, 11, 39]. К настоящему времени стало очевидно, что такие простые сфинголипиды, как церамид, сфингозин, сфингозин-1-фосфат и гликозилцерамид, играют решающую роль в нейрональной функции благодаря регулированию скорости роста, дифференцировки и смерти клеток

ЦНС. Нарушение баланса содержания различных классов сфинголипидов приводит к нарушению нейрональной функции и апоптозу клеток мозга.

Все перечисленные классы сфинголипидов претерпевают значительные изменения в ходе развития БА и, как в настоящее время установлено, участвуют в патогенезе данного заболевания. К настоящему времени в нейропатогенезе БА наиболее изучена функциональная роль церамидов.

Перспективным является также поиск эффективных препаратов, участвующих в коррекции липидного спектра, нарушения которого зафиксированы в ходе этого заболевания.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕРАМИДОВ НА МОДЕЛЯХ БА У ЖИВОТНЫХ

Моделирование БА у животных проводится, как правило, на грызунах: мышах, крысах, морских свинок. Наиболее распространенной является методика получения мутантных животных, геном которых несет мутантные гены APP, пресенилинов-1 и -2 и белка τ [8–10] и инъекционные модели [42], основанные на введении животным нейротоксинов, вызывающих преимущественную гибель специфических популяций нейронов; также довольно популярны инъекционные модели, в которых используется интрацеребральное введение β A или его фрагментов [5], а также в некоторых случаях провоспалительных цитокинов, например ФНО- α [42].

Примером исследования сфинголипидов на мутантных животных, модулирующих болезнь Альцгеймера, может служить работа [8], в которой определяли содержание церамидов, сфингомиелинов, сульфатидов и галактозилцерамидов в коре мозга APP[SL]PS1Ki мышей. Было обнаружено значительное накопление церамидов в коре этих животных по сравнению с мышами дикого типа PS1Ki, в то время как другие сфинголипиды, кроме галактозилцерамида, не претерпевали заметных изменений.

Нами впервые было показано, что введение β A или ФНО- α в мозг крыс приводит к активации сфингомиелиназы и накоплению церамида. Этот процесс наиболее выражен в гиппокампе по сравнению с корой и мозжечком [5].

Таким образом, результаты, полученные в модельных экспериментах, позволяют предположить, что церамид играет существенную роль в патогенезе БА, механизм его действия можно представить в виде последовательности событий, при которых β A прежде всего индуцирует окислительный стресс и гидролиз сфингомиелина до церамида, завершающегося апоптотической гибелью нейронов.

РОЛЬ ЦЕРАМИДОВ И ФЕРМЕНТОВ ИХ МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Роль сфингомиелиназы при БА. Несмотря на многочисленные исследования механизм апоптотической

гибели нейронов под действием β A до сих пор не установлен. Однако в экспериментах на клетках мозга получены прямые доказательства того, что в проявлении цитотоксичности β A определенную роль играют ферменты сфингомиелинового цикла — SMase [13, 21, 26, 27, 31, 45–47].

Сфингомиелиназы (SMase) гидролизуют сфингомиелин до церамида и фосфохолина [4, 22]. Сфингомиелиназы характеризуются определенными различиями по pH до оптимума активности (кислая — aSMase, щелочная — alkSMase, нейтральная — nSMase), локализацией в клетке и зависимостью от ионов металлов. Церамид превращается в сфингомиелин путем переноса с помощью фосфатидилхолинтрансферазы фосфохолиновой группы из фосфатидилхолина на церамид. Такой тип фосфатидилхолинтрансферазы называется сфингомиелинсинтазой (SMS). Обнаружено два типа фермента: SMS1 и SMS2. У человека SMS1 локализуется в аппарате Гольджи, в то время как SMS2 первоначально появляется на плазматической мембране [24].

Кроме участия церамида в синтезе сфингомиелина, он может превращаться в сфингозин и жирные кислоты при действии церамидаз [23].

На клетках первичных нейронов показано, что их обработка фибриллярным β A вызывает экспрессию nSMase и повышение содержания церамида [26]. При блокировании этого фермента снижалась гибель клеток, что подтверждает необходимость nSMase для проявления цитотоксичности фибриллярного β A [26]. Ингибирование nSMase глутатионом также уменьшает гибель дендритов [31]. Эти результаты подтверждаются и в исследовании токсического влияния пептида β A(25-35) на глиальные и эндотелиальные клетки. Так же как и в первом случае, был обнаружен нейропротекторный эффект в результате добавления S-нитрозоглутатиона [46].

Однако необходимо отметить неоднозначность результатов, касающихся SMase, ответственных за гибель клеток, индуцированную β A. Например, при действии пептида β A на дендритные клетки мышей активируется кислая SMase, а ее инактивация обеспечивает устойчивость этих клеток к апоптозу при действии β A [45]. В противоположность этому, растворимый олигомер β A вызывает активацию как нейтральной, так и кислой SMase. Специфическое ингибирование фермента и нокдаун каждого из них обеспечивают резистентность клеток к β A — индуцированному апоптозу [33]. Эти данные позволяют предположить участие обеих типов SMase в реализации апоптоза нервных клеток, индуцированных β A. Нами было показано, что введение β A или ФНО- α в мозг крыс приводит к активации нейтральной SMase. Этот процесс наиболее выражен в гиппокампе по сравнению с корой и мозжечком [5]. Однако в мозге умерших пациентов, страдавших БА, обнаружена активация только кислой SMase [21]. При анализе экспрессии генов, ответственных за синтез кислой SMase и нейтральной SMase 2, было показано, что их активность

резко повышается в мозгу пациентов как с БА, так и с другими нейропатологиями [17].

В ряде исследований отмечено, что сигнальная система сфингомиелинового цикла связана с окислительным стрессом [5, 32, 41]. Установлено, что активные формы кислорода непосредственно влияют на SMase, либо на другие ферменты, которые, в свою очередь, регулируют активность SMase [22, 32]. Это может приводить к усилению токсического действия на клетки мозга цитокинов и β A в результате их совместного действия [14]. Следует отметить, что природный антиоксидант глутатион ингибирует активность SMase. Снижение уровня глутатиона приводит к активации фермента и накоплению церамида в олигодендритах, вызывая их гибель [31]. В клинической практике довольно успешно применяется антиоксидантная терапия, что подтверждает эффективность ингибирования процессов, связанных с активацией окислительных систем при развитии БА. До сих пор не установлено, происходит ли ингибирование сфингомиелинового каскада в этих условиях.

Таким образом, индукция сфингомиелинового цикла, приводящая к накоплению проапоптотического агента — церамида, может рассматриваться в качестве нового механизма БА, что может служить предпосылкой для терапии этого заболевания путем использования препаратов нового поколения, ингибирующих активность SMase [6, 29, 44].

Механизм участия церамида в патогенезе БА.

Различные факторы, такие как цитокины, факторы роста, гормоны, окислительный стресс и радиация, активируют SMase в различных тканях, приводя к накоплению церамида в них [41]. Хроническое повышение внутриклеточных церамидов может замедлять элонгацию аксонов и интернализацию фактора роста нервов [15]. Церамиды в нервных клетках вовлечены в апоптотические программы [4, 20]. Эти сигнальные молекулы способны стимулировать как протеинкиназную, так и фосфатазную сигнальные системы [4]. β A и церамид расположены в пределах одних и тех же рафтов, которые являются структурными элементами мембраны и содержат в своем составе необходимые сигнальные системы для индукции апоптоза [16]. В β A-индуцированном апоптозе принимает участие 75-рецептор ФНО- α и FAS-лиганд, которые представляют собой семейство клеточных рецепторов, использующих сфингомиелин-церамидный путь для проведения сигнала апоптоза [41].

Более того, β A и церамид вызывают митохондриальную дисфункцию и индуцируют окислительный стресс [4, 41]. Не только увеличение церамида в результате гидролиза сфингомиелина происходит в ответ на стрессовые сигналы и апоптоз, но и наблюдается повышение его синтеза в этих условиях. Гораздо меньше известно о механизмах, ответственных за активацию SMase в нейронах и в активированных глиальных клетках, приводящих к значительным повышениям уровня церамида. Знание механизма активации глиальных клеток чрезвычайно важно, поскольку

ку с этим процессом связана потеря нейронов при развитии ряда нейродегенеративных заболеваний, включая β A. В экспериментах, в которых использовались астроциты — главные представители глиальных клеток, активированные 1мкМ β A(1-42) в комбинации с 10 нг/мл IL-1b, изучался механизм их токсического действия на первичные нейроны человека [27]. Были показаны резкая активация нейтральной SMSe и накопление церамида в нейронах в процессе их гибели, индуцированной активацией астроглии. Активация нейтральной SMSe в нейронах определяется NO, генерируемым активированной астроглией. В то же время установлено, что в активированных астроцитах нейтральная SMSe способна индуцировать экспрессию мПНК индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Также было установлено, что экспрессия провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1b, IL-6 в активированной астроглии зависит от нейтральной SMSe. Участие β A в генерации церамида подтверждается тем, что только пептид β A(1-42), но не его реверсионная форма индуцирует активацию SMase и генерацию церамида в нейронах [26]. Кроме того, именно фибриллярная форма пептида по сравнению с растворимой была наиболее эффективна в генерации церамида [26]. β A индуцирует апоптоз и в олигодендритах [25]. При этом также как и в нейронах наблюдаются повышение уровня церамидов [31], активации каспазы-8 и фрагментация ДНК [45]. Добавление в клеточную культуру олигодендроцитов церамида или бактериальной SMase, повышающей содержание церамида, приводит их к гибели [31, 45]. Более того ингибитор SMase (3-метил-сфингомиелин) эффективно защищает олигодендроциты от действия β A [31].

В экспериментах на животных показано, что микроинъекция β A(1-42) в кору мышей линии C57/BL6 вызывает трехкратное накопление церамида в коре, которое индуцируется нейтральной SMase, в то время как активность кислой SMase в этих условиях не меняется [27]. β A, введенный в мозг крыс, способствует накоплению церамида преимущественно в гиппокампе [5].

Это находит подтверждение в повышенном уровне церамидов в мозге и спинномозговой жидкости пациентов с БА по сравнению с другими неврологическими патологиями, причем церамид накапливается в мозге пациентов уже на ранних стадиях заболевания [18]. По другим данным, уровень церамида снижен в белом веществе средней фронтальной мозговой извилины у пациентов с БА по сравнению с контролем [18]. Эти различия, по-видимому, определяются стадией заболевания, поскольку в исследовании [18] показано, что на ранней стадии деменции уровень церамида повышен, в то время как на поздней стадии отмечено понижение содержания церамида в структурах мозга.

При анализе шести молекулярных видов церамида, которые отличаются по длине их жирных кислот, в мозге пациентов с БА и другими нейропатологиями было обнаружено повышение уровня Cer16, Cer8, Cer20 и Cer24 при всех нарушениях функций мозга. При ком-

бинации БА с другими патологиями уровень церамида оказывается самым высоким [17]. Наиболее определенные результаты были получены при изучении экспрессии генов, которые контролируют синтез, метаболизм и деградацию церамида в процессе развития БА [17, 28]. Наблюдается разнонаправленная активация генов, отвечающих за содержание церамида в структурах мозга при специфических формах заболевания по сравнению с контролем [28]. Четко установлено, что синтез ферментов, контролирующих синтез церамидов, в особенности церамидов, содержащих длинноцепочечные жирные кислоты C22:0 и C24:0, был активирован на ранней стадии заболевания, когда синтез глюкозил-церамида, напротив, был снижен [28]. То есть уровень разных типов церамидов может меняться зеркально на разных стадиях заболевания.

Сфингомиелины при БА. По сравнению с церамидом изучение уровня сфингомиелина в структурах мозга пациентов с БА проводится менее активно. Разными исследователями получены совершенно противоположные результаты. В работах [7, 12, 37] найдено, что уровень сфингомиелина повышается, а Х. Не и соавт. показали его снижение при БА [21]. Но имеются данные, что на всех стадиях заболевания не происходит изменений в содержании сфингомиелина в мозге пациентов с БА [18].

До сих пор неизвестно, с чем связаны такие различия: с исследованиями, проводимыми на разных стадиях заболевания, либо с разными структурами мозга, где определялось содержание сфингомиелина.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕРАМИДОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ПРИ БА

Церамиды крови при БА. Обнаружено, что содержание церамида в крови на ранней стадии БА понижено, тогда как в мозге и спинномозговой жидкости повышено [35, 36]. Эти изменения коррелировали с нарушением когнитивных функций у пациентов. Однако таких исследований до сих пор выполнено недостаточно, чтобы использовать церамиды крови для ранней диагностики БА, и необходимы дальнейшие изучения корреляций между содержанием церамидов в плазме крови и спинномозговой жидкости на всем протяжении БА. Однако некоторые исследователи предполагают, что определение корреляции между изменениями церамидов в крови и в СМЖ у пациентов с БА, особенно на ранней стадии заболевания, позволят использовать их в качестве биомаркеров БА и, возможно, в качестве мишеней для лекарственных средств нового поколения [35, 36].

В последнее время интенсивно изучается связь между изменениями в спектре церамидов и сфингомиелинов плазмы крови пациентов с БА и развитием когнитивных нарушений для предсказания скорости развития деменции на основании результатов их анализа [35, 36]. Эта задача может быть решена благодаря развитию метода масс-спектрометрии и его успешного применения в липидологии [43].

В работах М.М. Mielke и соавт. [35] содержание церамидов (Cer), дигидроцерамидов (DHCer), сфингомиелинов (SM) и дигидросфингомиелинов (DHSM) было изучено методом хромато-масс-спектрометрии на 120 пациентах с деменцией альцгеймеровского типа и деменциями, связанными с другими нейропатологиями. Во всех случаях на протяжении более двух лет наблюдений обнаружено повышение Cer и DHCer, связанное со значительным развитием деменции. В противоположность этому у пациентов, в плазме которых наблюдались повышенный уровень SM и DHSM, а также отношения SM/Cer и DHSM/DHCer, развитие деменции происходило более медленно. В этой же работе показано, что изменения в уровне холестерина и триглицеридов не связано со скоростью развития деменции. Эти результаты позволяют предположить, что повышенные отношения SM/Cer и DHSM/DHCer в плазме крови пациентов может служить маркером для предсказания скорости развития БА.

Аналогичные данные получены в работе [19] при анализе липидов плазмы крови методом масс-спектрометрии у 26 пациентов с БА и 26 пожилых людей с нормальными когнитивными функциями. Из 33 сфингомиелинов восемь молекулярных видов, содержащих жирнокислотные алифатические цепи из 22 и 24 атомов углерода, были значительно ниже у пациентов с БА по сравнению с контролем. Уровень двух молекулярных видов церамидов (16:0 и 21:0), напротив, был значительно выше в плазме крови с БА, остальные пять церамидов повышались незначительно. Отношение церамидов к сфингомиелинам, содержащим идентичные жирные кислоты у пациентов с БА, резко отличалось от нормального контроля. Эти изменения отражали как нарушения в когнитивных функциях пациентов, так и в генотипе (при диагнозе определяли наличие генотипа по аполипопротеину E4).

Кроме возможности использования сфинголипидов для тестирования развития БА, они были бы полезны для мониторинга эффективности лечения каждого индивидуального пациента определенным лекарственным средством. Это особенно важно, если пациент получает новые лекарства или новые лекарства исследуются на предклинической или ранней клинической стадии.

Сфинголипиды в спинномозговой жидкости при БА. Спинномозговая жидкость (СМЖ) наиболее адекватно может отражать патологические изменения в мозге, вызванные БА. Как правило, у пациентов с БА изучают нарушения в липидном спектре мозга только на терминальной стадии, исследования же липидов СМЖ позволяют проследить за развитием заболевания, а также за эффективностью его лечения.

Анализ содержания церамида в СМЖ пациентов с разнообразными неврологическими заболеваниями (цервикальный спондилез, боковой амиотрофический склероз, метаболическая энцефалопатия, инсульт) показал, что при БА его содержание значительно выше, чем при этих патологиях и в контроле [30, 39]. Наиболее высокое содержание церамида было обнаружено

при средней тяжести заболевания по сравнению с начальной и тяжелой [35].

Не проводились корреляции между изменением содержания в СМЖ церамида и βA , τ и p - τ 231, что позволило бы определить более конкретную роль церамида в патогенезе БА.

Тем не менее, в литературе обсуждается возможность использования церамидов в качестве маркеров БА [35, 36]. Некоторым ограничением может служить неспецифичность этого параметра для БА, поскольку уровень церамидов в СМЖ меняется и при других нейропатологиях. Церамид можно использовать в качестве маркера стадии развития заболевания. До сих пор для диагностики глубины патологии мозга используются только когнитивные и поведенческие симптомы, но они проявляются уже на далеко зашедших стадиях нарушений функций мозга. Изменения же в церамидах могут сигнализировать о ранних нарушениях при БА, которые, возможно, могут поддаваться медикаментозной коррекции [36].

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ НА СОДЕРЖАНИЕ И СПЕКТР МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВИДОВ СФИНГОМИЕЛИНОВ И ФОСФАТИДИЛХОЛИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ БА

В настоящее время в клинической практике наиболее широко применяемыми препаратами для лечения БА являются акатинол мемантин (фирмы Merz) и ривастигмин (фирмы Novartis). Ривастигмин — ингибитор ацетилхолинэстеразы (АХЭ) (КФ 3.1.1.7), фермента, чья функция резко повышена при БА, а акатинол мемантин — ингибитор глутаматергической системы, функция которой также нарушается в ходе развития этого заболевания [1]. Однако изучение влияния этих препаратов на липидный метаболизм и возможная коррекция его нарушений в процессе лечения не проводилась.

Нами впервые было исследовано влияние ривастигмина и акатинола мемантина на содержание и молекулярный спектр фосфолипидов, которые в своем составе содержат холиновую группировку (сфингомиелины, фосфатидилхолины, лизофосфатидилхолины) [2]. Нарушения в метаболизме этих фосфолипидов могут влиять на холинергическую систему за счет изменения баланса холина и лиганд-рецепторного взаимодействия, определяемого структурированностью мембран клеток нервной системы. Используя метод хромато-масс-спектрометрии, мы определили какие именно молекулярные виды холинсодержащих фосфолипидов (различия молекулярных видов фосфолипидов определяется набором жирных кислот, входящих в их состав) особенно активно подвергаются действию изучаемых ингибиторов [2].

Ривастигмин применяется в клинике для лечения БА на этапе мягкой и умеренной деменции. Акатинол мемантин, нормализуя мембранный потенциал, активизирует процесс передачи нервного импульса, что при-

водит к улучшению когнитивных процессов, памяти и способности к обучению, повышает повседневную активность [1]. Перечисленные выше свойства мемантина указывают на его возможную способность оказывать модулирующее действие на компоненты мембран клеток головного мозга, в том числе и на липидные структуры.

Исследование фосфолипидных спектров методом масс-спектрометрии плазмы крови пациентов с БА средней тяжести до и после лечения ривастигмином и мемантином по истечении 3 и 6 мес. соответственно с начала курса терапии показало, что препараты снижают уровень всех изученных фосфолипидов в плазме крови [2].

При детектировании по молекулярным массам отдельных типов фосфолипидов была обнаружена избирательность действия препаратов на определенные молекулярные виды тех или иных фосфолипидов. Очень заметно дифференцированное влияние ривастигмина и акатинола мемантина на фосфатидилхолины (ФХ) с различным набором жирных кислот.

Наиболее четкие изменения при действии ривастигмина, выраженные в уменьшении содержания, зафиксированы для ФХ с набором жирных кислот 16:0/18:2, 18:1/20:2 и 18:0/20:4, соответствующих молекулярным массам 758,6, 808,6 и 810,6. При действии мемантина наибольшие изменения происходили во фракции ФХ с жирными кислотами 16:0/18:2, 18:0/18:2, 18:0/20:4 (рис. 1). Также в ходе лечения уменьшается уровень всех лизофосфатидилхолинов (рис. 2). Сфингомиелины с жирными кислотами 16:1, 16:0, 18:3 и 18:0 проявляют тенденцию к снижению. Наибольшие изменения зафиксированы для СМ 16:0 с молекулярной массой 703,6 (рис. 3).

Следовательно, наши результаты указывают на то, что ингибитор АХЭ, влияя на фермент-мишень, в конечном счете способен модифицировать фосфолипидный спектр плазмы крови пациентов в процессе лечения. Под влиянием этого ингибитора происходит снижение уровня холинсодержащих фосфолипидов. Это вполне закономерное явление, поскольку в результате действия ривастигмина снижается уровень свободного холина [2], являющегося структурным элементом изученных нами фосфолипидов. Ацетилхолин, который не расщепляется до холина и уксусной кислоты в присутствии ривастигмина, напротив, накапливается. Но он не может быть непосредственно включен в тот метаболический путь синтеза фосфолипидов, в котором участвует свободный холин, что, вероятно, приводит к снижению синтеза холинсодержащих фосфолипидов [2]. До сих пор при изучении ингибиторов холинэстеразного ряда не уделялось внимания их влиянию на метаболизм сфингомиелина, хотя именно этот холинсодержащий фосфолипид и есть источник проапоптотических агентов, вызывающих гибель нейронов.

Общность картины при действии ривастигмина и акатинола мемантина на спектр холинсодержащих липидов заключалась в том, что не было обнаружено

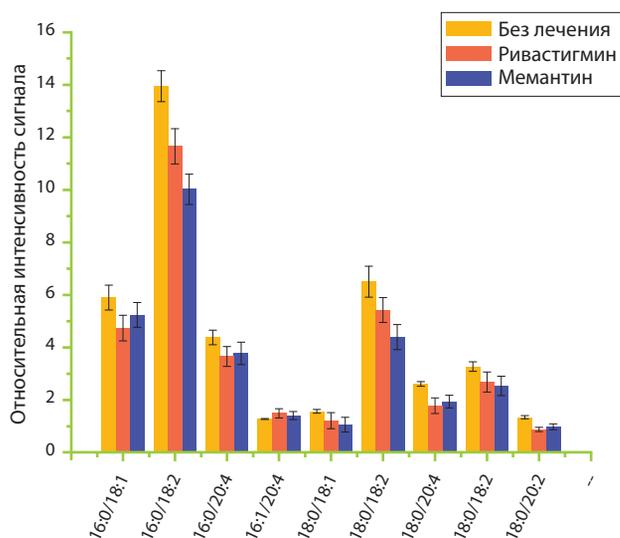


Рис. 1. Изменение содержания молекулярных видов фосфатидилхолинов в плазме крови пациентов с болезнью Альцгеймера до и после лечения ривастигином и мемантином

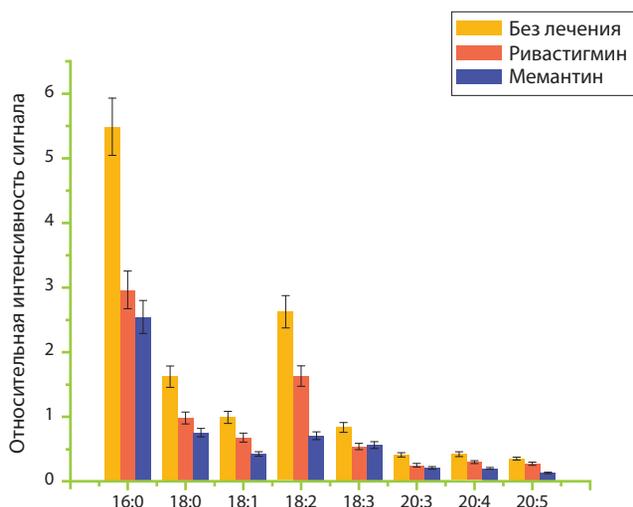


Рис. 2. Изменение содержания молекулярных видов лизофосфатидилхолинов в плазме крови пациентов с болезнью Альцгеймера до и после лечения ривастигином и мемантином

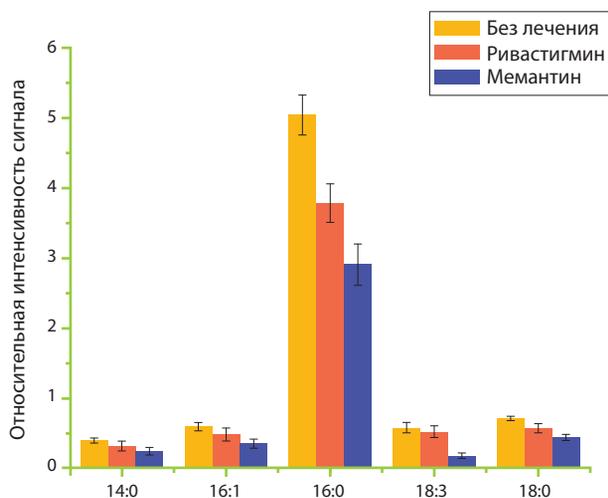


Рис. 3. Изменение содержания молекулярных видов сфингомиелинов в плазме крови пациентов с болезнью Альцгеймера до и после лечения ривастигином и мемантином

однообразия в изменении содержания всех детектируемых молекул фосфолипидов. Содержание некоторых из них остается неизменным, в то время как в определенном виде фосфолипидных молекул отмечается заметное снижение их содержания в плазме после лечения мемантином [2].

Под действием этих двух препаратов с различными свойствами характер изменений фосфолипидов носит однонаправленный характер. Следует подчеркнуть, что нами впервые показано влияние ингибитора АХЭ на изменение уровня сфингомиелина в липидах крови пациентов с БА [2]. Также впервые мы обнаружили новое важное свойство препаратов, используемых в клинике для лечения БА. Возможно, что их способность влиять на липидный обмен играет существенную роль в эффективности терапии, проводимой данными препаратами [2].

Как показывает клиническая практика, наиболее эффективны те препараты, которые способны действовать на несколько мишеней. И это вполне логично, т.к. нейродегенеративные заболевания, к которым относится БА, имеют многофакторный характер и определяются множественностью патогенетических факторов, которые должны подвергнуться коррекции в случае успешного лечения заболевания. Нарушения в липидном метаболизме обнаруживаются при многих патологиях, поскольку структура мембраны клетки, а также процессы, происходящие на ее поверхности, определяются липидной составляющей мембраны. Следовательно, если препараты наряду с другими функциями способны вызывать коррекцию в липидном метаболизме, то они могут рассматриваться как наиболее перспективные при лечении нейродегенераций, в том числе и альцгеймеровского типа.

Тестирование липидного спектра методом масс-спектрометрии может отражать успешность лечения указанным препаратом и в дальнейшем этот метод в виду его широких возможностей по определению различных классов липидов может быть внедрен в

клиническую практику для мониторинга эффективности лечения любых нейродегенеративных заболеваний, патогенез которых связан с нарушением липидного обмена, а также для отбора наиболее эффективных нейропротекторов нового поколения, корректирующих липидный метаболизм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные усилия мирового сообщества до сих пор не установлен точный механизм БА. В последние два десятилетия для его расшифровки все большую актуальность приобретают сфинголипиды клеток мозга, участвующие в процессинге и агрегации β A и в проведении цитотоксического сигнала, индуцируемого β A и провоспалительным цитокином ФНО- α , которые рассматриваются в качестве основных индукторов нейродегенерации альцгеймеровского типа. При исследовании сфинголипидного метаболизма в процессе развития БА в структурах мозга животных и человека, в спинномозговой жидкости, в сыворотке и плазме крови пациентов с БА стало очевидно, что такие относительно простые сфинголипиды, как церамид и гликозилцерамид, играют решающую роль в нейрональной функции благодаря регулированию скорости роста, дифференцировки и смерти клеток ЦНС. Активация SMase, приводящая к накоплению проапоптотического агента — церамида, может рассматриваться в качестве нового механизма БА, что может служить предпосылкой для терапии этого заболевания путем использования препаратов нового поколения, ингибирующих активность сфингомиелиназы [6, 29]. В связи с этим очень важно исследование изменений спектра церамидов в клетках мозга животных, у которых моделируется БА, и в крови пациентов, страдающих БА, в ходе развития заболевания и его лечения.

Работа поддержана грантом Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2007.
2. Каратасо Ю.О., Суллард К., Федорова Я.Б. и др. Исследование методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии фосфолипидного спектра плазмы крови пациентов с болезнью Альцгеймера при лечении ривастигнином (экселонем) и мемантином // Масс-спектрометрия. — 2008. — Т. 5. — № 3. — С. 106–116.
3. Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожева З.И. Эффективность препарата Ноопепт при экспериментальной модели болезни Альцгеймера (когнитивный дефицит, вызванный введением бета-амилоида 25-35 в базальные ядра Мейнхерта крыс) // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2008. — Т. 146. — С. 84–88.
4. Alesenko A.V. Role of sphingomyelin cycle signaling system in Alzheimer's disease // In: «New Research on Alzheimer's Disease» NOVA Science, USA / Ed. E.M. Welsh. — 2006. — P. 168–189.
5. Alesenko A.V., Bugrova A.E., Dudnik L.B. Connection of lipid peroxide oxidation with sphingomyelin cycle pathway in the development of Alzheimer's disease // Biochem. Soc. Transaction. — 2004. — Vol. 32. — P. 144–146.
6. Arenz C. Small molecule inhibitors of acid sphingomyelinase // Cell. Physiol. Biochem. — 2010. — Vol. 26. — P. 1–8.
7. Bandaru V.V., Troncoso J., Wheeler D. et al. ApoE4 disrupts sterol and sphingolipid metabolism in Alzheimer's but not normal brain // Neurobiol. aging. — 2009. — Vol. 30. — P. 591–599.
8. Barrier L., Ingard S., Fauconneau B., Hage G. Gender-dependent accumulation of ceramides in the cerebral cortex of the APP(SL)/PS1Ki mouse model of Alzheimer's disease // Neurobiol. aging. — 2010. — Vol. 31. — P. 1843–1853.

9. *Benedikz E., Kloskowska E., Winblad B.* The rat as an animal model of Alzheimer's disease // *J. Cell. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 13. — P. 1034–1042.
10. *Bornemann K.D., Staufenbiel M.* Transgenic mouse models of Alzheimer's disease // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 908. — P. 260–266.
11. *Buccoliero R., Futerman A.H.* The roles of ceramide and complex sphingolipids in neuronal cell function // *Pharmacological Research.* — 2003. — Vol. 47. — P. 409–419.
12. *Chan R.B., Oliveira T.G., Cortes E.P. et al.* Comparative lipidomic analysis of mouse and human brain with Alzheimer disease // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287. — P. 2678–2688.
13. *Chen S., Lee J.M., Zeng C. et al.* Amyloid beta peptide increases DP5 expression via activation of neutral sphingomyelinase and JNK in oligodendrocytes // *J. Neurochem.* — 2006. — Vol. 97. — P. 631–640.
14. *Cutler R.G., Kelly J., Storie K. et al.* Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease // *PNAS.* — 2004. — Vol. 101. — P. 2070–2075.
15. *De Chaves E.P., Bussiere M., MacInnis B. et al.* Ceramide inhibits axonal growth and nerve growth factor uptake without compromising the viability of sympathetic neurons // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 36207–36214.
16. *Fantini J., Garmy N., Mahfoud R., Yahi N.* Lipid rafts: structure, function and role in HIV, Alzheimer's and prion diseases // *Exper. Rev. Mol. Med.* — 2002. — Vol. 4. — P. 1–22.
17. *Fillipov V., Song M.A., Zhang K. et al.* Increased ceramide in brains with Alzheimer's and other neurodegenerative diseases // *J. Alzheimers Dis.* — 2012. — Vol. 29. — P. 537–547.
18. *Han X., Holtzman, D., McKeel D.W. et al.* Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer's disease: potential role in disease pathogenesis // *J. Neurochemistry.* — 2002. — Vol. 82. — P. 809–818.
19. *Han X., Rozen S., Boyle S.H. et al.* Metabolomics in early Alzheimer's disease: identification of altered plasma sphingolipidome using shotgun lipidomics // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6. — P. e21643.
20. *Haughey N.J., Bandaru V.R., Bai M., Mattson M.P.* Roles for dysfunctional sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease neuropathogenesis // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1801. — P. 878–886.
21. *He X., Huang Y., Li B. et al.* Deregulation of sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease // *Neurobiology of Aging.* — 2010. — Vol. 31. — P. 398–408.
22. *Horres C.R., Hannun Y.A.* The roles of neutral sphingomyelinases in neurological pathologies // *Neurochem. Res.* — 2012. — Vol. 37. — P. 1137–1149.
23. *Huang Y., Tanimukai H., Liu F. et al.* Elevation of the level and activity of acid ceramidase in Alzheimer's disease brain // *Eur. J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 20. — P. 3489–3497.
24. *Huitema K., van den Dikkenberg J., Brouwers J.F., Holthuis J.C.* Identification of a family of animal sphingomyelin synthases // *EMBO J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 33–44.
25. *Jana A., Hogan E.L., Pahan K.* Ceramide and neurodegeneration: susceptibility of neurons and oligodendrocytes to cell damage and death // *J. Neurol. Sci.* — 2009. — Vol. 278. — P. 5–15.
26. *Jana A., Pahan K.* Fibrillar amyloid-beta peptides kill human primary neurons via NADPH oxidase-mediated activation of neutral sphingomyelinase. Implications for Alzheimer's disease // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 51451–51459.
27. *Jana A., Pahan K.* Fibrillar amyloid-beta-activated human astroglia kill primary human neurons via neutral sphingomyelinase: implications for Alzheimer's disease // *J. Neuroscience.* — 2010. — Vol. 30. — P. 12676–12689.
28. *Katsel P., Li C., Haroutunian V.* Gene expression alterations in the sphingolipid metabolism pathways during progression of dementia and Alzheimer's disease: a shift toward ceramide accumulation at the earliest recognizable stages of Alzheimer's disease? // *Neurochem. Res.* — 2007. — Vol. 32. — P. 845–856.
29. *Kornburger J., Tripal P., Reichel M. et al.* Functional Inhibitors of Acid Sphingomyelinase (FIASMs): a novel pharmacological group of drugs with broad clinical applications // *Cell Physiol. Biochem.* — 2010. — Vol. 26. — P. 9–20.
30. *Kosicek M., Zetterberg H., Andreasen N. et al.* Elevated cerebrospinal fluid sphingomyelin levels in prodromal Alzheimer's disease // *Neurosci Lett.* — 2012. — Vol. 516. — P. 302–305.
31. *Lee J.-T., Xu J., Ku G. et al.* Amyloid-beta peptide induces oligodendrocyte death by activating the neutral sphingomyelinase-ceramide pathway // *J. Cell Biol.* — 2004. — Vol. 164. — P. 123–131.
32. *Levy M., Castillo S., Goldcorn T.* nSMase2 activation and trafficking are modulated by oxidative stress to induce apoptosis // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 344. — P. 900–905.
33. *Malaplate-Armand C., Florent-Bécharde S., Youssef I. et al.* Soluble oligomers of amyloid-beta peptide induce neuronal apoptosis by activating a cPLA2-dependent sphingomyelinase-ceramide pathway // *Neurobiol. Dis.* — 2006. — Vol. 23. — P. 178–189.
34. *Mielke M., Lyketsos G.* Alterations of the sphingolipid pathway in Alzheimer's disease: new biomarkers and treatment targets? // *Neuromolecular Med.* — 2010. — Vol. 12. — P. 331–340.
35. *Mielke M.M., Haughey N.J., Bandaru V.V. et al.* Plasma sphingomyelins are associated with cognitive progression in Alzheimer's disease // *J. Alzheimer's Dis.* — 2011. — Vol. 27. — P. 259–269.
36. *Mielke M.M., Haughey N.J., Bandaru V.V. et al.* Plasma ceramides are altered in mild cognitive impairment and predict cognitive decline and hippocampal volume loss // *Alzheimers Diment.* — 2010. — Vol. 6. — P. 378–385.
37. *Pettegrew J.W., Panchalingham K., Hamilton R.L., McClure R.J.* Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease // *Neurochemical Research.* — 2001. — Vol. 26. — P. 771–782.
38. *Pettus B.J., Chalfant C.E., Hannun Y.A.* Ceramide in apoptosis: an overview and current perspectives // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2002. — Vol. 1585. — P. 114–125.
39. *Satoi H., Tomimoto H., Ohtani R. et al.* Astroglial expression of ceramide in Alzheimer's disease brains: a role during neuronal apoptosis // *Neuroscience.* — 2005. — Vol. 130. — P. 657–666.
40. *Selkoe D.J.* Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease // *Annu. Rev. Cell Biol.* — 1994. — Vol. 10. — P. 373–403.
41. *Shupik M.A., Vanin A.F., Alessenko A.V.* Interaction of the nitric oxide signaling system with the sphingomyelin cycle and peroxidation on transmission of toxic signal of tumor necrosis factor- α in ischemia-reperfusion // *Biochemistry (Mosc.).* — 2011. — Vol. 76. — P. 1197–1209.

42. *Stepanichev M.Y., Moiseeva Y.V., Lazareva N.A., Gulyaeva N.V.* Studies of the effects of fragment (25-35) of beta-amyloid peptide on the behavior of rats in a radial maze // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2005. — Vol. 35. — P. 511–518.
43. *Sullard M.C.* Analysis of sphingomyelin, glucosylceramide, ceramide, sphingosine, and sphingosine 1-phosphate by tandem mass spectrometry // *Methods Enzymol.* — 2000. — Vol. 312. — P. 32–45.
44. *Taguchi M., Sugimoto K., Akama T. et al.* Sphingomyelin analogues as inhibitors of sphingomyelinase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13. — P. 1963–1966.
45. *Xuan N.T., Shumilina E., Kempe D.S. et al.* Sphingomyelinase dependent apoptosis of dendritic cells following treatment with amyloid peptides // *J. Neuroimmunol.* — 2010. — Vol. 219. — P. 81–89.
46. *Yang D.-I., Yeh C.-H., Chen S., Xu J., Hsu C.Y.* Neutral sphingomyelinase activation in endothelial and glial cell death induced by amyloid beta-peptide // *Neurobiol. Dis.* — 2004. — Vol. 17. — P. 99–107.
47. *Zeng C., Lee J.T., Chen S. et al.* Amyloid-beta peptide enhances tumor necrosis factor-alpha-induced iNOS through neutral sphingomyelinase/ceramide pathway in oligodendrocytes // *J. Neurochem.* — 2005. — Vol. 94. — P. 703–712.

Алесенко Алиса Владимировна — доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией нейролипидологии ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Email: ales@sky.chph.ras.ru

Гаврилова Светлана Ивановна — профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Федорова Яна Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гериатрической психологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

Тиганов Александр Сергеевич — академик РАН, профессор, директор Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

УДК 616.894-053.8:577.1

Особенности структурно-функционального статуса мембран эритроцитов при синдроме мягкого когнитивного снижения

Молочкина Е.М.¹, Фаткуллина Л.Д.¹, Подчуфарова Д.Е.¹, Голощапов А.Н.¹, Гаврилова С.И.², Федорова Я.Б.², Ключник Т.П.², Бурлакова Е.Б.¹¹ Институт биохимической физики им Н.М. Эмануэля РАН, Москва² Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

У пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС) и лиц контрольной группы без признаков психических и неврологических заболеваний определяли активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) эритроцитов (ЭР) и показатели структуры мембраны — степень гемолиза ЭР, уровень пероксидного окисления липидов (ПОЛ) (по содержанию малонового диальдегида — МДА), микровязкость (s) поверхностных областей мембраны с помощью двух спиновых зондов, локализующихся в bulk-липидах (s1) и прилежащих к белкам участкам липидного бислоя (s2).

В группе пациентов с МКС уменьшены примерно на 30% ($p < 0,05$) максимальная скорость (V_{max}) и константа Михаэлиса (K_m) АХЭ реакции, что говорит об изменении свойств фермента и/или содержания его в мембране. Величина V_{max}/K_m (именно это соотношение является мерой активности АХЭ при реальных концентрациях ацетилхолина) практически одинакова для обеих групп. Уровень спонтанного гемолиза в группах доноров и пациентов с МКС говорит об отсутствии изменений механической прочности мембраны ЭР. Достоверные различия между группами имеются для микровязкости в области зонда 2 (увеличение примерно на 40% при МКС, $p = 0,001$). В группе пациентов с МКС отсутствуют выявленные в норме корреляции между показателями, характеризующие структурно-функциональное состояние мембраны. Полученные результаты свидетельствуют об изменениях в холинергической системе и структурно-функциональной регуляции в мембране ЭР у пожилых людей с МКС. По состоянию структуры липидного бислоя эритроцитарных мембран МКС занимает особое положение, отличаясь как от нормального старения, так и от уже развившейся БА. Соотношение $s1/s2$ может служить маркером для идентификации синдрома МКС.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; мягкое когнитивное снижение; мембраны эритроцитов; окислительный стресс; ацетилхолинэстераза.

Patients with the syndrome of MCI and control group without signs of mental and neurological diseases were tested for the level of lipid peroxidation (LPO) (content of malondialdehyde — MDA), the degree of hemolysis of the erythrocytes (RBC), microviscosity (s) of surface area of the membrane using two spin probes localized in the bulk lipids (s1) and in adjacent to the proteins regions of lipid bilayer (s2). As a functional indicator the activity of acetylcholinesterase (AChE) in RBC was determined. In the group with MCI maximum velocity (V_{max}) and Michaelis constant (K_m) of AChE reaction decreased ~ 30% ($p < 0,05$). This fact indicates a change in the properties of the enzyme and/or its content in the membrane. The value of V_{max}/K_m (just this ratio determines the activity of AChE with real concentrations of acetylcholine) is practically the same for both groups. There was no difference in the mechanical resistance of the RBC membrane (spontaneous hemolysis) between the group with the MCI and donors. Significant differences of s between groups took place for MCI in the region of probe 2 (increase of ~ 40% at the MCI, $p = 0,001$). Some increase in MDA level in MCI was found. In the patients with MCI correlations were not found identified in «norma», characterizing the structural and functional state of the membrane. These results indicate changes in the cholinergic system and violation of the structural and functional regulation in RBC membranes in elderly patients with MCI. Membrane structure status of erythrocytes in MCI holds a special position and differs both of normal ageing and developed AD. The $s1/s2$ ratio may be considered as a possible marker for MCI identification.

Key words: Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; erythrocytes; membrane structure; oxidative stress; acetylcholinesterase.

ВВЕДЕНИЕ

С целью своевременного и успешного лечения нейродегенеративных заболеваний (НДЗ) очень важно иметь представление о событиях, происходящих на ранних, преклинических стадиях болезни, выявить маркеры, необходимые для идентификации этих стадий, и мишени возможной превентивной терапии.

Болезнь Альцгеймера (БА) — мультифакторное заболевание. К основным механизмам развития БА относятся токсическое действие β -амилоида, дефицит холинергической системы, нарушения функционирования глутаматергической системы и др. Первостепенную роль в патогенезе и развитии БА играет окислительный стресс, который является не только источником свобод-

ных радикалов, повреждающих клеточные структуры и макромолекулы, но и проявлением нарушений в работе системы регуляции пероксидного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах. Работа этой системы контролирует структуру (и соответственно зависящие от структуры функции) тех или иных мембран [1].

Клеточные мембраны играют большую роль в патогенезе и развитии НДЗ. С полным основанием НДЗ можно отнести к «мембранным» видам патологии [13, 24]. Мембраны вовлечены в процессы образования и метаболизма токсического β -амилоида; взаимодействие с мембранами обуславливает токсические, патогенные эффекты этого пептида; мембраны обеспечивают функционирование холинергической системы, поскольку в них локализована ацетилхолинэстераза

(АХЭ) — фермент, регулирующий уровень ацетилхолина (АХ) и рецепторы этого медиатора. Рецепторы других вовлеченных в патогенез БА медиаторов также локализованы в мембранах. Важно участие мембран в развитии окислительного стресса и в процессах, от него защищающих. Поиск «мембранных» маркеров заболевания представляется не менее перспективным, чем маркеров-биомолекул плазмы, спинномозговой жидкости (СМЖ) и т.п. Информативными маркерами НДЗ могут быть важные для функций мембран физико-химические, структурные свойства их компонентов.

Мембраны эритроцитов крови — одни из популярных объектов изучения нарушений мембранной регуляции при развитии патологических состояний. Согласно современным представлениям, эритроциты — это клетки-репортеры окислительного стресса и антиоксидантного статуса всего организма, в частности ЦНС [18].

Синдром мягкого когнитивного снижения (МКС) определяется как промежуточное состояние между возрастными изменениями ЦНС и клиническими проявлениями деменции. Он относится к факторам риска развития болезни Альцгеймера или является ее начальной продромальной стадией [5].

Цель настоящей работы: изучение возможных сдвигов в структурно-функциональном состоянии мембран эритроцитов у пожилых пациентов с синдромом МКС в сравнении с контрольной группой лиц соответствующей возрастной группы, но без признаков психических и неврологических заболеваний. В задачи исследования входило сопоставление этих показателей при нормальном старении и при болезни Альцгеймера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика клинических групп. Группа лиц с синдромом МКС включала в себя 20 человек (75% женщин, 25% мужчин, средний возраст 71 ± 3 лет). Обследовались пациенты, консультировавшиеся в Центре по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств Научного центра психического здоровья РАМН (Москва) в течение 2009–2010 гг.

Контрольная группа лиц без признаков психических и неврологических заболеваний состояла из двух подгрупп: 1) пожилые доноры (31 человек, из них 45% мужчин и 55% женщин; средний возраст 64 ± 10 лет); 2) молодые люди (8 человек, из них 40% мужчин и 60% женщин; средний возраст 24 ± 3 лет).

Взятие крови для исследования во всех случаях осуществлялось после получения информированного согласия пациентов и здоровых доноров. Все они были жителями московского региона.

Состояние больных соответствовало операциональным критериям, основанным на соглашении международной исследовательской группы по изучению МКС (MCI, Mild Cognitive Impairment) [16, 19, 20, 21]. Критериями невключения являлись любые неврологические, психические или соматические заболевания, которые могли быть ответственны за проявления когнитивной недостаточности у пациента.

Для оценки состояния когнитивных функций применяли мультидисциплинарный методический подход, включающий клинический, психопатологический, психометрический, нейропсихологический и нейровизуализационный методы [10, 14, 17, 22, 23].

Для исключения вероятной связи когнитивного снижения с церебрально-сосудистой патологией или с депрессивными расстройствами в дополнение к клиническим методам использовались клинические диагностические шкалы [11, 26]. Для исключения объемных образований, воспалительных, травматических повреждений головного мозга, оценки степени расширения ликворной системы и выраженности очаговых (сосудистых) изменений проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Картина МРТ у пациентов обследованной когорты характеризовалась преимущественно слабой или, реже, умеренной наружной и внутренней сообщающейся гидроцефалией.

Анамнестические сведения на всех пациентов воссоставлялись ретроспективно на основании данных, полученных как с их слов, так и от одного или двух объективных информантов, а также из имеющейся медицинской документации (амбулаторные карты поликлиник, выписки из историй болезни из соматических стационаров).

Выделение эритроцитов. Эритроциты выделяли из цельной венозной цитратной крови. Кровь центрифугировали 10 мин при 1500 об./мин, надосадочную жидкость удаляли, полученный осадок дважды отмывали физиологическим раствором. Для работы использовали 5%-ную суспензию эритроцитов в среде, содержащей 0,1 М трис-НСI буфер и физиологический раствор в соотношении 1:1, рН 7.4.

Активность ацетилхолинэстеразы определяли в гемолизате эритроцитов спектрофотометрически по методу Элмана [15] в модификации F. Worek и соавт. [25], используя ацетилтиохолин (йодид) (АТХ) в качестве субстрата, с непрерывной регистрацией кинетики образования продукта реакции. Температура реакции 37° , рН = 8. Реакцию начинали добавлением субстрата в конечной концентрации 2×10^{-5} — 20×10^{-5} М. Кинетические параметры реакции гидролиза АТХ — максимальную скорость V_{\max} , кажущуюся константу Михаэлиса $K_{m\text{ каж}}$ (далее K_m), рассчитывали как параметры уравнения Михаэлиса–Ментен по кривой зависимости начальной скорости увеличения оптической плотности от концентрации АТХ. V_{\max}/K_m (эффективность) определяли как угол наклона касательной к субстратной зависимости в точке, соответствующей близкой к 0 концентрации субстрата [8].

Механическую резистентность эритроцитов оценивали спектрофотометрически по степени гемолиза (%) в процессе центрифугирования 5%-ной суспензии эритроцитов в течение 10 мин при 1500 об./мин [12]. Содержание продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид — МДА), определяли в тех же пробах эритроцитов по общепринятым методикам [12]. Измерения проводили при длине волны $\lambda = 540$ нм на спектрофотометре СФ-2000 (ЗАО «ОКБ Спектр», Россия).

Микровязкость липидов мембран оценивали методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) [7] по времени вращательной корреляции включенных в мембрану спиновых зондов: 2,2,6,6-тетраметил-4-каприлоил-оксипиперидин-1-оксида (зонд 1) и 5,6-бензо-2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболин-3-оксида (зонд 2), которые различаются по своим гидрофобным свойствам. Известно, что зонд 1 локализуется в поверхностном слое bulk-липидов мембраны, а зонд 2 проникает в область аннулярных прибелковых липидов [2].

Зонды вводили в 5%-ную суспензию эритроцитов в виде спиртового раствора за 30 мин до измерения образцов на ЭПР-спектрометре ER-200D SRC фирмы Bruker (Германия). По полученным спектрам ЭПР, используя формулы для быстровращающихся зондов, рассчитывали время вращательной корреляции τ_c , которое представляет собой время переориентации зонда на угол $\sim \pi/2$ и характеризует микровязкость липидов в мембране [4].

Для более наглядной оценки структуры поверхностной области липидного бислоя мембраны эритроцитов в целом был введен показатель $s1/s2$ (отношение микровязкостей в bulk-липидах и прилежащих к белкам участкам липидного бислоя).

Статистическая обработка данных. Для расчетов параметров ферментативной (АХЭ) реакции и обработки данных методами непараметрической статистики использовали программу SigmaPlot v.11 для Windows. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона и Манна–Уитни (Wilcoxon & Mann–Whitney test). Для оценки коррелятивных связей применяли непараметрический показатель — коэффициент корреляции рангов Спирмена (Spearman R_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 наглядно представлены относительные изменения изучаемых параметров в группе пациентов с МКС и в контрольной группе здоровых. Видно, что в кинетических параметрах эритроцитарной АХЭ у лиц с МКС имеются существенные изменения по сравнению со здоровыми людьми. Максимальная скорость АХЭ-реакции, которая отражает содержание фермента в мембране и/или его каталитические свойства, уменьшена у пациентов с МКС примерно на 30%. Примерно на 30% уменьшена и кажущаяся константа Михаэлиса, которая характеризует сродство АХЭ к субстрату. Не исключено, что наблюдаемые различия кинетических параметров АХЭ наряду с возможным изменением содержания ферментного белка могут быть обусловлены измененными свойствами его мембранного микроокружения.

При реальных физиологических концентрациях ацетилхолина ($\ll K_m$) (в крови это порядка 10^{-8} М) активность АХЭ (скорость АХЭ-реакции — v) в соответствии с кинетикой Михаэлиса–Ментен, которой она подчиняется, представляет собой произведение эффективности V_{max}/K_m на концентрацию субстрата [8]. Как видно из рис. 1, эффективность фермента в эритроцитах крови людей с синдромом МКС не отличается от эффективности АХЭ у здоровых доноров. Таким образом, активность фермента при МКС в области реальных концентраций субстрата для обеих исследованных групп одинакова. Это наглядно демонстрирует правая часть рис. 1 — соответствующие участки субстратных кривых полностью совпадают.

На данном рисунке также видно, что из исследованных нами структурных параметров эритроцитарных мембран существенным изменениям при синдроме МКС подвергается микровязкость в области локализации

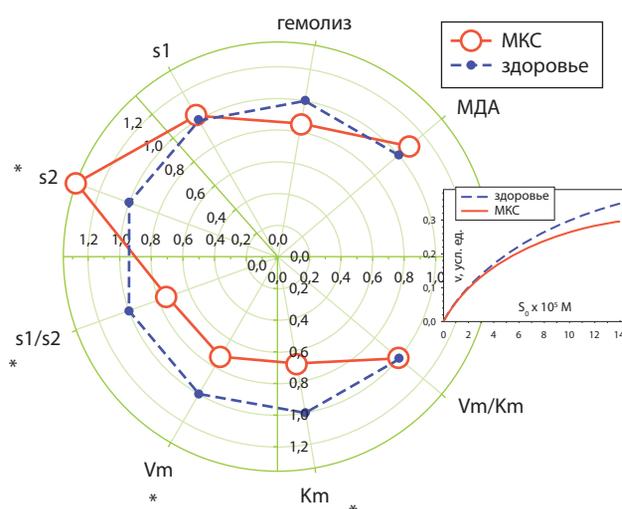


Рис. 1. Изменения кинетических параметров АХЭ и показателей состояния мембраны эритроцитов у лиц с МКС по отношению к показателям здоровых (отношение структурных средних — медиан выборок опыт/контроль).

По радиусам — параметры структурно-функционального состояния мембраны эритроцитов.

Справа — субстратные зависимости, построенные по уравнению Михаэлиса–Ментен с использованием в качестве параметров медиан V_{max} и K_m для групп здоровых и лиц с синдромом МКС; v — начальная скорость реакции; S_0 — концентрация субстрата ацетилтихолина;

* — статистически достоверные различия между здоровыми и лицами с МКС на уровне $p < 0,05$

Таблица 1

Поиск коррелятивных связей между параметрами эритроцитарной мембраны внутри групп доноров и пациентов с МКС

Показатели	Группа	Здоровые	МКС
V_{max} и K_m АХЭ		($R_s = 0,73, p << 0,001, n = 21$)	($R_s = 0,70, p < 0,002, n = 17$)
V_{max}/K_m и K_m		($R_s = -0,51, p = 0,02, n = 21$)	($R_s = -0,61, p = 0,008, n = 17$)
V_{max} и s_2		($R_s = 0,61, p < 0,02, n = 15$)	Корреляции нет
K_m и s_2		($R_s = 0,52, p = 0,04, n = 15$)	Корреляции нет
ПОЛ (МДА) и s_1		($R_s = -0,48, p = 0,02, n = 22$)	Корреляции нет

Примечание. R_s — коэффициент ранговой корреляции Спирмена

зонда 2 (примерно 40%-ное увеличение s_2 и связанное с этим уменьшение s_1/s_2).

Функциональное состояние любой системы определяется не только абсолютной величиной характеризующих ее параметров, но и взаимосвязями между ними, о которых можно судить по наличию определенных корреляций между параметрами. Был проведен поиск корреляций между исследуемыми параметрами эритроцитарной мембраны внутри групп здоровых людей и пациентов с синдромом МКС. Определив соответствующие коэффициенты корреляции в первой группе, мы обнаружили наличие достоверных связей между некоторыми параметрами (табл. 1). Прямая корреляция между V_{max} и K_m означает, что при изменении одного из кинетических свойств фермента, например, под действием на организм человека внешних факторов, другой меняется в ту же сторону. Наличие прямой положительной корреляции между V_{max} и K_m говорит о стремлении к сохранению постоянства этого параметра, т.е. о работе механизмов, контролирующей эффективность фермента в эритроцитах крови. Наличие достоверной корреляции между V_{max}/K_m и K_m при ее отсутствии между V_{max} и V_{max}/K_m свидетельствует об основном вкладе K_m (характеризующей сродство к субстрату) в обеспечение эффективности АХЭ.

Выявленные в контрольной группе здоровых лиц корреляции между V_{max} и микровязкостью мембраны в области локализации зонда 2 (s_2), а также между s_2 и K_m могут свидетельствовать о взаимосвязи структуры данной области мембраны и активности фермента. Коррелятивная связь отмечается между содержанием продуктов ПОЛ (МДА) в эритроцитах и микровязкостью в области локализации зонда 1 (s_1). Найденные корреляции между изученными показателями эритроцитарных мембран для людей исследованной возрастной группы, по-видимому, отражают регуляторные взаимосвязи, поддерживающие структурно-функциональный гомеостаз в эритроцитах.

В группе пациентов с МКС имеется достоверная корреляция между V_{max}/K_m и K_m при отсутствии корреляции между V_{max} и V_{max}/K_m , что свидетельствует об основном вкладе K_m в обеспечение эффективности АХЭ, как и в случае с ферментом АХЭ у доноров. Прямая корреляция между V_{max} и K_m , которая также имеет место в группе лиц с синдромом МКС, говорит о наличии и при МКС механизмов, контролирующей эффективность фермента.

В группе пациентов с МКС отсутствуют другие, выявленные в норме корреляции между исследованными

показателями. Отсутствие найденных в контроле корреляций между показателями структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран, по-видимому, отражает изменения поддерживающих гомеостаз регуляторных взаимосвязей в мембранах эритроцитов у пожилых людей с МКС по сравнению с людьми без этого синдрома.

На рис. 2 представлены результаты сравнения измененных исследованных показателей окислительного стресса (уровня ПОЛ) и структуры мембраны при синдроме МКС с их изменениями при нормальном старении и при манифестной БА. Проведено сравнение с данными, полученными в нашей стране. Это связано с характерными для разных регионов мира особенностями качества и интенсивности факторов окружающей среды, которые определяют уровень окислительного стресса — одной из главных причин развития нейродегенеративных заболеваний.

Существенные сдвиги в структуре и составе поверхностных и глуболежащих липидов мембраны эритроцитов, наблюдающиеся при БА, сходны с изменениями липидов мембран при физиологическом старении [6, 9]. При БА так же, как при нормальном старении, происходит интенсификация ПОЛ в мембранах эритроцитов [3, 6]. Для сравнения МКС и БА использованы данные работы [6], авторы которой оценивали состояние мембран эритроцитов у пациентов с БА по тем же параметрам и теми же методами, что и в настоящем исследовании у больных с синдромом МКС.

Из рис. 2 очевидна тенденция повышения уровня ПОЛ по мере нарастания выраженности патологии. По направленности изменений (увеличение перекисидации липидов) группа с МКС не отличается от «нормального» старения и БА по сравнению с молодыми донорами контрольной группы.

Изменения в структуре мембран эритроцитов, которую мы характеризуем показателем s_1/s_2 , не нарастают монотонно (как это характерно для показателя окислительного стресса — содержания МДА) при старении и переходе к синдрому МКС и затем к БА. МКС занимает в этом ряду особое положение. Можно сказать, что при МКС по сравнению со стареющими людьми имеет место своего рода нормализация этого параметра, которая в случае перехода в БА сменяется резким его увеличением по отношению к норме.

Сравним, как меняются корреляции между показателями, отражающие регуляторные взаимосвязи, обеспечивающие поддержание состояния мембраны. Ока-

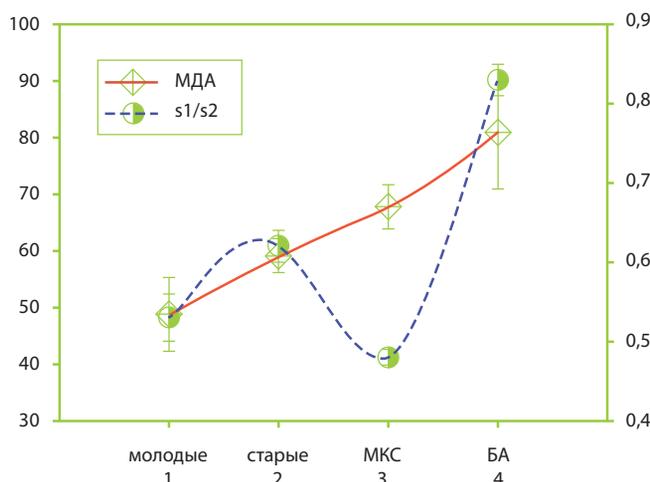


Рис. 2. Уровень ПОЛ (содержание МДА) и параметр $s1/s2$, характеризующий структуру мембраны эритроцитов, для здоровых доноров разного возраста, лиц с синдромом МКС и пациентов, страдающих БА. Представлены абсолютные значения медиан выборок.

По оси абсцисс — сравниваемые группы; по осям ординат: слева — МДА, справа — $s1/s2$.

Обозначения: молодые — доноры возраста 18–28 лет (24 ± 3), $n = 8$; старые — доноры возраста 50–80 лет (64 ± 10), $n = 31$; МКС — лица с синдромом МКС возраста 71 ± 3 лет, $n = 20$; БА — пациенты, страдающие БА, $n = 10$

Таблица 2

Коэффициенты ранговой корреляции R_s параметров $s1$ и $s2$ с величиной $s1/s2$, характеризующие вклад $s1$ и $s2$ в это соотношение

Параметр \ Группа	Контроль (молодой возраст)	Контроль (пожилой возраст)	МКС	БА
$s1$	0,67, $p < 0,02$, $n = 11$	0,7, $p < 0,001$, $n = 22$	–	0,94, $p < 0,001$, $n = 10$
$s2$	–	–0,6, $p = 0,003$, $n = 22$	–0,9, $p < 0,001$, $n = 20$	–0,53, $p = 0,1$, $n = 10$

залось, что в группах здоровых доноров (как молодых, так и пожилых) прослеживается некоторая корреляция (обратная) между МДА и микровязкостью в области локализации зонда 1 ($R_s = -0,59$, $p < 0,1$; $R_s = -0,48$, $p = 0,02$ соответственно). Интересно, что при развившейся БА эта корреляция также имеет место ($R_s = -0,53$, $p < 0,1$).

В то же время в группе пациентов с синдромом МКС эта связь между уровнем ПОЛ и микровязкостью соответствующей области мембраны совершенно отсутствует ($R_s = 0,11$, $p = 0,6$).

Производилась оценка коэффициентов ранговой корреляции R_s параметров $s1$ и $s2$ с величиной $s1/s2$, чтобы охарактеризовать вклад микровязкости в областях $bulk$ - и прилегающих к белкам липидов $s1$ и $s2$ в это соотношение (табл. 2). Судя по этим коэффициентам корреляции, в группе молодых доноров величина $s1/s2$ определяется структурой области $s1$, в группе пожилых здоровых людей вклад вносят структуры обеих областей, а у больных с БА преобладает вклад микровяз-

кости $s1$, хотя некоторая связь прослеживается и с $s2$. В группе пациентов с синдромом МКС, судя по корреляции, главный вклад в $s1/s2$ вносит структура области $s2$.

Таким образом, по состоянию структуры липидного бислоя эритроцитарных мембран синдром МКС занимает особое положение, отличаясь как от нормального старения, так и от манифестной БА. По-видимому, при МКС происходит перестройка структурно-функциональных связей в мембране эритроцитов. Не исключено, что стадия МКС — это период, когда клетки пытаются адаптироваться, скомпенсировать повреждения, обусловленные усиливающимся с возрастом окислительным стрессом, используя структурную лабильность мембран, связанную с системой регуляции ПОЛ.

Результаты исследования позволяют предполагать, что величина $s1/s2$, характеризующая структуру поверхностных областей эритроцитарной мембраны, может быть использована как дополнительный периферический «маркер» для идентификации синдрома МКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристархова С.А., Архипова Г.В., Бурлакова Е.Б., Гвахария В.О., Глуценко Н.Н., Храпова Н.Г. Регуляторная роль взаимосвязи изменений в концентрации антиоксидантов и составе липидов клеточных мембран // ДАН СССР. — 1976. — Т. 228. — № 1. — С. 215–218.
2. Бинюков В.И., Борунова С.Ф., Гольдфельд М.Г. Парамагнитные зонды в ЭПР-спектроскопии // Биохимия. — 1972. — Т. 36. — № 6. — С. 1149–1153.
3. Брагинская Ф.И., Зорина О.М., Пальмина Н.П., Гаинцева В.Д., Бурлакова Е.Б., Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Гаврилова С.И. Некоторые биохимические показатели крови

- в процессе холинергической терапии при болезни Альцгеймера // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2000. — Т. 100. — № 6. — С. 29–32.
4. *Вассерман А.М., Коварский А.Л.* Спиновые метки и зонды в физикохимии полимеров. — М.: Наука. — 1986. — С. 255.
 5. *Гаврилова С.И.* Мягкое когнитивное снижение — доклиническая стадия болезни Альцгеймера? // *Concilium medicum*. — 2005. — Vol. 7. — № 2. — P. 153–157.
 6. *Герасимов Н.Ю., Голощапов А.Н., Бурлакова Е.Б.* Структурное состояние мембран эритроцитов человека с болезнью Альцгеймера // *Химическая физика*. — 2009. — Т. 28. — № 7. — С. 82–86.
 7. *Голощапов А.Н., Бурлакова Е.Б.* Исследования микровязкости и структурных переходов в липидах и белках клеточных мембран методом спиновых зондов // *Биофизика*. — 1975. — Т. 20. — № 5. — С. 816–821.
 8. *Клесов А.А., Березин И.В.* Практический курс химической и ферментативной кинетики. — М.: МГУ, 1976. — С. 320.
 9. *Кублинская М.М., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Леонов В.П. и др.* Изменения белкового и липидного состава мембраны эритроцитов при нормальном старении и болезни Альцгеймера // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. (Приложение). — 2002. — С. 45–49.
 10. *Лурия А.Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушение при локальных повреждениях мозга. — М.: Академпроект, 2000. — С. 252.
 11. *Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова*. — М.: Медицина, 1999. — Т. 1. — С. 246–247.
 12. *Фаткуллина Л.Д., Голощапов А.Н.* Определение пероксидного окисления липидов в эритроцитах по тесту с тиобарбитуровой кислотой // В кн.: Сб. докладов Научно-практического семинара «Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения» / Под ред. Е.Б. Бурлаковой. — М.: РУДН, 2005. — С. 35–38.
 13. *Burlakova E., Molochkina E., Gerasimov N. et al.* The changes in the lipid phase of brain cell membranes in mice bearing experimental Alzheimer's-like disease induced with the help of olfactory bulbectomy // *New trends in Alzheimer and Parkinson related disorders: ADPD / Eds. A. Fisher, I. Hanin*. — Medimond International Proceedings, 2009. — P. 273–278.
 14. *Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B.* A frontal assessment battery at bedside // *Neurology*. — 2000. — Vol. 55. — P. 1621–1626.
 15. *Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.J., Featherstone R.M.* A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity // *Biolchem. Pharmacol.* — 1961. — Vol. 7. — P. 88–96.
 16. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatric Research*. — 1975. — № 12. — P. 129–138.
 17. *Kaplan E.H., Goodglass H., Weintraub S.* The Boston Naming Test. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
 18. *Kawamoto E.M., Vasconcelos A.R., Degaspari S., Böhmer A.E., Scavone C., Marcourakis T.* Age-related changes in nitric oxide activity, cyclic GMP, and TBARS levels in platelets and erythrocytes reflect the oxidative status in central nervous system // *Age (Dordr)*. — 2013. — Vol. 35. — № 2. — P. 331–342.
 19. *Morris J.C.* The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules // *Neurology*. — 1993. — Vol. 43. — P. 2412–2414.
 20. *Petersen R.C., Touchon J.* Consensus on mild cognitive impairment. «Research and Practice in Alzheimer's Disease». E.A.D.C./A.D.C.S. Joint Meeting. — Paris: Serdi Publisher, 2005. — Vol. 10. — P. 24–32.
 21. *Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J. et al.* The global deterioration scale (GDS). An instrument for the assessment of primary degenerative dementia. — *Am. J. Psychiatry*. — 1982. — Vol. 139. — P. 1136–1139.
 22. *Shulman K.I., Shedletsky R., Silver I.* The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. — 1986. — Vol. 1. — P. 135–140.
 23. *Wechsler D.* Wechsler memory scale manual. — San Antonio: Psychological Corporation, 1974.
 24. *Williamson R., Sutherland C.* Neuronal membranes are keys to the pathogenesis of Alzheimer disease: the role both raft and non-raft membrane domain // *Current Alzheimer Research*. — 2011. — Vol. 8. — P. 213–221.
 25. *Worek F., Mast U., Kiderlen D., Diepold C., Eyer P.* Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood // *Clin. Chim. Acta*. — 1999. — Vol. 88. — № 1–2. — P. 73–90.
 26. *Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report // *J. Psychiatric Research*. — 1983. — Vol. 17. — P. 37–49.

Молочкина Елена Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Фаткуллина Людмила Дмитриевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

E-mail: bcp-lfat@mail.ru

Подчуфарова Дарья Евгеньевна — младший научный сотрудник ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Голощапов Александр Николаевич — кандидат биологических наук, заместитель директора ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Гаврилова Светлана Ивановна — профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Федорова Яна Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гериатрической психологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

Клюшник Татьяна Павловна — профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрориммунологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Бурлакова Елена Борисовна — доктор биологических наук, профессор, академик РАЕН, заведующая лабораторией физико-химических основ регуляции биологических систем, заместитель директора ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

УДК 616.894-053.8

Потенциальные маркеры болезни Альцгеймера, ассоциированные с воспалениемКлюшник Т.П.¹, Андросова Л.В.¹, Михайлова Н.М.¹, Соколов А.В.², Костевич В.А.², Захарова Е.Т.², Васильев В.Б.²¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва² НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

28

В настоящей работе исследованы клиничко-биологические взаимосвязи между рядом воспалительных факторов и особенностями состояния пациентов с болезнью Альцгеймера (стадия заболевания, выраженность снижения когнитивных функций) с целью возможного использования их в качестве потенциальных маркеров. При этом рассматриваются не только «классические» медиаторы воспаления — цитокины (на примере ИЛ-6), но также секреторные белки нейтрофилов, в первую очередь — лейкоцитарная эластаза (ЛЭ), а также миелопероксидаза (МПО) и лактоферрин (ЛФ), принимающие участие в развёртывании воспалительных реакций.

В плазме крови пациентов с болезнью Альцгеймера выявлено достоверное снижение активности/уровня секреторных белков нейтрофилов — ЛЭ, МПО и ЛФ, которое сочетается с увеличением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6. Повышение уровня ИЛ-6, коррелирующее с тяжестью заболевания, подтверждает вероятную роль воспаления в патогенезе. Предположительно, выявленное снижение активности/уровня секреторных белков отражает снижение функциональной (дегрануляционной) активности нейтрофилов и может иметь отношение к снижению фагоцитарной функции, которая наблюдается у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера.

Ключевые слова: маркеры воспаления; лейкоцитарная эластаза; миелопероксидаза; лактоферрин; ИЛ-6; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; смешанная альцгеймеровско-сосудистая деменция.

Clinical-biological interrelations between a number of inflammatory factors and special features of Alzheimer's patients' condition (disease stage, intensity of cognitive functions decline) were studied in this paper in order to possibly use them as potential markers of AD. At the same time not only «classical» inflammatory markers, i.e. cytokines were considered (IL-6), but also neutrophil-secreted proteins, and first and foremost leukocyte elastase (LE), as well as myeloperoxidase (MPO) and lactoferrin (LF), which also participate in the development of inflammatory reactions.

A reliable reduction in activity/level of neutrophil-secreted proteins (LE, MPO, LF) combined with an increase in the level of antiinflammatory IL-6 cytokine was revealed in blood plasma of Alzheimer's patients. The increase in IL-6, correlating with the severity of illness, confirms the possible role of inflammation in the AD pathogenesis. Supposedly the detected reduction in activity/level of secreted proteins reflects a reduction in the functional (degranulating) neutrophil activity and may relate to a decrease in phagocytic function, which is observed in patients with AD.

Keywords: inflammatory markers; leukocyte elastase; myeloperoxidase; lactoferrin; IL-6, Alzheimer's disease; vascular dementias; mixed dementia (vascular dementia and Alzheimer's disease).

Блезнь Альцгеймера (БА) занимает лидирующее место среди поздневозрастных нейродегенеративных заболеваний, приводит к тяжелой инвалидизации пациентов, составляет огромное бремя для ухаживающих лиц и общества в целом. В настоящее время это заболевание неизлечимо, существующие способы терапии могут лишь несколько замедлить его прогрессирование на начальных стадиях заболевания при раннем начале лечения. В связи с этим актуальной проблемой является поиск молекулярных маркеров, которые могут способствовать ранней диагностике этого заболевания на инициальном этапе, еще до появления выраженной клинической симптоматики.

Молекулярные маркеры могут быть условно подразделены на генетические и биохимические. К генетическим маркерам относятся мутации или определенные полиморфизмы в генах, ассоциированных с заболеванием, к биохимическим — достоверное изменение

концентрации биомолекул различных классов в биологических жидкостях пациентов.

Признанные генетические маркеры БА — определенные варианты генов предшественника амилоидного белка (APP) и аполипопротеина E (ApoE). Однако, выявление того или иного генетического маркера у конкретного субъекта может свидетельствовать лишь о риске развития заболевания и не несет информации о наличии или отсутствии такового на момент обследования, т.е. эти показатели это вероятностные диагностические маркеры. Для выявления генетических маркеров используется ДНК, получаемая из форменных элементов крови, которые не обязательно соответствуют по генотипу клеткам мозга.

В качестве маркеров состояния пациента, несущих информацию о наличии БА на момент обследования, могут выступать биохимические маркеры, такие как уровень β -амилоида(1-42) и тау-белка (τ). Эти биохимические

мические маркеры отражают определенные патофизиологические звенья БА, а именно, отложение в мозге амилоидных бляшек и образование танглов. Показано, что в спинномозговой жидкости пациентов с БА выявляются измененные по сравнению с контролем уровни β -амилоида(1-42) и тау-белка (τ); прослеживаются также определенные клинико-биологические взаимосвязи [5, 36]. Но для таких исследований необходимо проводить люмбальную пункцию пациентов, что делает затруднительным использование этих маркеров в широкой клинической практике. Кроме того, подобные отклонения уровня β -амилоида(1-42) и тау-белка (τ) характерны не только для БА, но также для других нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция с тельцами Леви [16, 28, 29], лобно-височная деменция [8], мультисистемная атрофия [7, 18, 30] и болезнь Крейтцфельда-Якоба [31, 32].

Очевидно, что для использования в клинической практике в качестве биохимических маркеров наиболее приемлемыми являются биомолекулы, концентрация которых не только отражает различные патогенетические звенья заболевания, но также они могут быть определены в крови или моче пациентов. Выявление и исследование новых патогенетических звеньев БА и поиск потенциальных маркеров среди биомолекул различных классов проводится в лабораториях всего мира.

В последнее десятилетие было получено большое количество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о вовлеченности воспаления в патогенез БА [1, 15, 25, 26]. Повышенный уровень медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-18 (ИЛ-18) и других, выявлен не только в мозге [10, 17, 39, 41], но и в плазме/сыворотке крови пациентов с БА [6, 9, 14, 19, 33, 44].

В связи с этим правомерно предположить, что потенциальными маркерами БА могут быть молекулы, принимающие участие в разворачивании воспалительных реакций. В настоящей работе предпринята попытка исследования клинико-биологических взаимосвязей между рядом факторов гуморального иммунитета и особенностями состояния пациентов с БА (стадия заболевания, выраженность снижения когнитивных функций). При этом в качестве потенциальных маркеров БА, ассоциированных с воспалением, рассматривались не только «классические» медиаторы воспаления — цитокины (на примере ИЛ-6), но также белки азурофильных и вторичных гранул нейтрофилов, в первую очередь — лейкоцитарная эластаза (ЛЭ), а также миелопероксидаза (МПО) и лактоферрин (ЛФ).

ИЛ-6 — гликопротеин (21–28 кДа), который синтезируется мононуклеарными фагоцитами, фибробластами, лимфоцитами, гепатоцитами, мезангиальными и другими клетками. ИЛ-6 является мощным провоспалительным цитокином, так же как и ИЛ-1 и ФНО- α , но продуцируется несколько позже последних, ингибируя их образование, и, как полагают, относится к цитокинам, завершающим

развитие воспалительной реакции. ИЛ-6 регулирует синтез других медиаторов воспаления [3].

Нейтрофилы, как известно, являются важнейшими клеточными элементами врожденного иммунитета, участвующими в реализации воспаления и фагоцитоза. Исследованиями последних лет показана их вовлеченность в патогенез не только инфекционных, но также хронических неинфекционных заболеваний, в том числе заболеваний нервной системы [21, 42]. При развитии воспалительных реакций нейтрофилы крови направляются к очагу инфекции и/или деструкции ткани по градиенту концентрации хемотаксических факторов; происходит их адгезия на сосудистых эндотелиальных клетках и выброс во внеклеточное пространство ряда протеолитических ферментов и цитотоксических соединений, содержащихся в их азурофильных и специфических гранулах. К первым относятся ферменты: ЛЭ, МПО, ко вторым — катионный трансферрин ЛФ. При патологическом процессе в мозге показана роль ЛЭ в нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера [37, 40].

Цель работы — исследовать возможность использования маркеров воспаления в качестве диагностических и патогенетических показателей деменции при болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней заболеваний, в частности при альцгеймеровско-сосудистой деменции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 34 пациента с БА и 36 пациентов со смешанной альцгеймеровско-сосудистой формой деменции (САСД), а в качестве группы сравнения — 24 пациента с сосудистой деменцией (СД), т.е. всего было обследовано 92 пациента (*табл. 1*). Все пациенты наблюдались в отделении болезни Альцгеймера отдела гериатрической психиатрии ФГБУ «НЦПЗ» РАМН (рук. отдела проф. С.И. Гаврилова) и дали информированное письменное согласие на участие в данном исследовании.

Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями ICD-10 и NINCDS-ADRDA [27]. Для диагностики сосудистой деменции использовали диагностические критерии ICD-10 и NINDS-AIREN [35]. Смешанная деменция была диагностирована как возможная деменция при болезни Альцгеймера, сочетанная с цереброваскулярной патологией, в настоящее время наиболее распространенный тип деменции позднего возраста [22, 23, 24, 43].

Степень тяжести деменции (мягкую, умеренную или тяжелую) определяли по клиническим признакам с использованием шкалы CDR (Clinical Dementia Rating) [20] и суммарного балла мини-теста психического состояния (MMSE, Mini Mental State Examination) [13]. Основные клинические характеристики представлены в *табл. 1*.

По полу и возрастным характеристикам обследованные группы пациентов не обнаруживали существенных различий.

В контрольную группу вошли 50 психически и соматически здоровых людей (20 мужчин и 30 женщин)

Таблица 1

Основные характеристики исследованных групп пациентов

Пациенты	Сосудистая деменция (СД)	Смешанная альцгеймеровско-сосудистая деменция (САСД)	Болезнь Альцгеймера (БА)	Контроль
Общее количество (N)	22	36	34	50
Мужчины/женщины	20/2	28/8	28/6	20/30
Возраст на момент исследования (лет)	72,6 ± 5,7 (60–80)	75,3 ± 7,4 (54–86)	73,7 ± 7,9 (59–94)	63,7 ± 7,5 (54–88)
Средний суммарный балл мини-теста (MMSE)	21 ± 4,9 (11–29)	16,8 ± 5,8 (0–29)*	14,9 ± 6,6 ** (1–27)	–

Примечание. * — статистическая значимость различий между САСД и СД ($p < 0,01$);

** — статистическая значимость различий между БА и СД ($p < 0,001$)

в возрасте от 54 до 88 лет (средний возраст $63,7 \pm 7,5$ лет).

Для определения иммунологических показателей была использована плазма крови, которую получали стандартным методом, используя вакутейнеры с напылением ЭДТА (КЗЕ, К₃EDTA).

Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом с использованием специфического субстрата N-терт-бутокси-карбонил-аланин-β-нитрофениловый эфир (BOC-Ala-ONp), и оценивали в нмоль/мин × мл (чувствительность метода 40 нмоль/мин × мл) [2]. Концентрация ИЛ-6 была определена с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (ВЕКТОР-БЕСТ, Россия) и оценивалась в пг/мл (чувствительность метода — 0,5 пг/мл).

Концентрацию МПО и ЛФ определяли с помощью ИФА и оценивали в нг/мл (предельная чувствительность метода — 0,5 нг/мл) [38].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью Statistica-7 (для Windows, StatSoft, Inc, США), с вычислением средних значений (M), стандартного отклонения от среднего (σ), коэф-

фициентов корреляции Спирмана между исследуемыми показателями (r). Для определения статистической значимости различий использовали критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений использовали Kruskal-Wallis ANOVA. Результаты представлены как: X [Y–Z], где X — медиана, Y и Z — 25-й и 75-й процентиля. Использовали уровень достоверности: $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Графическое изображение результатов определения уровня ИЛ-6 и активности ЛЭ в сыворотке крови пациентов с БА, САСД и СД приведены на рис. 1.

Как видно на данном рисунке, у пациентов с БА и САСД выявлены разнонаправленные изменения этих показателей: увеличение уровня ИЛ-6 наряду со снижением активности ЛЭ по сравнению с контролем. Следует отметить, что у пациентов с БА эти изменения выражены наиболее отчетливо и являются высоко-достоверными. Так, наблюдается снижение среднего значения активности ЛЭ до 163 [140–185,8] нмоль/мин × мл по сравнению с контролем 194,4 [171,7–

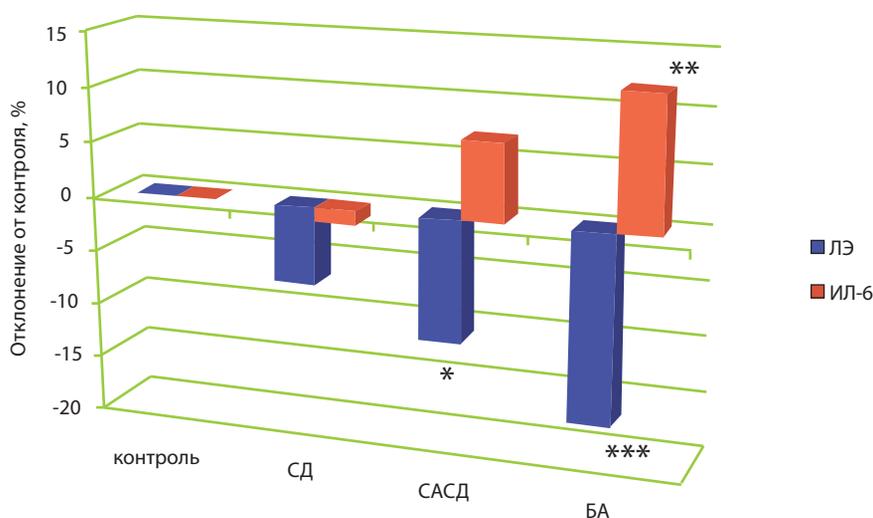


Рис. 1. Маркеры воспаления при разных формах деменции.

Примечание. Достоверные различия с контрольной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

217,1] нмоль/мин × мл, $p < 0,0001$; повышение среднего уровня ИЛ-6 — до 4,6 [3,9–5,7] пг/мл по сравнению с контролем — 4,1 [0,0–4,7] пг/мл, $p < 0,01$. У пациентов с САСД также наблюдалось достоверное снижение активности ЛЭ до 173 [148,2–206,2] нмоль/мин × мл по сравнению с контролем ($p < 0,04$), в то время как наблюдаемое повышение уровня ИЛ-6 — 4,4 [3,37–7,5] пг/мл, $p = 0,077$ — не достигало статистической значимости, возможно, вследствие широкой вариабельности этого показателя в анализируемой группе. Используя метод Манна–Уитни было показано, что у пациентов группы сравнения (СД) эти иммунные показатели не отличались от контрольных: ЛЭ — 166,3 [147–209,5] нмоль/мин × мл и ИЛ-6 — 4,0 [3,4–5,95] пг/мл.

В группе больных с БА выявлена отрицательная корреляционная связь между активностью ЛЭ и уровнем ИЛ-6 ($r = -0,36$, $p = 0,04$), т.е. с повышением уровня ИЛ-6 снижается активность ЛЭ.

При использовании непараметрической корреляции по Спирману снижение активности ЛЭ у пациентов с БА положительно достоверно коррелировало с показателем снижения когнитивных функций по шкале MMSE ($r = 0,34$, $p = 0,048$). Достоверно повышенный уровень ИЛ-6 отрицательно коррелировал с суммарным показателем мини-теста (MMSE): $r = -0,43$, $p = 0,013$.

Таким образом, при мнестико-интеллектуальном снижении наблюдается достоверное снижение активности ЛЭ и повышение уровня ИЛ-6.

Проанализировано также изменение изучаемых показателей в зависимости от степени тяжести деменции БА (рис. 2).

Как видно из рис. 2, не было выявлено достоверного изменения исследованных иммунологических показателей у пациентов с мягкой деменцией (7 человек): ЛЭ — 190,0 [181,4–198,7] нмоль/мин × мл и ИЛ-6 — 4,0 [3,3–4,6] пг/мл.

Для пациентов с умеренно выраженной, так же как и с тяжелой, деменцией (17 и 10 человек соответственно) было характерно достоверное понижение активности ЛЭ — 151 [140–183,6] и 157 [129,6–165,2] нмоль/мин × мл ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ соответственно) и повышение уровня ИЛ-6 — 4,8 [3,9–5,4] и 6,1 [5,1–10,5] пг/мл ($p < 0,05$, $p < 0,0001$ соответственно) по сравнению с контролем.

Сравнение подгрупп пациентов с различной степенью тяжести БА методом статистического анализа ANOVA показало, что по активности ЛЭ пациенты с умеренной и наиболее тяжелой степенью деменции отличаются как от контрольной группы, так и от пациентов с мягкой деменцией (ANOVA, $p \leq 0,002$ и $p \leq 0,005$ соответственно, Kruskal–Wallis test: $H(3, N = 85) = 22,98329$, $p < 0,0001$; Median test: $\chi^2 = 12,93$, $df = 3$, $p = 0,0048$).

Следует отметить, что выявленное в настоящем исследовании повышение уровня ИЛ-6 при БА согласуется с данными других исследователей о повышении уровня провоспалительных цитокинов в крови пациентов с БА, что является отражением вовлеченности воспалительных реакций в патогенез этого заболевания. Вместе с тем неожиданным представляется выявляемое снижение активности ЛЭ — протеолитического фермента азурофильных гранул нейтрофилов, также играющего важнейшую роль в развертывании воспалительных реакций и способствующего продвижению нейтрофилов к очагу воспаления.

В связи с этим в исследование было включено определение уровня других секреторных белков нейтрофилов — миелопероксидазы (МПО) и лактоферрина (ЛФ), которые являются маркерами азурофильных и специфических гранул. МПО составляет 5% от сухого веса нейтрофилов, но помимо антимикробной функции, ее хлорирующая активность вовлечена в развитии галогенирующего стресса. Концентрация МПО и биомаркеры хлорирования увеличены при ряде нейродегенера-

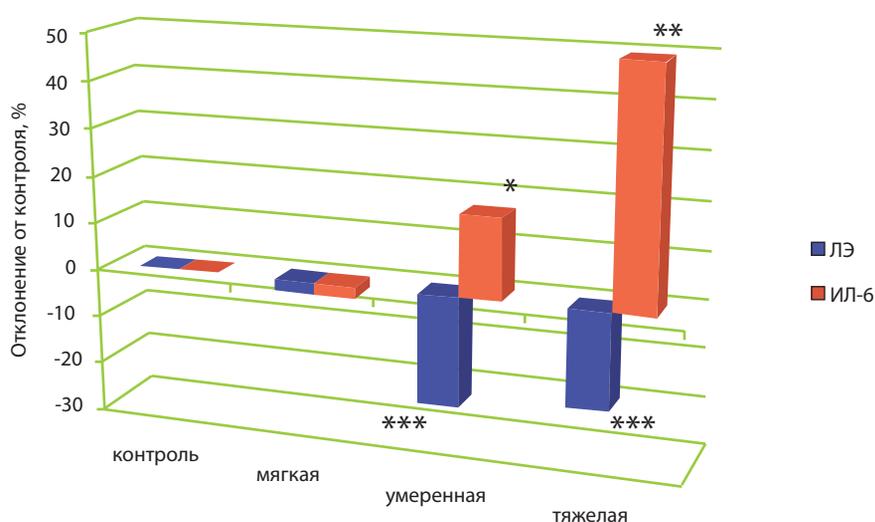


Рис. 2. Активность/уровень воспалительных маркеров при разной степени тяжести БА.

Примечание. Достоверные различия с контрольной группой: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$

Таблица 2

Уровень секреторных белков нейтрофилов (ЛФ и МПО) при разной степени тяжести БА

Группы обследованных	Уровень секреторных белков: медиана [25-й, 75-й процентиля]	
	ЛФ (нг/мл)	МПО (нг/мл)
Контроль	63,9 [35,1; 73,6]	119,6 [95,8; 157,3]
Болезнь Альцгеймера (БА):		
— мягкая	0,0 [0,0; 1,95]*	28,0 [7,4; 43,3]*
— умеренная	0,0 [0,0; 25,95]*	22,1 [4,7; 27,3]*
— тяжелая	0,0 [0,0; 8,12]*	31,6 [4,2; 73,3]*
		33,3 [28; 45,3]*

Примечание. Достоверные различия по сравнению с контролем (* — $p < 0,0001$)

тивных заболеваний [4]. ЛФ — полифункциональный трансферрин нейтрофилов и экзокринных секретов; обладает свойствами иммуномодулятора, например понижает уровень ИЛ-6 [34].

Уровень этих белков был определен в плазме крови пациентов с различными формами деменции, а также в зависимости от степени тяжести БА.

Уровни МПО и ЛФ в зависимости от степени тяжести деменции при БА приведены в табл. 2. В группе пациентов с БА выявлено достоверное снижение уровня МПО и ЛФ по сравнению с контролем ($p < 0,0001$). У пациентов с СД и САСД уровень этих белков, напротив, превышал контрольные значения ($p < 0,0001$; МПО — 346 [300; 521], 392 [277; 520] соответственно и ЛФ — 267 [224; 407], 327 [189; 452] соответственно).

Достоверное снижение уровня МПО и ЛФ было обнаружено у пациентов уже на стадии мягкой деменции при БА и оставалось таковым на этапе умеренной и тяжелой деменции по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$).

Таким образом, в настоящем исследовании в крови пациентов с БА выявлено достоверное снижение активности/уровня секреторных белков нейтрофилов — ЛЭ, МПО и ЛФ, которое сочетается с увеличением уровня

провоспалительного цитокина ИЛ-6. Повышение уровня ИЛ-6, коррелирующее с тяжестью деменции, подтверждает вероятную роль воспаления в патогенезе БА. Предположительно, выявленное снижение активности/уровня секреторных белков отражает снижение функциональной (дегрануляционной) активности нейтрофилов и может иметь отношение к снижению фагоцитарной функции, которая, по данным M. Fiala, R. Veerhuis [12], наблюдается у пациентов с БА. Снижение фагоцитарной активности как микроглиальных клеток мозга, так и периферических иммуноцитов играет, вероятно, важную роль в клиренсе β -амилоида и также может рассматриваться в качестве патогенетического звена БА [11].

Исследование возможных причин снижения активности/уровня секреторных белков нейтрофилов составит цель наших дальнейших исследований. Но выявленные клиничко-биологические корреляции (взаимосвязь снижения уровня этих белков и стадии заболевания) позволяют рассматривать их в качестве потенциальных маркеров БА. Для их валидации необходимо проведение исследований на репрезентативных группах пациентов, а также прослеживание изменения уровня/активности этих белков в динамике заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Дупин А.М., Рассадина Г.А., Лаврентьева Н.В., Ключник Т.П. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113. — № 2. — С. 49–53.
2. Доценко В.Л., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α 1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопр. мед. хим. — 1994. — Т. 40. — № 3. — С. 20–25.
3. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4. — № 3. — С. 131–139.
4. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах // Успехи биологической химии. — 2013. — Т. 53. — С. 195–244.
5. Andreasen N., Sjögren M., Blennow K. CSF markers for Alzheimer's disease: total tau, phospho-tau and Abeta42 // World J. Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 4. — № 4. — P. 147–155.
6. Angelopoulos P., Agouridaki H., Vaiopoulos H., Siskou E., Doutsou K., Costa V., Baloviannis S.I. Cytokines in Alzheimer's disease and vascular dementia // Int. J. Neurosci. — 2008. — Vol. 118. — № 12. — P. 1659–1672.
7. Bibl M., Esselmann H., Lewczuk P., Trenkwalder C., Otto M., Kornhuber J., Wiltfang J., Mollenhauer B. Combined Analysis of CSF Tau, A β 42, A β 1-42% and A β 1-40% in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease

- Dementia // *Int. J. Alzheimers Dis.* — 2010. — Aug. 24. — pii: 761571. doi: 10.4061/2010/761571.
8. *Bibl M., Mollenhauer B., Lewczuk P., Esselmann H., Wolf S., Otto M., Kornhuber J., Rütther E., Wiltfang J.* Cerebrospinal fluid tau, p-tau 181 and amyloid- β 38/40/42 in frontotemporal dementias and primary progressive aphasia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2011. — Vol. 31. — № 1. — P. 37–44.
 9. *Cojocaru I.M., Cojocaru M., Miu G., Sapira V.* Study of interleukin-6 production in Alzheimer's disease // *Rom J. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 49. — № 1. — P. 55–58.
 10. *Fernandez P.L., Britton G.B., Rao K.S.* Potential Immunotargets for Alzheimer's Disease Treatment Strategies // *J. Alzheimer's Dis.* — 2013. — Vol. 33. — № 2. — P. 297–312.
 11. *Fiala M., Lin J., Ringman J., Kermani-Arab V., Tsao G., Patel A., Lossinsky A.S., Graves M.C., Gustavson A., Sayre J., Sofroni E., Suarez T., Chiappelli F., Bernard G.* Ineffective phagocytosis of amyloid- β by macrophages of Alzheimer's disease patients // *J. Alzheimer's Dis.* — 2005. — Vol. 7. — № 3. — P. 221–232.
 12. *Fiala M., Veerhuis R.* Biomarkers of inflammation and amyloid-beta phagocytosis in patients at risk of Alzheimer disease // *Exp. Gerontol.* — 2010. — Vol. 45. — № 1. — P. 57–63.
 13. *Folstein M.F., Folstein S.F., McHugh P.R.* «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* — 1975. — № 12. — P. 189–198.
 14. *Galimberti D., Scarpini E.* Inflammation and oxidative damage in Alzheimer's disease: friend or foe? // *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*. — 2011. — № 3. — P. 252–266.
 15. *Glass Ch.K., Saijo K., Winner B., Marchetto M.C., Gage F.H.* Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration // *Cell.* — 2010. — Vol. 140. — № 6. — P. 918–934.
 16. *Gómez-Tortosa E., Gonzalo I., Fanjul S., Sainz M.J., Cantarero S., Cemillán C., Yébenes J.G., del Ser T.* Cerebrospinal fluid markers in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer disease // *Archives of Neurology.* — 2003. — Vol. 60. — № 9. — P. 1218–1222.
 17. *Hickman S.E., Allison E.K., El Khoury J.* Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — № 33. — P. 8354–8360.
 18. *Holmberg B., Johnels B., Blennow K., Rosengren L.* Cerebrospinal fluid A β 42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy // *Movement Disorders.* — 2003. — Vol. 18. — № 2. — P. 186–190.
 19. *Holmes C., Cunningham C., Zotova E., Culliford D., Perry V.H.* Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease // *Neurology.* — 2011. — Vol. 77. — № 3. — P. 212–218.
 20. *Hughes C.P., Berg L., Danziger W.L., Coben L.A., Martin R.L.* A new clinical scale for the staging of dementia // *Br. J. Psychiatr.* — 1982. — Vol. 140. — № 3. — P. 566–572.
 21. *Isoke K., Nishio N., Ito S.* Age-related decline of immune function and age-related diseases // *Nippon Rinsho.* — 2009. — Vol. 67. — № 7. — P. 1327–1331.
 22. *Kalaria R.N.* Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia // *J. Neur. Sci.* — 2002. — Vol. 203–204. — P. 29–34.
 23. *Korczyn A.* Vascular dementia // In: *Cerebrovascular Disorders* / J.F. Toole. — 2007. — P. 445–467.
 24. *Korczyn A.D., Vakhapova V.* Is vascular cognitive impairment a useful concept? // *J. Neurol. Sci.* — 2010. — Vol. 299. — № 1–2. — P. 2–4.
 25. *Kuller L.H., Lopez O.L.* Dementia and Alzheimer's disease: A new direction. The 2010 Jay L. Foster Memorial Lecture // *Alzheimer's Dement.* — 2011. — Vol. 7. — № 5. — P. 540–550.
 26. *McGeer E.G., McGeer P.L.* The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease // *Exp. Gerontol.* — 1998. — Vol. 33. — № 5. — P. 371–378.
 27. *Mckhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease // *Neurology.* — 1984. — Vol. 34. — № 7. — P. 939–944.
 28. *Mollenhauer B., Bibl M., Wiltfang J., Steinacker P., Ciesielczyk B., Neubert K., Trenkwalder C., Otto M.* Total tau protein, phosphorylated tau (181p) protein, beta-amyloid(1-42), and beta-amyloid(1-40) in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2006. — Vol. 44. — № 2. — P. 192–195.
 29. *Mollenhauer B., Esselmann H., Trenkwalder C., Schulz-Schaeffer W., Kretzschmar H., Otto M., Wiltfang J., Bibl M.* CSF amyloid- β peptides in neuropathologically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* — 2011. — Vol. 24. — № 2. — P. 383–391.
 30. *Mollenhauer B., Trenkwalder C., von Ahsen N., Bibl M., Steinacker P., Brechlin P., Schindehuetten J., Poser S., Wiltfang J., Otto M.* Beta-amyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* — 2006. — Vol. 22. — № 3. — P. 200–208.
 31. *Mollenhauer B., Esselmann H., Roeber S., Schulz-Schaeffer W.J., Trenkwalder C., Bibl M., Steinacker P., Kretzschmar H.A., Wiltfang J., Otto M.* Different CSF β -amyloid processing in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob disease // *J. Neural. Transm.* — 2011. — Vol. 118. — № 5. — P. 691–697.
 32. *Otto M., Esselmann H., Schulz-Schaeffer W., Neumann M., Schröter A., Ratzka P., Cepek L., Zerr I., Steinacker P., Windl O., Kornhuber J., Kretzschmar H.A., Poser S., Wiltfang J.* Decreased β -amyloid₁₋₄₂ in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease // *Neurology.* — 2000. — Vol. 54. — № 5. — P. 1099–1102.
 33. *Oztürk C., Ozge A., Yalin O.O., Yilmaz I.A., Delialioglu N., Yildiz C., Tesdelen B., Kudiaki C.* The diagnostic role of serum inflammatory and soluble proteins on dementia subtypes: correlations with cognitive and functional decline // *Behav. Neurol.* — 2007. — Vol. 18. — № 4. — P. 207–215.
 34. *Paesano R., Berlutti F., Pietropaoli M., Goolsbee W., Pacifici E., Valenti P.* Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* — 2010. — Vol. 23. — № 2. — P. 577–587.
 35. *Román G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A. et al.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43. — № 2. — P. 250–260.
 36. *Schipper H.M.* Biological markers and Alzheimer disease: A Canadian perspective // *Int. J. Alzheimers Dis.* — 2010. — № 8. — P. 1–7.
 37. *Shimakura A., Kamanaka Y., Ikeda Y., Kondo K., Suzuki Y., Umemura K.* Neutrophil elastase inhibition reduces

- cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 858. — № 1. — P. 55–60.
38. Sokolov A.V., Ageeva K.V., Cherkalina O.S., Pulina M.O., Zakharova E.T., Prozorovskii V.N., Aksenov D.V., Vasilyev V.B., Panasenko O.M. Identification and properties of complexes formed by myeloperoxidase with lipoproteins and ceruloplasmin // *Chem. Phys. Lipids.* — 2010. — Vol. 163. — № 4–5. — P. 347–355.
39. Sutinen E.M., Pirttilä T., Anderson G., Salminen A., Ojala J.O. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer's disease-associated amyloid- β production in human neuron-like cells // *Neuroinflammation.* — 2012. — Vol. 16. — № 9. — P. 199.
40. Tonai T., Shiba K., Taketani Y., Ohmoto Y., Murata K., Muraguchi M., Ohsaki H., Takeda E., Nishisho T. A neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) reduces neurologic damage after spinal cord injury in rats // *J. Neurochem.* — 2001. — Vol. 78. — № 5. — P. 1064–1072.
41. Town T. Inflammation, immunity, and Alzheimer's disease // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* — 2010. — Vol. 9. — № 2. — P. 129–131.
42. Vitte J., Michel B.F., Bongrand P., Gastaut J.L. Oxidative stress level in circulating neutrophils is linked to neurodegenerative diseases // *J. Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 24. — № 6. — P. 683–692.
43. Zekry D., Hauw J.J., Gold G. Mixed dementia: Epidemiology, diagnosis, and treatment // *JAGS* — 2002. — Vol. 50. — № 8. — P. 1431–1438.
44. Zuliani G., Ranzini M., Guerra G., Rossi L. Munari M.R., Zurlo A., Volpato S., Atti A.R., Blè A, Fellin R. Plasma cytokines profile in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia // *J. Psychiatr. Res.* — 2007. — Vol. 41. — № 8. — P. 686–693.

Клюшник Татьяна Павловна — профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейроиммунологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Андросова Любовь Васильевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: androsL@mail.ru

Михайлова Наталия Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Соколов Алексей Викторович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной генетики Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

E-mail: biochemsokolov@gmail.com

Костевич Валерия Александровна — научный сотрудник отдела молекулярной генетики Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

E-mail: hfa-2005@yandex.ru

Захарова Елена Тихоновна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной генетики Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

E-mail: et_zakharova@mail.ru

Васильев Вадим Борисович — профессор, доктор медицинских наук, руководитель отдела молекулярной генетики Научно-исследовательского института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

E-mail: vadim@biokemis.ru

УДК 616.894-053.8; 616.379-008.64; 615.214.31

Общие механизмы в патогенезе болезни Альцгеймера и диабета: пути фармакологической коррекцииОстровская Р.У., Ягубова С.С.
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

35

Рассматриваются следующие метаболические нарушения, определяющие сходство патогенетических механизмов болезни Альцгеймера (БА) и диабета 2-го типа (СД2): мисфолдинг β -амилоида и тау-протеинов при БА, амилина при СД2; инсулинорезистентность, конкуренция указанных протеинов за систему деактивации; накопление свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, избыточная активность GSK- β , повышенный уровень глюкокортикоидов; дефицит нейротрофических факторов и холинергических медиаторных систем. Это сходство послужило основанием для постановки вопроса о возможности использования антидиабетических средств с целью замедления прогрессирования нейродегенеративных процессов и углубления когнитивной недостаточности. Применение с этой целью традиционных групп антидиабетических препаратов наталкивается на проблему плохой проницаемости для них гемато-энцефалического барьера, т.е. отсутствием биодоступности для мозга. Новые типы антидиабетических препаратов, основанные на включении системы инкретинов, представляет в этом отношении специальный интерес в связи с их воздействием на соответствующие рецепторы в мозговой ткани и наличием цитопротективного действия в отношении не только β -клеток поджелудочной железы, но и нейрональных систем мозга. Убедительным доказательством возможности общих воздействий на патогенетически родственные процессы нейродегенерации и метаболической патологии при диабете являются данные, полученные при изучении оригинального дипептидного препарата, Ноопепта (ГВС-111; этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина). Этот препарат, разработанный в Институте фармакологии РАМН, внедрен в широкую медицинскую практику в качестве ноотропного препарата для лечения мягких когнитивных нарушений цереброваскулярного и посттравматического генеза. Наряду с этим в институте выполнен комплекс исследований на широком спектре моделей БА и диабета. В ходе исследований не только подтверждена эффективность препарата на моделях указанных состояний, но выявлены новые механизмы этих эффектов. Получены «пионерские» данные о способности Ноопепта восстанавливать состояние инкретиновой системы, нарушенное при обоих изученных состояниях.

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера; диабет; амилоидная токсичность; инсулиновая резистентность; Ноопепт; инкретины; ингибиторы DPP-4.

Following metabolic disturbances: misfolding of β -amyloids and tau-proteins in AD, amylin in D2; resistance to insulin action, their competition for common system of deactivation; accumulation of free oxygen radicals and proinflammatory cytokines; GSK- β hyperactivity, elevated level of glucocorticoids; deficit of neurotrophic factors and cholinergic transmission are considered as common mechanisms linking Alzheimer's disease (AD) and Type-2 Diabetes (D2). This pathogenic similarity prompted many investigators to check whether antidiabetic medication could prevent the progression of neurodegeneration. The usage for such prevention of classic antidiabeticums is hindered by their poor blood-brain penetration. It became clear during the last years that factors released from the gastrointestinal tract (so called incretins, GIP and GLP-1) regulate insulin secretion. There are specific receptors for GIP and for GLP-1 that are expressed not in islet cells only, but also in the brain. At the last several years, the introduction of two classes of antidiabetic drugs based on incretin signaling for clinical use took place: GLP-1R agonists and DPP-IV inhibitors, which increase endogenous levels of GLP-1 and GIP by the slowing of their deactivation. Both of groups are widely used as antidiabetic medicines. As to their usage for the prevention of MCI transition to AD the clinical trials are in progress now in USA and Germany. The results obtained at V.V. Zakusov Institute of Pharmacology with Noopept (N-phenyl-acetyl-L-prolylglycine ethyl ester) confirm the effectiveness of the approach bridging AD and D2 mechanisms. Its cognitive restoring and neuroprotective effect was demonstrated on several experimental model of AD. This orally available substituted dipeptide is widely used (registration number 001577) as cognition enhancer for the treatment of patients with cognition deficits of cerebro-vascular or posttraumatic origin. Moreover S.I. Gavrilova and colleagues demonstrated its ability to improve main cognitive parameters in amnesic MCI patients carrying ApoE4+. Basing on the modern concept of AD and D2 interconnection we performed the set of experiments on streptozotocine-induced models of diabetes and succeeded to demonstrate the pronounced antihyperglycemic effect of Noopept and to reveal the underlying mechanisms, including the incretine-related one.

Keywords: Alzheimer's Disease; diabetes; amyloid toxicity; insulin resistance; Noopept; incretins; DPP-4 inhibitors.

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная форма первичных дегенеративных деменций, которая характеризуется постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств

памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада на отдаленных этапах течения болезни интеллекта и психической деятельности в целом. В течение последних 5–6 лет начали накапливаться данные, свидетельствующие о том, что в механизмах

развития характерных для БА патологических процессов (агрегации β -амилоида и мисфолдинга тау-протеинов) важную роль играет нарушение утилизации глюкозы и энергообеспечения тканей мозга [17]. При нейродегенерации БА-типа дефицит системы сигнализации инсулин/IGF способствует активации киназ, фосфорилирующих тау, экспрессии A β PP и накоплению A β , генерации активного кислорода и азота, повреждающих белки, РНК, ДНК и липиды, митохондриальной дисфункции и активации провоспалительных и проапоптозных каскадов. Дефицит сигнализации инсулина/IGF в мозгу больных БА обусловлен совокупным воздействием снижения чувствительности к стимуляции инсулина/IGF и снижениям уровня полипептида инсулина и экспрессии генов в мозге [24]. Резистентность нейронов и глии к действию инсулина и IGF приводит к увеличению активности киназы гликогенсинтазы — 3 β (GSK-3 β), что ведет к гиперфосфорилированию тау-белка, его мисфолдингу и агрегации фибрилл [13]. На функциональном уровне это проявляется резистентностью к действию инсулина и IGF, нарушением функций холинергических систем, опосредующих пластичность нейронов. В сочетании с такими факторами, как окислительный стресс и дефицит нейротрофинов, это ведет к углублению возрастной патологии и переходу мягких когнитивных нарушений (Mild Cognitive Impairment — MCI) в БА.

Поскольку детский диабет, связанный с отсутствием выработки инсулина, обозначен как диабет типа 1, а диабет взрослых, развивающийся в результате неэффективного использования организмом инсулина, обозначается как сахарный диабет типа 2 (СД2), de la Monte в 2008 г. на основании вышеизложенных фактов предложила обозначить болезнь Альцгеймера как диабет 3-го типа, или диабет мозга [18]. Хотя этот термин в отношении БА не стал общепризнанным, сама концепция сходства механизмов этого заболевания и диабета довольно быстро получила поддержку большого числа исследователей.

Резкий рост распространенности СД2 и БА — одна из самых тревожных тенденций в области общественного здравоохранения в XXI в. Только в США насчитывается более чем 23 млн больных СД2; распространенность диабета возрастает во всем мире — число его жертв резко возросло за последние два десятилетия. По прогнозам ВОЗ, со 150 млн в 2000 г. оно возрастет к 2025 г. до 300 млн. Болезнью Альцгеймера страдает в настоящее время более 24 млн человек во всем мире [31]. Распространенность обоих заболеваний бурно нарастает и в дальнейшем прогнозируется еще более быстрое нарастание. У больных диабетом вероятность заболевания БА увеличивается более чем вдвое. Изложенные факты позволяют поставить вопрос о том, являются ли эти заболевания двумя независимыми видами возрастной патологии, нарастание распространенности которых зависит от повышения длительности жизни населения в мире, или они все-таки являются заболеваниями, имеющими некоторые общие патогенетические механизмы.

В пользу наличия признаков сходства механизмов патологии БА и СД2 в настоящее время получено множество фактов, которые далее мы попытались систематизировать следующим образом.

Мисфолдинг протеинов. В мозге пациентов болезнью Альцгеймера A β -пептид, состоящий из 39–42 аминокислот, полученный за счет протеолитического расщепления белка-предшественника амилоида (APP) является основным компонентом амилоидных бляшек, а гиперфосфорилированный тау-белок — нейрофибрилярных сплетений (NFTs). Прогрессирование СД2 коррелирует с отложением амилина (обозначаемого также как амилоидный полипептид островков, Islet Amyloid Polipeptid, IAPP), который, подобно A β и тау, претерпевает изменение в третичной структуре и откладывается в инсулинпродуцирующих панкреатических островках β -клеток, нарушая их функционирование [23]. В организме амилин синтезируется в виде неактивного 67 остатка пропептида, который локализуется с инсулином в β -клеточных гранулах. Таким образом, СД 2-го типа, как и БА, является конформационным заболеванием.

Инсулинорезистентность, конкуренция за систему деактивации (IDE). СД 2-го типа обусловлен относительной инсулиновой недостаточностью, которая может быть связана с нарушением секреции инсулина и/или нарушенной чувствительностью к инсулину в периферических метаболических органах. БА также связана с прогрессированием резистентности мозга к инсулину. Важно подчеркнуть, что и амилин, и A β являются субстратами для одного и того же фермента — инсулин-разрушающего фермента (IDE) [37]. Эндогенный инсулин мозга может воздействовать на клиренс амилоида, конкурируя с A β за IDE в головном мозге.

Накопление свободных радикалов, дефицит антиоксидантных систем. Аномальный метаболизм глюкозы может увеличить продукцию свободных радикалов, таких как активные формы кислорода (АФК) и реактивные формы азота. Избыточное образование свободных радикалов может исчерпать антиоксидантный потенциал клетки и привести к развитию окислительного стресса. Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс играют критическую роль в патогенезе БА и вызывают изменения в нуклеиновых кислотах, липидах и митохондриальных белках, усиливают образование свободных радикалов, усиливают аномальное расщепление APP и фосфорилирование тау-белка в нейронах коры головного мозга и гиппокампа. Слабая представленность антиоксидантных систем в поджелудочной железе, обуславливающая ее особую чувствительность к накоплению свободных радикалов, является одним из важнейших патогенетических факторов СД 2-го типа.

Конечные продукты гликозилирования. Повреждающее влияние гипергликемии на клеточном уровне реализуется с помощью четырех механизмов: индукция полиолового пути, реализуемого через фермент альдозоредуктазу, увеличение формирования конечных продуктов избыточного гликозилирования (AGE), активация протеинкиназы C, активация гексоаминового

пути. Иммунореактивные AGE присутствует не только в β -клетках поджелудочной железы, но также и в А β -бляшках и в NFTs у пациентов с БА.

Избыточная активность GSK-3 β . При нормальных условиях передача сигнала инсулина индуцирует ингибирование киназы гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), тогда как резистентность к инсулину приводит к активации GSK-3 β . Регулирование GSK-3 β в гиппокампе и коре изменяется в ответ на изменения концентрации глюкозы и инсулина. При СД2 увеличение активности GSK-3 β может привести к резистентности к инсулину путем снижения клиренса глюкозы [26]. Увеличение активации GSK-3 β может также привести к увеличению образования А β (в результате GSK-3 β -опосредованного увеличения активности пресенилина) и увеличению фосфорилирования тау-белка, связанного с формированием NFT [12]. Угнетение GSK-3 β , ослабляющее процессинг APP и гиперфосфорилирование тау, рассматривается в настоящее время как одно из перспективных направлений при поиске способов замедления процесса нейродегенерации [30].

Воспаление. Повышенная иммунореактивность к интерлейкин-6 (IL-6) была обнаружена в сенильных бляшках и цереброспинальной жидкости у пациентов с БА. Высокие уровни IL-6 и С-реактивного белка связаны с увеличивающимся риском развития деменции. Такие маркеры воспаления, как С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α (TNF- α) и IL-6 вовлечены в патофизиологию и СД 2-го типа и БА [41].

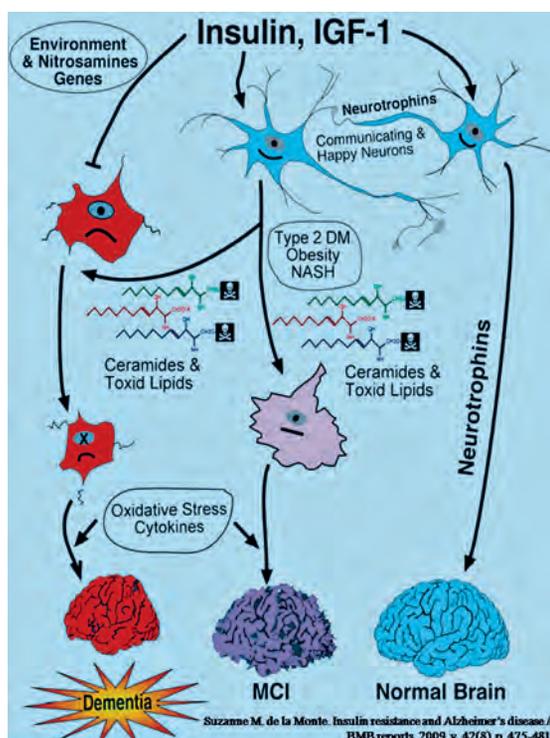
Повышенный уровень глюкокортикоидов. Увеличение уровня кортизола является биомаркером для диагностики БА [19]. Пациенты с СД 2-го типа имеют более

высокую концентрацию циркулирующего кортизола, который может неблагоприятно влиять на когнитивные функции. Избыток глюкокортикоида снижает чувствительность к инсулину и секрецию инсулина. Таким образом, повышенная глюкокортикоидная активность является важным патогенетическим фактором и СД 2-го типа и БА.

Повышенная активность ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Показано, что концентрации бутирилхолинэстеразы (BuChE) и ацетилхолинэстеразы (AChE) увеличиваются и при СД 2-го типа, и при БА, что обуславливает усиленную деактивацию ацетилхолина. Наряду с этим при обоих указанных заболеваниях имеет место снижение активности энзима, обеспечивающего синтез ацетилхолина—холинацетилтрансферазы. В совокупности это создает условия холинергического дефицита. Известно, что ацетилхолин не только важнейший регулятор когнитивной активности, но также модулирует связи между нервной и иммунной системами, ингибируя высвобождение TNF- α , IL-1, IL-6 и экспрессию NF- κ B [14].

В суммированном виде все перечисленные метаболические сдвиги представлены на рис. 1.

Наличие выраженного сходства в патогенетических механизмах БА и диабета 2-го типа делает закономерным вопрос о том, не может ли сходство в механизмах развития этих заболеваний обусловить целесообразность разработки проблемы использования антидиабетических препаратов для замедления прогрессирования патологии при БА. Для всех применяемых до последнего времени групп антидиабетических препаратов (стимулирующих секрецию инсулина β -клетками



1. Мисфолдинг протеинов
Болезнь Альцгеймера: β -амилоид и тау-протеин
Диабет: амилин = амилоидный полипептид островков (islet amyloid polipeptid, IAPP)
2. Инсулинорезистентность, нарушение метаболизма глюкозы. Конкуренция за систему деактивации (IDE)
3. Накопление свободных радикалов, дефицит антиоксидантных систем
4. Накопление провоспалительных цитокинов
5. Дефицит нейротрофических факторов
6. Повышенный уровень глюкокортикоидов
7. Избыточная активность GSK- β
8. Недостаточная активность холинацетилтрансферазы
9. Повышенная активность ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы

Рис. 1. Признаки сходства механизмов патологии болезни Альцгеймера и диабета 2-го типа

поджелудочной железы, повышающих чувствительность тканей организма к инсулину, подавляющих процесс глюконеогенеза в печени и улучшающих утилизацию глюкозы, замедляющих абсорбцию глюкозы в кишечнике) характерно отсутствие биологической доступности для мозга. Поэтому, применяя эти препараты, можно рассчитывать только на сахароснижающий эффект, но не на эффекты, адресованные непосредственно к мозгу.

Проблему доставки в мозг инсулина можно обойти использованием метода интраназального введения, позволяющего доставлять его в мозг. В наблюдениях на добровольцах показано, что при таком пути введения инсулина (в дозе 40 UI) имеет место повышение его концентрации в спинномозговой жидкости и улучшение показателей гиппокамп-зависимой памяти, в частности в тесте отставленного запоминания слов. Однако недостатком этого подхода к лечению БА является кратковременность указанных эффектов инсулина и наличие местно-раздражающего действия [20].

В самые последние годы возникло новое направление лечения диабета, основанное на так называемых инкретинах. Регуляции гомеостаза глюкозы в организме осуществляется сложной полигормональной системой, которая наряду с гормонами поджелудочной железы включает гормоны-инкретины, вырабатываемые в кишечнике в ответ на прием пищи. В 1983 г. из гена проглюкагона была выделена и идентифицирована последовательность двух инкретинов — глюкагоноподобных пептидов, обозначенных как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозо-зависимый инсулиноотропный полипептид-2 (ГИП). Инкретины выделяются К- и L-клетками кишечника в ответ на прием пищи; поступая в ток крови, они вызывают быстрое высвобождение инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Общим свойством обоих инкретинов является короткий период существования (ГПП-1 — в течение 2 мин, ГИП — в течение 6 мин) в связи с их биодegradацией ферментом дипептидилпептидазой IV типа (ДПП-4). При диабете активность системы инкретинов снижена, главным образом за счет снижения секреции ГПП-1 [40]. Под влиянием ингибиторов ДПП-4 продолжительность действия эндогенных инкретинов увеличивается. Воздействуя на ГПП-1 и ГИП, ингибиторы ДПП-4 поддерживают «физиологические» концентрации инкретинов длительное время. В течение последнего десятилетия усилия исследователей направляются на создание препаратов двух основных групп: миметиков ГПП-1 (Баетта фирмы Lilly и Amylin Pharmaceuticals Inc., и Виктоза, фирма Novo Nordisk) и пролонгирующих действие инкретинов путем угнетения их деактивации — ингибиторов ДПП-4 (Sitagliptin, Vildagliptin и др.) [29]. Преимуществом ситаглиптина (Янувия) перед другими ингибиторами ДПП-4 является высокая селективность действия в отношении указанного фермента и большая (до 24 часов после введения) длительность эффекта. В отличие от инкретинимиметиков, эффективных только в инъекционной форме, ингибиторы ДПП-4 проявляют активность при пероральном введении, что имеет решающее значение для длительного применения препарата.

С точки зрения обсуждаемой проблемы возможных перспектив использования инкретинимиметиков и ингибиторов ДПП-4 в качестве средств, замедляющих прогрессирование БА, особенно важен тот факт, что в мозгу имеются рецепторы к инкретинам. Они, проникая в мозг, ослабляют отложение амилоидов и тау-протеинов. Инкретины также усиливают нейрогенез в нейронах мозга, проявляют противовоспалительное действие [34].

Такая совокупность свойств обуславливает нейропротективное действие инкретинов, убедительно продемонстрированное в условиях эксперимента [38]. В настоящее время проводятся клинические исследования инкретинимиметиков в качестве средств замедления прогрессирования БА. Речь идет о препаратах Баетта, Bristol-Myers Squibb (протокол NCT01255163) и Виктоза, Novo Nordisk (протокол NCT01550653). Объявленные сроки завершения клинических исследований — конец 2013 и 2014 гг. соответственно. Можно рассчитывать на то, что сообщения о завершении клинических испытаний инкретинимиметиков и проведении клинических исследований ингибиторов ДПП-4 для замедления прогрессирования БА появятся в ближайшее время.

Убедительным доказательством возможности общих воздействий на патогенетически родственные процессы нейродегенерации и метаболической патологии при диабете являются данные, полученные при изучении оригинального дипептидного препарата, Ноопепта (ГВС-111; этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина). Этот препарат, разработанный в Институте фармакологии РАМН, проявил комплекс ноотропных и нейропротективных эффектов [22, 33, 39]. На основании данных, полученных в рамках трех фаз клинических испытаний и пострегистрационных исследований (регистрационный номер ЛС-001577), Ноопепт внедрен в широкую медицинскую практику в качестве ноотропного препарата для лечения мягких когнитивных нарушений цереброваскулярного и посттравматического генеза. Наряду с этим, в институте продолжается экспериментальное изучение Ноопепта с целью уточнения механизмов его действия и расширения спектра его фармакологической активности. Изложенные выше представления о сходстве патогенетических механизмов БА и СД 2-го типа явились основанием для экспериментального изучения Ноопепта как на моделях БА, так и на моделях диабета.

Ранее было показано, что Ноопепт проявляет активность на таких экспериментальных моделях БА, как введение бета-амилоида к ядру Мейнерта [4], на модели хронического холинергического дефицита [7] и на модели ольфакторной бульбэктомии [32]. Каждая из этих моделей воспроизводит в основном какой-то один из компонентов механизма БА. В последнее время внимание исследователей начала привлекать модель спорадической БА, основанная на внутрижелудочковом введении крысам диабетогенного токсина стрептозоцина (2-Deoxy-2-([methyl(nitroso)amino]carbonyl)amino)-β-D-glucopyranose) (СТЗ). Данная модель наиболее точно воспроизводит совокупность биохимических нарушений, характерных для БА: десенситизация инсулиновых

рецепторов мозга, образование амилоидных бляшек и накопление нейрофибрилл, нарушение экспрессии факторов роста, оксидативный стресс, подавление синтеза ацетилхолина, усиление высвобождения глутамата, гибель нейронов и микроглии (рис. 2, А). Последствием этого комплекса метаболических изменений является нарушение когнитивных способностей [27].

Для изучения эффекта Ноопепта на этой модели БА были выполнены эксперименты на белых беспородных крысах-самцах. СТЗ вводился в боковые желудочки мозга в дозе 3 мг/кг. У этих животных наблюдалось не резко выраженное, но достоверное снижение, по сравнению с контрольной группой, экспрессии ростовых факторов в гиппокампе (экспрессия NGF понижалась на $16 \pm 5\%$, а экспрессия BDNF на $12 \pm 4\%$). Уровень ростовых факторов в коре больших полушарий также имел тенденцию к снижению, но эти изменения не были статистически достоверными. В группе животных, которым после СТЗ вводился Ноопепт (0,5 мг/кг в течение 12 дней), имело место усиление экспрессии NGF в гиппокампе на $32 \pm 7\%$ выше пассивного контроля и на 48% выше активного контроля (рис. 2, Б). Что касается экспрессии BDNF, его уровень доходил только до показателя пассивного контроля. Экспрессия генов обоих нейротрофических факторов в коре головного мозга также восстанавливалась до показателя пассивного контроля. Таким образом, Ноопепт в условиях изученной модели дефицита нейротрофических факторов избирательно стимулировал экспрессию гена NGF в гиппокампе. Эти данные представляют особый интерес в связи с тем, что дефицит нейротрофических факторов в гиппокампе играет ведущую роль в развитии когнитивной недостаточности и что признаки гипотрофии гиппокампа имеют место не только при развитой БА, но уже и на этапе мягких когнитивных расстройств, предшествующих переходу в это заболевание [36].

Важным фактором гибели нейронов при БА является высокий уровень в тканях мозга активных форм кислорода и других свободно-радикальных молекул. Через 4 недели после введения СТЗ содержание малонового диальдегида в тканях гиппокампа возросло с 185 ± 13 нмоль/г в пассивном контроле до 390 ± 35 нмоль/г на фоне действия СТЗ (см. рис. 2, Б). У животных, которым на фоне действия СТЗ было проведено лечение Ноопептом, содержание МДА составляло 250 ± 50 нмоль/г, т.е. было достоверно ниже группы активного контроля. Аналогичные изменения были выявлены также и в тканях коры головного мозга. Таким образом, Ноопепт оказывает выраженное антиоксидантное действие в условиях данной модели БА [9].

У крыс, которым вводился СТЗ, отмечались нарушения памяти, тестируемые в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Если в контрольной группе длительность латентного периода захода в темный отсек (через 24 часа после обучения, во время которого в предпочитаемом темном отсеке наносилось болевое раздражение) составляла $214,4 \pm 68,8$ с, у крыс, которым вводился СТЗ, отмечалось снижение латентного периода захода до $62,0 \pm 10,1$ с, что свидетельствует об амнестическом

эффекте этого токсина. У крыс, подвергшихся действию СТЗ и леченных Ноопептом, латентный период захода в темный отсек составлял $126,4 \pm 21,8$ с (см. рис. 2, Б). При отсроченном тестировании (через 14 дней после первого) амнестический эффект СТЗ сохранялся: латентный период захода в темный отсек составлял $50,4 \pm 9,8$ с, а антиамнестический эффект Ноопепта был выражен еще в большей степени; латентный период захода в темный отсек крыс, получавших Ноопепт, практически сравнялся с латентным периодом у крыс контрольной группы ($167,7 \pm 24,1$ и $182,4 \pm 9,1$ с соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что Ноопепт ослабляет изученные метаболические эффекты СТЗ и сопутствующий поведенческий дефицит, проявляющийся в отношении долговременной памяти.

Анализируя возможные механизмы нормализующего действия Ноопепта в условиях данной модели, можно полагать, что оно развивается за счет следующих свойств этой молекулы, выявленных нами ранее. Препарат продемонстрировал на различных экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* выраженное нормализующее влияние на показатели соотношения активности про- и антиоксидантных систем. Препарат предотвращает накопление диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и оснований Шиффа в мозговой ткани и плазме крови [2], повышает активность ферментов эндогенной антиоксидантной системы: супероксиддисмутазы, каталазы, церулоплазмينا в субклеточных фракциях мозга и плазме крови крыс [3]. Способность Ноопепта активировать антиоксидантную систему, выявленная в эксперименте, была подтверждена при изучении его влияния на показатели активности антиоксидантных систем в сыворотке крови здоровых добровольцев [11]. В опытах на культурах кортикальных нейронов от абортированных плодов с пренатально диагностированным синдромом Дауна установлена способность Ноопепта устранять генетически predetermined гиперактивацию перекисного окисления. Ноопепт по указанному показателю продемонстрировал существенно более выраженную активность, чем витамин Е, ловушка свободных радикалов PBN и пирacetам [35]. Выявлена способность усиливать экспрессию нейротрофических факторов в гиппокампе [5], ослаблять эффекты провоспалительных цитокинов, ослаблять высвобождение глутамата [10], проявлять холинотропное действие [7]. Анализ совокупности перечисленных эффектов позволяет заключить, что действие этого дипептида направлено на ключевые механизмы данной модели БА.

Исходя из того факта, что патогенез диабета многофакторный и в нарушении чувствительности β -клеток поджелудочной железы к инсулину важнейшая роль принадлежит такому же комплексу факторов, которые играют ведущую роль в развитии БА (дефицит нейротрофических факторов, развитие окислительного стресса, накопление провоспалительных цитокинов), — представлялось целесообразным изучить этот дипептид на моделях диабета. Для моделирования диабета был использован диабетогенный токсин СТЗ, оказывающий

- А
- Десензация инсулиновых рецепторов мозга
 - Нарушение экспрессии факторов роста
 - Образование амилоидных бляшек
 - Образование нейрофибрилл
 - Оксидативный стресс
 - Накопление провоспалительных цитокинов
 - Подавление синтеза ацетилхолина
 - Усиление высвобождения глутамата
 - Гибель нейронов и микроглии
- Нарушение когнитивных способностей

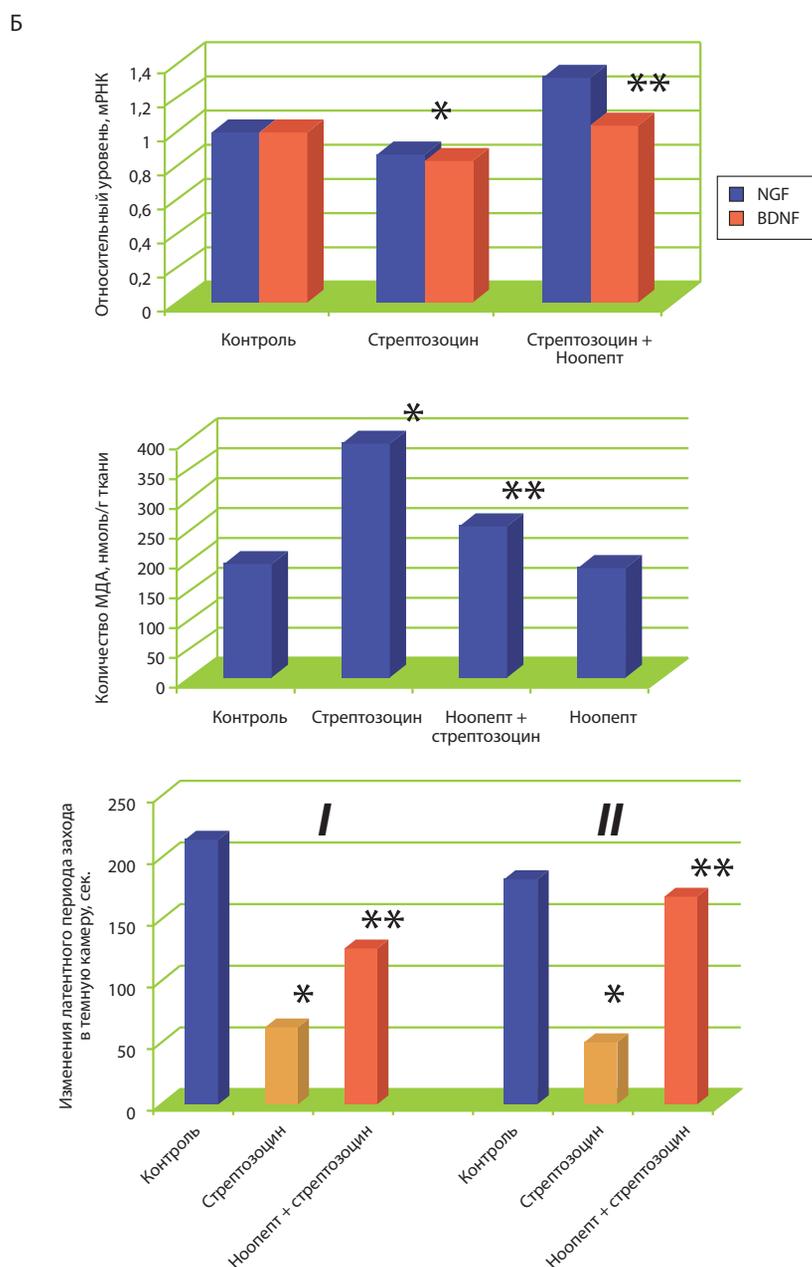


Рис. 2. А — диабетогенный токсин стрептозотоцин при введении в желудочки мозга воспроизводит метаболические характеристики болезни Альцгеймера;
 Б — Ноопепт устраняет нейрорхимические и поведенческие эффекты СТЗ, введенного в боковые желудочки мозга (модель болезни Альцгеймера).

Сверху вниз:
 – экспрессия NGF и BDNF в коре и гиппокампе;
 – содержание малонового диальдегида (показатель оксидативного стресса);
 – латентный период захода в темное отделение при тестировании через 24 часа (I) и 14 дней (II) после обучения в тесте УРПИ.
 * — $p < 0,05$ СТЗ в сравнении с контролем (физ. раствор);
 ** — $p < 0,05$ СТЗ + Ноопепт в сравнении с СТЗ

прямое цитотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы за счет генерации свободных радикалов, угнетения кальмодулин-активированной протеинкиназы, подавления синтеза ДНК и пролиферации β -клеток. Установлено, что СТЗ при введении в одном из двух вариантов (30 мг/кг повторно три последовательных дня или 50 мг/кг однократно) вызывает выраженную гипергликемию, потерю массы тела и повышение болевой чувствительности. Ноопепт устраняет не только эти эффекты СТЗ, но также повышает толерантность к углеводной нагрузке [8]. Это свойство Ноопепта особенно важно подчеркнуть, поскольку развитие инсулинорезистентности, проявляющееся в нарушении толерантности к глюкозной нагрузке, является ведущим фактором развития как БА, так и диабета 2-го типа [17]. По выраженности антигипергликемического эффекта (рис. 3, Б) Ноопепт не уступает стандартному ингибитору ДПП-4 ситаглиптину [6].

Тот выявленный нами факт, что антигипергликемический эффект Ноопепта более выражен при пероральном введении, чем при внутривенном, послужил основанием для проведения экспериментов по изучению возможного участия инкретиновых механизмов в реализации эффекта. Показано, что если СТЗ вызывает снижение содержания в крови инкретина ГПП-1 и инсулина и повышает уровень гликированного гемоглобина, Ноопепт, как и ситаглиптин, восстанавливает все эти показатели. Указанный эффект Ноопепта не обусловлен угнетением основного фермента, метаболизирующего инкретин ДПП-4. Препарат сравнения ситаглиптин также повышает содержание инкретина и инсулина, при этом причину указанного эффекта составляет угнетение активности ДПП-4. Известно, что ГПП-1 усиливает экспрессию NGF в инсулярном аппа-

рате [21]. Полученные данные позволили высказать предположение о том, что повышение активности инкретина и обусловленное этим антиапоптотное действие Ноопепта в отношении β -клеток поджелудочной железы может быть опосредовано его нейротрофическими свойствами. Очевидно, что вопрос о первичном механизме инкретино-позитивного действия Ноопепта требует дальнейших исследований [6].

Совокупность полученных данных позволила под новым углом зрения рассмотреть данные, полученные ранее при клиническом изучении Ноопепта С.И. Гавриловой и коллегами [1]. Применение Ноопепта у больных с мягкими когнитивными нарушениями (МСИ), находящимися под наблюдением отделения по изучению болезни Альцгеймера отдела гериатрической психиатрии НЦПЗ РАМН, помогло выявить следующий интересный факт — если из всей группы выделить пациентов, носителей ApoE4+, у них положительный эффект Ноопепта по таким когнитивным показателям, как Бостонский тест, звуковые ассоциации, отсроченное воспроизведение заученных слов, был существенно более выражен, чем у пациентов с ApoE4-. Известно, что наличие ApoE4+ гена является серьезным прогностическим признаком перехода МСИ в БА. Поскольку показано [28], что наличие гена ApoE4+ ведет к углублению инсулиновой резистентности, митохондриальной дисфункции, угнетению нейрогенеза, нормализующий эффект Ноопепта в отношении всех этих показателей в сочетании с его пероральной доступностью и отсутствием побочных эффектов, выявленным при его широком медицинском применении, позволяют сделать заключение о целесообразности дальнейшего изучения Ноопепта с целью предупреждения перехода мягких когнитивных нарушений в БА.

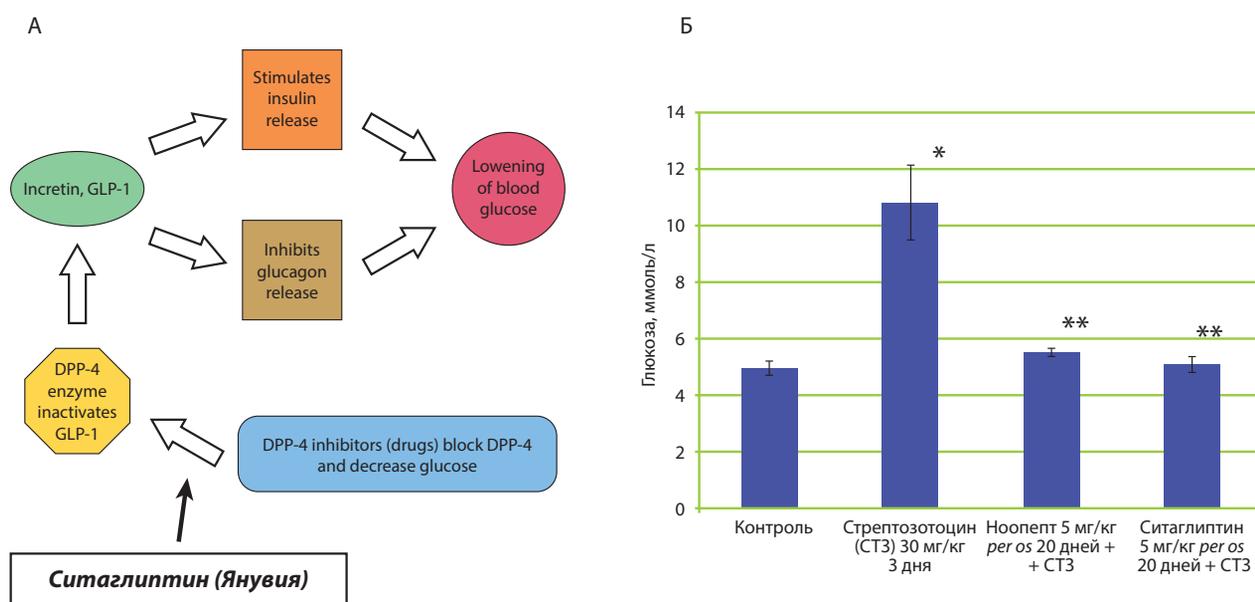


Рис. 3. А — принцип действия ингибиторов ДПП-4; Б — антигипергликемический эффект Ноопепта и ситаглиптина на стрептозототиновой (СТЗ) модели диабета в экспериментах на крысах Вистар.

* — $p < 0,05$ СТЗ в сравнении с контролем (физ. раствор)

** — $p < 0,05$ препараты в сравнении с СТЗ

Оценивая значение изучения проблемы взаимоотношения БА и диабета, следует подчеркнуть ее важность не только в фундаментальном, но и в прикладном аспекте. Имеющиеся пилотные данные об эффективности антидиабетических средств при БА позволяют рассчитывать на то, что к имеющемуся списку современных перспективных направлений воздействия на динамику патологических процессов при

БА, включающему ослабление продукции амилоида и тау, предотвращение их мисфолдинга, ингибирование фосфорилирования тау-белка, устранение дефицита нейротрофических факторов и антиоксидантных систем, нарушений эпигенетического контроля ДНК [25], в ближайшие годы будут добавлены антидиабетические препараты, в том числе мультитаргетный дипептид Ноопепт.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д. Опыт клинического применения Ноопепта в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения // Современная терапия психических расстройств. — 2008. — № 1. — С. 27–32.
2. Лысенко А.В., Островская Р.У., Ускова Е.И., Гудашева Т.А., Воронина Т.А. Дипептидный ноотроп ГВС-111 предотвращает накопление продуктов перекисного окисления липидов при иммобилизации // Эксперим. и клин. фармакол. — 1997. — Т. 60. — С. 15–18.
3. Менджерский А.М., Лысенко А.В., Демьяненко С.В., Прокофьев В.Н., Гудашева Т.А., Островская Р.У. Процессы перекисного окисления липидов в коре больших полушарий головного мозга и плазме крови молодых крыс с высоким уровнем тревожности при эмоциональном стрессе: защитный эффект ноотропного дипептида ГВС-111 // Нейрохимия. — 2003. — Т. 20. — № 4. — С. 281–286.
4. Островская Р.У., Бельник А.П., Сторожева З.И. Эффективность Ноопепта на модели болезни Альцгеймера — когнитивном дефиците, вызванном введением β-амилоида 25–35 в базальные ядра Мейнерта у крыс // Бюл. экспер. биол. мед. — 2008. — Т. 146. — № 7. — С. 84–88.
5. Островская Р.У., Гудашева Т.А., Цаплина А.П., Вахитова Ю.В., Салимгареева М.Х., Ямиданов Р.С., Середенин С.Б. Ноопепт стимулирует экспрессию NGF и BDNF в гиппокампе крысы // Бюл. Эксп. Биол. Мед. — 2008. — Т. 146. — № 9. — С. 309–312.
6. Островская Р.У., Золотов Н.Н., Озерова И.В., Иванова Е.А., Капица И.Г., Тарабан К.В., Мичунская А.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Ноопепт восстанавливает показатели инкретиновой системы при моделировании диабета у крыс // Бюл. Эксп. Биол. Мед. — 2014, в печати.
7. Островская Р.У., Мирзоев Т.Х., Фирова Ф.А., Трофимов С.С., Гудашева Т.А., Греченко Т.Н., Гутырчик Е.Ф., Баркова Е.Б. Поведенческий и электрофизиологический анализ холино-позитивного действия ноотропного ацил-пролин дипептида (ГВС-111) // Эксперим. Клин. Фармакол. — 2001. — Т. 64. — № 2. — С. 11–14.
8. Островская Р.У., Озерова И.В., Гудашева Т.А., Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А., Середенин С.Б. Сравнительная активность пролинсодержащего дипептида Ноопепт и ингибитора дипептидил-пептидазы-4 ситаглиптина на модели развивающегося диабета у крыс // Бюл. Эксп. Биол. Мед. — 2013. — Т. 156. — № 9. — С. 317–322.
9. Островская Р.У., Цаплина А.П., Вахитова Ю.В. и соавт. Эффективность ноотропного и нейропротективного дипептида Ноопепт на стрептозоциновой модели болезни Альцгеймера у крыс // Экспер. клин. фармакол. — 2001. — Т. 64. — № 2. — С. 11–14.
10. Ус К.С., Клодт П.М., Кудрин В.С., Сапронова А.Я., Островская Р.У., Узрюмов М.В., Раевский К.С. Влияние дипептидного нейропротекторного препарата Ноопепт на высвобождение глутамата срезами коры головного мозга крыс // Нейрохимия. — 2006. — Т. 23. — № 2. — С. 122–126.
11. Федорова Т.Н., Ус К.С., Островская Р.У. Оценка антиоксидантного действия ноотропного дипептида Ноопепт на модели Fe²⁺-индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови человека *in vitro* // Нейрохимия. — 2007. — Т. 24. — № 1. — С. 69–73.
12. Balaraman Y., Limaye A.R., Levey A.I., Srinivasan S. Glycogen synthase kinase 3β and Alzheimer's disease: pathophysiological and therapeutic significance // Cell Mol. Life Sci. — 2006. — Vol. 63. — P. 1226–1235.
13. Bhat R., Xue Y., Berg S., Hellberg S., Ormo M., Nilsson Y. et al. Structural insights and biological effects of glycogen synthase kinase 3-specific inhibitor AR-A014418 // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — № 46. — P. 45937–45945.
14. Borovikova L.V., Ivanova S., Zhang et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // Nature. — 2000. — Vol. 405. — № 6785. — P. 458–462.
15. Broughton S.K., Chen H., Riddle A. et al. Large-scale generation of highly enriched neural stem-cell-derived oligodendroglial cultures: maturation-dependent differences in insulin-like growth factor-mediated signal transduction // J. Neurochem. — 2007. — Vol. 100. — № 3. — P. 628–638.
16. Cotman C.W., Poon W.W., Rissman R.A., Blurton-Jones M. The role of caspase cleavage of tau in Alzheimer disease neuropathology // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 2005. — Vol. 64. — P. 104–112.
17. De la Monte S.M., Longato L., Tong M., Wands J.R. Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis // Curr. Opin. Investig. Drugs. — 2009. — Vol. 10. — № 10. — P. 1049–1060.
18. De la Monte S.M., Wands J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed // J. Diabetes Sci. Technol. — 2008. — Vol. 2. — № 6. — P. 1101–1113.
19. Doecke J.D., Laws S.M., Faux N.G. et al. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease // Arch. Neurol. — 2012. — P. 1–8.
20. Freiber J. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence // CNS Drugs. — 2013. — Vol. 27. — P. 505–514.
21. Gezginci-Oktayoglu S., Bolkent S. Exendin-4 exerts its effects through the NGF/p75NTR system in diabetic mouse pancreas // Biochem. Cell Biol. — 2009. — Vol. 87. — P. 641–651.
22. Gudasheva T.A., Voronina T.A., Ostrovskaya R.U., Rozantsev G.G., Vasilevich N.I., Trofimov S.S., Kravchenko E.V., Skoldinov A.P., Seredenin S.B. Synthesis and antimnestetic activity of a series of N-acylprolyl-containing dipeptides // Eur. J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 31. — P. 151–157.

23. *Hoppener J.W., Ahren B., Lips C.J.* Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 411–419.
24. *Hoyer S.* Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 490. — № 1–3. — P. 115–125.
25. *Karakaya T. et al.* Pharmacological Treatment of Mild Cognitive Impairment as a Prodromal Syndrome of Alzheimer's Disease // *Current Neuropharmacology.* — 2013. — Vol. 11. — P. 102–108.
26. *Lee J., Kim M.S.* The role of GSK3 in glucose homeostasis and the development of insulin resistance // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 77. — P. 49–57.
27. *Lester-Coll N., Rivera E.J., Soscia S.J. et al.* Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: Relevance to sporadic Alzheimer's disease // *J. Alzheimer's Dis.* — 2006. — Vol. 9. — P. 13–33.
28. *Liu Chia-Chen, Kanekiyo T., Xu H., Bu G.* Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy // *Nat. Rev. Neurol.* — 2013. — Vol. 9. — № 2. — P. 106–118.
29. *Lotfy M., Singh J., Kalász H. et al.* Medicinal Chemistry and Applications of Incretins and DPP-4 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus // *Open Med. Chem. J.* — 2011. — Vol. 5. — № 2. — P. 82–92.
30. *Martinez A., Gil C., Perez D.I.* Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors in the Next Horizon for Alzheimer's Disease Treatment // *Int. J. Alzheimers Dis.* — 2011. — Vol. 2011. — Article ID 280502. — P. 7.
31. *Mayeux R., Stern Y.* Epidemiology of Alzheimer disease // *Cold Spring Harb Perspect. Med.* — 2012. — Vol. 2. — № 8. — doi: 10.1101/cshperspect.a006239.
32. *Ostrovskaya R.U., Gruden M.A., Bobkova N.A., Sewell R.D.E., Gudasheva T.A., Samokhin A.N., Seredenin S.B., Noppe W., Sherstnev V.V., Morozova-Roche L.A.* The nootropic and neuroprotective proline-containing dipeptide Noopept restores spatial memory and increases immunoreactivity to amyloid in an Alzheimer's Disease model // *J. Psychopharmacol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 611–619.
33. *Ostrovskaya R.U., Gudasheva T.A., Trofimov S.S., Kravchenko E.V., Firova F.V., Molodavkin G.M., Voronina T.A., Seredenin S.B.* GVS-111, anacylprolyl-containing dipeptide with nootropic properties // *Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs.* — Graffhan Press Ltd., Edinburgh, UK, 1994. — P. 79–91.
34. *Parthasarathy V. et al.* Chronic treatment with the GLP1 analogue of liraglutide increases cell proliferation and differentiation into neurons in an AD mouse model // *PLOS.* — 2013. — Vol. 8. — № 3. — P. 1–13.
35. *Pelsman A., Hoyo-Vadillo C., Seredenin S.B., Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Busciglio J.* GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2003. — Vol. 21. — P. 117–124.
36. *Peng S., Wu J., Mufson E.J., Fahnestock M.* Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* — 2005. — Vol. 93. — № 6. — P. 1412–1421.
37. *Qiu W.Q., Folstein M.F.* Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis // *Neurobiol. Aging.* — 2006. — Vol. 27. — P. 190–198.
38. *Salcedo I., Tweedie D., Li Y. et al.* Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders // *Br. J. Pharmacology.* — 2012. — Vol. 166. — P. 1586–1599.
39. *Seredenin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Rozantsev G.G., Skoldinov A.P., Trofimov S.S., Halikas J., Garibova T.L.* Biologically active N-acylprolyldipeptides having antiamnesic, antihypoxic effects // *US patent.* — 1995. — № 5.439.930.
40. *Viltsbøll T., Krarup T., Deacon C.F., Madsbad S., Holst J.J.* Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — № 3. — P. 609–613.
41. *Ye J.* Regulation of PPARgamma function by TNF-alpha // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2008. — Vol. 374. — № 3. — P. 405–408.

Островская Рита Ушеровна — профессор, главный научный сотрудник НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

E-mail: rita.ostrovskaya@gmail.com

Ягубова Светлана Сергеевна — младший научный сотрудник НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

E-mail: SYagubova@yandex.ru

УДК 616.894-053.8; 616.89-02-085

Пути повышения эффективности терапии болезни Альцгеймера

Колыхалов И.В.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



44

Существующие проблемы в терапии болезни Альцгеймера (БА) определяются поздней постановкой диагноза и соответственно началом лечения на более тяжелых стадиях болезни, нарушением рекомендованных стандартов терапии, а также назначением субоптимальных доз препаратов и преждевременным прекращением терапии из-за ошибочного представления об отсутствии терапевтического эффекта. Следовательно, приверженность к терапии при БА в настоящее время ниже оптимального уровня и потенциальные выгоды от уже имеющихся методов лечения используются не в полной мере. На сегодняшний день стратегии, разработанные для повышения приверженности терапии при БА, сосредоточены на новых методах доставки лекарственных препаратов. Они включают пролонгированное высвобождение лекарств, сублингвальные и интраназальные формы препаратов или трансдермальные системы доставки. Повышение терапевтической эффективности достигается также путем использования комбинированной терапии.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; приверженность терапии; мемантин; ингибиторы холинэстеразы; церебролизин.

Existing problems in the treatment of Alzheimer's disease (AD) are defined later diagnosis and initiation of treatment, respectively, to severe stages of the disease, a violation of the recommended standards of therapy, the prescription of sub-optimal doses of drugs and premature discontinuation of therapy because of the misconception about the absence of a therapeutic effect. Therefore, adherence to therapy in AD is currently below the optimal level, and the potential benefits of existing treatments are not used to the fullest. To date, strategies designed to improve the adherence to therapy for AD focused on new methods of drug delivery. They include a sustained release of drugs, sublingual and intranasal forms of drugs or transdermal delivery systems. Increased therapeutic effectiveness is also achieved by using a combined therapy.

Keywords: Alzheimer's disease; adherence to therapy; memantine; cholinesterase inhibitors; cerebrolysin.

Больная Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание. В связи с общим старением населения во всем мире ожидается, что к 2040 г. мировая популяция больных БА достигнет 80 млн случаев [11]. Ежегодная заболеваемость БА оценивается в 4,6 млн человек, что является эквивалентом одного нового случая каждые семь секунд. Бремя инвалидности, связанное с деменцией, у пожилых людей выше, чем при инсульте, заболеваниях скелетно-мышечной системы, болезнях сердца и онкологических заболеваниях.

В настоящее время менее чем половине пациентов с БА устанавливается диагноз и лишь примерно 25% из них лечатся антидементными препаратами [28]. Существующие проблемы в терапии БА определяются поздней постановкой диагноза и, соответственно, началом лечения на более тяжелых стадиях болезни, нарушением рекомендованных стандартов терапии, назначением субоптимальных доз препаратов, а также преждевременным прекращением терапии из-за ошибочного представления об отсутствии терапевтического эффекта. Приверженность к терапии при БА в настоящее время ниже оптимальной, потенциальные выгоды от уже имеющихся методов лечения не в полной мере испытывают как пациенты, так и лица, ухаживающие за ними [27].

В последние десятилетия предпринимались попытки целенаправленного воздействия как на уже известные

звенья патогенеза нейродегенеративного процесса, лежащего в основе БА, так и на последствия тех дисфункций, которые возникают на клеточном и молекулярном уровнях в ходе его развития. Это привело к разработке основных направлений патогенетической терапии БА. Наиболее хорошо разработанными из них являются компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита в различных нейрональных системах, которые в большей или меньшей степени страдают при БА. При этом современные препараты, используемые для лечения БА, не позволяют повернуть нейродегенеративный процесс вспять, их применение на протяжении трех и более месяцев дает относительно непродолжительный позитивный симптоматический эффект (от 0,5 до 1,5 лет) и позволяет задерживать нарастание когнитивного дефицита, ухудшение повседневной активности, а также редуцировать поведенческие и психотические симптомы [21]. В долгосрочной перспективе лечение позволяет замедлить прогрессирование деменции, т.е. отсрочить переход на стадию тяжелой деменции, а диапазон определения прогрессирования слабоумия во многом определяется выбором оптимальной терапии. Несоблюдение предписанного лечения является препятствием для достижения эффективного результата. Эффективность любого лечения зависит от правильного (в соответствии с предписанием) приема лекарствен-

ных препаратов. Приверженность лечению (комплаентность), определяемая как «степень соответствия между поведением пациента и полученными рекомендациями» [29], — серьезная проблема в терапии многих заболеваний, в том числе и деменции.

Развитие БА оказывает большое влияние на качество жизни (КЖ) как пациента, так и ухаживающего лица [4, 17, 23]. Учитывая короткую продолжительность жизни после постановки диагноза БА (медиана 3–8 лет [14]) и прогрессирующий характер заболевания, лечение, направленное на стабилизацию симптомов или задержку их прогрессирования (даже на 6–12 мес.), может иметь важное значение для КЖ пациентов и лиц, ухаживающих за ними [17, 23]. Обсервационное исследование 445 пациентов с БА показало, что использование ингибиторов холинэстеразы (ХЭ) не менее 1 года снижает риск быстрого когнитивного ухудшения и отсрочивает госпитализацию пациентов [12]. Из этого следует, что у пациентов, которым удается длительно придерживаться в предписанном режиме терапии ингибиторами ХЭ, появляется шанс замедления или задержки прогрессирования симптомов болезни, что способствует повышению качества их жизни. Кроме того, задержка в институционализации пациентов приводит к экономии расходов на здравоохранение [15, 31].

По данным одного ретроспективного анализа, организованного в США в период с 2006 по 2008 г., только 58,2% из 3091 пациентов с БА принимали перорально ингибиторы ХЭ или мемантин — антагонист рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат) — на протяжении 12 мес. [5].

Если на ранних стадиях БА пациенты могут самостоятельно принимать лекарства, то по мере прогрессирования заболевания они уже не в состоянии сами контролировать этот прием, что может крайне негативно сказаться на приверженности терапии. Кроме того, многим пожилым пациентам с БА требуются дополнительные препараты для лечения сопутствующих заболеваний, что приводит к назначению сложных терапевтических схем, и это также снижает комплаентность.

Стратегические подходы по улучшению приверженности терапии при БА включают следующие направления: упрощение схемы лечения или изменение режима терапии (переход на однократный прием); уменьшение нежелательных эффектов за счет более медленного высвобождения препарата в течение суток; а также индивидуализацию терапии (в рамках стандартов) и просвещение и обучение лиц, ухаживающих за больными.

На сегодняшний день стратегии, разработанные для увеличения приверженности терапии при БА, сосредоточены на новых методах доставки лекарственных препаратов, они включают пролонгированное высвобождение лекарств, сублингвальные и интраназальные формы препаратов или трансдермальные системы доставки [8]. Капсулы пролонгированного действия галантамина и ривастигмина в форме трансдермальной терапевтической системы (ТТС ривастигмина, экселон-пластырь) в настоящее время доступны для лечения больных.

ТТС ривастигмина обеспечивает непрерывную доставку препарата через кожу в кровь, позволяет избе-

гать пиков концентрации препарата в плазме, которые наблюдаются при пероральном введении. Подобный фармакокинетический профиль связан с существенным уменьшением нежелательных эффектов и обеспечивает более простой и легко контролируемый прием препарата. Эти преимущества ТТС, способствуют большей приверженности терапии. При этом ТТС при меньшей частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ и лучшей переносимости обладает равной эффективностью с пероральной формой ривастигмина. Таким образом, ТТС ривастигмина — эффективный вариант терапии пациентов с болезнью Альцгеймера, и его следует использовать при легкой и умеренной деменции при болезни Альцгеймера [9].

Однократный режим дозирования галантамина в капсулах пролонгированного действия также более удобен для пациентов с БА и их опекунов и, соответственно, его применение повышает комплаентность терапии. В сравнительных исследованиях биодоступности галантамина в форме капсул с длительным высвобождением активного вещества при приеме в дозе 24 мг 1 раз в сутки и в форме таблеток с немедленным высвобождением активного вещества при приеме по 12 мг 2 раза в сутки была показана биоэквивалентность этих лекарственных форм [6, 16, 24]. В 2-летнем плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием более 2000 пациентов терапия галантамином в виде капсул пролонгированного действия в дозе до 24 мг/сут привела к значимому снижению смертности у больных БА по сравнению с плацебо и значимому замедлению прогрессирования когнитивного дефицита и большей сохранности повседневной активности по сравнению с группой плацебо у пациентов с БА легкой или средней тяжести [13].

Клиническое ухудшение при БА связывают с потерей холинергических нейронов [22], при этом остается неясным, могут ли пациенты с умеренной и тяжелой стадией БА извлечь выгоду от применения более высоких доз ингибиторов ХЭ. Прямое центральное действие донепезила изучалось у пациентов БА с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Эти исследования показали относительно ограниченный ингибирующий ХЭ ответ мозга (29–39%) на стандартные терапевтические дозы донепезила у больных БА [19, 26]. Позднее была разработана таблетка донепезила матричного типа, содержащая 23 мг препарата (с замедленным его высвобождением) для обеспечения более высокой дневной дозировки препарата, не допускающей резких суточных пиков повышения концентрации. Потенциальное преимущество использования более высокой дозы донепезила оценивались в рандомизированном исследовании, сравнивающим две суточные дозы препарата 10 и 23 мг у 1371 пациентов с умеренной и тяжелой БА [10]. В исследование были включены пациенты с умеренной и тяжелой деменцией, которые, как предполагается, имеют большие нарушения холинергической системы мозга. После 24 недель терапии значимое улучшение когнитивных функций, оцененное по шкале SIB, было отмечено в группе, получавшей

донепезил в дозе 23 мг/сут. Разница между терапевтическими группами в оценке общего состояния была незначимой. Однако исключение из анализа пациентов с менее выраженными когнитивными нарушениями позволило выявить улучшение оценки общего состояния по шкале CIBIC+ в группе больных, получавших более высокие дозы донепезила.

Основным препаратом глутаматергической стратегии терапии БА является мемантин. Упомянутый препарат сочетает свойства низкоаффинного неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов и агониста AMPA (амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионат) глутаматных рецепторов. Установлена хорошая переносимость препарата и отсутствие серьезных побочных эффектов. Мемантин рекомендуются при лечении умеренной и тяжелой деменции. Всю суточную дозу мемантина, так же как и ингибиторов холинэстеразы, рекомендуется применять одномоментно один раз в день для повышения приверженности терапии за счет упрощения режима дозирования препарата, что может способствовать повышению комплаентности. Такая терапевтическая схема более удобна для пациентов и их опекунов, обеспечивает простоту применения и необходимый лечебный эффект. Проведенные исследования показали, что схема терапии с однократным приемом суточной терапевтической дозы мемантина не отличается по своей эффективности и переносимости от стандартной схемы лечения с разделением суточной дозы препарата на два приема [18, 25].

Сравнительное изучение безопасности и переносимости двух различных режимов дозирования акатинола мемантина у пациентов с умеренно выраженной и умеренно-тяжелой деменцией, обусловленной БА, было проведено в отделе НЦПЗ РАМН по изучению БА и ассоциированных с ней расстройств [2]. В процессе терапии в обеих исследуемых группах (с однократным и двухкратным приемом) отмечалась достоверная положительная динамика в оценках памяти и других интеллектуальных функций (рис. 1), а также в отношении моторных и эмоциональных нарушений. Кроме того, отмечено повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания, увеличение темпа деятельности больных и уменьшение выраженности ряда поведенческих и психотических симптомов деменции (ажитации

и агрессии, раздражительности и неустойчивости настроения, аберрантного моторного поведения). При этом при однократной схеме приема мемантина была выявлена более выраженная редукция поведенческих и психотических нарушений по сравнению с двухкратным приемом препарата, хотя значимых межгрупповых различий не было установлено (рис. 2).

Другим направлением повышения эффективности терапии БА может служить применение комбинированной терапии с использованием мемантина и ингибиторов ХЭ на стадии умеренной или тяжелой деменции при БА (MMSE 5–14 баллов) или сочетание нейропротективной терапии и ингибиторов ХЭ.

Рандомизированное исследование P.N. Tariot и соавт. [29] продемонстрировало, что эффективность комбинированной терапии мемантином и донепезилом хорошо переносится, улучшает когнитивное функционирование, повседневную деятельность и поведение, превосходя эффективность монотерапии донепезилом. Это было позднее подтверждено и в нескольких открытых клинических исследованиях [7, 20]. А. Atri и соавт. [3] продемонстрировали позитивный эффект комбинированной терапии по сравнению с использованием монотерапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ) на протяжении нескольких лет. Комбинированная терапия мемантином и ингибиторами АХЭ значительно превосходила как эффективность в группе плацебо, так и монотерапию ингибиторами ХЭ в замедлении прогрессирования когнитивного дефицита и нарушений повседневного функционирования.

Представляют интерес результаты российского исследования, выполненного в Научном центре психического здоровья РАМН [1], посвященного изучению клинических эффектов комплексной терапии ипидакрином и церебролизинем в сравнении с монотерапией ипидакрином. Применение комплексной (мультиформальной) терапии в виде сдвоенного курса церебролизина и ипидакрина позволяет достичь более высокого терапевтического эффекта как в отношении когнитивных функций, так и функциональных возможностей больных по сравнению с монотерапией ипидакрином. Лучший суммарный эффект комплексной терапии определялся выраженным улучшением когнитивных функций и более существенной коррекцией

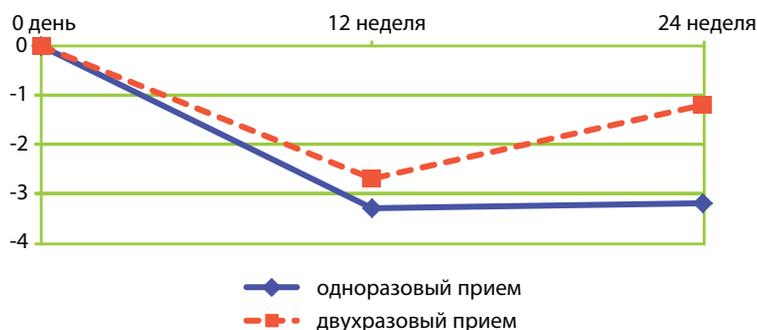


Рис. 1. Терапевтическая динамика нарушений когнитивного функционирования (по шкале ADAS-cog) в исследуемых группах больных

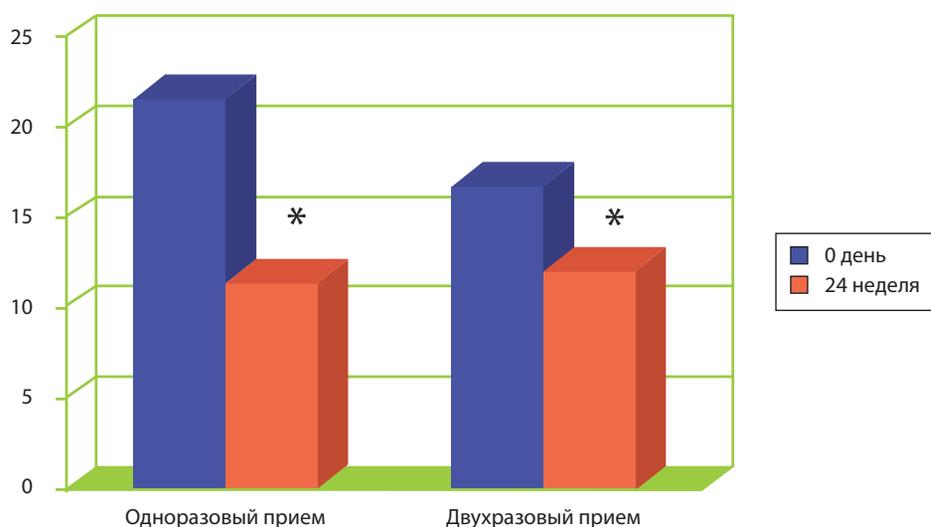


Рис. 2. Суммарная оценка выраженности психотических и поведенческих расстройств по шкале NPI в исследуемых группах больных.

* — различия между 0 днем и окончанием терапии значимы $p < 0,05$

поведенческих расстройств. Кроме того максимально возможный терапевтический эффект ипидакрина, применяемого после предшествующего курса церебролизина, проявлялся быстрее, а суммарный терапевтический эффект комплексной терапии удавалось пролонгировать на срок до 3 месяцев.

Таким образом, основные рекомендации по оптимизации терапии БА могут быть следующими:

- все пациенты с когнитивными нарушениями должны пройти диагностическое обследование; снижение когнитивных функций не является нормальным в любом возрасте;
- необходимо следовать рекомендованным стандартам терапии;
- лечение должно быть длительным, на оптимальных терапевтических дозах с соблюдением предписанного режима лечения;

- для уменьшения нежелательных эффектов терапии целесообразно использование новых форм препаратов (экселон-пластырь, реминил-капсулы) или модифицированные схемы приема (акинтола мемантина 20 мг 1 раз утром);
- необходима индивидуализация терапии (в рамках стандартов) и мониторинг терапевтического эффекта;
- эффективность терапии на стадии умеренной деменции может быть повышена за счет комбинированной терапии (ингибиторы ХЭ + мемантин) или мультимодальной терапии (ингибиторы ХЭ + церебролизин);
- для повышения комплаентности необходимо просвещать семью больного о критериях эффективности лечения БА и целях обеспечения долговременной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Селезнева Н.Д., Жариков Г.А. и др. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния церебролизина на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии у больных с болезнью Альцгеймера // Журн. социальной и клинической психиатрии. — 2000. — Т. 2. — С. 41–46.
2. Колыхалов И.В., Гаврилова С.И., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Федорова Я.Б. Сравнительное клиническое исследование безопасности и переносимости одноразового приема препарата акинтола мемантин в сравнении с двухразовым приемом у пациентов с умеренно выраженной и умеренно-тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера // Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 1. — С. 35–39.
3. Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease // Alzheimer Dis. Assoc. Disord. — 2008. — Vol. 22. — P. 209–221.
4. Beinart N., Weinman J., Wade D., Brady R. Caregiver burden and psychoeducational interventions in Alzheimer's disease: a review // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra. — 2012. — Vol. 2. — P. 638–648.
5. Borah B., Sacco P., Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy // Curr. Med. Res. Opin. — 2010. — Vol. 26. — P. 1957–1965.
6. Brodaty H., Corey-Bloom J., Potocnik F.C., Truyen L., Gold M., Damaraju C.R. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease // Dementia Geriatr. Cogn. Disord. — 2005. — Vol. 20. — P. 120–132.
7. Dantoin T., Auriacombe S., Sarazin M., Becker H., Pere J.J., Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment // Int. J. Clin. Pract. — 2006. — Vol. 60. — № 1. — P. 110–118.

8. Di Stefano A., Iannitelli A., Laserra S., Sozio P. Drug delivery strategies for Alzheimer's disease treatment // *Expert Opin. Drug Deliv.* — 2011. — Vol. 8. — P. 581–603.
9. Emre M., Bernabei R., Blesa R., Bullock R., Cunha L., Daniëls H., Dziadulewicz E., Förstl H., Frölich L., Gabryelewicz T., Levin O., Lindsay J., Martínez-Lage P., Monsch A., Tsolaki M., van Laar T. Drug profile: transdermal rivastigmine patch in the treatment of Alzheimer disease // *CNS Neurosci. Ther.* — 2010. — Vol. 16. — № 4. — P. 246–253.
10. Farlow M.R., Salloway S., Tariot P.N., Yardley J., Moline M. L., Wang Q., Brand-Schieber E., Zou H., Hsu T., Satlin A. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study // *Clin. Ther.* — 2010. — Vol. 32. — P. 1234.
11. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P. R., Rimmer E., Sczufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study // *Lancet.* — 2005. — Vol. 366. — P. 2112–2117.
12. Gillette-Guyonnet S., Andrieu S., Cortes F., Nourhashemi F., Cantet C., Ousset P.J., Reynish E., Grandjean H., Vellas B. Outcome of Alzheimer's disease: potential impact of cholinesterase inhibitors // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 61. — P. 516–520.
13. Hager K., Alan S., Baseman M.D., et al. In a 2-Year Placebo-Controlled Randomized Trial, Galantamine-Treated Patients With Alzheimer's Disease Had Lower Mortality Rates and Slower Decline in Cognition and Activities of Daily Living Mortality rate differences between groups result in early study termination // Presented at 51st Annual Meeting American College of Neuropsychopharmacology. Dec. 2–6, 2012. — Florida, USA.
14. Helzner E.P., Scarmeas N., Cosentino S., Tang M.X., Schupf N., Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases // *Neurology.* — 2008. — Vol. 71. — P. 1489–1495.
15. Hill J., Fillit H., Thomas S.K., Chang S. Functional impairment, healthcare costs and the prevalence of institutionalisation in patients with Alzheimer's disease and other dementias // *Pharmacoeconomics.* — 2006. — Vol. 24. — P. 265–280.
16. Hing J.P., Piotrovsky V., Kimko H., Brashear H.R., Zhao Q. Pharmacokinetic simulation for switching from galantamine immediate-release to extended-release formulation // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2005. — Vol. 21. — P. 483–488.
17. Howe E. Improving the quality of life in patients with Alzheimer's disease // *Psychiatry (Edgmont).* — 2008. — Vol. 5. — P. 51–56.
18. Jones R.W., Bayer A., Inglis F., Barker A., Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 22. — № 3. — P. 258–262.
19. Kaasinen V., Nagren K., Jarvenpaa T., Roivainen A., Yu M., Oikonen V., Kurki T., Rinne J.O. Regional effects of donepezil and rivastigmine on cortical acetylcholinesterase activity in Alzheimer's disease // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 615–620.
20. Lopez O.L., Becker J.T., Wahed A.S., Saxton J., Sweet R.A., Wolk D.A., Klunk W., Dekosky S.T. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 80. — № 6. — P. 600–607.
21. Massoud F., Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease // *Curr. Neuropharmacol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 69–80.
22. Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: Pivotal factor or side show? // *Learn. Mem.* — 2004. — Vol. 11. — P. 43–49.
23. Molinuevo J.L., Hernandez B. Profile of the informal carer associated with the clinical management of the Alzheimer's disease patient refractory to symptomatic treatment of the disease // *Neurologia.* — 2011. — Vol. 26. — P. 518–527.
24. Robinson D.M., Plosker G.L. Galantamine extended release // *CNS Drugs.* — 2006. — Vol. 20. — P. 673–681.
25. Schulz J.B., Rainer M., Klünemann H.H., Kurz A., Wolf S., Sternberg K., Tennigkeit F. Sustained effects of once-daily memantine treatment on cognition and functional communication skills in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 16-week open-label trial // *J. Alzheimers Dis.* — 2011. — Vol. 25. — № 3. — P. 463–475.
26. Shinotoh H., Aotsuka A., Fukushi K., Nagatsuka S., Tanaka N., Ota T., Tanada S., Irie T. Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56. — P. 408–410.
27. Small G., Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007. — Vol. 23. — P. 2705–2713.
28. Solomon P.R., Murphy C.A. Should we screen for Alzheimer's disease? A review of the evidence for and against screening Alzheimer's disease in primary care practice // *Geriatrics.* — 2005. — Vol. 60. — № 11. — P. 26–31.
29. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — № 3. — P. 317–324.
30. The National Collaborating Centre for Primary Care. Medicines adherence: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. — 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/>.
31. Wolstenholme J., Fenn P., Gray A., Keene J., Jacoby R., Hope T. Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia // *Br. J. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 181. — P. 36–42.

Колыхалов Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва
E-mail: ikolykhalov@yandex.ru

УДК 616.89-08

Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России

Ватолина М.А., Самородская И.В., Бойцов С.А.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва



49

Учитывая особенности течения, социальную и экономическую нагрузку болезни Альцгеймера на систему здравоохранения и общество в целом, необходимы своевременная диагностика, организация адекватной медико-социальной помощи, корректный учет смертности и инвалидизации. Цель данного исследования — оценить возрастную-половую структуру смертности в результате болезни Альцгеймера в РФ в 2012 г.; определить число потерянных лет жизни (в том числе в экономически активном возрасте) в результате преждевременной смерти; сравнить показатели смертности на 100 тыс. населения вследствие болезни Альцгеймера в РФ и в США. Для оценки показателей смертности на 100 тыс. населения и потерянных лет в результате преждевременной смерти в РФ использованы данные Росстата за 2012 г. о численности населения и числе умерших от болезни Альцгеймера в годичных возрастных группах. Потерянные годы жизни рассчитывали на основе методики, использованной в отчете «Глобальное бремя болезней» («Global Burden of Disease»). Показатели смертности от болезни Альцгеймера в РФ выше в пожилом возрасте, но во всех возрастных группах значительно ниже, чем в США (в возрастной группе 55–64 года меньше в 6 раз, старше 75 лет — в 187 раз). 70% потерянных лет жизни от болезни Альцгеймера в РФ приходится на женское население. В экономически активном возрасте (15–72 года) максимальные потери среди женщин в возрастной группе 55–64 лет; среди мужчин в возрастной группе — 65–74 года. Учитывая данные официальной статистики, уровень смертности и потерь в результате преждевременной смерти от болезни Альцгеймера в РФ низкие, однако нельзя исключить недоучет случаев болезни и смерти от нее; необходимы организационные меры, направленные на своевременную диагностику, организацию медицинской помощи, учет и правильное кодирование случаев смерти от болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; смертность; потерянные годы жизни (DALYs).

Given the characteristics of the course the social and economic burden of Alzheimer's disease on the health system and society in general, the need for timely diagnosis, adequate organization of health and social care, the correct account of death or disability. The purpose of this study — to evaluate the age and sex structure of mortality as a result of Alzheimer's disease in Russia in 2012; determine the number of years of life lost (including the economically active age group) as a result of premature death compared mortality rates per 100 thousand of population due to Alzheimer's disease Russia and the United States. To estimate mortality rates per 100 thousand population and the years lost due to premature mortality in Russia used data of Rosstat in 2012. Population and number of deaths from Alzheimer's disease in the annual age groups. Years of life lost were calculated based on the methodology used in the report, «Global Burden of Disease» («Global Burden of Disease»). Mortality from Alzheimer's disease in Russia is higher in the elderly, but all age groups are significantly lower than in the U.S. (in the age group 55–64 years is less than 6 times, over 75 years — 187 times). 70% of years of life lost from Alzheimer's disease in Russia are female. In the economically active age group (15–72), the maximum loss among women in the 55–64 age group, among men in the age group — 65–74. Given the official statistics and mortality losses due to premature death from Alzheimer's disease in Russia are low, however, we can not exclude underreporting of disease and deaths; necessary organizational measures to timely diagnosis, the organization of health care, accounting and correct coding of deaths from Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; mortality; DALYs.

Психические и поведенческие расстройства являются второй по значимости причиной бремени болезней в Европе после сердечно-сосудистых заболеваний и одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Их значение определяется как широкой распространенностью, так и серьезными медицинскими, социальными и экономическими последствиями. Наиболее распространенные — депрессивные и биполярные аффективные расстройства, шизофрения, эпилепсия, расстройства, вызванные злоупотреблением алкоголя, и другие виды наркомании, болезнь Альцгеймера и другие деменции, посттравматические стрессовые расстройства, обсессивно-компульсивные

и панические расстройства, первичная бессонница. По данным ВОЗ (2006), на их долю приходится 19,5% DALYs (DALYs — годы жизни, утраченные в связи с болезнью и преждевременной смертью). Только на долю депрессии, которая является третьей по значимости составляющей бремени болезней, приходится 6,2% всех DALYs. На долю болезни Альцгеймера и других видов деменции, занимающих четырнадцатое место в списке причин DALYs, приходится 1,9% DALYs. По мере старения населения число людей с такими нарушениями будет, по-видимому, увеличиваться [6]. Примерно 20% пациентов в первичном звене оказания медицинской помощи страдают психическими расстройствами. Еже-

годные экономические затраты, связанные с психическими и поведенческими расстройствами, оцениваются в США в 103,7 млрд долларов (9% внутреннего валового продукта) [11].

Показатели смертности и годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности, — важные показатели здоровья населения. Годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности, — это составная часть показателя DALYs (потерянные годы жизни в результате преждевременного наступления смерти и инвалидности). В 2010 г. опубликованы результаты международного исследования по оценке DALYs в 189 странах мира. В России, согласно данному исследованию, по сравнению с 1990 в 2010 г. бремя болезней от больших депрессивных расстройств уменьшилось и составило около 3% от всех DALYs. Болезнь Альцгеймера для России не является значимой проблемой и не упоминается в отчете [3]. В США, согласно данным этого же исследования, болезнь Альцгеймера стоит на 9 месте всех потерь в результате преждевременной смерти и на 12 месте от всех потерь в результате инвалидности [8].

В России проведен ряд исследований, в том числе региональных, оценивающих потери от преждевременной смерти за счет психических заболеваний (в том числе суицидов, различных видов деменций), онкологических заболеваний, а также болезней системы кровообращения [1, 5, 6]. В то же время не проводились исследования, оценивающие смертность и потери лет жизни вследствие преждевременной смерти от болезни Альцгеймера в России в разных возрастных группах мужского и женского населения в сопоставлении с аналогичными показателями в других экономически развитых странах.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку возрастно-половой структуры смертности в результате болезни Альцгеймера в РФ в 2012 г.; определить число потерянных лет жизни (в том числе в экономически активном возрасте) в результате преждевременной смерти, в том числе в расчете на 100 тыс. населения; сравнить показатели смертности на 100 тыс. в 10-летних возрастных группах среди мужчин и женщин вследствие болезни Альцгеймера в РФ и США.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве основного в работе использовался математико-статистический метод исследования. Статистической базой являются данные Росстата за 2012 г. о численности населения и числе умерших от болезни Альцгеймера в годичных возрастных группах. Для каждой возрастной группы (0–14 лет; 15–24 года; 25–34 года; 35–44 года; 45–54 года; 55–64 года; 65–74 года; 75 лет и старше) рассчитаны показатели смертности и потерянные годы жизни. Потерянные годы жизни рассчитывали на основе методики, использованной в отчете «Глобальное бремя болезней («Global Burden of Diseases»): порождение до-

казательств, направление политики» — региональное издание для Европы и Центральной Азии (Seattle, WA: IHME, 2013) [www.healthmetricsandevaluation.org]. Точкой отсчета для потерянных лет жизни в данном отчете являлся показатель 86 лет — ожидаемая продолжительность жизни женщин в Японии. Оценка потерянных лет жизни в экономически активном возрасте выполнена на основании методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения (утверждена приказом Минэкономразвития России, Минздравсоцразвития России, Минфина России, Росстата от 10 апреля 2012 г. № 192/323н/45н/113). Данные о смертности от болезни Альцгеймера в США — <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2012 г. показатель смертности в РФ вследствие болезни Альцгеймера составил 0,26 на 100 тыс. населения (табл. 1), 0,34 на 100 тыс. среди женского населения и 0,17 на 100 тыс. мужчин. И среди мужчин, и среди женщин в возрасте до 34 лет не отмечено ни одного случая смерти в результате болезни Альцгеймера. В возрастном интервале 35–44 года смертность вследствие болезни Альцгеймера среди мужского населения составила 0,01 на 100 тыс., в то время как смертность среди женщин в обозначенной возрастной группе равна нулю. В возрастном интервале 45–54 года смертность от болезни Альцгеймера среди женщин составила 0,04 на 100 тыс., что сопоставимо с аналогичными показателями среди мужчин (0,03 на 100 тыс.), и после 55 лет наблюдается неуклонный рост значений смертности, достигающих максимума среди лиц старше 75 лет (2,10 на 100 тыс. и 2,30 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно).

В табл. 2 приведены показатели смертности по причине болезни Альцгеймера на 100 тыс. в США и РФ.

Несмотря на сходную общую динамику к увеличению по мере старения показателей смертности (на 100 тыс. населения) вследствие болезни Альцгеймера в США и РФ, разница значений громадна и варьирует от 3,4 (среди лиц 35–44 лет — 0,017 на 100 тыс. населения против 0,005 на 100 тыс. в США и РФ соответственно) до 187 раз (в возрастной группе старше 75 лет, где в США смертность от болезни Альцгеймера составляет 422,134 на 100 тыс. населения, в то время как в РФ — 2,247 на 100 тыс.). Следует предположить, что подобная диспропорция связана в первую очередь не столько с меньшей смертностью в РФ больных деменцией альцгеймеровского типа, а с недостаточной верификацией диагноза. В случае расчета при допущении, что показатели смертности на 100 тыс. населения от болезни Альцгеймера в РФ и США могут быть аналогичны, а возрастная структура населения в США такая же, как в РФ, то расчетное число умерших выглядело бы следующим образом (табл. 3).

Таким образом, фактическое общее число умерших в РФ от болезни Альцгеймера меньше расчетного числа в 101 раз и, вероятнее всего, имеют место не диаг-

Таблица 1

Смертность на 100 тыс. в годичных возрастных группах мужчин и женщин РФ (2012 г.)

Смертность на 100 тыс.	Возраст							
	0–14 лет	15–24 лет	25–34 лет	35–44 лет	45–54 лет	55–64 лет	65–74 лет	75 и старше лет
Мужчины	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03	0,18	1,20	2,10
Женщины	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,44	1,04	2,30
Все население	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,33	1,09	2,25

Таблица 2

Смертность вследствие болезни Альцгеймера на 100 тыс. в США и РФ

Смертность на 100 тыс.	Возраст					всего
	35–44 года	45–54 года	55–64 года	65–74 года	75 лет и старше	
В США	0,017	0,269	2,056	19,762	422,134	51,277
В РФ	0,005	0,038	0,330	1,094	2,247	0,474

Таблица 3

Расчетное число умерших в США и РФ

Расчетное число умерших	Возраст					всего
	35–44 года	45–54 года	55–64 года	65–74 года	75 лет и старше	
В США	7,3	121,5	844,5	4278,5	77284,1	82535,9
В РФ	3,6	56,6	441,5	1980,7	35405,3	37887,7

Таблица 4

Потерянные годы жизни (ПГЖ) в результате преждевременной смертности среди мужчин и женщин РФ в разных возрастных группах

ПГЖ	Возраст								
	0–14 лет	15–24 лет	25–34 лет	35–44 лет	45–54 лет	55–64 лет	65–74 лет	75 и старше лет	15–72 года
В группе мужчин	0	0	0	45	100	397	686	276	1051
В группе женщин	0	0	0	0	168	1524	1047	761	2442
Всего в группе	0	0	0	45	268	1921	1733	1037	3493

Таблица 5

Показатели потерянных лет жизни на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин в разных возрастных группах

ПГЖ на 100 тыс.	Возраст								
	0–14 лет	15–24 лет	25–34 лет	35–44 лет	45–54 лет	55–64 лет	65–74 лет	75 и старше лет	15–72 года
Мужчины	0,00	0,00	0,00	0,46	1,02	4,90	19,16	12,07	2,04
Женщины	0,00	0,00	0,00	0,00	1,50	13,90	16,18	12,25	4,21
Все население	0,00	0,00	0,00	0,22	1,28	10,07	17,24	12,20	3,19

нострированные случаи смерти страдающих болезнью Альцгеймера.

Структура смертности влияет на такой показатель, как потерянные годы жизни (ПГЖ) в результате преждевременной смерти. В 2012 г. общее число потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в РФ составило 5004, при этом почти 70% общих потерь приходится на женщин (табл. 4). В экономически активном возрасте (15–72 года) также более значительны показатели потерянных лет жизни среди женщин, за счет лиц 55–64 лет, на долю которых приходится максимальные

значения в сравнении с другими возрастными интервалами (1524); среди мужчин максимальные потери отмечены в более старшей возрастной группе — 65–74 года (686).

При расчете на 100 тыс. населения особенности динамики показателя потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от болезни Альцгеймера в разных возрастных группах сохраняются (табл. 5). Разница значений среди женского и мужского населения по-прежнему велика (4,55 и 2,27 среди женщин и мужчин соответственно); суммарное значение потерянных лет жизни составило 3,49.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возрастающее глобальное бремя психических расстройств актуально для всех стран. Стандартизованные по возрасту коэффициенты DALYs для психических расстройств в США в период между 1990 и 2010 гг. выросли на 13% (с 3162 до 3576 DALYs на 100 тыс.), в развитых странах — на 5% (с 3016 до 3169) [7]. По данным В. Tejada-Vera, в США общая смертность из-за болезни Альцгеймера с поправкой на изменения в возрастной структуре населения выросла на 39%, с 18,1 в 2000 г. до 25,1 в 2010 г., и продолжает расти среди большинства групп населения, с учетом пола, возраста и расы. В целом женщины имели на 30% более высокий риск смерти (27,3 на 100 тыс. населения) от болезни Альцгеймера, чем мужчины (21,0 на 100 тыс. населения) [10], что соотносится с результатами нашего исследования по РФ.

Следует отметить, что при подготовке отчета о глобальном бремени болезней (2010 г.) для сопоставления DALYs между странами использованы такие источники, как реестры больных хроническими неинфекционными заболеваниями, а также опросы населения и домохозяйств. Именно обобщенные данные опросов 30 230 пациентов из 127 стран легли в основу той части вышеуказанного отчета, которая оценивала потери здоровья в странах, обусловленные «инвалидностью» (коэффициентам «нетрудоспособности», «нездоровья» при составленном перечне заболеваний) [9]. По данным проведенного исследователями статистического анализа, весовые коэффициенты «инвалидности» при аналогичных заболеваниях значимо не отличались в разных странах, в связи с чем для оценки лет жизни, прожитых с инвалидностью, в других странах использованы методы моделирования. Несмотря на оценку показателя DALYs при болезни Альцгеймера и для России, вероятно, к ним надо относиться с некоторой осторожностью именно из-за отсутствия многих данных для полноценной оценки DALYs, условности критериев оценки лет, прожитых с инвалидностью.

Очевидно, что риск заболевания и смерти от болезни Альцгеймера значительно увеличивается с возрастом. Так с 2000 по 2010 г., возрастные показатели смертности в США для возрастной группы 65–74 лет увеличились на 6%, в возрастной группе 75–84 лет этот рост составил 32%, а для лиц 85 лет и старше — 48% [10]. В то же время интересным является тот факт, что при сравнении потерь от преждевременной смерти число умерших от болезни Альцгеймера в Японии (несмотря на самую высокую продолжительность жизни) оказалось ниже, чем в США [8].

В РФ, согласно представленным выше данным, смертность от болезни Альцгеймера также значительно выше в более старших возрастных группах. Приведенные нами результаты согласуются с данными других

отечественных исследований. По данным российского эпидемиологического исследования с экстраполяцией на половозрастную численность населения, в 2006 г. в РФ проживало 1,061 млн больных с деменцией, большинство больных — это женщины (80%); около 85% больных находилось в возрасте 70–89 лет [2]. Распространенность деменции оценивалась в 0,75% от всего населения. Предполагается, что эта цифра будет неуклонно расти в связи с общей тенденцией к старению населения и к 2020 году в РФ будет жить 1,354 млн человек с болезнью Альцгеймера (1% населения). Учитывая сказанное, следует ожидать, что показатели смертности из-за болезни Альцгеймера значительно выше, чем это отражено в показателях официальной статистики.

Болезнь Альцгеймера является экономическим бременем как для пациентов и их опекунов, так для системы здравоохранения и общества в целом. Затраты на лечение болезни Альцгеймера возрастают по мере прогрессирования заболевания. Вслед за необходимостью помощи по дому, возникает необходимость в оказании помощи в обслуживании больных, а затем — необходимость в квалифицированном сестринском уходе и услугах сиделки, а также помещении пациента в стационар. Ввиду вышеизложенного усовершенствование диагностики болезни Альцгеймера на ранних этапах, применение экономически выгодных препаратов, психообразовательная работа с родственниками больных и лицами из их ближайшего окружения позволит реализовать обозначенный вектор развития системы здравоохранения.

Следует обратить внимание и на прижизненную диагностику и последующее адекватное кодирование причин смерти. С большой степенью вероятности можно говорить о влиянии гиподиагностики болезни Альцгеймера в России на структуру смертности, значительное завышение показателей смертности от болезней системы кровообращения в пожилом возрасте (например, в соответствии с расчетами, проведенными нами на базе ГНИИЦ профилактической медицины, смертность от ишемических болезней сердца в РФ превышает аналогичные показатели в США в возрастной группе 55–64 года в 3,6 раза, а 65–74 года — в 4,3 раза). Такая диспропорция может свидетельствовать также о недостаточном внимании в РФ в целом и на уровне первичной медицинской помощи к сложной проблеме организации помощи больным с болезнью Альцгеймера.

Учитывая данные официальной статистики, уровень смертности и потери в результате преждевременной смерти вследствие болезни Альцгеймера в РФ низкие, однако необходимы организационные меры, направленные на своевременную диагностику, учет, оказание медико-социальной помощи и правильное кодирование случаев смерти от болезни Альцгеймера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюхов И.П., Горный Б.Э., Мажаров В.Ф. Определение приоритетов региональных программ по снижению смертности на основе анализа числа потерянных лет потенциальной жизни // Медицина в Кузбассе. — 2011. — № 4. — С. 7–11.
2. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России // Качественная клиническая практика. Спецвыпуск. Болезнь Альцгеймера. — 2009. — С. 28.

3. Глобальное бремя болезней (Global Burden of Disease): порождение доказательств направление политики — региональное издание для Европы и Центральной Азии / Институт по измерению показателей здоровья и оценке состояния здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation); Сеть человеческого развития (Human Development Network); Всемирный банк (The World Bank). — Seattle, IHME, 2013.
4. Коробицын Б.А., Куклин А.А., Манжуров И.Л. и др. Оценка ущерба от сокращения ожидаемой продолжительности жизни в результате онкологических заболеваний // Экономика региона. — 2013. — № 3. — С. 257–264.
5. Любов Е.Б., Морев М.В., Фалалеева О.И. Социально-экономическое бремя суицидальной смертности в России // Социальная и клиническая психиатрия. — 2013. — Т. 23. — Вып. 2. — С. 38–44.
6. Охрана психического здоровья: проблемы и пути их решения. Отчет о Европейской конференции ВОЗ на уровне министров. — ВОЗ, 2006. — 196 с.
7. Atkinson C., Lozano R., Naghavi M. et al. The burden of mental disorders in the USA: new tools for comparative analysis of health outcomes between countries // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — P. 10.
8. Members of the US Burden of Disease Collaborators. The State of US Health, 1990–2010 Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors // JAMA. — 2013. — Vol. 310. — № 6. — P. 591–606.
9. Salomon J.A., Vos T., Hogan D.R. et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. — 2012. — Vol. 380. — P. 2129–2143.
10. Tejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: Data for 2000 and 2010 // NCHS data brief, Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. — 2013. — № 116. <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db116.htm>.
11. Williams R., Dickson R.A. Economics of schizophrenia // Can. J. Psychiatry. — 1995. — Vol. 40. — № 7. — P. 60–67.

Ватолина Мария Александровна — врач-психиатр Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, Москва

E-mail: maryvatolina@yandex.ru

Самородская Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории изучения демографии и анализа экономики здравоохранения Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, Москва

E-mail: samor2000@yandex.ru

Бойцов Сергей Анатольевич — профессор, доктор медицинских наук, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, Москва

E-mail: prof.boytsov@gmail.com

УДК 616.89-008.484

**Современные представления
о феномене апатии**Савина М.А.¹, Филелеева О.В.²¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва² НИЦ наркологии Минздрава РФ, Москва

В статье суммированы сведения об апатии из источников литературы с начала XX в. Анализируя состояние проблемы на настоящий день, авторы пришли к выводу, что единой точки зрения на концептуализацию апатии на данный момент не существует и взгляд авторов определяется общетеоретическими воззрениями дисциплин, в которых лежит их концептуальный аппарат. Это, по-видимому, требует интеграции существующих методик и концепций и дополнения методов поведенческой неврологии клинико-психопатологическими исследованиями.

Ключевые слова: апатия; аутоактивационный дефицит; психическая акинезия.

Source literature related to apathy is reviewed. By analyzing the problem of apathy it was shown that there is no consensus in conceptualization of apathy at the moment and that conceptions of authors are determined by theoretical background of their disciplines. It seems to be necessary to integrate contemporary methods and conceptions by addition clinical psychopathological methods to that of behavioral neurology.

Keywords: apathy; auto-activation deficit; psychic akinesia.

В течение последних 2–3 десятилетий неврологи и психиатры все чаще упоминают личностные, поведенческие и аффективные изменения, возникающие при очаговых поражениях головного мозга. Расстройства личности и аффекта во многих таких случаях не соответствуют тяжести когнитивного дефицита, т.е. не являются их прямым следствием, а следовательно — одни из самостоятельных факторов, затрудняющих восстановление больного после инсульта, требующие отдельного внимания ученых и практических врачей. При описании постинсультных психических отклонений авторы подчеркивают, что эти расстройства могут возникать у лиц без какого-либо предшествующего нарушения психики.

Среди психических расстройств после инсульта видное место занимает апатия, которая в соответствии с определением R. Marin [43], характеризуется совокупностью проявлений: снижением побуждений, оскудением аффективной жизни и снижением целенаправленной поведенческой активности.

В литературе существуют разногласия по поводу обозначения этого расстройства. D. Laplane [34] квалифицирует подобные состояния как разновидность акинетического мутизма, J. Vogousslavsky и соавт. [16] обозначают их как потерю психической аутоактивации, M. Habib [24] — как атимормию. Разногласия в определении этого синдрома отражают отсутствие единой точки зрения не только на границы этого расстройства, но и на его ядерные свойства.¹

¹ С 1990 года вслед за Робертом Марином в отношении поведенческих расстройств после инсульта все чаще употребляется термин «апатия», а ключевым нарушением при апатии считается расстройство мотивации (хотя эта концепция нашла многочисленных противников [20]).

Цель данного обзора — анализ и обобщение различных концепций апатических расстройств, существующих в нейропсихиатрии.

ИСТОРИЯ

На протяжении двух веков развития психиатрии в термин «апатия» складывались различные значения.

В начале XX в. апатию вслед за стоиками² относили к явлениям эмоциональной жизни. Многие авторы [3, 15, 23] считали апатию симптомом отсутствия эмоций. E. Bleuer [15] в своем руководстве упомянул множество патологий, при которых имеет место притупление эмоциональной сферы, прежде всего, шизофрению и сенильную деменцию. Помимо этого, автор выделял особые формы апатии. Он отмечал, что бедность эмоциональной жизни может быть конституциональной особенностью. Кроме того, он указал на специфические формы апатии, появляющиеся у больных меланхолией и у пациентов, подвергшихся тяжелым психологическим травмам. Следует отметить, что даже в коротких описаниях апатии при этих расстройствах автор не может их отделить от патологии мотивационной сферы, нередко формулируя сущность нарушений как «снижение интересов».

² Греческие философы школы стоиков написали, что быть *apathe* означает свободный от страстей, единственная дорога к чистой и счастливой жизни. Состояние чрезмерных эмоций препятствует чистому мышлению, таким образом склоняя человека к иррациональному поведению. Поскольку рациональность считалась основным человеческим достоинством, страсти следовало запрещать.

В то же время большое число авторов уделяло большое внимание изменению мотивационной сферы разных категорий больных. В 1911 г. Карл Кляйст описал дефицит побуждений у больных с ЧМТ (цитируется по [29]). Схожие нарушения были описаны Эмилем Крепелином у больных, перенесших энцефалит [30]. Начиная с середины XX в. эти явления все чаще обозначаются как апатия [1, 35]. В литературе приводятся качественные описания синдрома [49], включающий снижение инициативы вплоть до полного отсутствия побуждений к деятельности, невыразительность поведения, бедность речи.

С 1990-х годов благодаря теоретическим обоснованиям Marín [42, 43] термин «апатия» в значении «нарушение мотивационной сферы» приобрел широкое распространение.

СОВРЕМЕННЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АПАТИИ

Апатия принадлежит к числу понятий, широко используемых в нейропсихиатрической практике, но не нашедших места в современных психиатрических классификациях.³

Традиционно апатия определяется как отсутствие или дефицит чувств, эмоций, интересов и участия. R. Marín, автор, наиболее глубоко исследовавший феномен апатии, подчеркивает, что такое определение не всегда соответствует ряду клинических явлений. Например, пациенты с травмой лобной доли могут казаться апатичными из-за снижения интереса к происходящему, но в то же время они могут быть агрессивными, раздражительными или эйфоричными. Это означает, что апатию нужно определить скорее не как недостаток эмоций, а как дефицит мотивации [43].

Рассматривая состояния апатии в клинической практике, автор приходит к выводу, что существует целый ряд «амотивационных состояний» и далеко не все они связаны с первичным снижением мотивации. Вторичное снижение мотивации может наблюдаться, например, при депрессиях. Выделяя синдром апатии, Marín [43] включает в него лишь те случаи, при которых потеря мотивации не связана со снижением уровня сознания, интеллектуальным дефицитом или эмоциональным расстройством. Таким образом, наиболее популярная современная концепция утверждает, что апатия — состояние первичного повреждения мотивации [43].

Однако эта концепция разделяется далеко не всеми. Авторы, работающие в сфере поведенческой неврологии, считают, что мотивация является достаточно неопределенным понятием и что ее отсутствие сложно диагностировать [57]. Поскольку методология поведенческой неврологии основана на наблюдении за поведенческими феноменами и их количественном учете, исследователи данной специальности избегают «психологической интерпретации явлений» [37], заменяя термин «моти-

вация» поведенческим эквивалентом — «отсутствием самостоятельно инициированного действия».⁴

Согласно Stuss и соавт. [57], апатия синонимична аспонтанности. Недостаток инициации (в эмоциональной жизни, познании, поведении) является ключевым в определении апатии. Авторы предположили, что апатия может представлять собой ряд родственных состояний, различающихся в клинических проявлениях и/или в локализации нейронального повреждения, которым они были вызваны.

Levy и Duboi [37] настаивают на том, что апатия представляет собой количественную редукцию *самостоятельно генерируемого добровольного и целенаправленного поведения*, которая может быть легко измерена на основании сравнения активности пациента с преморбидным состоянием, если окружающая среда пациента и физическое состояние остались неизменными. В ситуации, когда редукция действий происходит одновременно с физическими повреждениями (такими как парез), возникают некоторые сложности, которые могут быть устранены модификацией воздействия внешней среды. Важным для диагностики аутоактивационного дефицита (разновидности апатии) является также возможность осуществления действий под воздействием внешней стимуляции (гетероактивация).

Выдвигая в качестве основной диагностической черты апатии внешний (поведенческий) признак, Levy и Duboi [37] пришли к выводу, что появление этого признака может вызываться совершенно разными причинами.⁵ Авторы выделили три возможные причины апатии: повреждение «эмоционально-аффективного» процесса, нарушение когнитивных процессов и аутоактивационный дефицит. Состояния, вызванные этими причинами, относятся к разным подвидам апатии.

При патологии эмоционального процессинга редукция целенаправленного поведения возникает вследствие неспособности связать эмоциональные сигналы с текущим и будущим поведением, распознать контекст данного поведения и его мотивационную ценность. Разрушение связи между эмоциями и поведением может привести к апатии из-за снижения желания выполнять действия (потеря воли, потеря целей, эмоциональное выгорание) или из-за уменьшения способности организма оценить эмоциональную значимость будущих действий [21]. Авторы предполагают, что эти состояния могут быть диагностированы при исследовании эмоциональной составляющей поведения в клиническом интервью, а также при выполнении заданий (азартные игры [13] или задания, которые исследуют способность изменить собственное поведение в надежде на награду [19, 48]).

⁴ По-видимому, авторы исходят здесь из несколько суженного круга понятий, поскольку понятие «мотив (потребность)» не является сугубо психологическим, но используется естественно-научными дисциплинами, в частности физиологией. Данное понятие отражает вполне биологические явления, которые могут быть в достаточной степени объективизированы в клинических неврологических исследованиях.

⁵ Данная работа [35] не является итогом клинических или экспериментальных наблюдений, она в большей степени основана на размышлениях авторов, базирующихся на современных нейропсихологических представлениях.

³ В DSM-IV термин «апатия» используется только в контексте специфического подтипа изменений личности вследствие общего медицинского состояния. В МКБ-10 этот термин не приводится.

Согласно Levy и Duboi [37], повреждения когнитивных функций, необходимых для выработки плана действий, могут привести к «когнитивной инерции» (и редукции целенаправленного поведения). Специфические задания, такие как Висконсинский тест сортировки карточек (нахождение правила, удержание и смена стратегии), тест Тауэр Лондона (планирование) или задания на беглость чтения (самоактивация когнитивных стратегий), могут быть использованы для выявления когнитивной инерции.

Аутоактивационный дефицит определяется трудностью инициирования моторной или идеаторной программы (этот вид апатии, по Levy и Duboi [37], является, наиболее тяжелым). Предполагается, что при этом синдроме моторные и идеаторные патерны (программы) не могут достигнуть порога инициации/активации, если не поступает стимуляции извне. Этот синдром оценивается в клиническом интервью («Нужен ли вам толчок извне для того, чтобы начать действие?» [50]) и при наблюдении инерции поведения, которая может быть обратима при внешней стимуляции.

Определение апатии [37] отражает тенденции клинических дисциплин, в которых она возникла (поведенческая неврология, нейропсихология) и использует их методологические предпосылки и теоретические концепции. По-видимому, «редукция целенаправленного поведения» может включать совершенно отличающиеся друг от друга синдромы. Предлагая их подразделение, авторы отталкивались скорее от своих теоретических представлений о патогенезе расстройств, а не от анализа соотношений описываемых сложных явлений в конкретном клиническом материале. Это создает известные трудности в применении данных концепций в клинической практике.

Явления апатии находили освещение и в нейропсихиатрической литературе. Нейропсихиатрический подход предполагал интегральный анализ разных сторон психической жизни больного с большим вниманием на объективно выявляемые (поведенческие) изменения. Отечественные авторы, изучавшие психические расстройства при поражении ЦНС, отмечали синдром, схожий с описаниями R.S. Marin [43]: снижение поведенческой, когнитивной и эмоциональной активности больного. Они обозначили его как «синдром аспонтанности с явлениями уплощения аффекта» [2].

Выделяя синдром апатии, R.S. Marin [42] ввел понятие «снижение мотивации». Используя это понятие он действительно выходил за рамки понятийного аппарата неврологии и нейропсихологии. Мотивация представляет собой психический феномен, который не сводится к функционированию конкретных высших психических функций и предполагает анализ различных сфер жизни больного, сложную интегральную оценку наблюдаемых явлений.⁶ В современной психологии мотивация осмыс-

ляется с помощью разнообразных сложных парадигм (теория контроля [58], мотивационная теория процессинга вероятности [10]).

Методологический подход R.S. Marin, по-видимому, берет начало в клинической психиатрии и психопатологии. Обосновывая самостоятельность синдрома апатии, автор часто приводит психиатрические концепции психиатрии и цитирует классиков.

С момента зарождения клинической психиатрии исследователей не мог не интересовать феномен мотивации, который рассматривался в понятиях воли, инстинкта, влечения и др. Волевая сфера пациентов исследовалась в том числе и феноменологически. Данный подход, принятый в психопатологии, включал исследование как объективных сторон явления (все то, что может быть воспринято органами чувств, прежде всего, поведение), так и субъективных сторон (путем выработки интуитивного представления — с помощью привлечения интеллекта, а также сопереживания и вчувствования) [5].

Следуя этим методологическим предпосылкам, Marin рассматривает апатию не как поведенческий феномен, а как психопатологическое явление. Помимо ослабления целенаправленного поведения, он отмечает у больных с апатией обеднение познавательной деятельности и уплощение эмоциональной жизни. Таким образом, производя интегральный анализ психических изменений у таких пациентов, он отмечает некие общие особенности (снижение целеполагания), которые пронизывают разные области психики больного.

Marin считал апатию синдромом снижения мотивации, который проявляется в трех сферах — в поведении, познании и эмоциональной жизни. Сходное деление синдрома апатии на эмоциональный, когнитивный и поведенческий домены было предложено van Reekum и соавт. [44].

Это представление было несколько модифицировано и организовано в стандартизованный набор диагностических критериев Starkstein [55].

Определение апатии как снижения мотивации, которое отражается во многих аспектах функционирования больного (тотальное снижение мотивации), основано на клинических наблюдениях и предназначено для использования в клинической практике, потому что учитывает сложность наблюдающихся в клинике психопатологических явлений. Marin предполагает возможности дифференциации первичной апатии от вторичных апатических явлений, прежде всего, на основе тотальности ее проявлений.

Тем не менее, некоторые авторы подчеркивают, что хотя эта концепция полезна, она довольно ограничена [20]. Они считают, что апатия — это скорее описательный термин, такой же, как дисфазия или анозогнозия. Подобная описательная концепция неполноценна без изучения механизмов наблюдающихся явлений, без исследования вопроса, каким образом мотивация может быть оценена.

⁶ Интерес к изучению мотивационно-личностной сферы в психологии появился довольно поздно. В своем выступлении А.Р. Лурия говорил о неразработанности методического аппарата нейропсихологии, пригодного для изучения эмоционально-личностной сферы у больных с локальными поражениями мозга. Он допускал, что предложенный Б.В. Зейгарник подход к изучению личности в психопатологии, — через анализ иерархии мотивов, — может быть продуктивен и в нейропсихологии [4].

АПАТИЯ КАК СИНДРОМ

В современной литературе ведутся дискуссии, является ли апатия симптомом психического расстройства, такого как деменция или депрессия, или это синдром с собственными правами.⁷ Эти альтернативы не следует взаимно исключать.

Согласно Marin [42], синдром апатии определяется как первичное снижение мотивации, а именно недостаток мотивации, не вызванный нарушением интеллекта, эмоциональными расстройствами или снижением уровня сознания. Если потеря мотивации связана с этими факторами, апатию можно рассматривать как симптом.

Выделяют ряд психологических и клинических состояний, при которых возникает синдром апатии:

- шизофрения (тип II или негативные симптомы);
- повреждение лобной доли;
- постпсихотическая депрессия;
- фронтопарietальный правополушарный инфаркт;
- инфаркт поясничной извилины/дополнительной моторной области;
- отмена амфетаминов или кокаина;
- болезнь Паркинсона и другие состояния гипоактивности катехоламинов, особенно допаминергическая гипоактивность (например, нейролептическая акинезия);
- недостаток побуждения или награды от окружающих, такие как потеря статуса, профессии и другие состояния;
- потеря элементарных сенсорных или моторных функций, включая слух и зрение;
- «апатический» гипертиреоз;
- серотонинергическая гиперактивность.

Часто для описания этого симптомокомплекса использовались другие термины, такие как «сглаженный аффект» [8], «амотивационный синдром» [39], «эмоциональное выгорание» [6], «негативные симптомы» [7] и «тип II шизофрении» [18], но все они описывают схожее явление: у пациента выявляется уменьшение инициативы и целенаправленного поведения и отсутствие эмоционального ответа на события, которые связаны с потребностями или целями пациента. Marin подчеркивает, что этот синдром был описан еще E. Bleuler [14] при хронической шизофрении. Сходный синдром наблюдается при постпсихотической депрессии [22], а также при улучшении состояния при акинетическом мутизме, у больных с правосторонним инсультом [11, 25, 26], а также с двусторонними повреждениями миндалин и передних височных долей [38] («сглаженный аффект, апатия и животноподобная комплаентность»). Также можно говорить об апатии пациентов с лобным синдромом, несмотря на то, что аффект может быть приподнятым или агрессивным на том основании, что эти эмоции не интегрированы в целенаправленное поведение [42].

С точки зрения Marin, выделение синдрома апатии имеет особое практическое значение, поскольку

облегчает распределение пациентов в определенные группы, что может быть полезным как для диагностики, так и для лечения.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Хотя единое мнение о природе синдрома апатии и его ключевых свойствах отсутствует, нужды клинической практики заставляют исследователей создавать диагностические инструменты: структурированные клинические интервью и шкалы [17, 41]. Все они с определенной степенью достоверности диагностируют поведенческие изменения, характерные для апатии. Однако при нацеленности на поведенческий компонент расстройства эти инструменты не могут оценить психопатологические свойства синдрома, что увеличивает вероятность ложноположительной диагностики, а также приводит к тому, что в разряд апатических расстройств попадают состояния с заторможенностью и безынициативностью совершенно разной природы.

Несомненным является то, что для продвижения в изучении синдрома апатии требуется прийти к согласованному мнению о сущности и границах этого состояния и выработать единые диагностические критерии.

Диагностика апатии. Marin и Wilkosz [40] предложили, что апатию следует диагностировать только после многостороннего нейропсихиатрического обследования, которое должно дополняться исследованием социального и физического окружения пациента. Кроме того, необходимо принимать во внимание многообразие личностных особенностей больных — вариабельность личных целей, интересов, эмоциональной жизни, а также ряд культуральных факторов: совокупность жизненного опыта, образования, социального класса, возрастной группы и др.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КРИТЕРИИ

В настоящее время в распоряжении исследователей и клиницистов находятся лишь критерии, сформулированные Marin, которые были позже адаптированы Starkstein и соавт. [53].⁸ Несмотря на то, что эти критерии использовались в ряде последних исследований [54], они показали недостаточную валидность — не выполняли требования постоянства симптомов в течение времени.

Критерии синдрома апатии по Marin [42]

Синдром апатии — снижение мотивации, которое нельзя связать с интеллектуальными нарушениями, эмоциональными расстройствами или сниженным уровнем сознания (спутанность и/или сниженная способность к концентрации внимания).

А. Недостаток мотивации относительно доболезненного уровня функционирования пациента или стандар-

⁷ Как правило, речь идет о синдроме в границах, очерченных R.S. Marin [42]. Другие исследователи не предлагали четких клинических критериев для диагностики апатии.

⁸ В этой адаптации была изменена структура оригинальных критериев, некоторые из них были перефразированы, а также отсутствовало требование об отсутствии интеллектуальных нарушений.

тов его или ее возраста и культуры, о чем свидетельствуют три следующих пункта.

- Ослабление целенаправленности поведения, что указано:
 - недостатком продуктивности;
 - недостатком усилия;
 - недостатком времени, проведенным за интересующими занятиями;
 - недостатком инициативы или настойчивости;
 - комплаентностью поведения или зависимостью от других при выполнении активных действий;
 - ослаблением социального функционирования и отдыха.
- Ослабление целенаправленности мышления, на что указывает:
 - недостаток интересов (при изучении нового, к новому опыту);
 - недостаток беспокойства о собственном здоровье или функциональных проблемах;
 - ослабление важности или ценности, связанной с такими целенаправленными доменами, как социализация, отдых, продуктивность, инициатива, настойчивость, любопытство.
- Ослабление эмоциональных спутников целенаправленного поведения, на что указывает:
 - неменяющийся аффект;
 - недостаток эмоциональной реакции на позитивные и негативные события;
 - эйфоричный или сглаженный аффект;
 - отсутствие возбуждения или выраженности эмоций.

В. Недостаток мотивации не вызван интеллектуальными нарушениями, эмоциональными расстройствами или снижением уровня сознания. Когда недостаток мотивации можно приписать интеллектуальным нарушениям, эмоциональным расстройствам или снижению уровня сознания (спутанность или снижение концентрации внимания), апатия является симптомом другого синдрома, например деменции, делирия или депрессии.

С. Эмоциональные расстройства отсутствуют или недостаточны для того, чтобы вызвать отсутствие мотивации.

Следует отметить определенные сложности в диагностировании апатии на основании изменений поведения больных. Marin подчеркивал, что у больных с поврежденной лобной долей присутствуют одновременно и апатия, и агрессивное поведение, таким образом апатия и расторможенность поведения — противоположные выражения общего поведенческого домена [42]. Ряд исследований продемонстрировал значительную связь между апатией и расторможенностью пациентов с деменцией [54], позволяя предположить, что апатия и расторможенность могут сменять друг друга у одного и того же больного.

ОЦЕНОЧНЫЕ ШКАЛЫ

Marin и соавт. разработали шкалу оценки апатии (Apathy Evaluation Scale). Она содержит 18 пунктов

и может заполняться самим пациентом, ухаживающими за ним лицами или врачом [41]. Шкала апробирована на разных контингентах больных: на пациентах с болезнью Альцгеймера и другими деменциями, на больных инсультом и большой депрессией [42, 47].

В последующем была создана шкала апатии (Apathy Scale) — сокращенная и модифицированная версия шкалы Marin. Этот инструмент применялся у пациентов с болезнью Паркинсона [50], инсультом [55] и болезнью Альцгеймера [54].

Strauss и Sperry [56] предложили интервью и оценочную шкалу апатии при деменции для того, чтобы оценить связанные с деменцией изменения поведения. Опрашиваемый оценивает в баллах частоту специфического поведения в течение последнего месяца, основываясь на данных, полученных ответственным опекуном, с дальнейшей прояснением, изменилось ли данное поведение со времени до наступления деменции.

Robert и соавт. [46] разработали другую шкалу — исследование апатии, которая помимо общей поведенческой оценки учитывала симптомы эмоционального притупления, недостатка инициативы и потерю интереса.

Для исследования апатии подходят также шкалы и интервью, где апатия также оценивается как отдельный домен: нейропсихиатрическое интервью [17], шкала Вильямса по оценке поведения у больных с поврежденным мозгом — Williams Brain Impairment Behavior Scale [59].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Явления эмоционального притупления и/или безынициативности встречаются и при других состояниях: абулии, акинетическом синдроме, отчаянии и деморализации, депрессии и негативном синдроме при шизофрении. Соотношение этих синдромов с апатическим расстройством не всегда понятно, но, по видимому, некоторые синдромы относятся к другому нозологическому ряду. Именно поэтому, при явлении поведенческой пассивности психопатологические синдромы должны подвергаться тщательной дифференциальной диагностике. В данной части мы рассмотрим основные аспекты разграничения апатии с напоминающими ее расстройствами.

АПАТИЯ И ДЕПРЕССИЯ

Дефицит мотивации является кардинальным диагностическим симптомом депрессии [52], и это создает сложности в разграничении апатии и депрессии.

Поскольку снижение интереса к происходящему — это критерий и апатии, и депрессии, клиницисты и исследователи часто наблюдают одновременное присутствие этих состояний, что показывает проработанность концепции апатии и апатической депрессии.

DSM-IV позволяет диагностировать депрессию даже при отсутствии депрессивного настроения, если у боль-

ного присутствует потеря интереса и ангедония. Нозологическая связь апатии и ангедонии зависит от того, как апатия концептуализирована. Если апатию считать состоянием отсутствия чувств и эмоциональной чувствительности, ангедония должна считаться обязательным симптомом апатии. Если апатию считать состоянием сниженной мотивации, ангедония может не быть диагностическим критерием. Исследование наличия ангедонии представляется чрезвычайно важным для дифференциальной диагностики. Изучение апатии при деменции показало, что пациенты с апатией, но не депрессией редко сообщают об ангедонии, что позволяет предположить, что ангедония больше является характеристикой депрессии, чем апатии [55].

Доказательством того, что апатия и депрессия — это отдельные синдромы, может служить тот факт, что хотя апатия часто встречается при депрессии, их тяжесть обычно слабо подвержена корреляции [9, 36]. Кроме того, при ряде нейропсихиатрических расстройств — болезни Альцгеймера, фронтотемпоральной деменции, прогрессирующем надъядерном параличе и инсульте [55] — апатия как правило присутствует без сопутствующей депрессии.

Однако более существенно то, что апатия при депрессии (депрессивная апатия) качественно отличается от апатии как нейропсихиатрического синдрома (истинной апатии). Согласно Marin [43], существует ряд проявлений, по которым депрессивную апатию можно отличить от других расстройств (например, синдрома лобной доли), при котором синдром апатии выявляется как таковой. У пациентов с депрессивной апатией существует ряд проявлений, не согласующихся с апатией. В противоположность пациентам с апатией, пассивным или подчиняемым, больные с депрессивной апатией обдуманно и активно используют тактики избегания. Например, они могут упорно сопротивляться попыткам лечения или вовлечения в социальную активность. В крайнем случае пациенты с депрессией склонны к суициду, что явно не отражает апатию, но выражает пессимизм и отчаяние. Мыслительная сфера больных также не носит характера отстраненности, в содержании мыслей пациентов с депрессией часты мысли о самоуничтожении. Кроме того, при депрессии часто встречается дисфория, что четко отделяет депрессию от истинной апатии, в которой по определению ожидается недостаток эмоционального страдания [43].

Согласно Levy и Dubois [37], появление апатии при депрессии является результатом изменения эмоциональных и аффективных процессов, а именно: выраженной сенситивности к эмоционально-негативным ситуациям, включая негативное отклонение, препятствующее ресурсам внимания и исполнительным функциям, или является последствием ангедонии (нечувствительности к удовольствию), которая ограничивает волю выполнять действия.

Таким образом, Marin [42] показал, что синдромы апатии и депрессии легко разграничить, в том числе с использованием диагностических инструментов (шкалы AES).

АБУЛИЯ

Ribot определил абулию как «потерю, недостаток или нарушение силы воли исполнить то, что на уме» и подчеркивал отсутствие мышечных проблем [45]. Он полагал, что абулия не является результатом «недостатка желания», но может быть последствием аномалии в «переносе от мотива и желания к выполнению функции» вследствие низкой активации или дисфункции «моторных центров».

В последствии этот термин стал использоваться с другим значением. Marin определял абулию как «недостаток воли или мотивации или неспособность к решению» и считал абулию и апатию в одном континууме мотивационного и эмоционального дефицита, в котором абулия является самым тяжелым проявлением [43]. Marin и Wilkosz [2005] описывают абулию как бедность поведения и речи, недостаток инициативы, потерю эмоциональной реакции, психомоторную заторможенность и удлиненную латентность речи. Bhatia и Marsden [12], Giroud и соавт. [27] также определяли абулию как апатию.

Таким образом, в настоящее время большинство исследователей признают, что термины «апатия» и «абулия» часто взаимозаменяемы в клинической практике [51], что несколько обедняет исходное положение Ribot, который разграничивал мотивацию (интерес) и волевое движение, которое необходимо для достижения желанной цели. Возможно, для дальнейшего продвижения исследований требуется вернуться к более раннему понятийному аппарату психопатологии, который бы разграничивал интерес к происходящему и инициирование действия.

АКИНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Психическая акинезия была описана у пациентов, которые полностью могут совершать все необходимые действия по команде при внешней стимуляции, но не по собственной инициативе [50]. Сходный синдром был назван аутоактивационным дефицитом [34]. Авторы перечислили симптомы аутоактивационного дефицита:

- инерция (тенденция оставаться неподвижным в течение долгого периода и не проявлять инициативы);
- психическая пустота (недостаток мыслей и отсутствие проектов на будущее);
- повторяющиеся и стереотипные движения;
- сглаженный аффект;
- притупленная эмоциональная реакция.

Полное обратное развитие негативного состояния в ответ на внешнюю стимуляцию считалось основным клиническим отличием между аутоактивационным дефицитом и абулией.

Синдром, сходный с аутоактивационным дефицитом, недавно был описан Nabib [24] под термином «атимормия», от греческих слов *thumos* (настроение) и *horme* (импульс). Основными чертами этого синдрома являлись аспонтанность и сглаженный аффект.

При сопоставлении акнетического мутизма и апатии Marin и Wilkosz [40] отметили их нозологическое родство и предложили термин «расстройства сниженной мотивации», включив туда акинетический мутизм, абулию и апатию внутри одного и того же нозологического домена. Они считали, что эти расстройства сниженной мотивации лежат в континууме с апатией, как наименее тяжелой манифестации сниженной мотивации, и акинетическим мутизмом — как наиболее серьезной.

ОТЧАЯНИЕ И ДЕМОРАЛИЗАЦИЯ

Деморализация представляет собой психологическое состояние, возникающее преимущественно у нормальных людей в ответ на чрезмерный стресс или значительные изменения их личной и/или социальной окружающей среды [43]. При отчаянии и деморализации, как и при апатии, снижена мотивация, но, в отличие от апатии, при которой отсутствует озабоченность настоящим и будущим, отчаяние и деморализация переносятся как субъективно неприятные состояния с пессимистической ориентацией на будущее [43].

НЕГАТИВНЫЙ СИНДРОМ

Е. Bleuler [14] описывал «безразличие ко всему — друзьям и родственникам, профессии и развлечениям, обязанностям и правам, успеху или неудачам». Е. Kraepelin [31] отмечал, что пациенты потеряли «всякое независимое побуждение для работы или действия; они сидят праздные, ни о чем не волнуются, не ходят на работу, пренебрегают самыми необходимыми обязанностями, несмотря на то, что они возможно все еще способны занять себя приемле-

мым образом, если получат стимуляцию извне». Kiang и соавт. [28] показали, что апатия значительным образом не связана как с позитивными симптомами шизофрении, так и с депрессивными, позволяя предположить что апатия является независимым доменом поведения этой группы пациентов.

Starkstein и соавт. [52] пишут, что симптомы апатии, такие как сниженный аффект, низкие побуждения к социальному взаимодействию и бедность речи, могут быть вызваны множественными факторами, такими как нейролептики, непосредственно сам опыт психоза (не в состоянии работать из-за слуховых галлюцинаций или бреда преследования), близкие контекстуальные факторы (например, низкий уровень социальной поддержки), или их комбинацией. Клинические описания и эмпирические исследования негативного синдрома при шизофрении позволяют предположить, что апатия может быть (возможно, ключевым) критерием этого синдрома. С другой стороны, негативный синдром при шизофрении обладает более сложной клинической сложностью, чем апатия, как с точки зрения его феноменологии, так и его тонких механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, нужно отметить, что единой точки зрения на концептуализацию апатии на данный момент не существует и взгляд авторов определяется общетеоретическими воззрениями дисциплин, в которых лежит их концептуальный аппарат. Это, по-видимому, требует интеграции существующих методик и концепций и дополнения методов поведенческой неврологии клинико-психопатологическими исследованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белый Б.И. Психические нарушения у больных с краниофарингиомами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1969. — С. 21.
2. Доброхотова Т.А., Зайцев О.С. Психические нарушения при хронических субдуральных гематомах // В кн. Нейропсихиатрия / Под ред. Т.А. Доброхотовой. — М.: Бинном, 2006. — С. 195.
3. Корсаков С.С. Общая психопатология. — М.: Бинном. Лаборатория знаний, 2003. — С. 137.
4. Хомская Е.Д. Нейропсихология. — 4-е изд. — М.: Питер, 2006.
5. Ясперс К. Общая психопатология. — М.: Практика, 1997. — С. 53–54.
6. Abrams R., Taylor M.A. A rating scale for emotional blunting // Am. J. Psychiatry. — 1978. — Vol. 135. — № 2. — P. 226–229.
7. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability // Arch. Gen. Psychiatry. — 1982. — Vol. 39. — № 7. — P. 784–788.
8. Andreasen N.C. Affective flattening and the criteria for schizophrenia // Am. J. Psychiatry. — 1979. — Vol. 136. — № 7. — P. 944–947.
9. Andersson S., Krogstad J.M., Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity // Psychological Medicine. — 1999. — Vol. 29. — P. 447–456.
10. Anselme P. The uncertainty processing theory of motivation // Behav. Brain Res. — 2010. — Vol. 208. — № 2. — P. 291–310.
11. Babinski J. Contribution a l`etude des troubles mentaux dans l`hemiplegie organique cerebrale // Rev. Neurol. (Paris). — 1914. — Vol. 27. — P. 845–848.
12. Bhatia K.P., Marsden C.D. The behavioral and motor consequences of focal lesions of basal ganglia in man // Brain. — 1994. — Vol. 117. — № 4. — P. 859–876.
13. Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S.W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex // Cognition. — 1994. — Vol. 50. — № 1–3. — P. 7–15.

14. *Bleuler E.* Dementia praecox, or the group of schizophrenias. — New York: International Universities Press, 1911.
15. *Bleuler E.* Lehrbuch der Psychiatrie Berlin. — Verlag von Julius Spronger, 1943. — P. 71.
16. *Bogousslavsky J., Regli F., Delaloye B. et al.* Loss of psychic self-activation with bithalamic infarction: neurobehavioural, CT, MRI and SPET correlates // *Acta Neurol. Scand.* — 1991. — Vol. 83. — P. 309–316.
17. *Cummings J.L.* The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients // *Neurology.* — 1997. — Vol. 48. — № 6. — P. 10–16.
18. *Crow T.J.* Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine // *Br. J. Psychiatry.* — 1980. — Vol. 137. — P. 383–386.
19. *Czernecki V., Pillon B., Houeto J.L., Pochon J.B., Levy R., Dubois B.* Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy // *Neuropsychologia.* — 2002. — Vol. 40. — № 13. — P. 2257–2267.
20. *Derouesné C.* Apathy: a useful but limited concept // *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* — 2004. — Vol. 2. — № 1. — P. 19–28.
21. *Eslinger P.J., Damasio A.R.* Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR // *Neurology.* — 1985. — Vol. 35. — № 12. — P. 1731–1741.
22. *Florin L., Heinrich K., Wittek F.* The problem of post-psychotic schizophrenic depressions and their pharmacological induction. Long-term studies with fluspirilene and penfluridol and single-blind trial with fluphenazine-decanoate and flupenthixol-decanoate // *Int. Pharmacopsychiatry.* — 1975.
23. *Jaspers K.* Allgemeine Psychopathologie. — Berlin; Heidelberg; New York, 1973. — P. 73.
24. *Habib M.* Disorders of Motivation // *In Behavior and mood disorders in focal brain lesions / Eds. J. Bogousslavsky, J.L. Cummings.* — Cambridge University Press, 2000. — P. 261–285.
25. *Hecaen H., De Ajuriaguerra J., Massonnet J.* Visuo-constructive disorders due to right parieto-occipital lesion; role of vestibular disturbance // *Encephale.* — 1951. — Vol. 40. — № 2. — P. 122–179.
26. *Gainotti G.* Emotional behavior and hemispheric side of the lesion // *Cortex.* — 1972. — Vol. 8. — № 1. — P. 41–55.
27. *Giroud M., Lemesle M., Madinier G. et al.* Unilateral lenticular infarcts: radiological and clinical syndromes, aetiology, and prognosis // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* — 1997. — Vol. 63. — P. 611–615.
28. *Kiang M., Christensen B.K., Remington G., Kapur S.* Apathy in schizophrenia: clinical correlates and association with functional outcome // *Schizophr. Res.* — 2003. — Vol. 63. — № 1–2. — P. 79–88.
29. *Kleist K.* Gehirn-Pathologie vornehmlich auf Grund der Kriegserfahrungen // *In: Handbuch der aertzlichen Erfahrung in Weltkrieg.* Bd. 4. Teil 2. — Leipzig, 1934. — P. 343–1408.
30. *Kraepelin E.* Allgemeine psychiatrie. — Leipzig: Verlag con Johann Ambrosius Barth, 1927. — P. 515.
31. *Kraepelin E.* Dementia praecox and paraphrenia. — Edinburgh: ES Livingstone, 1919.
32. *Kremer R., Quednau K.* Coping-activities of stroke patients: intensity and effectiveness // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* — 2002. — Vol. 52. — № 2. — P. 70–76.
33. *Laplane D., Baulac M., Widlocher D., Dubois B.* Pure psychic akinesia with bilateral lesions of basal ganglia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1984. — Vol. 47. — P. 377–385.
34. *Laplane D., Dubois B.* Auto-activation deficit: a basal ganglia related syndrome // *Mov. Disord.* — 2001. — Vol. 16. — P. 810–814.
35. *Lemke R., Kenneth H.* Neurologic & Psychiatric. — 3d publ. — Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1965.
36. *Levy M.L., Cummings J.L., Fairbanks L.A. et al.* Apathy is not depression // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1998. — Vol. 10. — P. 314–319.
37. *Levy R., Dubois B.* Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits // *Cerebral. Cortex.* — 2006. — Vol. 16. — P. 916–928.
38. *Lilly R., Cummings J.L., Benson D.F., Frankel M.* The human Klüver-Bucy syndrome // *Neurology.* — 1983. — Vol. 33. — № 9. — P. 1141–1145.
39. *Maller O.* Amotivational syndrome in chronic schizophrenics. A biophysiological model of schizophrenic impairment // *Neuropsychobiology.* — 1978. — Vol. 4. — № 4. — P. 229–247.
40. *Marin R.S., Wilkosz P.A.* Disorders of diminished motivation // *J. Head Trauma Rehabil.* — 2005. — Vol. 20. — P. 377–388.
41. *Marin R.S., Butters M.A., Mulsant B.H. et al.* Apathy and executive function in depressed elderly // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 112–116.
42. *Marin R.S.* Apathy: a neuropsychiatry syndrome // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1991. — Vol. 3. — P. 243–254.
43. *Marin R.S.* Differential diagnosis and classification of apathy // *Am. J. Psychiatry.* — 1990. — Vol. 147. — P. 22–30.
44. *Van Reekum R., Stuss D.T., Ostrander L.* Apathy: why care? // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2005. — Vol. 17. — № 1. — P. 7–19.
45. *Ribot T.H.* Les Malades de la Volonte. — 18th ed. — Paris: Alcan, 1904.
46. *Robert P.H., Claret S., Benoit M. et al.* The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease. Parkinson's disease and mild cognitive impairment // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 17. — P. 1099–1105.
47. *Robert P.H., Verhey F.R., Byrne E.J., Hurt C. et al.* Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium // *Eur. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 20. — № 7. — P. 490–496.
48. *Rolls E.T., Hornak J., Wade D., McGrath J.* Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1994. — Vol. 57. — № 12. — P. 1518–1524.
49. *Scharfetter Ch.* Allgemeine Psychopathologie Eine Einfuehrung. — Stuttgart: Georg. Theime Verlag, 1976.
50. *Starkstein S.E., Berthier M.L., Leiguarda R.* Psychic akinesia following bilateral pallidal lesions // *Int. J. Psychiatry Med.* — 1989. — Vol. 19. — № 2. — P. 155–164.
51. *Starkstein S.E., Mayberg H.S., Preziosi T.J. et al.* Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 1992. — Vol. 4. — P. 134–139.
52. *Starkstein S.E., Leentjens A.F.G.* The Nosological position of apathy in clinical practice // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 79. — P. 1088–1092.
53. *Starkstein SE, Ingram L, Garau ML. et al.* On the overlap between apathy and depression in dementia // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2005. — Vol. 76. — P. 1070–1074.
54. *Starkstein S.E., Jorge R., Mizrahi R. et al.* A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 77. — P. 8–11.
55. *Starkstein S.E., Manes F.* Apathy and depression following stroke // *CNS Spectr.* — 2000. — Vol. 5. — № 3. — P. 43–50.

56. *Strauss M.E., Sperry S.D.* An informant-based assessment of apathy in Alzheimer disease // *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav. Neurol.* — 2002. — Vol. 15. — P. 176–183.
57. *Stuss D.T., Levine B., Alexander M.P., Hong J. et al.* Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes // *Neuropsychologia.* — 2000. — Vol. 38. — № 4. — P. 388–402.
58. *Watkins E.* Dysregulation in level of goal and action identification across psychological disorders // *Clin. Psychol. Rev.* — 2011. — Vol. 31. — № 2. — P. 260–278.
59. *Williams A.* What bothers caregivers of stroke victims? // *J. Neurosci. Nurs.* — 1994. — Vol. 26. — № 3. — P. 155–161.

УДК 616.894-053.8

Психическое здоровье лиц, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера

Гантман М.В.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



63

За последние десятилетия крайне актуальной стала проблема ухода за пациентами с деменцией. Множество исследований было посвящено состоянию здоровья ухаживающих лиц. Доказана более высокая распространенность аффективных и психосоматических расстройств у опекунов. Выявлен ряд социальных, психологических и клинических факторов, влияющих на их бремя и психическое здоровье. В статье проведен обзор современного уровня знаний и перспектив исследований в этой области.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; ухаживающие лица; стресс; депрессия факторы риска.

Over the past few decades the problem of taking care of the patients with dementia has become very important. Many studies were focused on informal caregivers' health. It was proved that caregivers have an increased risk of affective and psychosomatic disorders. Some social, psychological and clinical factors affecting caregivers' burden and mental health were revealed. State of art and promising research trends were reviewed in this article.

Keywords: Alzheimer's disease; caregivers; stress; depression risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) живут в семьях. Несомненно, ухаживающее лицо или опекун подвергаются стрессу, который часто становится причиной, влияющей на решение о помещении пациентов в интернаты [29]. По этой причине облегчение бремени и снижение стресса этих лиц становится важной медицинской, социальной и экономической задачей.

Изучать состояние пациентов с хроническими расстройствами начали с 1980-х годов. Социальными предпосылками к этому послужили развитие системы здравоохранения в странах с высоким доходом, что способствовало увеличению продолжительности жизни, а также ставшее критическим «постарение» населения, при котором возникла необходимость малому количеству молодых людей ухаживать за возрастающим числом родственников с деменцией.

Дополнительным фактором явилась глобализация и распад традиционной семьи, состоящей из многих поколений. Эти процессы сделали крайне актуальной проблему того, как один из членов семьи в условиях недостаточной поддержки со стороны других родственников и здравоохранения принимает на себя все обязанности по уходу за пациентом с деменцией, часто в ущерб собственному качеству жизни и здоровью.

В среднем пациенту посвящено три четверти времени ухаживающего, и этот показатель линейно увеличивается по мере прогрессирования заболевания. Так, когда деменция переходит на стадию тяжелой, у ухаживающего остается в среднем около двух часов в неделю на собственные дела [59].

Велико и экономическое значение ухода за пациентами с деменцией. Многие люди трудоспособного возраста вынуждены снижать занятость на работе, преждевременно уходить на пенсию.

Состояние ухаживающих лиц играет роль и в лечении больного с деменцией. Комплаенс обычно полностью зависит от ухаживающего, и, если когнитивные функции опекуна ниже определенного уровня, приверженность терапии снижается [9].

Кроме того, даже симптомы заболевания меняются в зависимости от благополучия ухаживающего лица. Например, некоторые особенности поведения ухаживающего могут вызвать гиперактивность у пациента [62].

Ухаживающие лица — одни из важнейших участников исследований новых препаратов. Известно, что подавляющее большинство ухаживающих лиц, которые организуют участие пациентов в исследованиях, — это пожилые супруги [34]. Это считается фактором, ограничивающим набор пациентов, и ведется поиск привлечения в исследования более молодых ухаживающих лиц.

В целом за сорок лет исследований значительно изменилось восприятие роли ухаживающего лица. Можно сказать, что подход к этой крайне актуальной проблеме стал более позитивным. Международная альцгеймеровская ассоциация (Alzheimer's Disease International) даже рекомендует называть последствия роли ухаживающего лица не «бремя ухода», а «эффекты ухода», подчеркивая, что они могут быть положительными (например, чувство гордости или приобретение опыта) [14].

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ УХАЖИВАЮЩИХ ЛИЦ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИХ БЛАГОПОЛУЧИЕ

Одно из направлений исследований — изучение влияния ухода за больными на здоровье ухаживающих лиц. Впервые в научной литературе тема стресса ухаживающих лиц появилась в 1965 г. [31], но эмпирические исследования начались в 1980-х гг., когда Zarit и соавт. описали бремя ухаживающих за пациентами с деменцией [68].

На первом этапе исследований внимание было сосредоточено на том, какие показатели состояния пациента влияют на стресс ухаживающего лица (в работе Donaldson C. и соавт. [19] представлен обзор результатов подобных исследований). Затем исследователи стали изучать характеристики самих ухаживающих (пол, возраст, социальные связи, отношение к поведению пациента и т.д.) [20].

В большинстве исследований показано, что состояние здоровья лиц, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера, хуже, чем в контрольной группе сверстников, не выполняющих функцию ухода [5]. Лишь в немногих исследованиях некоторые показатели здоровья в отдельных группах ухаживающих лиц не отличались от таковых в общей популяции. Так, не показано влияние ухода за пациентами на здоровье ухаживающих лиц негроидной расы, хотя в этой группе наблюдались социальные трудности [35]. В работе S. Jutras и соавт. [38] не обнаружено влияния ухода за пациентом на физическое здоровье, однако ухудшение психического здоровья опекунов подтверждено.

Ухаживающие за пожилыми пациентами с деменцией (в частности, с болезнью Альцгеймера) во многих работах рассматриваются как модель хронического стресса, на которой следует изучать связь депрессии и соматического здоровья [52]. Опекуны пациентов с деменцией в два раза чаще посещают врачей и принимают на 86% больше препаратов, чем их сверстники, не занимающиеся уходом [40]. В США при исследовании пожилых жен пациентов с деменцией 46% опекунов принимали назначенные врачом психотропные препараты (в основном селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) [16].

Следует отметить, что в России сравнений в использовании ресурсов здравоохранения ухаживающих за пациентами с деменцией и общей популяцией не проводили. В нашей стране обращаемость за психиатрической помощью и частота приема назначенных психотропных препаратов, очевидно, не сравнима с данными США, и более информативно было бы оценить частоту приема безрецептурных успокоительных средств.

Психологический стресс — доказанный фактор риска многих соматических заболеваний. Повседневный стресс и депрессия независимо от ее структуры повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний [39]. В недавних работах доказано, что психологический стресс является фактором риска для развития деменции [63], особенно сосудистой [3].

Также среди лиц, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера, изучали влияние хронического стресса на когнитивные функции. Показано, что хронический стресс на протяжении жизни связан с более выраженным когнитивным снижением в пожилом возрасте [54]. В частности, было показано, что у пожилых людей, ухаживающих за супругами, ниже комплексное внимание и скорость переработки информации по сравнению с теми, кто не выполняют функцию опеки [60].

Причиной ухудшения когнитивных функций, по-видимому, является хронический стресс, для которого в исследованиях на человеке показано отрицательное влияние на память в связи с повышенным базальным уровнем кортизола [47]. Обнаружено, что для пожилых людей повседневный стресс может быть более травматичен, чем крупные жизненные события [42].

Чтобы подтвердить влияние именно функции опеки, используют продольные исследования. Сравнивали изменение когнитивных функций у опекунов пациентов с деменцией и в контрольной группе в течение года. Опекуны отставали от контроля по нескольким показателям, и ухудшение вербальной памяти было связано с субъективной компетентностью опекуна и гиперактивностью пациента, но характер причинно-следственной связи неясен [17].

Проводили исследования, в которых сравнивали состояние здоровья лиц, ухаживающих за пациентами с деменцией и за больными в тяжелом соматическом состоянии, но без когнитивных нарушений. Согласно результатам этих работ, у опекунов пациентов с деменцией хуже физическое здоровье и чаще, чем у опекунов пациентов без деменции, наблюдается депрессия, а также в большей степени нарушено социальное функционирование [12].

Даже после того, как опекуны перестают выполнять функцию ухода, в данной группе населения повышена частота расстройств сна [61] и аппетита, а также артериальной гипертензии [33].

Аналогичные исследования проводят и в отношении заботящихся о пациентах с легким когнитивным расстройством. По диагностическим критериям легкого когнитивного расстройства, данные пациенты не нуждаются в уходе — им лишь необходимо помочь в наиболее сложных бытовых задачах. По этой причине кажется сомнительной методологическая обоснованность прямых аналогий с понятием *caregiver* — ухаживающее лицо. Тем не менее, в одном из исследований [46] была выявлена очень высокая частота депрессии у лиц, проживающих с пожилыми людьми с легким когнитивным расстройством (частота депрессии 24,6%; доверительный интервал 21,5–27,7). В данном случае не исключено, что ведущую роль в высокой частоте депрессии сыграли другие социальные факторы, помимо заботы о родственнике. Чаще депрессия наблюдалась у лиц, не состоящих в браке, имеющих более низкий уровень образования. Показано, что одним из факторов, влияющих на результаты исследований по частоте депрессии, служит то, что среди детей пациентов чаще всего опекунами становятся незамуж-

ние женщины. У них чаще наблюдается депрессия, т.е. влияние функции опеки может преувеличиваться [37]. При этом существует обоснование появлению депрессивных симптомов у проживающих совместно с лицами с легким когнитивным расстройством: этот эффект объясняют изменениями личностных характеристик пациента и нарушением отношений в семье. По данным R. Schulz [57], депрессия у лиц, опекающих пациентов с легким когнитивным расстройством, наблюдается чаще, чем в общей популяции, но реже, чем у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера.

Особенное внимание исследователей привлекает развитие клинически значимой депрессии у опекуна. Этот показатель крайне важен, особенно у пожилых пациентов, для которых установлено, что субклинические и клинические депрессивные синдромы повышают смертность [55], возможно, по различным, независимым механизмам [8]. В ряде исследований показано, что частота депрессии выше у лиц, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера, чем в общей популяции [57]. Согласно большинству исследований, около одной трети ухаживающих за пациентами с деменцией страдают депрессией [65]. Частота депрессии у пожилых опекунов пациентов с деменцией достигает 83% [20]. Для сравнения: в общей популяции пожилых в зарубежном исследовании данный показатель составляет менее 7% [7], а по данным сплошного исследования психического здоровья пожилых людей в нескольких районах Москвы, частота депрессии составляет 11,6% [1].

Одна из основных тем исследований, посвященных ухаживающим за пациентами с деменцией, — факторы, которые увеличивают или уменьшают стресс опекуна, а также увеличивают или уменьшают частоту депрессии.

Для анализа этих факторов L.I. Pearlin и J.T. Mullan в 1990 г. (цит. по [2]) предложили комплексную модель стресса опекунов пациентов с деменцией. Согласно этой модели, благополучие опекуна зависит от трех видов факторов:

- 1) характеристики опекуна (образование, пол, здоровье и экономическое положение, отношения с пациентом);
- 2) стрессоров;
- 3) медиаторов (социальные и медицинские поддерживающие службы).

Среди стрессоров выделяют первичные — симптомы заболевания у пациента (когнитивные расстройства, расстройства бытовой деятельности, поведенческие и психотические расстройства), а также вторичные стрессоры — совмещение ролей (например, ухода за пациентом и рабочей деятельности либо ухода за пациентом и за своими детьми), конфликты с другими членами семьи или на работе, финансовые проблемы.

Факторы, связанные с состоянием пациента. Во многих исследованиях показано, что наиболее значимый фактор, ухудшающий состояние опекуна, — поведенческие расстройства у пациента. Помимо этого, как фактор риска психических расстройств у опекуна

выделяют низкий доход, продолжительность заболевания, возраст пациента моложе 65 лет [24]. Когнитивные расстройства (в том числе, нарушения памяти, гнозиса) влияют в меньшей степени [49]. В одном исследовании выявлена отрицательная корреляция бремени опекуна с оценкой по MMSE пациента, однако в данном случае в выборку включали только семьи пациентов с БА на этапе мягкой деменции [71].

Психологические факторы. Тем не менее, с течением времени все большее внимание в исследованиях стали уделять не внешним факторам, а факторам личности ухаживающего за пациентом [36] и предшествующим отношениям опекуна и пациента [64]. Стали учитывать культуральные различия в восприятии роли ухаживающего лица, например особенности восприятия роли ухаживающего лица мексиканцами [23], афроамериканцами [13].

Для культур, близких к традиционным, характерна разветвленная социальная сеть, редкая институционализация пациента, более низкая частота жалоб на недостаточную помощь в уходе, более позднее обращение к врачу при появлении признаков деменции у родственника. При этом предполагают, что стресс в таких культурах проявляется в виде психосоматических расстройств, а не собственно аффективных нарушений [51].

То, что сама по себе физическая нагрузка по уходу за пациентом полностью не объясняет уровень стресса, который испытывает опекун, подтверждается тем, что стресс не уменьшается при институционализации пациента [69].

Объект некоторых исследований — связь между знаниями о деменции, депрессией и тревогой. Для оценки знаний о деменции у опекуна разработан специальный опросник — Dementia Knowledge Questionnaire. Установлено, что знания о деменции не коррелируют с такими признаками, как возраст, совместное проживание с пациентом и уровень образования. При этом более низкий уровень знаний был связан с большей частотой депрессии и меньшей частотой тревожных состояний [32]. Характер причинно-следственной связи с депрессией в данном случае не ясен. Как низкий уровень знаний по причине нереалистичных ожиданий может провоцировать депрессию [53], так и опекуны в состоянии депрессии меньше способны к поиску информации. Связь с тревогой, вероятнее всего, обусловлена тем, что при тревоге опекуны склонны искать информацию.

К опекунам пациентов с деменцией применяют понятие «синдром выгорания» (*burnout syndrome*), который чаще изучают в рамках профессиональной деятельности людей «помогающих» специальностей. В одном из исследований синдром выгорания у опекунов пациентов с деменцией был связан с личностной тревожностью и низкой способностью пациента к самообслуживанию [67].

Также оценивают различные стратегии, которые опекуны используют для решения проблем, связанных с уходом за пациентом. Выявлено, что при нефункцио-

нальных способах преодоления трудностей (например, при избегании проблемы) нагрузка на опекуна повышается [71].

Социальные факторы. Было выявлено, что у лиц, ухаживающих за пациентами с деменцией, снижено качество жизни [58]. В этой группе населения снижен уровень экономического благосостояния и более выражена социальная изоляция [5]. Таким образом, ухаживающие за пациентами нуждаются не только в психологической, но и в социальной поддержке.

Для разработки мер помощи ухаживающим за пациентами с болезнью Альцгеймера необходимо знать социо-демографическую характеристику опекунов. Характер формирования выборки в исследованиях (в основном это семьи пациентов, обратившихся за медицинской помощью, или участники эпидемиологических исследований) не позволяет считать эти выборки полностью репрезентативными, однако прослеживаются общие тенденции. По данным исследований, проведенных в разных странах, большинство опекунов — женщины (62–76%) [32, 71], в основном дочери (52–70,5%) [30] и жены. Согласно ряду исследований, бремя ухаживающих за пациентами с деменцией женщин больше, чем ухаживающих мужчин [44]. Значительная доля ухаживающих лиц (например, в исследовании [32] — 52%) в возрасте 65 лет и старше, т.е. сами находятся в группе риска для когнитивных нарушений.

Необходимо учитывать особенности различных стран и культур, которые могут, наряду с методами формирования выборки, влиять на результаты исследований. Например, в исследовании, проведенном в Китае, бремя, связанное с уходом за пациентом с деменцией, было выше у супругов пациентов, чем у детей [25], тогда как в Испании, наоборот [45]. Исследователи в данном случае не дают объяснения таким расхождениям.

Следует отметить, что в обществе с сильными представлениями о традиционном семейном укладе опекуны пациентов с деменцией мало используют социальную помощь [10]. По данным С. Collins и соавт. (1991), на опекунов влияет мнение окружающих и понятие о независимости семьи, наряду с этим, в российском исследовании показано, что большинство опекунов вовсе не знают о том, какую социальную помощь они могут получить [30].

МЕРЫ ПОМОЩИ

Во многих странах разрабатывают специальные психологические и психотерапевтические программы для ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера [21]. Существуют также практические тренинговые программы для опекунов [11, 70]. Тем не менее, возникает вопрос об оценке эффективности этих мероприятий. Традиционные методы психотерапии показали свою эффективность. Так, по данным А. Marriott и соавт. [48], когнитивно-бихевиоральная семейная терапия уменьшает бремя опекунов и улучшает поведение пациентов. Когнитивно-бихевиоральная групповая терапия ухаживающих лиц снижает выраженность симптомов

депрессии и тревоги и отдаляет институционализацию пациента [65].

Для разработки эффективных программ необходимо решить вопрос о том, влияет ли на состояние опекунов психообразование само по себе, т.е. только разъяснение фактов, касающихся течения и признаков заболевания, на состояние опекуна.

В контролируемом исследовании [49] оценивали эффективность психообразовательных занятий в течение месяца. Одним из критериев оценки была атрибуция поведения пациента, т.е. мнение опекуна о том, является ли поведение пациента средством злонамеренной манипуляции либо следствием заболевания. При проведении психообразовательных курсов их авторы ожидали, что знания о том, как проявляется болезнь, сделают опекунов более терпимыми и «устойчивыми» к нарушениям поведения пациента. Тем не менее, в данном исследовании не показано различий между группой, участвовавшей в занятиях, и контрольной группой в плане выраженности чувства обиды, происходящего от восприятия поведения пациента как злонамеренного (был специально разработан опросник для оценки этой эмоции). Курс из четырех еженедельных занятий также не уменьшал выраженность депрессии у опекунов по шкале депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale — CES-D). Из этих данных можно сделать вывод о том, что помимо психообразовательных вмешательств, для изменения психологического состояния ухаживающего лица необходима психотерапия.

Тем не менее, цель психообразования — сформировать реалистичные ожидания у ухаживающего лица. Известно, что нереалистичные ожидания, связанные с состоянием пациента, усиливают выраженность депрессии у опекуна [15]. Уменьшение ожиданий опекуна связано со снижением частоты депрессии [53]. Следовательно, можно ожидать психотерапевтический эффект даже исключительно от психообразовательных вмешательств. И это подтверждается в ряде исследований. В частности, в исследовании 10/66 Dementia после психообразовательных занятий уменьшалось бремя по шкале Zarit [27].

При этом для психообразовательных программ не обязательно привлекать узких специалистов. В одном из исследований [28] в группе вмешательства после постановки диагноза «деменция» врачи общей практики проводили консультирование ухаживающего лица (оно включало информацию о болезни и анализ потребностей семьи), а в контрольной группе давали брошюру о заболевании и полезные контакты. Через 18 мес. в группе вмешательства частота депрессии у опекунов была ниже, чем в контрольной. Это подтверждает, что важно начинать психологическую работу с ухаживающими лицами сразу после установления диагноза «деменция».

В ряде исследований оценивают экономическую целесообразность программ поддержки ухаживающих лиц. Например, в США краткосрочная программа поддержки ухаживающих лиц была экономически эф-

фактивна за счет снижения обращаемости и сохраняла 143–180 долларов за первые 3 мес. после вмешательства [41].

Использование дневного стационара и кратковременной помощи (*respite care*) достоверно уменьшает бремя ухаживающих лиц [4] и улучшает их качество жизни [50]. Кроме того, раннее использование социальных служб отдалает помещение пациента в учреждение для ухода [26].

По данным последнего систематического обзора, тренинг коммуникативных навыков ухаживающего (лекции, тренинги, групповые обсуждения и ролевые игры) улучшает качество жизни пациентов с деменцией [22]. Кроме того, обучающий курс для ухаживающих лиц, проводимый на основе DVD-диска, в одном из исследований снижал частоту нарушений поведения у пациентов [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в исследованиях доказано негативное влияние роли ухаживающего лица на психическое здоровье. Установлено также, что меры помощи опекунам улучшают не только их состояние, но и поведение пациентов с деменцией. Выявлено особенное влияние поведенческих и психотических расстройств на стресс ухаживающих лиц, тем не менее, не изучено, какие именно из этих расстройств действуют сильнее.

Многие опекуны пациентов с деменцией являются их генетическими родственниками, а следовательно, имеют повышенный риск когнитивных расстройств. Одно из возможных направлений для будущих работ — изучение роли как ухода за пациентом, так и генетических факторов риска (например, аллеля ApoE e4) в развитии психических нарушений в семьях пациентов с болезнью Альцгеймера.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Калын Я.Б.* Психическое здоровье населения пожилого и старческого возраста (клинико-эпидемиологическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001.
2. *Aguglia E., Onor M.L., Trevisiol M. et al.* Stress in the caregivers of Alzheimer's patients: an experimental investigation in Italy // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* — 2004. — Vol. 19. — № 4. — 248–252.
3. *Andel R., Crowe M., Hahn E.A. et al.* Work-related stress may increase the risk of vascular dementia // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012. — Vol. 60. — № 1. — P. 60–67. Epub. 2011 Dec. 16.
4. *Arai H., Washio M., Kudo K.* Depression among caregivers of the elderly in need of care and their service utilization: a pilot study // *Psychiat. Clin. Neurosci.* — 1998. — Vol. 52. — P. 463–465.
5. *Baumgarten M., Battista R.N., Infante-Revard C. et al.* The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia // *J. Clin. Epidemiol.* — 1992. — Vol. 45. — № 1. — P. 61–70.
6. *Baumgarten M.* The health of persons giving care to the demented elderly: A critical review of the literature // *J. Clin. Epidemiol.* — 1989. — Vol. 42. — P. 1137–1148.
7. *Blazer D., Hughes D.C., George L.K.* The epidemiology of depression in an elderly community sample // *Gerontologist.* — 1987. — Vol. 27. — P. 281–287.
8. *Blazer D.G., Hybels C.F., Pieper C.E.* The association of depression and mortality in elderly persons: A case for multiple, independent pathways // *J. Gerontology.* — 2001. — Vol. 56. — P. 505–509.
9. *Boucher L., Renvall M.J., Jackson J.E.* Cognitively impaired spouses as primary caregivers for demented elderly people // *J. Am Geriatr. Soc.* — 1996. — Vol. 44. — P. 828–831.
10. *Braithwaite V.* Institutional respite care: breaking chores or breaking social bonds? // *Gerontologist.* — 1998. — Vol. 38. — № 5. — P. 610–617.
11. *Brodsky H., Roberts K., Peters K.* Quasi-experimental evaluation of an educational model for dementia caregivers // *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* — 1994. — Vol. 9. — P. 195–204.
12. Canadian Study of Health and Aging Working Group: Patterns and health effects of caring for people with dementia: The impact of changing cognitive and residential status // *Gerontologist.* — 2002. — Vol. 42. — № 5. — P. 643–652.
13. *Cloutterbuck J., Mahoney D.F.* African American dementia Caregivers. The duality of respect // *Dementia.* — 2003. — Vol. 2. — P. 221.
14. *Cohen C.A., Colantonio A., Vernich L.* Positive aspects of caregiving: Rounding out the caregiver experience // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2002. — Vol. 17. — № 7. — P. 184–188.
15. *Coppel D.B., Burton C., Becker J., Fiore J.* Relationships of cognitions associated with coping reactions to depression in spousal caregivers of Alzheimer's disease patients // *Cog. Ther. Res.* — 1985. — Vol. 9. — P. 253–266.
16. *Davis L.L., Weaver M., Zamrini E.* Biopsychological Markers of Distress in Informal Caregivers // *Biol. Res. Nurs.* — 2004. — Vol. 6. — P. 90.
17. *de Vugt M.E., Jolles J., van Osch L. et al.* Cognitive functioning in spousal caregivers of dementia patients: findings from the prospective MAASBED study // *Age Ageing.* — 2006. — Vol. 35. — № 2. — P. 160–166.
18. *Donaldson C., Burns A.* Burden of Alzheimer's Disease: Helping the Patient and Caregiver // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 1999. — Vol. 12. — P. 21.
19. *Donaldson C., Tarrier N., Burns A.* The impact of the symptoms of dementia on caregivers // *Br. J. Psychiatry.* — 1997. — Vol. 170. — P. 62–68.
20. *Drinka T.J.K., Smith J.C., Drinka P.J.* Correlates of depression and burden for informal caregivers of patients in a geriatrics referral clinic // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1987. — Vol. 35. — P. 522–525.
21. *Ducharme F., Levesque L., Gendron M., Legault A.* A program to promote the mental health of family caregivers of institutionalized demented elderly patients: Development process and qualitative evaluation // *Clinical Nursing Research.* — 2001. — Vol. 10. — № 1 — P. 182–201.
22. *Eggenberger E., Heimerl K., Bennett M.I.* Communication skills training in dementia care: a systematic review of effectiveness, training content, and didactic methods in different care settings // *Int. Psychogeriatr.* — 2013. — Vol. 25. — № 3. — P. 345–358.

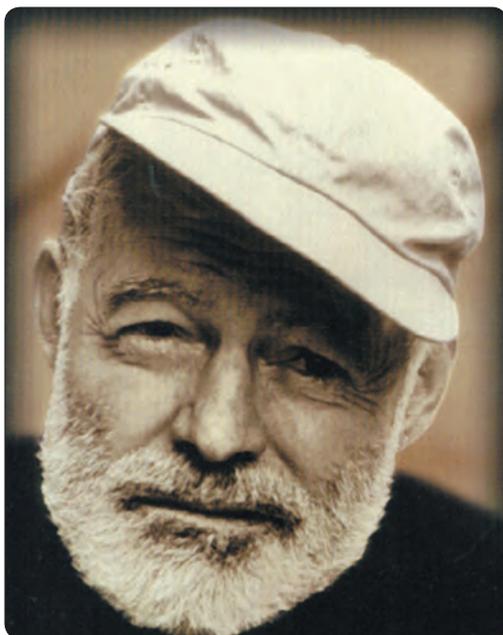
23. *Evans B.C., Crogan N.* Utility of the life course perspective in research with Mexican American caregivers of older adults. — 2009. — Vol. 20. — № 1. — P. 5–14.
24. *Ferrara M., Langiano E., Brando T. et al.* Prevalence of stress, anxiety and depression in with Alzheimer caregivers // *Health Qual Life Outcomes.* — 2008. — Vol. 6. — P. 93.
25. *Fuh J.L., Wang S.J., Liu H.C., Wang H.C.* The caregiving burden scale among Chinese caregivers of Alzheimer patients // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* — 1999. — Vol. 10. — P. 186–191.
26. *Gaugler J.E., Kane R.L., Kane R.A., Newcomer R.* Early community-based service utilization and its effects on institutionalization in dementia caregiving // *Gerontologist.* — 2005. — Vol. 45. — № 2. — P. 177–185.
27. *Gavrilova S.I., Cleusa P.F., Mikhaylova N.M., Sokolova O., Banerjee S., Prince M.* Helping carers to care — The 10/66 Dementia research Group's randomized control trial of a caregiver intervention in Russia // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 23. — P. 1–8.
28. *Geschke K., Scheurich A., Schermuly I., Laux N., Böttcher A., Fellgiebel A.* Effectivity of early psychosocial counselling for family caregivers in general practioner based dementia care // *Dtsch Med Wochenschr.* — 2012. — Vol. 137. — № 43. — P. 2201–2206.
29. *Gilleard C.J., Belford H., Gilleard E. et al.* Emotional distress among the supporters of the elderly mentally infirm // *J. Psychiatry.* — 1984. — Vol. 145. — P. 172–177.
30. *Golimbet V., Trubnikov V.* Evaluation of the dementia carers situation in Russia // *Int. J. Geriatr. Psych.* — 2001. — Vol. 16. — P. 94–99.
31. *Grad J., Sainsbury P.* An evaluation of the effects of caring for the aged at home // In: *Psychiatric Disorders in the aged.* — Geigy, Manchester: WPA Symposium, 1965
32. *Graham C., Ballard C., Sham P.* Carers' knowledge of dementia, their coping strategies and morbidity // *Int. J. Geriatr. Psych.* — 1997. — Vol. 12. — P. 931–936.
33. *Grant I., Adler K.A., Patterson T.L. et al.* Health consequences of Alzheimer's caregiving transitions: Effects of placement and bereavement // *Psychosom. Med.* — 2002. — Vol. 64. — № 3. — P. 477–486.
34. *Grill J.D., Raman R., Ernstom K., Aisen P., Karlawish J.* Effect of study partner on the conduct of Alzheimer disease clinical trials // *Neurology.* — 2013. — Vol. 80. — № 3. — P. 282–288.
35. *Haley W.E., West C.A.C., Wadley V.G. et al.* Psychological, social and health impact of caregiving: A comparison of black and white dementia family caregivers and noncaregivers // *Psychol. Aging.* — 1995. — Vol. 10. — № 4. — P. 540–552.
36. *Hooker K., Monahan D.J., Bowman S.R. et al.* Personality counts for a lot: Predictors of mental and physical health of spouse caregiver in two disease groups // *J. Gerontol. Psychol. Sci. Soc. Sci.* — 1998. — Vol. 53. — № 2. — P. 73–85.
37. *Hughes, M.E., Waite, L.J.* Health in household context: Living arrangements and health in late middle age // *J. Health Social Behavior.* — 2002. — Vol. 43. — № 1. — P. 1–21.
38. *Jutras S., Lavoie J.* Living with an impaired elderly person. The informal caregiver's physical and mental health // *J. Aging Health.* — 1995. — Vol. 7. — № 1. — P. 46–73.
39. *Kapfhammer H.P.* The relationship between depression, anxiety and heart disease — a psychosomatic challenge // *Psychiatr. Danub.* — 2011. — Vol. 23. — № 4. — P. 412–424.
40. *Katon W., Kleinman A., Rosen G.* Depression and somatization: a review // *Am. J. Med.* — 1982. — Vol. 72. — P. 127–135.
41. *Klug M.G., Muus K., Volkov B., Halaas G.W.* Reducing health care costs for dementia patients: estimating savings from a caregiver support program // *J. Aging Health.* — 2012. — Vol. 24. — № 8. — P. 1470–1485.
42. *Lazarus R.S., DeLongis A., Folkman S. et al.* Stress and adaptational outcomes. The problem of confounded measures // *Am. Psychol.* — 1985. — Vol. 40. — P. 770–785.
43. *Liddle J., Smith-Conway E.R., Baker R. et al.* Memory and communication support strategies in dementia: effect of a training program for informal caregivers // *Int. Psychogeriatr.* — 2012. — Vol. 24. — № 12. — P. 1927–1942.
44. *Livingston G., Manela M., Katona C.* Depression and other psychiatric morbidity in carers of elderly people living at home // *Br. Med. J.* — 1996. — Vol. 312. — P. 153–156.
45. *Llacer A., Zunzunegui M.V., Guitierrez-Cuadra P., Beland F., Zarit S.H.* Correlates of wellbeing of spousal and children carers of disabled people over 65 in Spain // *Eur. J. Public Health.* — 2002. — Vol. 12. — P. 3–9.
46. *Lu Y.-F.Y., Austrom M.G., Perkins S.M. et al.* Depressed mood in informal caregivers of individuals with mild cognitive impairment // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* — 2007. — Vol. 22. — P. 273.
47. *Lupien S., Lecours A.R., Lussier I. et al.* Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging // *J. Neurosci.* — 1994. — Vol. 14. — P. 2893–2903.
48. *Marriott A., Donaldson C., Tarrier N., Burns A.* Effectiveness of cognitive-behavioral family intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease // *Br. J. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 176. — P. 557–562.
49. *Martin-Cook K., Remarkel-Davis B., Svetlik D., Hyman L.S., Weiner M.F.* Caregiver attribution and resentment in dementia care // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* — 2003. — Vol. 18. — P. 366.
50. *Mockler D., Riordan J., Murphy M.* Psychological factors associated with the use/non-use of mental health services by primary carers of individuals with dementia // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 13. — P. 310–314.
51. *Navaie-Waliser M., Feldman P.H., Gould D.A. et al.* The experiences and challenges of informal caregivers: common themes and differences among whites, blacks, and Hispanics // *Gerontologist.* — 2001. — Vol. 41. — № 6. — P. 733–741.
52. *O'Rourke N., Tuokko H.* The psychological and physical costs of caregiving: The Canadian Study of Health and Aging // *J. Applied Gerontology.* — 2000. — Vol. 19. — P. 389–404.
53. *Saad K., Hartman J., Ballard C. et al.* Coping in the carers of dementia sufferers // *Age Ageing.* — 1995. — Vol. 24. — P. 495–498.
54. *Sands J.D.* The relationship of stressful life events to intellectual functioning in women over 65 // *Int. J. Aging Hum. Dev.* — 1981. — Vol. 14. — № 1. — P. 11–22.
55. *Schoevers R.A., Geerlings M.I., Beekman A.T.F. et al.* Association of depression and gender with mortality in old age: Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL) // *Br. J. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 177. — P. 336–342.
56. *Schone B.S., Weinick R.M.* Health-related behaviors and the benefits of marriage for elderly persons // *Gerontologist.* — 1998. — Vol. 38. — № 5. — P. 618–627.
57. *Schulz R., O'Brien A., Bookwala J., Fleissner K.* Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes // *Gerontologist.* — 1995. — Vol. 35. — P. 771–791.
58. *Schulz R., O'Brien A., Czaja S. et al.* Dementia caregiver intervention research: in search of clinical significance // *Gerontologist.* — 2002. — Vol. 42. — P. 589–602.

59. Terry R., Salmon P. World development report. — New York; Oxford, 1993.
60. Van Duijn C.M., Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies // *Neuroepidemiology*. — 1992. — Vol. 11. — № 1. — P. 106–113.
61. von Känel R., Mausbach B.T., Ancoli-Israel S. et al. Sleep in spousal Alzheimer caregivers: a longitudinal study with a focus on the effects of major patient transitions on sleep // *Sleep*. — 2012. — Vol. 35. — № 2. — P. 247–255.
62. Vugt M.E., Stevens F., Aalten P. et al. Do caregiver management strategies influence patient behaviour in dementia? // *Int. J. Geriatr Psychiatry*. — 2004. — Vol. 19. — P. 85–92.
63. Wang H.X., Wahlberg M., Karp A., Winblad B., Fratiglioni L. Psychosocial stress at work is associated with increased dementia risk in late life // *Alzheimers Dement.* — 2012. — Vol. 8. — 3 2. — P. 114–120.
64. Williamson G.M., Shaffer D.R., Schulz R. Activity restriction and prior relationship history as contributors to mental health outcomes among middle-aged and older spousal caregivers // *Health Psychol.* — 1998. — Vol. 17. — № 2. — P. 152–162.
65. Wilz G., Kalytta T. Evaluation of a cognitive-behavioral group intervention for family caregivers of persons with dementia // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol.* — 2012. — Vol. 62. — № 9–10. — P. 359–366.
66. Yaffe K., Fox P., Newcomer R., Sands L. et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia // *J. Am. Med. Association.* — 2002. — Vol. 287. — P. 2090–2097.
67. Yilmaz A., Turan E., Gundogar D. Predictors of burnout in the family caregivers of Alzheimer's disease: evidence from Turkey // *Australas J. Ageing.* — 2009. — Vol. 28. — № 1. — P. 16–21.
68. Zarit S.H., Reever K.E., Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden // *Gerontologist.* — 1980. — Vol. 20. — P. 649–655.
69. Zarit S.H., Whitlatch C.J. Institutional placement: phases of the transition // *Gerontologist.* — 1992. — Vol. 32. — P. 665–672.
70. Zarit S.H., Zarit J.M. Families under stress: Interventions for caregivers of senile dementia patients // *Psychoter. Theor. Res. Pract.* — 1982. — Vol. 14. — P. 461.
71. Zucchella C., Bartolo M., Pasotti C., Chiapella L., Sinforiani E. Caregiver Burden and Coping in Early-stage Alzheimer Disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* — 2011 Apr 29.

Эрнест Хемингуэй

70

Тиганов А.С.



В этом году исполняется 115 лет со дня рождения выдающегося американского писателя Эрнеста Хемингуэя.

«Писатель, если он настоящий писатель, каждый день должен прикасаться к вечности или ощущать, что она проходит мимо него». Этот афоризм, принадлежащий перу Эрнеста Хемингуэя, наилучшим образом отражает его писательское и жизненное кредо.

Хемингуэй был и остается одним из самых любимых и читаемых писателей, чьи книги переведены на многие языки мира. Хемингуэй рано осознал себя не писателем, а тем, кто не может не воспроизводить на бумаге свое восприятие мира, не может не делиться им с другими.

Раннее детство Эрнеста прошло в маленьком городке в пригороде Чикаго. Его отец Кларенс Хемингуэй был врачом, старался прививать сыну любовь к природе, мечтал, чтобы сын пошел по его пути. Он часто проводил лето в Южной Дакоте, охотясь с индейцами племени сиу, изучал их способы лечения малярии, мечтал стать врачом-миссионером и уехать или на остров Гуам, или в Гренландию. Отец Эрнеста отличался крайне изменчивым нравом. «Милое улыбающееся выражение на лице моего отца в один миг уступало место сжатым губам и пронизывающему взгляду; он отсылал нас в свои ком-

наты, оставлял без ужина, бил ремнем, не объясняя причин смены настроения», — вспоминала сестра Эрнеста.

Мать Эрнеста Грейс обладала своеобразным характером: была вспыльчивой, своенравной, при первом удобном случае унижала своего мужа, предпочитала до пятилетнего возраста одевать Эрнеста в девичьи платья. Будучи музыкально одаренной, она мечтала о том, чтобы ее сын стал виолончелистом, однако этому не суждено было сбыться.

Обстановка в доме была напряженной, родители плохо ладили и понимали друг друга, Эрнест был одним из пяти детей, воспитывающихся в этом сложном семействе. Он был благополучным ребенком, прилежно учился. В одном из своих сочинений, написанных в девятилетнем возрасте, он назвал своими любимыми писателями О'Генри и Стюарта Уайта, любимым цветком — дикорастущую орхидею-туфельку, любимыми видами спорта — рыбную ловлю, борьбу, стрельбу и бокс, в будущем он намеревался много путешествовать и посвятить себя писательскому делу.

Страстной мечтой мальчика были занятия боксом и, преодолев сопротивление родителей, он начал обучение этому виду спорта в Чикаго. Уже на первом занятии он получил тройной перелом носа, за два года занятий он перенес несколько травм, в том числе тяжелое увечье глаза с резкой потерей зрения.

Будучи школьником, Эрнест опубликовал несколько рассказов в скромном издательстве «Скрижали».

Отказавшись от идеи обучения в университете, он поступает репортером в газету «Стар», которая стала хорошей школой для начинающего журналиста. Руководство редакции требовало от своих сотрудников ясности мысли, точности ее выражения, но было нетерпимо к многословию и небрежности стиля изложения. Спустя полгода после начала Первой мировой войны он поступил добровольцем в американскую действующую армию, сражавшуюся на фронтах Италии.

Будучи санитаром воинской части, он оказывал медицинскую помощь солдатам на поле боя, вынес троих тяжело раненных итальянских военнослужащих, несмотря на серьезное ранение ноги, откуда было извлечено 26 осколков. Подвиг Хемингуэя был оценен по достоинству, и Эрнест стал обладателем военного креста и серебряной медали, врученными ему королем Италии. Выйдя из госпиталя, Хемингуэй получил звание лейтенанта.

В 1918 году девятнадцатилетний Хемингуэй возвратился на родину в ореоле героя, однако воспоминания и переживания военного времени не оставляли его в покое. Хемингуэй вновь приступил к работе журналиста в качестве разъездного корреспондента, но вскоре эта деятельность стала тяготить его. Работая сначала на родине, а потом в Париже в качестве журналиста, Эрнест принял окончательное решение посвятить себя литературе: «...холодный как змий я решил стать писателем и всю свою жизнь писать как можно правдивее». Тем не менее, около двух лет в Париже, а далее у себя на родине он продолжал свою журналистскую карьеру.

Окончательное решение оставить журналистскую деятельность пришло в 1924 году, когда он надолго прощается с Америкой и уезжает в Париж с твердым решением посвятить себя писательской деятельности. В Париже Хемингуэй нуждается в поддержке, и здесь ему помогли рекомендательные письма к Эзре Паунд и, особенно, Гертруде Стайн, которая убеждала Хемингуэя полностью оставить журналистику и стать писателем.

У Хемингуэя был небольшой и не слишком удачный опыт писательской деятельности, ограничивающийся баснями, стихотворениями, рассказами, которые печатались во второстепенных журналах; Эрнест прекрасно видел и понимал слабые стороны своих сочинений.

В 1925 году, после возвращения из Испании в очень короткие сроки им был написан роман «И восходит солнце», который принес ему всемирную известность. Это одно из самых ярких и динамичных произведений писателя. Спустя три года в свет выходит второе знаменитое произведение Хемингуэя «Прощай, оружие!».

Хемингуэй в предисловии к роману, которое было написано спустя двадцать лет после первого издания, как никто другой раскрыл литературную и идейную суть этого романа: он писал, что это трагическая книга, а «жизнь вообще трагедия, исход которой предрешен». Многих удивляло, почему этот человек так занят и поглощен мыслями о войне, но теперь, после 1933 года, может быть даже им стало понятно, почему писатель не может оставаться равнодушным к непрекращающемуся, наглому, смертоубийственному, грязному преступлению, которое представляет собой война. И еще: «те, кто сражался на войне — самые замечательные люди и чем ближе к передовой, тем больше замечательных людей там встретишь».

В год публикации романа в жизни Хемингуэя произошла трагедия: отец Хемингуэя застрелился.

Сын был очень привязан к отцу, их связывала дружба и доверительные отношения. Отношения между родителями в семье были крайне напряженными и однажды Эрнест попытался объяснить причину самоубийства отца в кругу друзей: «Возможно он струсил, был болен, были долги и в очередной раз испугался матери — этой стервы, которой всегда нужно было командовать, все делать по-своему, отец этого терпеть больше не мог».

В середине тридцатых годов Хемингуэй совершил поездку в Африку. В Кении, вблизи Найроби, недалеко от Килиманджаро Эрнест и его спутники разбили ла-

герь, следующий лагерь был разбит в Нгоронгоро. Хемингуэй восхищался природой Африки и утверждал, что ничего более прекрасного он не видел в мире. Охота была удачной, трофеями оказались антилопы, газели, зебры, леопарды и даже лев.

Хемингуэй, оценивая свое психологическое состояние во время охоты, писал: «Человек не может долго находиться на грани этого возбуждения». Последнее, по его мнению, требует огромного эмоционального напряжения.

В результате путешествия в Африку был опубликован ряд произведений, среди которых особенно выделяются «Зеленые холмы Африки» и «Снега Килиманджаро». Ряд исследователей отмечает некоторое ослабление творчества Хемингуэя в эти годы, что связывают с перенесенной черепно-мозговой травмой, однако с этим трудно согласиться, так как ряд произведений написанных в это время не свидетельствуют о снижении художественного стиля и языка Хемингуэя. Вместе с этим некоторые критики невысоко оценили роман «Зеленые холмы Африки», считая его неудачным. Содержание романа — жестокое развлечение богатых туристов в Африке, а также не слишком оригинальные рассуждения о состоянии и перспективах американской литературы.

Творчество Хемингуэя всегда было связано с миром, в котором он жил, который он любил, а временами ненавидел. События, происходящие в мире, никогда не оставляли его равнодушным: в 1937–1938 гг. он совершил четыре поездки в Испанию, где наблюдал за кровопролитной войной. Результатом его поездки стали сборник «Пятая колонна», сорок девять рассказов, а также участие в съемках фильма «Испанская земля». Работа над фильмом увлекла его, сценаристом и диктором картины был он сам. Эпизоды боев, атаки интербригадцев на реке Хараме, бомбежка Мадрида снимались в трудной и опасной боевой обстановке.

Фильм был продемонстрирован президенту Соединенных Штатов Америки Франклину Рузвельту и появился на экранах в различных городах США. Узнав о мартовском прорыве фронта на Эбро, о гибели большей части батальона Линкольна, Хемингуэй вновь отправился в Испанию. Развал фронта на Эбро, а затем и потеря Каталонии завершила испанскую трагедию. Хемингуэй отозвался на эти события пронзительным рассказом «Старик у моста».

Находясь в Испании, Хемингуэй увлекся корридой; он считал, что «коррида требует от матадора отношение к быку, как к товарищу, матадор должен проявлять уважение к его силе и храбрости». Друзья и коллеги Хемингуэя, в том числе и Илья Эренбург, не разделяли восторгов Хемингуэя, считали, что коррида — вредное зрелище, которое развращает тех, кто его видел, многие из них наслаждаются мучениями животных.

И вместе с этим он любил животных. В его доме в Ки-Уэсте во Флориде жили пятьдесят семь шестипалых кошек, потомки шестипалого котенка, которого приютил Хемингуэй. После смерти Хемингуэя до настоящего времени в доме-музее живут шестипалые «кошки Хемингуэя», как называют их в Ки-Уэсте.

Особое отношение он испытывал к собакам; те, кому удалось посетить дом-музей в Гаване, не могли пройти мимо кладбища собак, где каждой любимице был поставлен надгробный памятник.

Возвратившись на Кубу, Хемингуэй упорно работал над романом «По ком звонит колокол». Как известно, в Советском Союзе роман долгое время не публиковался, так как якобы содержал клеветническое изображение Андре Марти, а также необъективное описание образа Пассионарии (Долорес Ибаррури). Управление по делам пропаганды вынесло резолюцию: «Идейный смысл романа заключается в стремлении показать моральное превосходство буржуазно-демократической идеологии над идеологией коммунистической, поэтому, несмотря на то, что роман написан с сочувствием делу борьбы испанского народа против фашизма, печатать его нельзя».

В это же время Хемингуэй заканчивает роман «Иметь и не иметь».

Во время Второй мировой войны Эрнест Хемингуэй был корреспондентом на разных фронтах войны, вместе с этим, обращает на себя внимание ограниченное число корреспонденций, присланных с театра боевых действий. Об этом периоде жизни и деятельности Хемингуэя сведения весьма скупы.

После войны Хемингуэй предпочитал жить на Кубе, там им написаны романы «Острова в океане» и «Эдем». В 1950 году был опубликован роман «За рекой, в тени деревьев», отрицательно воспринятый критикой. В 1951 году Хемингуэй завершает одно из своих лучших произведений — «Старик и море», за которое в 1954 году ему была присуждена Нобелевская премия. При вручении Нобелевской премии член Шведской академии Андерс Эстерлинг назвал Хемингуэя «одним из самых знаменитых писателей нашего времени». Оценивая это произведение, он сказал, что «в этом рассказе, где речь идет о простом рыбаке, перед нами открывается человеческая судьба, прославляется дух борьбы при полном отсутствии материальной выгоды. Это гимн моральной победе, которую одерживает потерпевший поражение человек». А в 1960 году в печати появляется почти автобиографический роман «Праздник, который всегда с тобой».

Оценивая творчество Эрнеста Хемингуэя, следует подчеркнуть, что виртуозная простота прозы писателя, свидетельствующая о сложности его художественного мира, была во многом подготовлена и отточена многолетней работой в качестве журналиста.

Особое место в биографии писателя занимает его недуг: периодически возникающие депрессии, наложившие свой отпечаток на личность.

Создается впечатление, что первой, возникшей в достаточно позднем возрасте, депрессии, предшествовали перепады настроения от лучезарно-безмятежного до уныло-раздражительного, как связанных с жизненными ситуациями, так и развивающимися спонтанно. Об этом известно из писем писателя, воспоминаний его близких и друзей. Трудно сказать, какова их значимость для творчества писателя, отражались ли они на содержании и общей тональности его произведений.

Анализируя недуг Хемингуэя, который привел его в 1961 году к роковому исходу, следует отметить четкую периодичность возникающих у Хемингуэя депрессий. Три развернутые депрессии следовали друг за другом с интервалом в пять лет, при этом они нарастали в своей выраженности и интенсивности.

Во время первой депрессии в возрасте пятидесяти двух лет у писателя появились сомнения в возможности дальнейшего творчества, а также идеи самообвинения в том, что он не принял участия в военных действиях в Корее. Несмотря на подавленное настроение и состояние глубокого физического истощения, Хемингуэй пытался писать, хотя продуктивность его была ограниченной. Не исключена возможность, что толчком к развитию депрессии явилась резкая критика романа «За рекой, в тени деревьев».

Повторная депрессия, развившаяся пять лет спустя, проявлялась не только сниженным настроением с раздражительностью, но непреодолимым стремлением к употреблению алкоголя, а также несвойственной ему ипохондричностью. Он опасался развития онкологического заболевания, заметив у себя высыпания на коже, часто возникал далеко не всегда объяснимый страх смерти. Тем не менее писатель продолжал с трудом работать. В это же время обращала на себя внимание психическая утомляемость, замедленность походки, общее одряхление, что часто сопровождает картину депрессии.

Следующий и последний приступ депрессии, развившийся также через пять лет, был значительно более тяжелым по своим проявлениям. Депрессия с идеями самообвинения сопровождалась тревогой, которая распространялась на все, что окружало писателя: здоровье, благополучие близких, международную обстановку; к тревоге присоединилась подозрительность, он полагал, что против него существует заговор, его хотят убить. Хемингуэй утверждал, что за ним следят сотрудники ФБР, которых он видел на улице, в ресторанах, дома. Был уверен, что телефон его прослушивается, считал, что его обвиняют в совращении малолетних. Кроме этого у больного имели место опасения, что его разорят родственники, окружающие заинтересованы в присвоении его имущества, гонораров. Писатель был госпитализирован в частную клинику Мэйо, где ему была назначена электросудорожная терапия.

Возникшее после сеансов электросудорожной терапии нарушение памяти было преходящим, по-видимому, предпочтение этой терапии антидепрессантам было связано со злоупотреблением алкоголем, которое наблюдалась в тот период и не могло сочетаться с приемом антидепрессантов. Наблюдавшееся улучшение состояния скорее всего было диссимуляцией: Хемингуэй был подчеркнуто общителен, говорил громким голосом, отрицал преследование и страхи. Он был выписан из стационара, однако вскоре его обнаружили стоящим в своей комнате с ружьем и патронами. Хемингуэй был повторно помещен в клинику, во время переезда он неоднократно предпринимал суицидальные попытки. Через некоторое время в стационаре

в состоянии его отмечалось улучшение; первого июня Хемингуэй находился в приподнятом настроении, провел вечер с женой, весь вечер они распевали любимые песни, смеялись, на следующий день утром раздался роковой выстрел.

На следующий день после трагедии на страницах американской прессы появилось сообщение: президент Кеннеди оплакивает смерть Эрнеста Хемингуэя, которого он назвал одним из величайших писателей Америки и одним из великих граждан мира.

Что касается личности Хемингуэя, то, по-видимому, он был человеком гипертимным, находившимся, как правило, в прекрасном расположении духа. Несмотря на дружбу и привязанность к отцу, после его смерти он быстро обрел обычный стиль жизни, постоянно находился в центре внимания, обожал вечеринки, много пил, предпочитая виски, всегда стремился в глазах окружающих поддерживать образ «великого любовника». В письмах к друзьям он рассказывал о гареме негрятенок во время африканского сафари, без стеснения рассказывал о якобы имевших место интимных отношениях с Матой Хари, итальянскими графинями, греческими принцессами. Современники и друзья скептически относились к этим рассказам и считали, что в действительности он был значительно более целомудренным человеком.

Хемингуэй был женат четыре раза, наиболее удачным был его последний брак: Мэри Уэлш — терпеливая, красивая, на 9 лет моложе своего мужа — относилась к нему с благоговением, закрывая глаза на бесконечный флирт Хемингуэя, который не особенно скрывал это от окружающих, в том числе и от своей жены. В отношениях с женщинами Хемингуэй старался держать их на некотором расстоянии, боясь, что они будут пытаться управлять им.

Нельзя обойти вниманием и семейную наследственность. Не только Эрнест Хемингуэй прервал свою жизнь; аналогичным образом ушел из жизни его отец, через 20 лет после его смерти покончил с собой его младший брат Лестер, а еще через 14 лет суицидальную попытку предприняла внучка Хемингуэя Марго Хемингуэй. Среди родных Хемингуэя по отцовской и материнской линиям были душевнобольные, постоянно нуждающиеся в помощи психиатров.

Склонность к суицидальным тенденциям свидетельствует о тяжести перенесенных депрессий и прослеживается в трех поколениях семьи Хемингуэя.

Не вызывает сомнения, что заболевание Хемингуэя проявлялось монополярными аффективными приступами с выраженной прогрессивностью, проявляющейся как в утяжелении характера депрессивных состояний, так и развитии в их структуре расстройств, выходящих за пределы классических вариантов эндогенных депрессий и свойственных аффективным психозам. Предшествующие развернутым депрессивным приступам циклотимоподобные аффективные расстройства были предвестниками развития в последующем тяжелых депрессивных приступов.

Так или иначе, Хемингуэй был великим писателем, создавшим свой стиль, отстаивавшим свое мировоззрение, отличавшимся бескомпромиссностью и честностью.

В «Афоризмах» Эрнеста Хемингуэя мы встречаем такую сентенцию: «Хорошую книгу можно писать только о любви, войне и смерти».

И последнее: «Земля в конце концов выветривается, и пыль улетает с ветром, все ее люди умирают, исчезают бесследно, кроме тех, кто занимался искусством. Экономика тысячелетней давности кажется нам наивной, а произведения искусства живут вечно» (Э. Хемингуэй).

Алоис Альцгеймер (к 150-летию со дня рождения)

74

Михайлова Н.М.



Алоис Альцгеймер (нем. Alois Alzheimer), немецкий психиатр и невролог, родился 14 июня 1864 года в городке Марктбрайт в Баварии, на юге Германии. С отличием окончив школу, А. Альцгеймер изучал медицину в Берлине. В 1887 году в Вюрцбурге он получил докторскую степень. Вскоре начал работать в психиатрической клинике во Франкфурте-на-Майне. Здесь он начал свое образование в области психиатрии и невропатологии. Альцгеймера заинтересовали исследования влияния коры на человеческий мозг. Он был назначен директором психиатрической клиники, где продолжил свои научные исследования по ряду вопросов, в том числе маниакально-депрессивному психозу и шизофрении. В поисках должности, благодаря которой он смог бы объединить научные исследования и клиническую практику, А. Альцгеймер принимает предложение Эмиля Крепелина работать в Медицинской школе Мюнхена. В 1895 г. в возрасте 31 года Альцгеймер стал руководителем исследовательского института, в котором проработал всю оставшуюся жизнь. В 1903 г. Алоис Альцгеймер создает при Мюнхенской медицинской школе лабораторию по исследованию головного мозга. Вместе со своим колле-

гой Францем Ниссем в течение нескольких лет Альцгеймер проводил гистологические исследования коры головного мозга и изучал патологию нервной системы. В 1904–1915 годы он опубликовал шеститомный труд «Гистологические и гистопатологические исследования серого вещества головного мозга». Алоис Альцгеймер — автор множества статей по таким проблемам, как алкогольный психоз, шизофрения, эпилепсия, сифилис мозга, хорея Хантингтона, артериосклеротическая атрофия мозга, пресенильный психоз. А. Альцгеймер внес значительный вклад в изучение патологии нервной системы, но увековечило его имя изучение сенильной деменции, известной как «болезнь Альцгеймера».

Поиск локализации интеллектуальных функций дал в XIX в. толчок к многочисленным открытиям в области деменции и разработке методов ее исследования. Первоначальный этап развития учения о болезни Альцгеймера, как и болезни Пика, характеризовался преобладанием патологоанатомического направления в ее изучении [2, 3]. Арнольд Пик в 1892 г. описал взаимосвязь между атрофией головного мозга и нарушениями речи и поведения. Алоис Альцгеймер и Отто Бинсвангер в последующие годы подробно изучали заболевания сосудов головного мозга как причину тяжелых когнитивных нарушений. В 1898 г. Альцгеймер писал, что старческое слабоумие является самым распространенным нейропсихиатрическим заболеванием. В том же году Эмиль Редлих с помощью микроскопа, работа которого основана на принципе двойного преломления света, описал «миллиарный склероз» — внеклеточные белковые включения в головном мозге, которые позже были обозначены как альцгеймеровские бляшки. С помощью нового метода импрегнации серебром, предложенного Бильшовским, в 1906 г. Альцгеймер обнаружил у пациентки с тяжелой деменцией, умершей в возрасте 55 лет, аргентофильные интранейрональные фибриллы, в ее мозге также были найдены бляшки и атеросклеротические изменения.

Известность А. Альцгеймеру принесла его знаменитая лекция в 1906 г., в которой он проанализировал этот случай. В ней Альцгеймер сделал первое сообщение о «своеобразном заболевании коры головного мозга» у больной, заболевшей в возрасте 51 года расстройствами памяти, а в дальнейшем у нее наблюдались нарушения ориентировки в пространстве, распад речи и нарастающая утрата навыков самостоятельности.

В описании случая, представленном самим А. Альцгеймером [1], одним из первых симптомов заболевания было выраженное переживание пациенткой ревности в отношении своего мужа. Очень скоро больная стала обнаруживать нарастающее ослабление памяти, не могла найти дорогу домой, перетаскивала вещи туда-сюда, пряталась, полагая, что ее хотят убить, вдруг начинала громко рыдать. Во время госпитализации ее действия обнаруживали полную беспомощность, она была дезориентирована в месте и времени. Периодически больная утверждала, что ничего не понимает, выглядела растерянной, спутанной. Иногда она воспринимала появление врача как визит официального лица и извинялась, что не закончила свою работу, в другое время убегала в страхе, полагая, что врач хочет провести на ней операцию, или прогоняла врача, считая, что он посягает на ее женскую честь. Время от времени она находилась в состоянии возбуждения, рвала простыни и одежду, призывала дочь и мужа, производила впечатление галлюцинирующей, часами рыдала или завывала. Будучи не в состоянии осмыслить ситуацию, она отвергала попытки врача обследовать ее. Только после нескольких попыток осмотра удалось получить некоторые данные. Больная обнаруживала выраженные расстройства восприятия. При показе ей предметов поначалу она правильно называла их, но тут же все забывала. При чтении пропускала предложения, произносила отдельные слова или читала без выражения. В письме повторяла одни и те же слоги, пропуская другие, речь быстро становилась бессвязной и бессмысленной. В разговоре часто путала фразы, обнаруживала парафазии, вдруг полностью прекращала говорить. Было очевидным, что она не понимала многие вопросы, не могла вспомнить назначение предметов, но ходила нормально и свободно двигала руками, не обнаруживая двигательных расстройств. Реакция зрачков была нормальной. У нее были слегка напряженные артерии, но не было гипертрофии сердца. В ходе заболевания появлялись симптомы, которые можно было расценить как очаговые, они были то более выраженными, то ослабевали, но всегда оставались нетяжелыми. Слабоумие постепенно нарастало. Спустя четыре с половиной года больная умерла. К концу жизни она была совершенно апатичной, находилась во внутриутробной позе с приведенными ногами к груди, была неопрятной и, несмотря на тщательный уход, на теле образовывались пролежни.

При вскрытии был обнаружен атрофированный мозг без макроскопических очаговых поражений. В крупных мозговых сосудах были артериосклеротические изменения. При исследовании мозга Альцгеймер впервые обнаружил кроме обильных старческих бляшек характерные изменения нейрофибрилл, позднее получивших название альцгеймеровских изменений нейрофибрилл. Распространенность миллиарных очагов во всей коре, в особенно большом количестве в верхних слоях, свидетельствовала об отложениях особого вещества, что можно было видеть и без окрашивания, но особенно очевидно это было при окрашивании. Импрегнация серебром методом Бильшовского обнаружила характерные изме-

нения в нейрофибриллах. Внутри внешне нормальных клеток одна или больше единичных фибрилл обнаруживали сильное утолщение и специфическую пропитанность серебром. На более продвинутой стадии многие фибриллы, расположенные параллельно, обнаруживали те же изменения. Они были собраны в плотные пучки и перемещены к поверхности клеток. Ядро и цитоплазма исчезли, и только фибриллярные узелки указывали на место, где когда-то располагался нейрон. Глия также изобиловала этими фибриллами, кроме того, многие клетки глии содержали массивные отложения.

Поскольку эти посмертные фибриллы отличались от нормальных нейрофибрилл, по мнению А. Альцгеймера, имело место химическое превращение вещества фибрилл. Он полагал, что это могло быть причиной того, почему фибриллы переживают разрушенную клетку. В представлении А. Альцгеймера трансформация фибрилл происходила одновременно с накоплением еще не исследованного патологического продукта в метаболизме нейрона. От четверти до трети всех нейронов обнаруживали такие изменения. Множество нейронов, особенно в верхних слоях клеток, полностью исчезли. Не было инфильтрации сосудов. Напротив, очаговые изменения эндотелия можно было наблюдать, и в некоторых областях можно было видеть формирование новых сосудов.

Признавая, что имеет дело с особым, малоизвестным процессом, А. Альцгеймер отмечал, что в последние годы эти особые болезненные проявления обнаруживаются в значительном числе и этот факт должен побуждать к дальнейшим исследованиям и анализу случаев этого особого заболевания. В 1911 г. он выступил еще раз с описанием нового аналогичного наблюдения, считая, что речь идет об атипичных формах сенильной деменции, и подчеркивая при этом, что остается не ясным, почему в предстарческом возрасте возникают более тяжелые изменения, нежели в старческом. А. Альцгеймер призывал исследователей не удовлетворяться тем, чтобы «втиснуть» эти случаи в существующие группы хорошо известных видов болезней. У исследователя не вызывало сомнений, что существует гораздо больше психических заболеваний, чем описано в учебниках. Во многих таких случаях дальнейшее гистологическое изучение должно быть предпринято для определения характерных черт в каждом отдельном случае. Задачей будущего развития медицинской науки он считал стремление к достижению подразделения хорошо известных заболеваний на множество небольших подгрупп, каждая из которых имеет свои клинические и анатомические особенности.

Э. Крепелин в 1910 г. в 8-м издании своего учебника выделил описанную форму пресенильной деменции в отдельную нозологическую форму, предложив название болезни Альцгеймера. Основываясь на результатах собственных фундаментальных исследований, он описал принципиальные различия между слабоумием сосудистого и нейродегенеративного генеза. Современный нейропатологический диагноз болезни Альцгеймера до сих пор в целом основывается на тех же исследовательских методах, которые использовал Алоис Альцгеймер в 1906 г.

Алоис Альцгеймер известен также тем, что в 1910 г. основал вместе с Максом Левандовски европейский Журнал неврологии и психиатрии.

В 1913 г. Альцгеймера пригласили возглавить департамент психологии Университета Фридриха Вильгельма. По пути в Бреслау он сильно простыл и заболел. Вскоре его болезнь осложнилась эндокардитом, от которого он скончался 19 декабря 1915 г. в Германии в возрасте 51 года и был похоронен на кладбище во Франкфурте-на-Майне.

Болезнь Альцгеймера и другие деменции описаны более ста лет назад. С тех пор каждое десятилетие пожилых пациентов с деменцией становится все больше, и это оказывает все возрастающее влияние на клиническую практику и развитие науки о мозге. Беспрецедентный демографический феномен XX в., обусловленный постарением населения, увеличением продолжительности жизни человека как в развитых, так и в развивающихся странах, продолжает свое существование и в XXI в., составляя серьезный вызов научному и медицинскому сообществу и обществу в целом.

Открытие, сделанное Алоисом Альцгеймером более ста лет назад, вышло далеко за рамки клинической и нейропатологической проблемы, во второй половине XX в. побудило к изменению классификации деменций позднего возраста, а в настоящее время ставит все новые диагностические задачи перед исследователями. Ведется активный поиск возможностей доклинической

диагностики нейродегенеративного процесса, выявления групп высокого риска развития болезни Альцгеймера с использованием сверхсовременных высокотехнологичных методов обнаружения специфических патологических изменений с помощью биомаркеров.

Достижения нейронаук в разработке отдельных важных патогенетических звеньев заболевания обусловили бурное развитие фармакологических исследований и разработку лекарственных средств, направленных на преодоление или ослабление когнитивного дефицита методами нейротрансмиттерной и нейротрофической терапии.

Изучение распространенности болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств вызвало изменения в идеологии и структурной перестройке системы геронтопсихиатрической помощи и развитие национальных и международных общественных движений и организаций, нацеленных на оптимизацию помощи пациентам, страдающим болезнью Альцгеймера, и их семьям, несущим тяжелое физическое и психологическое бремя ухода.

Имя Алоиса Альцгеймера, немецкого психиатра и невролога, сегодня знают во всем мире. В названиях целого ряда научных журналов, множества конференций и общественных событий звучит имя этого ученого. Постоянно растет список стран, в которых борьба с болезнью Альцгеймера попадает в разряд национальных программ в области развития нейронаук и оптимизации политики в области здравоохранения и социальной помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ферстл Х., Мелике А., Вайхель К. Деменция: Иллюстрированное руководство / Пер. с нем. под общ. ред. О.С. Левина. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — С. 112.
2. Штернберг Э.Я. Клиника деменций пресенильного возраста (болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, хорея Гентингтона). — Л.: Изд-во «Медицина», Ленинградское отделение, 1967. — С. 248.
3. Alzheimer A. A Characteristic disease of the cerebral cortex // Allg. Zeitschr. Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin. — 1907. — Vol. LXIY. — P. 146–148.

Вторая Всероссийская научная конференция «Психология психических состояний: актуальные теоретические и прикладные проблемы» (14–16 ноября 2013 г., Казань)

Алиева Л.М.
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



77

14–16 ноября 2013 г. в Казани состоялась Вторая Всероссийская научная конференция «Психология психических состояний: актуальные теоретические и прикладные проблемы», в которой приняли участие специалисты из многих городов России. На конференции обсуждался широкий круг вопросов психологии состояний, социально-психологические, возрастные и педагогические особенности этой проблемы, а также психические состояния в профессиональной деятельности, «трудные состояния» (посттравматические, психическое выгорание), регуляция психических состояний и др.

На пленарном заседании «Проблемы психологии состояний» выступили известные специалисты в этой области. Так, д.п.н., профессор, заведующий кафедрой общей психологии Казанского (Приволжского) федерального университета А.О. Прохоров представил доклад «Современные проблемы психологии состояний», содержащий анализ основных теоретических и методологических проблем психических состояний человека в социальной среде. Г.В. Акопов, д.п.н., профессор Самарского государственного педагогического университета выступил с докладом «Ментальные регистры психических состояний», в котором отметил, что регистры психических состояний (физический, биологический, социальный, психологический) определяют широкий спектр особых состояний сознания и позволяют конкретизировать направления эмпирических исследований сознания. Доклад д.п.н., профессора кафедры управления персоналом и организационной психологии Кубанского университета Б.А. Ясько «Нарушенный естественный жизненный ритм в различных профессиональных сферах» был посвящен рассмотрению влияния жизненных ритмов человека на различные виды профессиональной деятельности. Профессор Костромского государственного университета им. Н.А Некрасова, д.п.н. Т.Л. Крюкова, в своем докладе «Совладание со стрессовыми состояниями в контексте близких (партнерских) отношений» представила результаты проведенных исследований по указанной проблеме. Заведующая лабораторией психологии труда факультета МГУ, д.п.н., профессор А.Б. Леонова выступила с докладом «Нарушение естественных жизненных ритмов в различных профессиональных сферах», в котором проана-

лизировала теоретические и эмпирические аспекты своих исследований по данной тематике.

Большой интерес у участников конференции вызвало выступление д.п.н., профессора Л.В. Куликова «Социальные детерминанты массовых настроений и состояний». Л.В. Куликов остановился на описании таких особенностей российского общественного сознания, как переживание несправедливости, сниженная самооценка, криминализация языка, неуверенность в завтрашнем дне, переживание страха, ослабление патриотического настроения, утрата позитивного восприятия своей социальной и культурной принадлежности. Он отметил, что все эти факторы способствуют снижению личностного потенциала человека, который становится более податливым внешним воздействиям, в том числе идущим от СМИ. Таким образом, разрушение общественного сознания и самосознания неминуемо приводит к остановке в социальном, духовном, культурном, политическом и научном развитии. В свою очередь, улучшение благоприятного общественного настроения создает основу для психологической устойчивости личности, способствует развитию общества и государства.

В рамках конференции было проведено семь секционных заседаний, на которых освещались вопросы регуляции психических состояний в спорте и профессиональной деятельности, личностный потенциал как основа саморегуляции и психологической адаптации, состояния психического выгорания в профессиональной деятельности, особенности синдрома эмоционального выгорания во врачебной и педагогической деятельности, проблемы психологических ресурсов, стрессоустойчивости и жизнестойкости, а также личностных адаптационных возможностей человека.

В программу конференции вошли не только пленарные и секционные доклады, но также лекции известных российских ученых. Так, к.п.н., доцент кафедры психологии труда и инженерной психологии МГУ им. М.В. Ломоносова А.С. Кузнецова в своем выступлении «Психологические проблемы изучения отдыха в контексте исследований саморегуляции функциональных состояний профессионалов» отметила, что изучение индивидуальных ресурсов саморегуляции выступает как важное направление в области исследований функциональных состояний (ФС) и фактор профессиональной успешности. Эффективность саморегуляции текущего

ФС в напряженных условиях вызвана индивидуальной стрессоустойчивостью. Хроническая усталость, астенический синдром, депрессивные расстройства, профессионально-личностная деформация и снижение качества жизни происходят из-за того, что человек думает об отдыхе только тогда, когда актуализируется необходимость в нем, а также из-за неумения организовать свой отдых для восстановления ресурсов. В лекции было также отмечено, что отдых должен быть включен в ценностно-иерархическую структуру личности, что в свою очередь будет способствовать профессиональной успешности работающих лиц.

Лекция д.п.н., профессора А.А. Обонова (Институт психологии РАН) была посвящена позитивным состояниям в профессиональной деятельности. Д.п.н., профессор А.Б. Леонова выступила с лекцией «Индивидуальная пластичность и регуляция функциональных состояний человека».

В рамках конференции были проведены мастер-классы: «Направление внимания как регулятор психического состояния спортсмена», «Актуализация ресурсного состояния методами арттерапии», «Психокоррекционная работа с острыми состояниями».

Достаточно интересным, с точки зрения автора информационного сообщения, стал мастер-класс «Доверие и безопасность как состояния, отношения и способ

взаимодействия с миром», проведенный И.С. Якиманской (Оренбургский государственный университет). Она познакомила слушателей со значением этих понятий в жизни человека. Автор определяет понятие «доверие» как необходимое условие для существования отношений человека с окружающим миром, как фактор и индикатор успешности партнерских отношений, как стратегию человеческой деятельности. Таким образом, в доверии раскрывается социальный ресурс личности, позволяющий взаимодействовать в достаточно широких пределах. Чувство безопасности автором связывается с представлениями о качестве социальной среды, с возможностями творчества и самореализации. Это базисная потребность человека и условие, обеспечивающее эффективное личностное развитие. «Доверие» и «безопасность» являются связанными между собой понятиями. С точки зрения автора, человек, имеющий трудности в переживании доверия и безопасности, не может построить конструктивных, принимающих отношений с окружающим миром. Формированию столь жизненно важного опыта может способствовать психотерапия, являющаяся ресурсом для построения новых отношений.

Прошедшая конференция продемонстрировала актуальность обсуждаемых вопросов и большой интерес к ним специалистов различных профессиональных направлений.

Конгрессы и конференции в 2014–2015 гг.

Корнев А. Н.



79

1. **Конгресс Всемирной ассоциации динамической психиатрии «Мультидисциплинарный подход к лечению психических расстройств: миф или реальность?»**
14.05.2014–17.05.2014
Санкт-Петербург, Россия
Website: www.wadp-congress.de
2. **Форум специалистов в области психического здоровья «Критические размышления и психиатрия»**
04.06.2014–05.06.2014
Буэнос-Айрес, Аргентина
Website: www.finteco.8k.com
3. **Тематическая конференция Всемирной психиатрической ассоциации «Нейробиология и лечение психиатрических расстройств и зависимости»**
05.06.2014–07.06.2014
Варшава, Польша
Website: www.wpatcwarshaw2014.com
4. **110-я отчетная конференция Японского общества психиатров и неврологов «Психиатрия в изменяющемся мире: от местной психиатрии к всемирной психиатрии»**
26.06.2014–28.06.2014
Йокогама, Япония
Website: <http://www.congre.co.jp/jspn110/>
5. **16-й Всемирный конгресс психиатрии ВПА. В фокусе качество, доступность и гуманность помощи**
14.09.2014–18.09.2014
Мадрид, Испания
Website: www.wpamadrid2014.com
6. **6-я Международная конференция по шизофрении (SCARF)**
21.08.2014–23.08.2014
Индия
Website: <http://www.iconsfscarf.org/>
7. **Региональный конгресс ВПА «Единство противоположностей в психическом здоровье Азии — балансирующие приоритеты»**
12.12.2014–14.12.2014
Гонконг, Китай
Website: www.hkcpsych.com.hk/wpa2014/
8. **12-й Всемирный конгресс биологической психиатрии (Всемирная федерация обществ биологической психиатрии)**
14.06.2015–18.06.2015
Афины, Греция
Website: <http://www.wfsbp-congress.org/congress/invitation-to-the-congress.html>
9. **17-я отчетная конференция Международного общества по биполярным расстройствам**
03.06.2015–06.06.2015
Торонто, Канада
Website: <http://www.isbd.org/conferences/future-conference>
10. **Конгресс Европейской психиатрической ассоциации**
28.03.2015–31.03.2015
Вена, Австрия
Website: <http://www.europsy.net/congress/future-congresses-2/>
11. **28-й Европейский конгресс по нейропсихофармакологии**
29.08.2015–01.09.2015
Амстердам, Нидерланды
Website: www.ecnp-congress.eu/sitecore/content/Congress2015/ECNP%20Congress/programme/symposium_proposals.aspx?sc_lang=en
12. **16-й Международный конгресс Европейского общества детской и подростковой психиатрии**
19.06.2015–23.06.2015
Мадрид, Испания
Website: <http://www.escap.eu/escap-congresses/2015-madrid>
13. **5-я Европейская конференция по исследованиям в области шизофрении**
24.09.2015–26.09.2015
Website: <http://www.schizophrenianet.eu/>
14. **Европейский конгресс психологии**
07.07.2015–10.07.2015
Милан, Италия
Website: <http://www.ecp2015.it/>
15. **12-я Международная конференция по исследованию болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и ассоциированных с ними неврологических расстройств**
18.03.2015–22.03.2015
Ницца, Франция
Website: <http://www2.kenes.com/adpd/Pages/Home.aspx>
16. **10-й форум нейронаук (Федерация европейских обществ нейронаук)**
05.07.2016–09.07.2016
Копенгаген, Дания
Website: <http://www.fens.org/meetings/>

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Психиатрия» публикует результаты оригинальных исследований, статьи обзорного характера, случаи из практики и другие материалы, посвященные актуальным проблемам психиатрии.

Требования к оформлению оригинальной статьи

А. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя; к статьям, выполненным по личной инициативе автора, прилагается его письмо с просьбой о публикации.

В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра статьи на бумажном носителе и в электронной версии текста. Для отправки статьи можно использовать электронную почту. В каждой научной статье должны быть указаны следующие данные:

1. Сведения об авторах

Обязательно:

- фамилия, имя, отчество всех авторов полностью (на русском и английском языках);
- полное название организации — место работы каждого автора в именительном падеже, страна, город (на русском и английском языках). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно;
- адрес электронной почты каждого автора;
- корреспондентский почтовый адрес и телефон для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов).

Опционально:

- подразделение организации;
- должность, звание, ученая степень;
- другая информация об авторах.

2. Название статьи

Приводится на русском и английском языках.

3. Аннотация

Приводится на русском и английском языках.

4. Ключевые слова

Ключевые слова или словосочетания отделяются друг от друга точкой с запятой.

Ключевые слова приводятся на русском и английском языках.

5. Тематическая рубрика (код)

Обязательно — код УДК, и/или ГРНТИ, и/или код ВАК (согласно действующей номенклатуре специальностей научных работников). Опционально — другие библиотечно-библиографические предметные классификационные индексы.

Б. Текстовая часть статьи

Статья должна быть напечатана шрифтом не менее 12 на одной стороне листа формата А4, весь текст — через двойной интервал (Word). Объем оригинальной статьи или лекции не должен превышать 12 страниц машинописного текста, допустимый объем обзорных статей — до 20 страниц. Сокращения слов, помимо общепринятых обозначений, не допускаются. Используемая аббревиатура расшифровывается в начале статьи и приводится в дальнейшем без расшифровки. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ). Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

В. Иллюстративный материал

Таблицы располагаются в тексте статьи. Они должны быть компактными, построены наглядно, иметь название и порядковый номер, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал должен быть статистически обработанным. Все цифровые показатели, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать данным, приведенным в том фрагменте текста, где имеется ссылка на таблицу с порядковым номером. Иллюстрации представляются в оригинальном виде, в черно-белом варианте, числом не более 5–6. Фотографии должны иметь контрастное изображение; рисунки, схемы исполняются средствами компьютерной графики или черной тушью на плотной бумаге. Подписи к иллюстрациям печатаются на том же листе с указанием номера рисунка, названия и объяснения условных обозначений.

Г. Список литературы

Пристатейный список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке в алфавитном порядке перечисляются все авторы, ссылки на которых приводятся в тексте в скобках под порядковым номером пристатейного списка. Пристатейные списки и/или списки пристатейной литературы следует оформлять по ГОСТ Р 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка» Общие требования и правила составления, введенные в действие с 01.01.2009. Ознакомиться с примерами оформления ссылок и пристатейных списков литературы можно на сайте www.psychiatry.ru. Объем списка пристатейной литературы для оригинальных статей не должен превышать 15 источников, для научных обзоров — не более 50.

Статьи иного содержания выполняются в произвольной форме.

Д. Статьи, выполненные аспирантами, публикуются на бесплатной основе**Е. Статьи, поступившие в редакцию, проходят обязательное рецензирование**

Редколлегия оставляет за собой право сокращать статьи.

Редакция журнала оставляет за собой право разместить опубликованную в журнале статью на сайте www.psychiatry.ru.

Статьи и другие материалы следует направлять по адресу:

115522 Москва, Каширское шоссе, 34.

НЦ психического здоровья РАМН, редколлегия журнала «Психиатрия».

E-mail: L_Abramova@rambler.ru;

тел.: 8-499-617-7001, тел./факс 8-499-617-7129

нейропептидный препарат с доказанной нейротрофической активностью, обеспечивающий защиту и регенерацию нервной ткани*



Рег.уд. П N013827/01 от 08.07.2007

**соединяет
нейроны**



Церебролизин показан для лечения пациентов с:*

- ✦ Хронической цереброваскулярной недостаточностью
- ✦ Ишемическим инсультом
- ✦ Деменциями различного генеза
- ✦ Депрессивными расстройствами, резистентными к антидепрессантам
- ✦ Травматическими повреждениями головного и спинного мозга



«ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия)
Представительство компании:
127055 Москва,
ул. Бутырский Вал, д.68/70, стр.1
Телефон: (495) 933 87 02,
факс: (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
www.everpharma.com

Церебролизин® (Cerebrolysin®). Регистрационный номер: П N013827/01. Раствор для инъекций (ампулы и флаконы). 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, хроническая цереброваскулярная недостаточность, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей, гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Индивидуальная непереносимость препарата; острая почечная недостаточность; эпилептический статус. В период беременности и кормления грудью применять с осторожностью. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно, внутривенно капельно). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и др. Крайне редко отмечались аллергические реакции, проявляющиеся

* Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению.

Преумножая преимущества галантамина

Капсулы пролонгированного действия

капсулы



1 прием
раз в день

 **Реминил**
галантамин

- Удобство в применении – прием 1 раз в день¹
- Достоверно улучшает когнитивные функции^{2,3}
- Задерживает нарастание поведенческих расстройств^{2,3}
- Поддерживает повседневную активность пациента^{2,4}
- Нормализует сон^{5,6}
- Продлевает жизнь⁷



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Реминил®
2. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М.: Пульс, 2003
3. Захаров В.В. Нервные болезни. – 2006. – №1. – С.27-32
4. Дамулин И.В. Неврологический журнал. – 2005. – №1. – С.33-39
5. Blesa R. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11:28–34
6. Davis B, Sadik K. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006; 21:120–9
7. K.Hager et al. Poster presented at 51st ACN Meeting, Dec, 2012, Florida, USA



Регистрационный номер: ЛСР-007756/08
PHRU/RYL/0313/0001

За полной информацией о препарате обращайтесь:

Москва, 121614, ул. Крылатская, д.17, корп.2
Тел.: (495) 755-83-57; факс: (495) 755-83-58. Бесплатный номер для России: 8-800-700-88-10
www.janssencilag.ru

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата

АКАТИНОЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ДЕМЕНЦИИ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

- ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ
- ПОВЫШАЕТ КОМПЛАЕНТНОСТЬ ТЕРАПИИ

Н.В. Начать терапию

со стартовой упаковки 1х день.

Продолжить – 20 мг 1х день.



Акатинол Мемантин®. Регистрационный номер: ПН 014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. **Показания к применению:** Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. **Противопоказания:** Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). **Способ применения и дозы:** Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели - в дозе 10 мг/сут. В течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели 20 мг/сут. **Побочное действие:** Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. **Форма выпуска:** Таблетки 10 мг, №30,90. Набор таблеток 5мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг №28. Таблетки 20 мг, №28,56,98. **Производитель:** «Мерц Фарма ГмбХ и Ко.КГаА» D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Реклама.

ООО «Мерц Фарма»
123317, Москва, Пресненская наб, 10, блок С «Башня на набережной».
Тел: (495) 653 8 555; факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru

