

**Колыхалов
Игорь Владимирович**

**НЕКОГНИТИВНЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ БОЛЕЗНИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-
ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Специальность: 14.01.06 – «Психиатрия»
(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

МОСКВА – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научный центр психического здоровья»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Гаврилова Светлана Ивановна

Официальные оппоненты:

Незнанов Николай Григорьевич, доктор медицинских наук, заслуженный работник высшей школы РФ, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, директор.

Сиденкова Алена Петровна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет», кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки, профессор кафедры.

Зайцев Олег Семенович, доктор медицинских наук, ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, руководитель группы психиатрических исследований, главный научный сотрудник.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» апреля 2017 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д.34 и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Никифорова И.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность проблемы исследования. Исследования в области гериатрической психиатрии являются одним из приоритетных направлений в развитии медицинской науки и здравоохранения. Проведенные к настоящему времени эпидемиологические исследования показали, что в связи с постарением населения возрастает распространенность в мировой популяции психических заболеваний, и особенно слабоумия (Гаврилова С.И., 1984; Михайлова Н.М., 1996; Зозуля, Т.В., 1998; Калын Я.Б., 2001; Калын Я.Б., Брацун А.Л., 2001; Гаврилова С.И., Калын Я.Б., 2002; Незнанов, Н.Г., 2008; Тювина Н.А., Тутер Л.С., 2011; Гиленко М.В. и соавт., 2013; Finnamore T., Lord S., 2007), что в свою очередь сопровождается неуклонным ростом затрат здравоохранения и нагрузки на семьи пожилых пациентов (Гаврилова, С. И., 2006; Румянцева О. С., 2007; Сафарова Т. П., Шешенин В. С., 2007; Сиденкова А.П., 2011; Семке А.В., Сиденкова А.П., 2011; Куташов В. А., Самсонов А. С., 2014; Jeste D. V., Finkel S. I., 2000; Neil W., Peter B., 2008; Han J. et al. 2010; Rosdinom R. et al., 2013).

Болезнь Альцгеймера (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных и тяжелых по своим медико-социальным последствиям заболеваний позднего возраста. Это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся ухудшением памяти, нарушением других высших корковых функций и утратой функциональных возможностей больных. Хотя заболевание известно уже более 100 лет, реальные шаги в изучении его нейробиологических основ и поиске методов патогенетической терапии стали активно предприниматься в мире только в последней четверти прошлого века.

По данным эпидемиологических исследований клинически значимые некогнитивные психические расстройства наблюдаются у 61,0% из общей популяции пациентов с деменцией (Lyketsos C.G. et al., 2000). Частота некогнитивных симптомов деменции у больных, находящихся в стационарах, достигает 80% (Sink K.M. et al., 2005). Установлено, что у 9 из 10 больных БА на протяжении заболевания развивается по крайней мере один психотический или поведенческий симптом, а у 75% пациентов появляются два или более таких симптомов (Hope T. et al., 1999; Sink K.M. et al., 2004). По данным разных авторов некогнитивные психические расстройства при БА представлены различными психопатологическими расстройствами и нарушениями поведения, которые признаются столь же значимыми для пациентов с БА, как и

проявления когнитивного дефицита. Некогнитивные психические расстройства являются источником значительного дистресса и приводят к снижению качества жизни как самих больных, так и лиц, ухаживающих за ними (Гантман М.В., 2014; Ryu S.H. et. al., 2011).

Ожидается, что государственные расходы на пациентов с деменцией в ближайшие годы утроятся, причем более 35% от ежегодных прямых затрат на уход за больными с БА будут связаны непосредственно с психотическими и поведенческими симптомами (Tampi R.R. et. al., 2011), следовательно улучшение диагностики и лечения некогнитивных психических симптомов деменции предположительно приведет к повышению качества жизни как самих пациентов и тех, кто ухаживает за ними, так и к позитивным результатам для общества в целом.

Лечение некогнитивных психических симптомов является чрезвычайно важным, но сложным компонентом терапии БА, прежде всего из-за высокого риска развития у таких больных серьезных нежелательных эффектов антипсихотической терапии. В связи с противоречивостью имеющихся в настоящее время взглядов на показания к применению антипсихотической терапии некогнитивных симптомов БА проблема разработки стандарта безопасной терапии поведенческих и психопатологических расстройств у этого контингента больных требует дальнейшей разработки.

Актуальность совершенствования методов диагностики и лечения некогнитивных психических расстройств при БА определяется все возрастающей социальной значимостью деменций позднего возраста и БА, в частности, обусловленной необходимостью обеспечения большого объема медико-социальной помощи этому неуклонно растущему контингенту больных.

Степень разработки темы исследования. Судя по материалам современных исследований, представленных в доступных публикациях, целый ряд проблем, связанных с изучением некогнитивных психических симптомов при БА остается недостаточно разработанной (Cerejeira J. et al., 2012; Fossey J. et al., 2014; Azermai M., et al., 2014; Azermai M., 2015;).

Несмотря на то, что поведенческие и психопатологические симптомы почти всегда присутствуют на том или ином этапе развития БА, эти расстройства практически не отражены в современных классификациях. Основные критерии диагностики деменции согласно DSM-IV и МКБ-10 включают следующие признаки: постепенное развитие множественного

когнитивного дефицита, определяющегося нарушениями памяти и, по крайней мере, еще одной из когнитивных функций и присутствием вызванного когнитивным дефицитом снижения уровня социального и повседневного функционирования по сравнению с доболезненным уровнем функционирования пациента. Наличие или отсутствие клинически значимых поведенческих нарушений и психотических симптомов может быть указано дополнительным кодом, но при этом указания на их диагностическую значимость отсутствуют.

Все имеющиеся в настоящее время данные о распространенности поведенческих расстройств у пациентов БА и их большой медико-социальной значимости были получены преимущественно за рубежом (Savva G.M., et al., 2009; Seitz D. et al., 2010; Ostling S. et al., 2011; Stewart R. et al., 2014). В отечественной литературе такого рода данные либо отсутствуют, либо касаются только отдельных психопатологических расстройств (например, депрессивных или бредовых), как правило, изучавшихся в ограниченных выборках (Пономарева Е.В., 2008; Соколова И.В., Сиденкова А.П., 2014) Таким образом, проблема распространенности всего спектра некогнитивных психических расстройств в российской популяции больных БА требует своего изучения.

Своевременная идентификация и психопатологическая оценка некогнитивных психических расстройств является важной частью клинического подхода как при изучении БА, так и при ведении таких пациентов в медицинской практике. Несмотря на попытки объединения различных некогнитивных симптомов в кластеры (для облегчения клинико-диагностических исследований), до сих пор еще нет устоявшейся классификации поведенческих и психопатологических расстройств при БА. С другой стороны, создание многочисленных оценочных шкал (BEHAVE-AD, NPI) для измерения частоты и тяжести некогнитивных психических расстройств, не привело к совершенствованию их клинической типологии и прогностической значимости. Высокая степень клинического опыта до сих пор имеет решающее значение как для выявления, так и для определения подходов к лечению некогнитивных психических расстройств при БА.

Большую диагностическую и терапевтическую сложность представляет проблема острых психозов у больных БА, протекающих с картиной спутанности сознания, которая до сих пор остается мало разработанной. В

частности имеются лишь ограниченные данные об их психопатологической структуре, условиях развития и прогностической значимости, а также рациональных терапевтических подходах к ведению таких больных (Меркин А.Г. и соавт., 2010; Колпащиков И.Н., 2014; Колпащиков И.Н., Гаврилова С.И., 2014).

Патогенез некогнитивных психических расстройств также остается не вполне ясным. По мнению ряда исследователей, они представляют собой результат сложного взаимодействия психологических, социальных и биологических факторов (Kurz A., 1998; Comings J., 2000). Оптимальным подходом в лечении некогнитивных психических расстройств при БА признается сочетание немедикаментозных методов и различных фармакологических стратегий. Нефармакологические вмешательства как первый этап лечения для поведенческих и психопатологических симптомов при БА подробно обсуждаются в литературе, однако исследователи признают низкое качество подтверждающих доказательств в пользу того или иного терапевтического подхода (Azermi M. et al., 2012).

Учитывая особую «фрагильность» (хрупкость) по отношению к психотропным препаратам пожилых и стариков вообще, а пациентов с нейродегенеративной патологией в максимальной степени, задача разработки эффективной и вместе с тем безопасной терапии некогнитивных психических расстройств при БА приобретает особую актуальность и огромную практическую значимость. В многочисленных монографиях и руководствах по психогериатрии приводятся рекомендации по применению для лечения таких расстройств различных классов препаратов, в частности нейролептиков, противосудорожных препаратов, антидепрессантов, транквилизаторов, ингибиторов холинэстеразы и модуляторов N-метил-D-аспартатных-рецепторов, но нет четких рекомендаций по их использованию, а нередко соответствующие рекомендации основываются на местных приверженностях к той или иной фармакотерапии. Однако, единый терапевтический подход в лечении некогнитивных симптомов деменции до сих пор не разработан.

Полагают, что атипичные антипсихотические препараты являются эффективными при непродолжительных курсах лечения агрессивного поведения и при выраженных психотических симптомах у пациентов с БА. При этом отсутствуют убедительные доказательства в пользу конкретных терапевтических стратегий при лечении различных психопатологических

расстройств, а также неясно, есть ли необходимость в долгосрочной терапии этими препаратами. Разнородные данные из накопленной к настоящему времени доказательной базы по эффективности и безопасности антипсихотической терапии при БА, до сих пор не привели к выработке конкретных практических рекомендаций по терапии некогнитивных психических расстройств при БА.

Таким образом, существует настоятельная необходимость в дальнейшем исследовании различных аспектов проблемы некогнитивных психических расстройств при БА как в плане уточнения их психопатологических характеристик, условий развития и прогноза, так и в определении клинко-патогенетических корреляций с когнитивными расстройствами, составляющими «ядро» клинической картины БА. Требуют разработки алгоритмы лечения различных поведенческих и психопатологических расстройств, что позволит значительно улучшить контроль над ними и тем самым снизить «бремя» болезни как для самих пациентов, так и для лиц, ухаживающих за ними, и тем самым предотвратить или отсрочить необходимость госпитализации.

Цель исследования: определить спектр психотических и поведенческих симптомов, возникающих в течении БА, установить их частоту, условия развития и прогностическую значимость, а также разработать рациональные подходы к их лечению.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие **задачи:**

1. Путем сплошного клинко-эпидемиологического исследования определить удельный вес и психопатологическую структуру некогнитивных психических расстройств в невыборочном контингенте пожилых больных деменцией в условиях психиатрического стационара.

2. Определить частоту и психопатологическую структуру некогнитивных психических расстройств в когорте пациентов с БА длительно наблюдающихся в отделении болезни Альцгеймера отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ.

3. Установить условия развития и прогностическую значимость некогнитивных психических расстройств на разных этапах течения БА.

4. Разработать рациональные подходы к проведению антипсихотической терапии некогнитивных психических расстройств при БА.

5. Установить влияние разных видов патогенетической терапии БА на частоту и тяжесть некогнитивных психических расстройств, а так же на прогрессирование деменции у больных с БА, и в частности: провести сравнительный анализ терапевтических эффектов разных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и мемантина в отношении поведенческих и психопатологических расстройств БА.

6. Разработать алгоритм проведения антипсихотической и патогенетической терапии при лечении БА, протекающей с поведенческими и психопатологическими расстройствами.

Научная новизна. Впервые в России проведена клинико-эпидемиологическая оценка частоты и структуры некогнитивных психических расстройств в контингенте пожилых больных с деменцией, находящихся в психиатрическом стационаре. Получены новые данные о частоте поведенческих и психопатологических расстройств при других типах деменции.

Впервые с использованием единого инструмента оценки обследована большая когорта пациентов с некогнитивными психическими расстройствами на разных этапах течения БА, что позволило установить спектр некогнитивных клинических проявлений БА, а также особенности их динамики и прогностическую значимость. В отличие от ранее опубликованных исследований (Bassiony M.M. et al., 2000; Chen J.C. et al., 2000; Donnelly M.L., 2005; McKeith I., Cummings J., 2005; Rosdinom R. et al., 2013; Van der Linde R.M. et al., 2013), проведенный в настоящей работе клинический анализ некогнитивных психических расстройств позволил впервые установить гетерогенность этих симптомов при БА, выявить взаимосвязь между различными поведенческими и психопатологическими симптомами в структуре деменции, а также определить особенности спектра указанных психопатологических расстройств и их представленность при различных клинических типах БА.

В большинстве предшествующих исследований состояния спутанности сознания изучались либо в общей популяции пожилых пациентов, либо только среди пациентов соматического стационара (Меркин А.Г. и соавт., 2010; Колпашиков И.Н., Гаврилова С.И., 2014; Круглов Л.С. и соавт., 2014; Савина М.А., 2014; Laurila J.V. et al., 2004; Blazer D.G., van Nieuwenhuizen A.O., 2012; Hölttä E.H. et al., 2015). В настоящем исследовании были получены новые

данные о частоте состояний спутанности сознания у пациентов с БА, находящихся на лечении в психиатрическом стационаре, определена их частота, разработана их клиническая типология, а также установлены основные причины, условия развития и прогностическая значимость состояний спутанности при БА.

Проведенные ранее исследования показали, что использование нейролептиков для лечения поведенческих и психотических симптомов при БА мало эффективно и имеет высокий риск нежелательных явлений, что стало поводом для разработки более безопасных, но эффективных фармакологических и нефармакологических подходов для этой группы пациентов (Cerejeira J. et al., 2012; Seitz D.P. et al., 2013; Koppel J., Greenwald B.S., 2014; Madhusoodanan S., Ting M.B., 2014). В настоящем исследовании были впервые разработаны рациональные подходы к проведению как собственно антипсихотической, так и стандартной патогенетической терапии у больных БА, имеющих не только когнитивные, но и в разной степени выраженные некогнитивные психические расстройства (в том числе, состояния спутанности сознания) с учетом их психопатологической структуры и тяжести, а также в зависимости от стадии болезни, на которой они возникают.

Теоретическая значимость исследования. Полученные результаты вносят вклад в развитие геронтопсихиатрии, устанавливая взаимосвязи между течением нейродегенеративного процесса и развитием различных некогнитивных психических расстройств. Исследование клинко-патогенетических корреляций между поведенческими и психопатологическими симптомами БА позволило показать неоднородность некогнитивных психических расстройств по психопатологической структуре, времени манифестации и течению БА, а также по взаимосвязи с когнитивными расстройствами, характерными для прогрессирующего нейродегенеративного процесса. Разработанная методика дифференцированной комплексной терапии некогнитивных психических расстройств у больных БА позволяет более эффективно купировать поведенческие и психотические симптомы деменции и кроме того приводит к улучшению когнитивного функционирования больных.

Практическая значимость исследования состоит в решении проблемы диагностики и терапии поведенческих и психопатологических расстройств при БА, что способствует их более раннему выявлению, своевременному оказанию адекватной психофармакологической терапии с помощью рационального

выбора соответствующих терапевтических схем в зависимости от психопатологической структуры некогнитивных психических расстройств и стадии деменции. В свою очередь, применение дифференцированных терапевтических подходов позволят повысить качество жизни пациентов БА, уменьшает нагрузку на лиц, ухаживающих за ними и снижает потребность в их госпитализации. В перспективе широкое применение таких терапевтических подходов в клинической практике приведет к уменьшению социального и экономического «бремени» деменции для служб здравоохранения и общества в целом. Разработанные алгоритмы проведения комплексной терапии некогнитивных психических расстройств на разных этапах течения БА могут быть использованы в практической каждодневной работе врачей психиатров, неврологов и научных сотрудников, практикующих в области гериатрической психиатрии, а также в программах постдипломного образования врачей психиатров.

Методология исследования. Настоящее исследование проводилось с использованием комплексного подхода, с применением психопатологического, психометрического и клинико-эпидемиологического методов в отделении болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств отдела гериатрической психиатрии (руководитель – доктор медицинских наук, профессор С.И.Гаврилова) ФГБНУ НЦПЗ (директор – доктор медицинских наук, профессор Т.П. Ключник) и на базе ГБУЗ Психиатрическая клиническая больница №15 Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор А.С. Кононец) на основании договора о научно-практическом сотрудничестве.

Для решения поставленных в исследовании задач были изучены две невыборочные когорты больных с некогнитивными психическими расстройствами, обусловленными БА и другими деменциями, диагностированными по критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра МКБ-10 (1992), а так же критериям диагностики БА, разработанным исследовательской группой Института неинфекционных расстройств и инсульта и Ассоциации болезни Альцгеймера (NINCDS/ADRDA) и критериям диагностики сосудистой деменции (СД), разработанным исследовательской группой Национального института неврологических заболеваний и инсульта – Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук (NINDS-AIREN).

Обследованные больные деменцией соответствовали разным этапам течения заболевания, что позволило проследить динамику некогнитивных психических расстройств от ранней стадии заболевания (мягкая деменция) до стадии тяжелой деменции, на которой происходит, практически полный распад психической деятельности. Степень тяжести деменции определялась по шкале клинической оценки деменции Clinical Dementia Rating (CDR) (Morris J.C., 1993).

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе исследования изучалась частота и синдромально-нозологическая структура некогнитивных психических расстройств в контингенте пожилых пациентов, госпитализированных в геронтопсихиатрические отделения психиатрического стационара.

Первый этап исследования включал в себя выборку из 106 больных (35 мужчин и 71 женщина) с различными формами деменции, выявленных при сплошном обследовании пожилых больных в трех психогериатрических отделениях стационара. Медиана возраста больных составила 75,0 лет [69,0; 80,0]. Среди находившихся в стационаре больных преобладали пациенты с умеренной деменцией – 58,4%, пациенты с тяжелой деменцией составили 29,3%, а мягкой деменцией только 12,3%. У большинства больных была диагностирована БА: 33 больных (51,1%), из них у 10 больных установлена БА с ранним началом, у 23 – БА с поздним началом. У 25 (23,6%) больных была диагностирована смешанная деменция (СмД), определявшаяся сочетанием нейродегенеративных и сосудистых изменений, у 32 (30,2%) больных установлена сосудистая деменция (СД) и у 16 (15,1%) пациентов – деменция сложного генеза (ДСГ), т.е. сочетание сосудистого процесса с хроническим алкоголизмом или травматическим поражением головного мозга.

На втором этапе исследования психопатологическим методом изучалась когорта из 255 больных (36 мужчин и 219 женщин), находившихся как в условиях стационара, так и в амбулаторном подразделении отдела гериатрической психиатрии. Возраст больных к моменту начала исследования был в диапазоне от 49 до 92 лет, медиана возраста 75,0 [68,0; 80,0] лет. Обследованные на втором этапе исследования больные распределялись по клиническим типам БА и стадиям БА следующим образом. У 125 пациентов (49,0%) установлена БА с ранним началом, а у 130 (51,0%) – БА с поздним началом. 41 больной (16,1%) находился на стадии мягкой деменции, у 119

(46,7%) – умеренной деменции и 95 (37,2%) больных на стадии тяжелой деменции. При БА с ранним началом значительно преобладали пациенты на этапе тяжелой деменции (52,8%); тогда как при БА с поздним началом значительно большее число больных соответствовало этапу умеренной деменции (56,9%). При этом наименьшая доля больных как при БА с ранним, так и с поздним началом была на стадии мягкой деменции (соответственно 11,2 и 20,8%).

В процессе проведения исследования пациенты с БА получали различные виды медикаментозной терапии. В соответствии со стандартами терапии БА использовали средства коррекции холинергической недостаточности – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ): ипидакрин, ривастигмин и галантамин или мемантин – модулятор глутаматергической системы. Для коррекции некогнитивных психических расстройств использовались различные антипсихотические препараты, как атипичные антипсихотики, так и типичные нейролептики.

Поскольку существуют различные взгляды на целесообразность применения атипичных антипсихотиков при лечении психических и поведенческих симптомов БА было предпринято специальное исследование эффективности и безопасности применения атипичных антипсихотиков в изученном контингенте больных. Для анализа опыта использования атипичных антипсихотиков из 255 больных БА была сформирована группа из 52 человек, имеющих некогнитивные психические расстройства и получавших терапию rispеридоном и кветиапином на протяжении 56 дней.

В соответствии с поставленными задачами была также проведена оценка влияния разных видов стандартной патогенетической терапии БА на тяжесть некогнитивных психических расстройств у больных БА. Для этой цели из 255 больных были сформированы две отдельные когорты больных: в первой, состоящей из 87 человек, оценивалась эффективность холинергической терапии (ингибиторы АХЭ), во второй, состоящей из 55 человек, оценивалось влияние глутаматергической терапии (мемантин), как на некогнитивные, так и когнитивные симптомы БА.

Для оценки динамики изменения состояния мнестико-интеллектуальных функций в процессе проводившейся терапии использовались следующие шкалы: MMSE (Folstein M.F. et al., 1975) и ADAS-cog. (Rosen W.G. et al., 1984). Состояние когнитивных функций у пациентов БА на стадии тяжелой деменции оценивалось с помощью шкалы SIB, специально предназначенной для оценки

больных на этой стадии деменцией (Panisset M. et al., 1994). Для оценки динамики некогнитивных психических расстройств использовались нейропсихиатрический опросник (NPI) (Cummings J.L. et al., 1994) и шкала поведенческих расстройств при болезни Альцгеймера (BEHAVE-AD) (Reisberg V., et al., 1996).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Некогнитивные психические расстройства являются частым компонентом в структуре деменции. Более чем у половины (54,7%) пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в гериатрические отделения психиатрического стационара обнаруживаются некогнитивные психические расстройства. Наиболее часто эти расстройства присутствуют в структуре деменции при БА и смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции (соответственно у 69,7 и 68,0% больных), тогда как при деменции сложного генеза (например, при сочетании сосудистого и травматического или токсического поражения головного мозга) и при сосудистой деменции поведенческие и психопатологические симптомы встречаются значительно реже (соответственно у 31,2 и 40,6% больных).
2. Некогнитивные психические расстройства при БА характеризуются патогенетической и клинической неоднородностью.
 - 2.1. Спектр выявляемых некогнитивных психических расстройств очень широк: от бредовых, депрессивных, тревожных расстройств и нарушений сознания до разного рода поведенческих нарушений (агрессия, раздражительность, расторможенность, аберрантное моторное поведение и т.п.)
 - 2.2. Частота психопатологических и поведенческих симптомов при БА имеет различные корреляционные связи с прогрессированием деменции. Частота бредовых, депрессивных и тревожных психопатологических расстройств снижается по мере прогрессирования заболевания от мягкой к тяжелой стадии деменции. Частота большинства поведенческих симптомов, напротив, значимо возрастает по мере нарастания слабоумия.
 - 2.3. Патогенетические механизмы некогнитивных психических расстройств также неоднородны. Развитие поведенческих расстройств, коррелирующих с прогрессированием деменции, обусловлено, скорее всего, преимущественно с последствиями деградации и последующей

гибели нейронов (в первую очередь в области лобных долей мозга). Различные собственно психопатологические расстройства (депрессия, тревога, бред) не столь жестко детерминированы нейродегенеративным процессом, а имеют более сложные патогенетические механизмы, которые опосредованы сочетанием эндогенных и личностных радикалов и их эскалацией на фоне развивающегося органического церебрального процесса.

3. Состояния спутанности сознания у больных БА встречаются с частотой от 22% в стационарном контингенте, до 24% – в амбулаторном контингенте. Чаще всего они определяются синдромом амнестической и/или конфабуляторной спутанности и так же развиваются по неоднородным патогенетическим механизмам. В качестве факторов риска их развития чаще всего выступают более поздний (чаще старческий) возраст, более тяжелая стадия заболевания, декомпенсация соматической патологии или присоединение интеркуррентных заболеваний.
4. Разработанные алгоритмы лечения некогнитивных психических расстройств при БА, предполагают дифференцированный подход, зависящий как от стадии деменции, так и от характера и тяжести поведенческих и психотических симптомов, в ее структуре.

Степень достоверности научных положений и выводов обеспечивается тщательным изучением репрезентативного клинического материала и комплексностью методов исследования (клинико-эпидемиологического; психопатологического и психометрического, дополненного данными нейроинтраскопического (МРТ головы), сомато-неврологического и лабораторных исследований; анализа статистических данных) и их адекватностью поставленным задачам.

Апробация результатов исследования. Основные положения и результаты диссертации были представлены на 9-й Международной Конференции БА/БП (9th International Conference AD/PD), 11- 15 марта 2009 (Прага, Чехия), на Научно-практической конференции «Геронтопсихиатрия: клинический, социальный и судебно-психиатрический аспекты», 3-4 мая 2011 (г. Тверь), на III Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2011», 2-3 июня 2011 г. (г. Москва), на 11-ой Международной конференции БА/БП (11 International Conference AD/PD), 6-11 марта 2013 (Флоренция, Италия), на XII республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы

неврологии и нейрохирургии», 30 мая 2013 (Витебск, Белоруссия), на I Съезде «Ассоциации специалистов, работающих в сфере психического здоровья», 6-7 июня 2013 (г. Алматы, Казахстан), на VI Международном конгрессе «Нейрореабилитация-2014», 9-10 июня 2014 (Москва), на научно-практической конференции для психиатров Москвы и Московской области «Актуальные проблемы геронтопсихиатрии», 3 октября 2014, на 11-ой междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения», 7 февраля 2015 (Москва), на XVI Съезде психиатров России, 23-26 сентября 2015 (г. Казань), на Научно-практической конференции с международным участием «Развитие общественно-ориентированной психиатрии», 8-9 октября 2015, (г. Алматы, Казахстан), на научно-практической конференции «Додементные нейрокогнитивные расстройства: современная диагностика и терапевтические подходы», 13 ноября 2015 (г. Москва), на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», 11-14 апреля 2016 (г. Москва).

Апробация диссертации состоялась 21 апреля 2016 г. На межотделенческой конференции в ФГБНУ НЦПЗ.

Внедрение результатов исследования. Основное содержание, результаты исследования и выводы отражены в 41 публикациях (из них - 23 статьи в рецензируемых научных журналах). Разработанные в исследовании диагностические и терапевтические подходы внедрены в практическую деятельность психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева (г. Москва), в работу психиатрической клинической больницы № 15 (г. Москва), в работу городской психиатрической больницы №1 им. П.П. Кащенко (г. Санкт-Петербург), в работу частной психиатрической клиники «Феникс» (г. Ростов-на-Дону), в работу городского гериатрического медико-социального центра (г. Санкт-Петербург), в учебный процесс на кафедре психиатрии РМАПО.

Личный вклад автора в работу. Лично автором проведено эпидемиологическое обследование 106 больных, психиатрического стационара с деменцией различного генеза и проведена клиническая часть исследования 182 больных, которые обследованы в соответствии с современными диагностическими критериями БА. Автором разработана программа исследования, проведен психопатологический и количественный анализ в зависимости от типа БА и стадии деменции, на основании этих данных

проведена статистическая обработка результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 308 страницах машинописного текста (основной текст 269 страниц, приложение – 39 страниц) и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Библиографический указатель содержит 380 наименований (из них 53 – отечественных, 327 – иностранных). Приведено 40 таблиц, 40 рисунков и 4 клинических наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура контингента больных с деменцией и некогнитивными психическими расстройствами, находящихся в психиатрическом стационаре.

Проведенное клинико-эпидемиологическое исследование показало высокую частоту некогнитивных психических расстройств среди пациентов, находящихся на лечении в геронтопсихиатрических отделениях психиатрического стационара, где они составляют 54,7% от всех случаев деменции. При анализе распространенности разных некогнитивных психических расстройств в зависимости от стадии заболевания установлено, что частота бредовых расстройств, депрессивных и тревожных симптомов снижается по мере прогрессирования деменции. Частота же поведенческих симптомов, таких как агрессия, нарушение целенаправленной активности и поведения в ночное время значимо возрастает по мере прогрессирования слабоумия от мягкой к тяжелой стадии. По мере прогрессирования деменции значимо возрастает и частота состояний спутанности сознания.

Наибольшее число больных с поведенческими и психотическими симптомами выявлено при БА и смешанной деменции, и доля таких больных при каждом из этих типов деменции составляет около 70,0%, тогда как при деменции сложного генеза и сосудистой деменции доля пациентов с некогнитивными психическими расстройствами заметно меньше (соответственно 30,0% и 40,0%).

Некогнитивные психические расстройства и состояния спутанности сознания в целом чаще выявлялись у пациентов с деменцией нейродегенеративного генеза по сравнению с больными, страдающими сосудистой деменцией.

Бредовые расстройства чаще присутствовали в структуре деменции при БА по сравнению с сосудистой деменцией (соответственно: 18,2% и 9,4%). Галлюцинаторные расстройства напротив чаще встречались у больных с сосудистой деменцией (соответственно: 12,5% и 3,0%). Несмотря на большие различия в удельном весе разных психопатологических расстройств значимых различий в их суммарной частоте при деменциях различного генеза выявлено не было. Различия в частоте поведенческих нарушений оказались более очевидными: агрессия наблюдалась в 4 раза чаще при БА ($p=0,0098$) и в 3,5 раза чаще при смешанной деменции ($p=0,0317$) по сравнению с СД, но о значимых различиях можно говорить только при сравнении БА и СД. Частота депрессивных симптомов и тревоги в группах БА и СД оказалась примерно одинаковой.

Анализ результатов применявшейся в условиях стационара психотропной терапии у больных с некогнитивными психическими расстройствами в структуре деменции показал, что традиционные нейролептики приводили к частому развитию нежелательных явлений (экстрапирамидные симптомы, психическая и физическая заторможенность, усиление когнитивного дефицита, ортостатическая гипотензия). Указанные нежелательные явления встречались более чем у трети больных (36,2%), получавших традиционные нейролептики. Особенно часто они возникали у больных СД (69,2%) и, напротив, при БА нежелательные явления наблюдались значимо реже – соответственно 17,4%.

Характеристика некогнитивных психических расстройств у пациентов с болезнью Альцгеймера.

В изученной психопатологическим и психометрическим методами когорте больных, состоявшей из 255 пациентов с БА, некогнитивные психические расстройства (таб.1) наиболее часто были представлены тревогой (66,7%) и агрессией (60,0%). Аберрантное моторное поведение, депрессивные расстройства и раздражительность наблюдались в 51,0-52,5% случаев, бредовые расстройства выявлялись у 42,0%, апатия и нарушения сна – у 28,6%, а расторможенность и галлюцинаторные расстройства соответственно в 26,3% и 20,0% случаев. Состояния спутанности сознания имели место в 23,9% случаев. Реже всего наблюдались нарушения пищевого поведения (14,1%) и эйфория (1,2%).

Бредовые расстройства в структуре деменции, обусловленной БА, характеризовались преимущественно конкретными, маломасштабными, и, как правило, малоразработанными бредовыми идеями, не имевшими тенденции к расширению тематики бреда и систематизации и, напротив, имевшими тенденцию к редукции по мере прогрессирования слабоумия. Чаще всего наблюдались бредовые идеи морального и материального ущерба (у 20,8% от общего числа больных), значительно реже (8,0% больных) – идеи отношения или отравления и у 4,3% больных выявлены бредовые идеи ревности.

Таблица 1.

Частота некогнитивных психических расстройств в изученной когорте больных БА

Клинические группы Симптомы	Мягкая деменция (N=41)		Умеренная деменция (N=119)		Тяжелая деменция (N=95)		Общее количество больных (N=255)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Бредовые расстройства	18	43,9	61	51,3‡	28	29,5‡	107	42,0
Галлюцинации	6	14,6	26	21,8	19	20,0	51	20,0
Депрессия	23	56,1	66	55,5	43	45,3	132	51,8
Тревога	33	80,5+	86	72,3	51	64,2+	170	66,7
Эйфория	1		1		1		3	1,2
Апатия	6+	14,6	36	30,3	33+	34,7	75	28,6
Агрессия	19	46,3	75	63,0	59	62,1	153	60,0
Расторможенность	7	19,5	28	23,5	32	33,7	67	26,3
Аберрантные моторные нарушения	6	14,6*+	68	57,1*	60	63,2+	134	52,5
Раздражительность	20	48,8	64	53,8	46	48,4	130	51,0
Нарушения сна	6	12,3*	41	34,5*	27	28,4	73	28,6
Нарушение аппетита	3	7,3	14	11,8	19	20,0	36	14,1

* - значимые различия между мягкой и умеренной деменцией

+ - значимые различия между мягкой и тяжелой деменцией

‡ - значимые различия между умеренной и тяжелой деменцией

Галлюцинаторные расстройства наиболее часто были представлены зрительными обманами (12,6%), слуховые обманы восприятия отмечались реже – в 7,5% случаев, и лишь у 1,2% пациентов БА наблюдались обонятельные галлюцинации.

Агрессия и разрушительное поведение в большинстве случаев проявлялись на вербальном уровне, лишь у 12,6% больных БА,

(преимущественно с тяжелой стадией заболевания), присутствовали угрозы физической расправы и попытки нападения на окружающих их лиц, бросание предметов и крушение мебели.

Аберрантное моторное поведение выражалось либо в постоянно повторяющейся бесцельной деятельности (например, в виде переключивания и упаковывания вещей или в многократных проверках наличия каких-либо вещей, документов и т.п.). Такие клинические проявления имели место в 45,8% случаев. Бесцельное блуждание или складирование предметов в неподходящих для этого местах и т.п. встречалось у 58,3% больных.

Нарушения суточного ритма в основном выражалось в трудностях засыпания или частых пробуждениях среди ночи, нередко они сопровождались дезориентировкой, повышенной бесцельной или целенаправленной активностью (например, попытки уйти из дома).

Аффективные нарушения различной степени выраженности и психопатологической структуры встречались у 75,0% больных БА. Они были представлены преимущественно нерезко выраженными депрессивными симптомами, у части больных они сочетались с плаксивостью, раздражительностью. В большинстве случаев (у 22,0% больных) встречались тревожные депрессии, в структуре которых депрессивное настроение сочеталось с внутренним беспокойством за себя или своих близких. Такого рода депрессии были свойственны пациентам с пресенильным началом БА, они выявлялись у этих больных в 2,5 раза чаще, чем при позднем начале БА. Нередко при БА отмечались и апатические депрессии (у 16,5% пациентов), при которых наблюдалось снижение интереса, безразличие к окружающему и равнодушие, часто общая заторможенность, бедность мимики и монотонность речи. Во многих случаях депрессивные расстройства сочетались с бредовыми идеями, у таких больных в структуре депрессии нередко присутствовали слезливость и дисфория, нарушения сна и аппетита. В редких случаях депрессия при БА протекала с тоскливым аффектом (2,5%). Тоскливая депрессия характеризовалась не только подавленным настроением, интеллектуальной и моторной заторможенностью, жалобами на «безысходность», тоску, но и физически тягостными ощущениями (чаще в виде жалоб на тяжесть в области сердца). Тоскливые депрессии выявлялись у больных БА только на стадии мягкой и умеренной деменции.

Различной степени выраженности тревога отмечена у 41,6% больных, фобии – у 25,0% больных. Наиболее типичным проявлением тревоги у больных с ранним началом БА был страх оставаться в одиночестве. У больных с поздним началом БА симптомы тревоги чаще появлялись в случае изменения привычной среды обитания.

Установлено, что частота расстройств психотического уровня возрастает у больных БА по мере утяжеления когнитивного дефицита. Так частота бредовых расстройств у больных БА увеличивается по мере прогрессирования когнитивного дефицита от мягкой к умеренной деменции (от 43,9 до 51,3%), но на этапе тяжелой деменции вновь снижается (до 29,5%). Частота галлюцинаторных расстройств также увеличивалась по мере нарастания когнитивного дефицита. Среди больных БА с мягкой деменцией их частота составила 14,6%, она увеличилась до 21,8% на стадии умеренной деменции и осталась примерно на том же уровне (20%) при тяжелой деменции.

Полученные в настоящем исследовании результаты хорошо соотносятся с данными исследования S.A. Ropacki и D.V. Jeste (2005), которые проанализировали частоту и риск развития психотических расстройств при БА в 55 клинических исследованиях, проведенных в период с 1999 по 2003 годы. Средние показатели распространенности психотических расстройств на стадии мягкой (MMSE 21-25 баллов), умеренной (MMSE 20-11) и тяжелой (MMSE 10 баллов и ниже) деменции составили соответственно: 25,5%, 37% и 49%. Частота бредовых расстройств по данным этих авторов в среднем составила 23,5% – на стадии мягкой деменции, 46% – на стадии умеренной деменции и 33,3% – при тяжелой деменции, частота галлюцинаторных расстройств соответственно: 11,4 %, 19% и 28%. Таким образом, ранее проведенные исследования подтверждают полученные в настоящей работе результаты о динамике частоты бредовых и галлюцинаторных расстройств в зависимости от прогрессирования заболевания.

Как показало настоящее исследование одним из патогенетически значимых факторов для возникновения бредовых расстройств при БА является наличие в доболезненном периоде выраженных черт паранойяльности в структуре личности. Подобные связи отмечали и авторы более ранних исследований (Штернберг Э.Я., 1967; Сиряченко Т.М. и соавт., 1991; Соколова И.В., Сиденкова А.П., 2014), которые показали, что бредовые расстройства при

БА чаще формировались у лиц с шизоидными и паранойяльными преморбидными личностными особенностями.

В ряде ранее выполненных исследований была установлена взаимосвязь между развитием психотических симптомов и более быстрым нарастанием когнитивного дефицита, что свидетельствовало, по мнению авторов, об их неблагоприятной прогностической значимости (Levy M.L., et al., 1996; Paulsen J.S. et al., 2000). При этом отмечалось, что именно галлюцинаторные, а не бредовые расстройства коррелируют с более быстрым прогрессированием заболевания (Burns A. et al., 1990; Wilson R.S. et al., 2000). Однако в настоящем исследовании значимой корреляции между присутствием психотических симптомов и более быстрым прогрессированием деменции установлено не было, однако большая выраженность бредовых расстройств значимо коррелирует с меньшей продолжительностью БА.

Депрессивные расстройства были установлены более чем у половины больных БА на стадии мягкой и умеренной деменции (соответственно 56,1 и 55,5%). По мере прогрессирования деменции от умеренной к тяжелой, частота депрессивных расстройств уменьшается до 45,3%, но эти различия статистически незначимы. Тревожные расстройства присутствовали у 80,5% больных БА на стадии мягкой деменции, на стадии умеренной деменции их частота снизилась до 72,3%, а на стадии тяжелой деменции значимо снизилась до 64,2% (статистически значимо по сравнению со стадией мягкой деменции – $p=0,0032$). Полученные нами результаты подтвердили данные ранее выполненных исследований, рассматривавших взаимосвязь между тревогой и тяжестью деменции. Так в ряде исследований (Sclan S.G. et al., 1996; Chen J.C. et al., 2000) было установлено снижение частоты симптомов тревоги на стадии тяжелой деменции.

Анализ других некогнитивных психических расстройств при БА показал, что частота большинства из них, напротив заметно возрастает по мере прогрессирования когнитивного дефицита. Различия в частоте апатии и абберрантного моторного поведения оказались значимыми между больными с мягкой и тяжелой деменцией (с большей частотой при тяжелой деменции). Нарушения сна, расстройства поведения в ночное время и абберрантное моторное поведение значимо чаще выявлялись у больных на стадии умеренной деменции по сравнению с мягкой деменцией, что позволяет предположить

более тесную их связь с «органическим» дефицитом, т.е. с основным, характерным для БА симптомокомплексом.

Таким образом, некогнитивные психические расстройства при БА неоднородны по психопатологической структуре, времени манифестации в течение БА, а также по взаимосвязи с тяжестью деменции, облигатным синдромокомплексом для прогрессирующего нейродегенеративного процесса альцгеймеровского типа. Они представлены широким кругом психопатологических симптомов, одни из которых скорее являются следствием или проявлением самого ослабоумливающего процесса (например, аберрантное моторное поведение, разрушительное поведение, апатия, нарушения ритма сон-бодрствование и т.д.), коррелируя с проявлениями большей тяжестью синдрома деменции. Другие некогнитивные психические симптомы с большей вероятностью могут быть отнесены к эндоформным психопатологическим расстройствам (например, бредовые, депрессивные, тревожные расстройства). Третьи скорее занимают промежуточное положение и не могут быть однозначно отнесены к органическому или эндоморфному кругу расстройств (например, галлюцинаторные расстройства). Состояния спутанности сознания скорее должны рассматриваться в рамках расстройств экзогенно-органического круга.

Анализ выраженности некогнитивных психических расстройств (по шкале NPI) при разных типах БА показал, что на стадии мягкой деменции тяжесть бредовых расстройств и агрессии была значимо большей при БА с поздним началом по сравнению с рано заболевшими пациентами. Следует отметить что возбудимость и раздражительность также значимо чаще имели место на стадии мягкой деменции у больных с поздним началом БА (соответственно 63,0% и 21,4% $p=0,0116$). Анализ выраженности и частоты других некогнитивных психических расстройств на стадии мягкой деменции не выявил значимых различий между указанными типами БА.

На стадии умеренной деменции различия в частоте и выраженности некогнитивных психических расстройств при раннем и позднем начале БА сглаживаются. Однако тревога и тревожно-фобические расстройства были теми симптомами, которые значимо чаще (в 2 раза) выявлялись у пациентов с ранним началом БА по сравнению с поздно заболевшими (соответственно 64,4 и 28,4% $p=0,0001$). Наиболее частым проявлением тревоги при раннем начале БА был страх оставаться одному (одной): пациенты не отпускали от себя

ухаживающих за ними лиц, а если те покидали их по каким-то причинам, то многократно звонили им по телефону, а если были не в состоянии совершать звонки, то раздраженно высказывали недовольство отсутствием близких людей. У больных с поздним началом БА симптомы недифференцированной тревоги чаще всего развивались при перемене места их привычного пребывания.

На стадии тяжелой деменции не выявлено значимых различий между рано и поздно начавшейся БА по тяжести некогнитивных симптомов, за исключением расстройств сна и нарушений поведения в ночное время, которые отмечались большей выраженностью у больных с поздним началом БА. Нарушения аппетита и расстройства пищевого поведения, напротив, значимо чаще выявлялись у пациентов с ранним началом БА (соответственно 27,3 и 3,5%, $p=0,0064$).

При анализе взаимосвязи между некогнитивными психическими расстройствами и клиническим типом БА, было установлено, что у пациентов с пресенильным началом БА по сравнению с сенильным типом БА статистически значимо более выражены проявления апатии, расторможенности, раздражительность и расстройство аппетита, а у пациентов с поздним началом БА – нарушения сна и поведения в ночное время (таб. 2). Похожие корреляции были получены при определении взаимосвязи между тяжестью некогнитивных психических расстройств и возрастом начала заболевания.

Анализ корреляции между продолжительностью заболевания и некогнитивными расстройствами показал, что выраженность разрушительного поведения и агрессии имеет прямую связь с большей продолжительностью деменции, а выраженность бредовой симптоматики значимо коррелирует с меньшей продолжительностью БА.

В настоящем исследовании была установлена значимая прямая связь между выраженностью бредовых расстройств с одной стороны и тяжестью агрессии, аберрантного моторного поведения и депрессивных симптомов с другой стороны, что хорошо согласуется с данными ранее проведенных исследований. По мнению ряда авторов, пациенты БА, имеющие бредовые расстройства, проявляют большую агрессию (Chemerinski E. et. al., 1998; Lyketsos C.G. et. al., 2001) и у них выявляются более серьезные проблемы с блужданием и бесцельной активностью (Flynn F.G. et. al., 1991), чем у пациентов БА без бредовых расстройств.

Таблица 2.

Зависимость тяжести некогнитивных психических расстройств от половозрастных и личностных характеристик, длительности и тяжести деменции

	Возраст на момент обследования	Пол	Стадия БА	Подтип БА	Возраст начала болезни	Длительность болезни	Оценка по шкале MMSE	Паранойяльные черты в преморбиде
Бредовые расстройства	0,052575	-0,141125	-0,092070	0,139483	0,139342	-0,202214*	0,161329	0,563060**
Галлюцинации	0,056702	-0,065261	0,263730	-0,117808	-0,051270	0,234904	-0,123743	0,307420*
Агрессия	0,034610	0,068630	0,327153**	-0,100479	-0,093293	0,188077*	-0,276750**	-0,035544
Депрессия	-0,027299	0,140422	0,232799**	-0,032845	-0,077742	0,031649	-0,278650**	-0,000226
Тревога	0,045447	-0,063448	0,147544	0,046053	-0,009136	0,123252	-0,144834	0,071400
Эйфория	0,000000		0,000000	-0,500000	0,000000	0,866025	0,000000	
Апатия	-0,126635	-0,045671	0,169082	-0,237888*	-0,21414	0,138692	-0,105969	-0,259089*
Расторможенность	-0,147012	-0,100849	0,353982**	-0,254435*	-0,24802*	0,178032	-0,336121**	-0,030907
Абerrантное моторное поведение	-0,086911	0,040451	0,281657**	-0,135124	-0,125313	0,158746	-0,228340**	0,043653
Раздражительность	-0,309950**	-0,163458	0,239822**	-0,21525*	-0,29973**	0,045324	-0,271252**	0,001500
Расстройство сна и нарушение поведения в ночное время	0,294289*	0,190698	0,060555	0,23581*	0,252177*	0,048892	-0,098624	0,035868
Нарушения аппетита	-0,230506	-0,320980	0,338583*	-0,42797**	-0,372455*	0,036164	-0,470671**	-0,327872

Ранговые корреляции Спирмена (ПД попарно удалены)
Отмеченные корреляции значимы на уровне *p < 0,05; **p < 0,01

По данным Lerner A.J. и соавт. (1994) присутствие галлюцинаций тесно связано с наличием у больных вербальной и физической агрессии. В изученной когорте выраженность галлюцинаторных расстройств значимо коррелировала с другими некогнитивными психическими расстройствами, в частности с более выраженной апатией и раздражительностью.

В рамках изучения контингента больных психогериатрического стационара была отдельно проанализирована психопатологическая структура, факторы риска и прогноз состояний спутанности сознания у 61 пациента с БА. Психопатологическая структура состояний спутанности у стационаризованных больных БА чаще всего определялись синдромом амнестической и/или конфабуляторной спутанности. Было установлено, что среди причин развития состояния спутанности преобладало обострение сопутствующей или присоединение соматической патологии, а также изменение условий пребывания больных (соответственно в 68,9% и 23,0% случаев). Дополнительными факторами риска развития спутанности при БА является старческий возраст пациентов (на долю больных старше 80 лет приходится 54,1% от всех состояний спутанности у больных БА) и тяжесть деменции: на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции они развиваются в 6,6 раз чаще по сравнению со стадией мягкой деменции.

Прогноз в отношении состояния спутанности у большинства больных БА оказался относительно благоприятным, но только при условии своевременной диагностики и при оказании адекватной помощи. Поскольку в настоящем исследовании было очень мало пациентов с глубоким помрачением сознания (3 чел.), в частности, с состояниями, так называемого мусситирующего делирия и аменции, то точно оценить прогноз таких состояний спутанности при БА не представлялось возможным. Протрагированные или рецидивирующие состояния преимущественно амнестической спутанности, длящиеся по несколько недель или месяцев, также встречались относительно редко (в 11,5% случаев). Важно подчеркнуть, что адекватная соматическая терапия более чем в 50% случаев позволяла редуцировать или купировать симптомы спутанности, не прибегая к назначению психотропных средств. Назначение краткосрочной антипсихотической терапии больным БА при развитии у них состояния спутанности требуется только в случае стойкой психотической симптоматики или при выраженных нарушениях поведения, психомоторном возбуждении и

агрессии. В ряде случаев использование исключительно препаратов патогенетической терапии деменции (ингибиторы ХЭ или мемантин) позволяет купировать состояния спутанности у пациентов с БА.

*Терапия некогнитивных психических расстройств при болезни
Альцгеймера*

Мероприятия, направленные на лечение некогнитивных психических расстройств у больных с деменцией оказывают позитивное влияние не только на пациентов, но и на лиц, которые ухаживают за ними. Следует подчеркнуть, что немедикаментозные стратегии терапии, рекомендуемые в качестве первой линии помощи при этих симптомах, еще недостаточно изучены и трудно реализуемы в клинической практике (Covinsky К.Е., Johnston С.В., 2006). По нашим наблюдениям в отдельных случаях легкие нарушения поведения у больных БА можно корригировать с помощью психосоциальных методов или личностно-ориентированного подхода, который основан на предоставлении необходимого индивидуального ухода и изменения стиля взаимодействия с пациентом, основанном на учете представлений самого пациента о происходящем.

В рамках данного исследования по ряду причин не было возможности провести специальное клинико-экспериментальное исследование антидепрессантов для терапии депрессивных расстройств при БА. Кроме того к моменту проведения данного исследования экспертными группами по БА уже были разработаны клинические рекомендации по лечению симптомов депрессии у пациентов с БА. Однако мы сочли необходимым проанализировать собственный опыт применения антидепрессивной терапии у больных БА, страдающих преимущественно тревожными и депрессивными симптомами. Большинство таких больных соответствовали стадии умеренной и тяжелой БА. Они лечились пирлиндолом (в дозе от 75 до 150 мг/сут.) и циталопрамом (в дозе 20 мг/сут). Оценить действие других антидепрессивных препаратов, не представлялось возможным из-за малого числа пролеченных больных.

Анализ полученных данных показал, что 8 недельный курс терапии антидепрессантами СИОЗС и обратимыми ингибиторами МАО-А у больных БА значительно редуцирует симптомы депрессии, тревоги, улучшает ночной сон и

поведение в ночное время (таб.3). Кроме того на фоне терапии пирлиндолом значимо редуцируются симптомы раздражительности.

Таблица 3.

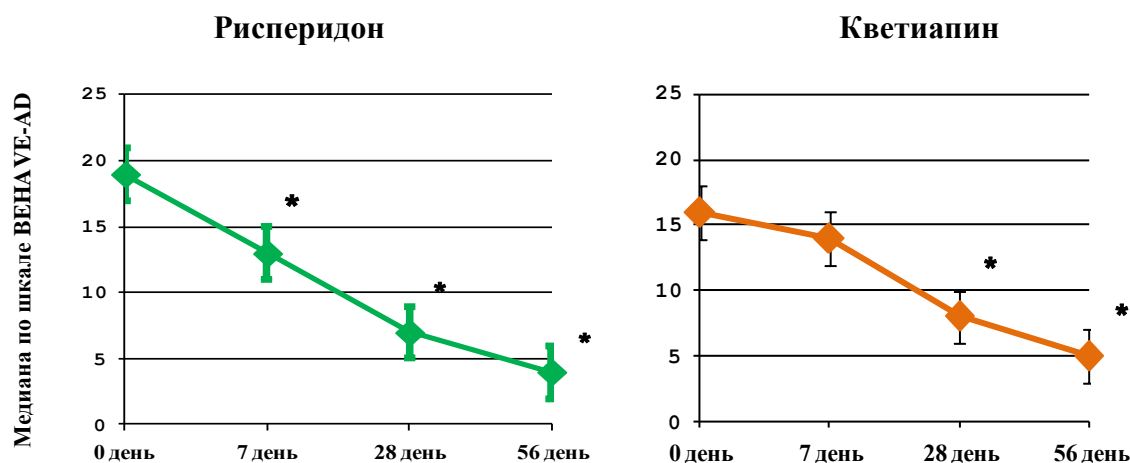
Выраженность некогнитивных психических симптомов по шкале NPI у больных БА, лечившихся антидепрессантами

Симптомы	Терапия пирлиндолом N=16		Терапия циталопрамом N=7	
	0 день Me [Q ₁ ;Q ₃]	8 неделя Me [Q ₁ ;Q ₃]	0 день Me [Q ₁ ;Q ₃]	8 неделя Me [Q ₁ ;Q ₃]
Депрессия	4,0 [4; 6]	2,0 [2; 3]* p=0,00098	4,0 [4; 6]	2,0 [0; 4] * p=0,04312
Тревога	4,0 [3; 4]	1,5 [1; 2]* p=0,00334	8,0 [6; 8]	2,0 [2; 3] * p=0,01793
Апатия	4,0 [4; 8]	4,0 [2; 8] p=0,17971	4,0 [4; 8]	4,0 [2; 4] p=0,17971
Ажитация/агрессия	4,0 [4; 4]	2,0 [2; 3] p=0,10881	6,0 [5; 6]	4,0 [1; 6]
Раздражительность	6,5 [4; 9]	3,0 [2,5; 4]* p=0,04311	6,0 [4; 8,5]	5,0 [4; 6] p=0,17971
Аберрантное моторное поведение	10,5[4; 12]	8,0 [4; 9] p=0,17971	6,0 [4; 7,5]	3,5 [2,5; 4]
Сон и нарушение поведения в ночное время	4,0 [4; 4]	2,5 [2; 4]* p=0,04311	6,0 [4; 8]	2,0 [2; 3]* p=0,03421
Различия значимы по сравнению с оценкой на день 0 *				

Полученные в данной работе результаты хорошо соотносятся с ранее проведенными исследованиями антидепрессантов (СИОЗС и обратимыми ингибиторами МАО-А) у пациентов с БА, которые также выявили позитивное влияние этих препаратов на депрессивные симптомы БА, тревогу и ажитацию и уменьшение раздражительности (Пономарева Е.В., 2008; Nyth A.L., Gottfries S.G., 1990; Dnye L.T. et al., 2012).

В связи с существованием разногласий по поводу использования антипсихотиков при лечении больных БА был проведен анализ результатов собственных клинических исследований посвященных оценке эффективности и безопасности *применения атипичных антипсихотиков* (рисперидон и кветиапин) для лечения поведенческих и психотических симптомов БА. Результаты настоящего исследования по применению указанных атипичных антипсихотиков в пределах диапазона доз, рекомендованных авторами ранее проведенных исследований (Tariot P.N. et al., 2004; Katz I. et al., 2007), показали высокую эффективность обоих препаратов при лечении некогнитивных

психических расстройств при БА, а также их хорошую переносимость пожилыми пациентами. При терапии рисперидоном (медиана дозы 1,5 [1,0; 2,0] мг/сут.) значительно редуцировались бредовые и галлюцинаторные расстройства, агрессия и депрессивные симптомы. На лечении кветиапином (медиана дозы 100 [75,0; 100,0] мг/сут.) значимая редукция установлена в отношении галлюцинаторных расстройств, агрессии и нарушения повседневной активности больных. Терапевтический эффект при применении рисперидона оказался достоверно более быстрым в сравнении с эффектом кветиапина, однако к окончанию 2-го месяца лечения различия в терапевтическом эффекте становились незначимыми (рис.1).



*- $p < 0,05$ (различия значимы по сравнению с 0 днем)

Рисунок 1. Динамика медианы выраженности некогнитивных психических расстройств (BEHAVE-AD) в результате терапии рисперидоном и кветиапином

Результаты проведенного нами исследования подтвердили полученные ранее данные других исследований, которые показали, что и кветиапин и рисперидон, применяемые в малых дозах, значительно снижают агрессию, хорошо переносятся больными с деменцией и их прием не связан с ухудшением когнитивных функций (Brodaty H. et al., 2003; Fujikawa T. et al., 2004).

Поскольку имеются указания на то, что применение антипсихотических препаратов сопряжено с повышенным риском развития инсульта и нарастанием когнитивных расстройств (Herrmann N. et al., 2004; Vigen C.L. et al., 2011), то

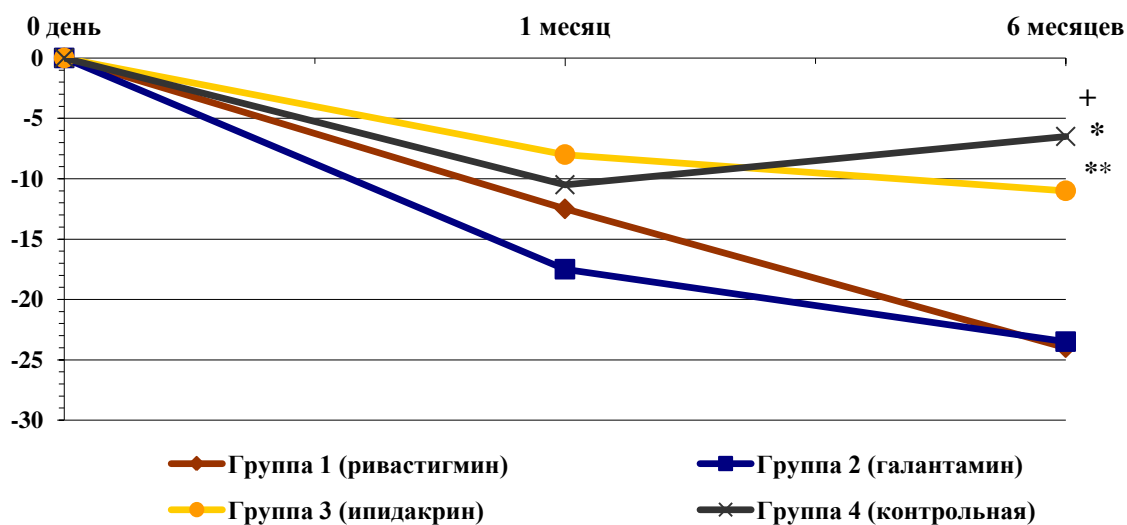
мы считаем, что использование атипичных антипсихотиков у пожилых больных с деменцией при БА целесообразно только при значительной выраженности у них поведенческих и психотических симптомов.

Основываясь на полученных в настоящем исследовании данных, мы пришли к выводу о том, что антипсихотические препараты должны назначаться в максимально низких эффективных дозах и преимущественно на короткий период времени при соблюдении постоянного контроля как за их эффективностью, так и за безопасностью. Следует отдавать предпочтение атипичным антипсихотикам и необходимо информировать больных деменцией и/или их семьи как о потенциальных рисках, так и о преимуществах такой терапии, которые способны превысить риски, связанные с наличием у пациентов агрессивного поведения и других психотических расстройств, являющихся тяжелым и изнурительным бременем как для самого больного, так и членов его семьи. Анализ собственного опыта применения рисперидона и кветиапина при лечении больных БА с психотическими и поведенческими расстройствами показал хорошую эффективность и переносимость рисперидона и кветиапина при лечении указанных проявлений болезни на протяжении 8 недельного периода. Это дает основание для заключения о том, что рисперидон, применяемый в дозе 1-1,5 мг/сут., и кветиапин в дозе 75-150 мг/сут. эффективны и безопасны для лечения выраженных психозов, симптомов агрессии и других поведенческих нарушений у пациентов с БА.

Исследования последних лет, касающиеся влияния холинергической терапии на некогнитивные психические расстройства при БА, свидетельствуют о том, что ингибиторы АХЭ нового поколения такие как донепезил, ривастигмин, галантамин не только улучшают когнитивную деятельность у таких больных, но и могут обладать психотропной активностью, что, по мнению J.L.Cummings и D.L.Kaufner (1996), объясняется их воздействием не только на холинергические, но и на паралимбические структуры лобных и височных долей мозга.

Оценки влияния терапии *ингибиторами АХЭ* на некогнитивные психические расстройства при БА была проведена на моделях ривастигмина, галантамина и ипидакрина в сравнении с антипсихотической терапией. Данное исследование выполнялось как простое, открытое в 4-х невыборочных группах больных с различной тяжестью БА (87 человек). Пациенты 1-й группы

получали патогенетическую терапию ривастигмином в дозе 6 мг/сутки, пациенты 2-й группы лечились галантамином в дозе 24 мг/сут., пациенты 3-й группы получали ипидакрин в дозе 60 мг/сут., а пациентам 4-й группы никакая патогенетическая терапия не назначалась. Так как в исследуемой когорте у большинства пациентов были выражены поведенческие и психотические расстройства, дополнительно большинство больных во всех группах получали и антипсихотическую терапию.



+ - различия значимы между 1й и 4й группами ($p=0,001593$);

* - различия значимы между 2й и 4й группами ($p=0,000634$);

** - различия значимы между 2й и 3й группами ($p=0,012466$);

различия между 1й и 2й ($p=0,636967$) и 1й и 3й ($p=0,028313$) группами незначимы

Рисунок 2. Редукция некогнитивных психических расстройств по шкале NPI (разность медианы суммарных показателей) в исследуемых группах

Проведенное сравнительное исследование эффективности разных ингибиторов АХЭ (на моделях ривастигмина, галантамина и ипидакрина) для лечения некогнитивных психических расстройств у больных с БА показало, что применение такой терапии значительно уменьшает выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции и существенно снижает необходимость использования психотропных средств для коррекции этих состояний, а в ряде случаев позволяет полностью отказаться от приема психотропных препаратов. Следует отметить, что в группах больных, получавших терапию ингибиторами

АХЭ, редукция некогнитивных психических расстройств составила от 70,0% до 90,0%, тогда как у пациентов, лечившихся только нейролептиками, она была в пределах 50,0-70,0% (рис 2).

Эти результаты хорошо согласуются с опубликованными ранее данными других исследований, оценивавших эффективность донепезила, ривастигмина и галантамина у пациентов с БА (Rodda J. et. al., 2009). В восьми исследованиях донепезила, установлено уменьшение суммарной оценки некогнитивных симптомов БА (по шкале NPI) на протяжении 3-12 месячного периода с 4,6 до 3,6 баллов, что говорит о наличии позитивного терапевтического эффекта, но только в двух работах были получены статистически значимые различия по сравнению с группой плацебо. При этом следует отметить, что базовые оценки шкалы NPI в этих 2-х исследованиях были достаточно высокими – от 15 до 24 баллов, что свидетельствует об исходной высокой тяжести поведенческих и психотических расстройств.

В проведенном нами исследовании в группах больных, получавших ингибиторы АХЭ, терапевтический эффект оказался более значимым в отношении некогнитивных симптомов у тех больных, которые имели изначально более выраженные поведенческие и психотические расстройства (оцениваемые по шкале NPI).

В ряде исследований показано, что терапия ингибиторами АХЭ положительно влияет на симптомы апатии, тревоги и ажитации (Cummings J.L. et. al., 2003; Gauthier S. et. al., 2010). По данным S.Gauthier и соавт. (2007) у пациентов БА, имевших в структуре деменции симптомы тревоги, апатии и ажитации через полгода лечения ривастигмином в 62,3% случаев уменьшились симптомы тревоги и проявления апатии, а в 56,0% случаев – симптомы ажитации. Близкие результаты были получены и в настоящем исследовании: при применении ривастигмина и галантамина наблюдалась значительная редукция (более чем 75,0%) симптомов апатии, тревоги и ажитации/агрессии.

Таким образом, присоединение ингибиторов АХЭ к часто применяемой методике лечения некогнитивных психических расстройств при БА с помощью антипсихотиков оказывает более выраженное позитивное влияние на динамику поведенческих и психотических симптомов деменции. Кроме того такая терапия не только корректирует поведение больных, но и улучшает их когнитивное функционирование. Применение исключительно

антипсихотической терапии у таких больных, напротив, негативно влияет на их когнитивное функционирование, способствуя тем самым прогрессированию деменции и в меньшей степени (по сравнению с сочетанной терапией) редуцирует поведенческие и психотические симптомы деменции.

Оценка влияния *глутаматергической терапии* на некогнитивные психические расстройства при БА была изучена в открытом сравнительном исследовании 55 амбулаторных пациентов с умеренно-тяжелой и тяжелой БА. 1-я группа – 30 человек – лечилась мемантином (в дозе 20 мг/сут), 2-я группа – 25 человек – не получала патогенетической терапии, а лечилась только психотропными препаратами.

Проведенное исследование показало, что полугодовой курс лечения у больных БА с умеренно-тяжелой и тяжелой деменцией приводит к значимому снижению выраженности ряда поведенческих и психопатологических симптомов таких как ажитация/агрессия, раздражительность, апатия и нарушения моторного поведения, а также депрессивных симптомов и проявлений тревоги, оценивавшихся по шкале NPI. В группе больных БА с некогнитивными психическими расстройствами, не получавших лечение мемантином, редукция поведенческих нарушений с помощью антипсихотической терапии ни по одному из оценивавшихся параметров не достигла уровня статистической значимости. Кроме того, данные проведенного исследования обнаружили тесную связь между достигнутым в процессе терапии мемантином улучшением состояния больных и снижением показателя стрессовой нагрузки на лиц, осуществлявших уход за ними (оценка по шкале NPI снизилась на 26,8%). В то же время у пациентов, лечившихся только антипсихотическими препаратами, снижение стрессовой нагрузки на ухаживающих оказалось втрое меньшим.

Полученные данные о применении глутаматергической терапии для лечения БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции в значительной мере совпадают с результатами ряда зарубежных исследований (Ruether E. et al., 2000). Собственный опыт изучения эффективности мемантина подтвердил результаты исследования, ранее выполненного S. Gauthier и соавт. (2008), которые показали, что мемантин оказывает терапевтический эффект не только в отношении функциональной активности, но поведенческих нарушений у больных с БА на стадии тяжелой деменции, причем наиболее выраженный

эффект был установлен в отношении симптомов возбуждения/агрессии и раздражительности: тяжесть этих симптомов по сравнению с началом лечения, либо уменьшалась, либо их появление по мере прогрессирования деменции задерживалось на значительный период времени болезни.

В настоящем исследовании установлено, что применение мемантина, по-видимому, в большей мере улучшает такие поведенческие симптомы, как агрессия и раздражительность, тогда как лечение ингибиторами АХЭ скорее воздействует на аффективные расстройства, тревогу, апатию и аберрантное моторное поведение.

Анализ результатов применявшихся методов терапии позволил разработать алгоритм проведения психофармакологической терапии у больных с некогнитивными психическими расстройствами на разных стадиях БА (смотри таблицу алгоритма).

Алгоритм применения психофармакологической терапии у больных с некогнитивными психическими расстройствами при болезни Альцгеймера

Стадия деменции	Основные клинические задачи и необходимые действия, возможные особенности	Основная тактика лечения, препараты, дозировки	Критерии эффективности (конечные точки лечения)
Мягкая деменция	Стабилизация когнитивного и повседневного функционирования. Наблюдение у геронтопсихиатра не реже 1 раза в 6 месяцев. Индивидуальный подбор патогенетической терапии на основе особенностей течения заболевания и сочетания клинических симптомов	Патогенетическая терапия: ингибиторы АХЭ (Галантамин, Ривастигмин, Ипидакрин, Донепезил) согласно алгоритму	Стабилизация когнитивных расстройств и нарушений повседневной активности
<i>Особенности</i>	При сочетании с депрессивными и тревожными расстройствами	Добавление к проводимой патогенетической терапии антидепрессантов: циталопрам 20 мг/сут, пирлиндол 75-150 мг/сут. Следует избегать назначения трициклических антидепрессантов у больных с БА так как это связано с серьезными антихолинергическими эффектами и риском гипотензии, замедления сердечной проводимости и др.	Редукция депрессивной симптоматики и улучшение когнитивного и повседневного функционирования.

	<p>При появлении психотических расстройств (бред, галлюцинации), агрессивного поведения, возбуждения.</p>	<p>Добавление к проводимой патогенетической терапии антипсихотической терапии (Рisperидон - в дозе от 1,0 мг/сут. до 1,5 мг/сут. или Кветиапин - в дозе от 75 мг/сут. до 150 мг/сут.) Антипсихотик назначается примерно на 1 месяц и после редукции психоза постепенно (на протяжении 1 недели) доза препарата понижается, а затем отменяется. Если на фоне отмены или снижения дозы психопатологическая симптоматика появляется или усиливается – лечение продолжается в прежней терапевтической дозе. Следует избегать назначения типичных нейролептиков и длительного (более 2 недель) назначения бензодиазепиновых транквилизаторов из-за антихолинергических эффектов и высокого риска развития побочных экстрапирамидных расстройств</p>	<p>Редукция психотической симптоматики</p>
	<p>При амнестической спутанности, делириозных эпизодах, галлюцинаторной спутанности (наиболее часто возникают вследствие инфекций мочевого тракта, при обострении соматических заболеваний, стрессовых событиях, после хирургических вмешательств, при осложнениях медикаментозной терапии).</p>	<p>Тщательное соматическое обследование. При выявлении интеркуррентного заболевания или органичной недостаточности – лечение соматической патологии. Холинергическая терапия в сочетании с антипсихотической терапией (рисперидон - в дозе от 1,0 мг/сут. до 1,5 мг/сут. или Кветиапин - в дозе от 75 мг/сут. до 150 мг/сут.) до исчезновения психотических симптомов</p>	<p>Редукция психотической симптоматики улучшение когнитивного и повседневного функционирования.</p>
<p>Умеренная деменция</p>	<p>Стабилизация состояния когнитивных функций, возможности самообслуживания Наблюдение у геронтопсихиатра не реже 1 раза в 6 месяцев, при необходимости – направление в</p>	<p>Патогенетическая терапия: курсовое лечение мемантином или одним из ингибиторов ацетилхолинэстеразы (Донепезил, Галантамин, Ривастигмин, Ипидакрин) согласно алгоритму.</p>	<p>Улучшение функционирования в быту Стабилизация состояния или замедление прогрессирования деменции.</p>

	специализированные клиники. Индивидуальный подбор патогенетической терапии на основе особенностей течения заболевания и сочетания клинических симптомов		
<i>Особенности</i>	Сочетание с депрессивными и тревожными расстройствами	Добавление к проводимой патогенетической терапии антидепрессантов: Циталопрам 20 мг/сут, Пирлиндол 75-150 мг/сут.	Редукция депрессивной симптоматики
	При появлении психотических расстройств, агрессивного поведения, возбуждения.	Добавление к проводимой патогенетической терапии антипсихотической терапия (рисперидон - в дозе от 1,0 мг/сут. до 1,5 мг/сут. или кветиапин - в дозе от 75 мг/сут. до 150 мг/сут.). Антипсихотик назначается примерно на 1 месяц и после редукции указанных расстройств постепенно (на протяжении 1 недели) доза препарата понижается, а затем отменяется. Если на фоне отмены или снижения дозы психопатологическая симптоматика возобновляется или усиливается – лечение продолжается в прежней терапевтической дозе.	Редукция поведенческих и психотических расстройств
	При амнестической спутанности, делириозных эпизодах, галлюцинаторной спутанности (наиболее часто возникают вследствие инфекций мочевого тракта, при обострении соматических заболеваний, стрессовых событиях, после хирургических вмешательств, при осложнениях медикаментозной терапии).	Тщательное соматическое обследование. При выявлении интеркуррентного заболевания или органной недостаточности – лечение соматической патологии. Холинергическая терапия в сочетании с антипсихотической терапией (рисперидон - в дозе от 1,0 мг/сут. до 1,5 мг/сут. или кветиапин - в дозе от 75 мг/сут. до 150 мг/сут.) до исчезновения психотических симптомов	Редукция психотической симптоматики.
	При изменение ритма «сон – бодрствование»	кветиапин 25-100 мг вечером в сочетании с патогенетической терапией. На протяжении 1 месяца с	Восстановление ночного сна

		последующим постепенным снижением (на протяжении 1 недели) дозы препарата, а затем его полная отмена. Если на фоне отмены или снижения дозы происходит ухудшение сна – лечение продолжается в прежней терапевтической дозе.	
Умеренно-тяжелая и тяжелая деменция	Поддержание возможности минимального самообслуживания, (особенно пользования туалетом), облегчение ухода за пациентом	Мемантин 20 мг/сут. постоянно.	Стабилизация состояния, поддержание гигиенических навыков, облегчение ухода за больным.
<i>Особенности</i>	При выраженных поведенческих нарушениях, состоянии спутанности, тревоге, беспокойстве, насильственных криках и т.п.	Соматическое обследование. При исключении соматической патологии или на фоне ее коррекции (при необходимости) антипсихотическая терапия (рисперидон - в дозе от 1,0 мг/сут. до 1,5 мг/сут. или кветиапин - в дозе от 75 мг/сут. до 150 мг/сут.)) до исчезновения психотических симптомов	Редукция поведенческой симптоматики, улучшение функционирования в быту и облегчение ухода за больным.
	При изменении ритма «сон-бодрствование»	На фоне приема патогенетической терапии кветиапин 25-100 мг вечером На протяжении 1 месяца и постепенное снижение (на протяжении 1 недели) доза препарата, а затем полная отмена. Если на фоне отмены или снижения дозы происходит ухудшение сна – лечение продолжается в прежней терапевтической дозе.	Восстановление ночного сна, улучшение поведения и облегчение ухода за больным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Более чем у половины (54,7%) у пациентов с деменцией различного генеза, поступающих на лечение в гериатрические отделения психиатрического стационара, обнаруживаются те или иные некогнитивные психические расстройства.

- 1.1. Наиболее часто поведенческие и психопатологические симптомы деменции выявляются при БА и смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции (соответственно, у 69,7 и у 68,0% больных), тогда как при деменции сложного генеза и сосудистой деменции некогнитивные психические расстройства встречается почти в 2 раза реже (соответственно, у 31,2 и у 40,6% больных).
- 1.2. Симптомы агрессии и нарушение поведения в ночное время встречаются значительно чаще в контингенте госпитализированных больных БА по сравнению с пациентами сосудистой деменцией (соответственно 3,9 и 2,9 раза).
2. В общем контингенте обследованных пациентов с БА некогнитивные психические расстройства в структуре деменции представлены широким спектром разнородных состояний, различающихся как по своей психопатологической структуре, так и по времени манифестации в течение прогрессирующего нейродегенеративного процесса.
 - 2.1. Некогнитивные психические расстройства у больных БА выступают в неразрывном единстве с синдромом деменции альцгеймеровского типа различной степени выраженности.
 - 2.2. Одни из некогнитивных психических расстройств при БА могут быть отнесены скорее к эндоформным расстройствам (бредовые, депрессивные, тревожные и личностные расстройства), другие принадлежат к собственно органическому кругу психопатологических расстройств (аберрантное моторное поведение, апатия, агрессия, изменения ритма сон-бодрствование и т.д.), галлюцинаторные расстройства – могут быть относиться как к собственно органическому, так и к эндогенно-органическому кругу психопатологических расстройств, а состояния спутанности сознания скорее должны рассматриваться в рамках расстройств экзогенно-органического круга.
3. Частота наблюдаемых при БА некогнитивных психических расстройств имеет различные корреляционные связи с тяжестью деменции.
 - 3.1. Частота бредовых расстройств, депрессии и тревоги снижается по мере прогрессирования заболевания от мягкой к тяжелой деменции.

- 3.2. Частота большинства поведенческих симптомов, таких как нарушение активности, агрессия и нарушение суточного ритма напротив значительно возрастает по мере прогрессирования деменции (от мягкой к тяжелой).
4. Среди обследованных амбулаторных и стационарных больных с БА (255 чел.) бредовые расстройства присутствовали в структуре деменции в 42,0% случаев, чаще всего они представлены малоразвернутыми паранойяльными бредовыми идеями (преимущественно ущерба), которые не имели тенденции к систематизации или расширению тематики бреда.
- 4.1. Бредовые расстройства встречаются преимущественно на стадии мягкой и умеренной деменции, а на стадии тяжелой деменции их частота значительно снижается (соответственно, 43,9%, 51,3% и 2,5%). В свою очередь выраженность бредовых расстройств значительно коррелирует с меньшей продолжительностью заболевания.
- 4.2. Тяжесть бредовых расстройств значительно коррелирует с выраженностью депрессивных симптомов, агрессивным и аберрантным моторным поведением.
5. Галлюцинаторные расстройства мало характерны для больных с БА, они наблюдались только у 20,0% больных и в основном были представлены рудиментарными зрительными обманами, частота которых возрастала по мере нарастания когнитивного дефицита.
6. Депрессивные симптомы и тревога выявляются более чем у половины больных БА. Тяжесть симптомов депрессии значительно коррелирует с тяжестью тревоги, нарушением сна и раздражительностью.
7. У больных БА установлена высокая (более чем в 50% случаев) частота таких поведенческих расстройств, как агрессия, раздражительность и аберрантное моторное поведение.
- 7.1. Частота и тяжесть поведенческих расстройств значительно коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита (стадией деменции).
- 7.2. Тяжесть агрессивного поведения у больных БА значительно коррелирует также с тяжестью бредовых симптомов, депрессии, расторможенности, аберрантного моторного поведения и нарушением поведения в ночное время.
8. Состояния спутанности сознания при БА чаще всего определяются синдромом амнестической и/или конфабуляторной спутанности.

- 8.1. Причинами развития состояния спутанности у пациентов БА наиболее часто являются обострение или появление соматической патологии или изменение условий их пребывания (соответственно в 68,9% и 23,0% случаев).
 - 8.2. Дополнительным фактором риска для развития состояния спутанности при БА служит старческий возраст больных. Пациенты старше 80 лет составили более половины (54,1%) от всех больных БА с состояниями спутанности.
 - 8.3. Частота состояний спутанности при БА коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита: на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции состояния спутанности развиваются в 6,6 раз чаще по сравнению со стадией мягкой деменции.
9. При своевременной диагностике и адекватной терапии прогноз в отношении состояния спутанности у большинства больных БА относительно благоприятный.
 - 9.1. Адекватная соматическая терапия позволяет редуцировать спутанность без применения психофармакологических препаратов почти у 50,0% больных БА.
 - 9.2. Назначение краткосрочной антипсихотической терапии при развитии состояния спутанности у больных БА необходимо только в случае стойкой психотической симптоматики или при выраженных нарушениях поведения, сопровождающихся возбуждением и агрессией.
 - 9.3. В комплексную терапию состояний спутанности у пациентов с БА должны включаться препараты патогенетической терапии БА – ингибиторы АХЭ или мемантин.
 10. Применение антидепрессантов (пирлиндола и циталопрама) у пациентов с БА и депрессивными и тревожными расстройствами значительно редуцирует не только симптомы депрессии и тревоги, но и улучшает сон больных и упорядочивает поведение в ночное время.
 11. Лечение поведенческих и психотических расстройств у больных БА атипичными антипсихотиками эффективно и хорошо переносится при условии применения малых суточных доз этих препаратов на протяжении относительно короткого периода (не более 8 недель).

12. Присоединение патогенетической терапии (например, одного из ингибиторов АХЭ) к принятой в настоящее время в психиатрической практике методике лечения поведенческих и психотических расстройств при БА с помощью антипсихотических средств позволяет повысить эффективность лечения указанных некогнитивных симптомов БА.
 - 12.1. При сочетании антипсихотической терапии с одним из ингибиторов АХЭ одновременно с коррекцией поведения улучшаются когнитивные функции пациентов БА.
 - 12.2. Применение антипсихотической монотерапии, напротив, негативно влияет на когнитивное функционирование больных БА и сопровождается прогрессированием деменции.
13. Установлено, что лечение мемантином больных с БА на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции сопровождается значимым снижением выраженности ряда поведенческих симптомов деменции (ажитация/агрессия, раздражительность и нарушения моторного поведения), а также значимым уменьшением тяжести симптомов апатии, депрессии и тревоги. Напротив, применение только психотропной терапии не позволяет достигнуть редукции этих расстройств на уровне статистической значимости. Длительное лечение мемантином (не менее 6 мес.) позволяет кроме того поддерживать возможности физического самообслуживания таких больных и даже приводит к улучшению их функциональных возможностей.
14. Лечение пациентов с некогнитивными психическими расстройствами при БА с применением комплексной терапии (патогенетической и антипсихотической) сопровождается выраженным снижением стрессовой нагрузки на лиц, осуществляющих уход за такими пациентами.
15. Разработанные алгоритмы лечения некогнитивных психических расстройств при БА предполагают дифференцированный подход, определяющийся не только характером и тяжестью поведенческих и психопатологических симптомов, но и стадией течения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Рекомендуется проводить полное диагностическое обследование, больного с деменцией для определения ее этиологии, а также для исключения других возможных причин (обострение соматической патологии, интоксикация и др.) появления поведенческих и психопатологических симптомов при БА.
2. У пациентов с БА необходимо как можно ранее выявлять некогнитивные симптомы для своевременного оказания адекватной комплексной психофармакологической и психотерапевтической помощи с дифференцированным назначением рекомендуемых терапевтических схем.
3. Предложенные к внедрению в практику психофармакотерапевтические алгоритмы, предполагают дифференцированный подход к терапии в соответствии с характером и выраженностью некогнитивных психических расстройств, а также в зависимости от стадии нейродегенеративного процесса.
4. Полученные результаты рекомендуются к использованию при ведении пациентов с поведенческими и психопатологическими симптомами при БА психиатрам, неврологам и гериатрам, а также могут быть полезны при подготовке и переподготовке врачей этих специальностей.

Перспективы дальнейшей разработки темы определены перспективой проведения последующих клинических исследований, ориентированных на терапию таких социально значимых расстройств как поведенческие и психотические симптомы при других деменциях позднего возраста. Очень важным является так же дальнейшее исследование состояния спутанности сознания у пожилых больных, изучение факторов риска и прогностической значимости и мер профилактики спутанности сознания при различных когнитивных нарушениях у лиц пожилого возраста.

Кроме того перспективным направлением в исследовании является изучение негативного влияния некогнитивных психических расстройств в структуре деменции на лиц, которые осуществляют уход за такими пациентами, и в частности, оценка снижения качества их жизни и влияние на здоровье ухаживающих.

В этой связи особую актуальность приобретает вопрос о том, в какой степени лечение некогнитивных психических расстройств у больных с

деменцией способно оказать позитивное влияние не только на повседневное функционирование самих больных, но и снизить нагрузку (как физическую, так и психологическую) на тех членов их семей, которые осуществляют повседневный уход за пациентами, и соответственно улучшить качество жизни и состояние здоровья ухаживающих лиц и семей больных с деменцией, а так же снизить или отодвинуть необходимость институционализации пациентов и соответственно уменьшить не только моральное, но и экономическое «бремя» деменции для общества в целом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Основные результаты достаточно полно отражены в 41 публикациях (из них 23 в журналах, рецензируемых ВАК).

Статьи в журналах, рецензируемых ВАК:

1. Колыхалов И.В. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Я.Б. Калын, Н.Д. Селезнева, Г.А. Жариков, Е.В. Пономарева // Психиатрия. – 2005. – № 2. – С. 39-46.
2. Колыхалов И. Эффективность терапии экселеном при болезни Альцгеймера с сопутствующей церебрально-сосудистой патологией / С. Гаврилова, Н. Селезнева, Г. Жариков, Я. Калын, И. Колыхалов // Врач. – 2005. – №4. – С.65-69.
3. Колыхалов И.В. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции: результаты 26-недельного открытого клинического исследования эффективности и безопасности препарата "Акатинол мемантин" / С.И. Гаврилова, Я.Б. Калын, Н.Д. Селезнева, И.В. Колыхалов, Г.А. Жариков, В.С. Котова // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2005. – № 2. – С. 72-76.
4. Колыхалов И.В. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Я.Б. Калын, Н.Д. Селезнева, Г.А. Жариков, Е.В. Пономарева // Психиатрия. – 2005. – № 2. – С.39-46.
5. Колыхалов И. АроЕ генотип и терапевтический ответ при болезни Альцгеймера / С. Гаврилова, И. Колыхалов, Я. Калын, Н. Селезнева, Г. Коровайцева // Врач. – 2006. – №5. – С.8-13.

6. Колыхалов И.В. Долговременные эффекты глутаматергической терапии болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции (результаты 26-недельного сравнительного клинического исследования в параллельных группах больных, леченных акатинолом мемантином и получавших симптоматическую нейролептическую терапию) / С.И. Гаврилова, Н.П. Герасимов, Я.Б. Калын, И.В. Колыхалов, В.С. Котова, Н.Д. Селезнева // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – Т. 16(1). – С. 32-37
7. Колыхалов И.В. АроЕ генотип и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Г.А. Жариков, Я.Б. Калын, Н.Д. Селезнева // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2005. – № 4. – С.27-33.
8. Колыхалов И.В. Генотип АроЕ4 и ответ на глутаматергическую терапию пациентов с болезнью Альцгеймера на этапе мягкой деменции / Н.Д. Селезнева, И.В. Колыхалов, Я.Б. Калын, Е.М. Веселовский, А.П. Григоренко, Е.И. Рогаев // Психиатрия. – 2007 – № 6 – С.26-33.
9. Колыхалов И.В. Поведенческие и антипсихотические эффекты мемантина у пациентов с деменцией / И.В. Колыхалов // Психиатрия. – 2008. – № 4-6. – С. 65-69.
10. Колыхалов И.В. Лечение болезни Альцгеймера у пациентов с сопутствующей соматической патологией / Н.Д. Селезнева, С.И. Гаврилова, Я.Б. Калын, И.В. Колыхалов, Я.Б. Федорова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №7. – С. 35-42
11. Колыхалов И.В. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении поведенческих и психотических расстройств у больных деменцией в условиях стационара / И.В. Колыхалов, Г.А. Рассадина // Психиатрия. – 2009. – №1. – С .51-56.
12. Колыхалов И.В. Опыт применения галантамина (реминил) в лечении болезни Альцгеймера на стадии тяжелой деменции / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Я.Б. Калын, Н.Д. Селезнева // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – № 7. – С. 57-61.
13. Колыхалов И.В. Холинергическая терапия болезни Альцгеймера и ее влияние на здоровье и качество жизни ухаживающих за больными лиц /

- И.В. Колыхалов, Г.А. Рассадина, С.И. Гаврилова, Н.П. Герасимов // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2010. – №5. – С. 33-38.
14. Kolykhalov I.V. Cholinergic Treatment of Alzheimer's Disease and Its Influence on Health and the Quality of Life of Carers / I.V. Kolykhalov, G.A. Rassadina, S.I. Gavrilova, N.P. Gerasimov // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2011. – V. 41(5). – P. 542-547.
 15. Колыхалов И.В. Эффективность, безопасность и переносимость одноразового приема акатинола мемантина в сравнении с двухразовым приемом у пациентов с умеренно выраженной и умеренно-тяжелой деменцией при болезни Альцгеймера / И.В. Колыхалов, С.И. Гаврилова, Я.Б. Калын, Н.Д. Селезнева, Я.Б. Федорова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 1. - С. 35-39.
 16. Колыхалов И.В. Современные подходы к патогенетической терапии болезни Альцгеймера / И.В. Колыхалов // Фарматека. – 2012. – № S4. – С. 16-22.
 17. Колыхалов И.В. Донепезил в лечении болезни Альцгеймера / И.В. Колыхалов // Фарматека. – 2013. – № S3. – С. 49-52.
 18. Колыхалов И.В. Состояние спутанности у пожилых пациентов с деменцией / И.В. Колыхалов, Я.Б. Федорова, С.И. Гаврилова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 7. – С. 25-31.
 19. Колыхалов И.В. Пути повышения эффективности терапии болезни Альцгеймера / И.В. Колыхалов // Психиатрия. – 2014. – №1. – С. 44-48.
 20. Колыхалов И.В. Использование тестовой оценки в качестве показателя эффективности терапии деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера, в клинической практике / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2014. – №12. – С.48-53.
 21. Колыхалов И.В. Глутаматергическая терапия болезни Альцгеймера / И.В. Колыхалов // Фарматека. – 2015. – № S3. – С. 44-49.
 22. Колыхалов И.В. Поведенческие и психопатологические симптомы при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, психопатологические и нейробиологические аспекты / Колыхалов И.В. // Психиатрия. – 2015. – №3. – С. 85-94.
 23. Колыхалов И.В. Опыт клинического применения мемантала у пациентов с умеренной и тяжелой стадиями болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, И.В.

Колыхалов, А.С. Кулик, Е.В. Пономарева, Н.Д. Селезнева, Я.Б. Федорова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2016. – №2. – С. 52-57.

Статьи и тезисы в других периодических изданиях:

1. Колыхалов И.В. Новые возможности антипсихотической терапии при болезни Альцгеймера / И.В. Колыхалов, Н.Д. Селезнева, Я.Б. Калын, С.И. Гаврилова // Болезнь Альцгеймера и старение. Материалы III Российской конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. Э.Я.Штернберга. 23-24 апреля 2003 г. – М.: Пульс, 2003. – С. 115-124.
2. Колыхалов И.В. Акатинол мемантин – новая стратегия лечения болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, Г.А. Жариков, Я.Б. Калын, И.В. Колыхалов, Н.М. Михайлова, И.Ф. Рощина, Н.Д. Селезнева // Болезнь Альцгеймера и старение. Материалы III Российской конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. Э.Я.Штернберга. 23-24 апреля 2003 г. – М.: Пульс, 2003. – С. 54-66.
3. Kolykhalov I. ApoE genotype and effects of exelon therapy in Alzheimer's disease / S. Gavrilova, N. Selezneva, G. Korovaitseva, I. Kolykhalov // European Psychiatry. – 2006. – V. 21(Suppl.1). – P. S68.
4. Колыхалов И.В. Эффективность глутаматергической терапии при болезни Альцгеймера на стадии мягкой деменции / С.И. Гаврилова, Н.Д. Селезнева, И.В. Колыхалов, Я.Б. Калын // Современная терапия психических расстройств. – 2007. – № 3. – С. 43-49.
5. Колыхалов И.В. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы в лечении поведенческих и психотических расстройств у больных с деменцией в условиях стационара / И.В. Колыхалов, Г.А. Рассадина // Болезнь Альцгеймера и когнитивные нарушения в пожилом возрасте: достижения в нейробиологии и терапии. Материалы IV Российской научно-практической конференции 4-5 июня 2008 г. – М.: Пульс, 2008. – С. 246-256.
6. Колыхалов И.В. Поведенческие и антипсихотические эффекты Акатинола мемантина у пациентов с деменцией / И.В. Колыхалов // Болезнь Альцгеймера и когнитивные нарушения в пожилом возрасте: достижения в нейробиологии и терапии. Материалы IV Российской научно-практической конференции 4-5 июня 2008 г. – М.: Пульс, 2008. – С. 286-294.

7. Колыхалов И.В. Поведенческие и антипсихотические эффекты холинергической терапии болезни Альцгеймера (сравнительное исследование) / И.В. Колыхалов, Г.А. Рассадина, С.И. Гаврилова // Современная терапия психических расстройств. – 2008. – № 3. – С. 34-39.
8. Kolykhalov I.V. Galantamine (Reminyl) in the treatment of behavioral and psychotic symptoms of Alzheimer's disease in patients with severe dementia / S.I. Gavrilova, I.V. Kolykhalov, N.D. Selezneva, Y.B. Kalyn. // Neurodegenerative disease. – 2009. – V. 6. – P. 1042.
9. Колыхалов И.В. Мониторинг эффективности лечения болезни Альцгеймера на основе тестирования липидного спектра методом Масс-спектрометрии / А.В. Алесенко, Д.А. Круговов, Л.Н. Шингарова, О.В. Бушайчук, М.А.Шупик, С.В. Гурьянова, С.И. Гаврилова, Я.Б. Калын, Н.Д. Селезнева, И.В. Колыхалов, Я.Б. Федорова // Программа Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине». Совещание «Нейродегенеративные заболевания: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении». Тезисы докладов. Москва, 11-12 мая 2010. – С. 10-11.
10. Колыхалов И.В. Разработка стандарта терапии болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 1. – С. 5-10.
11. Колыхалов И.В. Роль патогенетической терапии болезни Альцгеймера в снижении нагрузки на лиц, ухаживающих за пациентами / И.В. Колыхалов, Г.А. Рассадина // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 2. – С. 15-19.
12. Колыхалов И.В. Изучение эффективности и безопасности алзепила (донепезила) для лечения болезни Альцгеймера на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции / В.А. Карпюк, С.Л. Дудук, И.А. Лелявко, И.В. Колыхалов, С.И. Гаврилова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 3. – С. 27-32.
13. Колыхалов И.В. Опыт клинического применения нооджерона у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой болезнью Альцгеймера / Н.Д. Селезнёва, И.В. Колыхалов, Я.Б. Фёдорова, М.В. Гантман, С.И. Гаврилова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – № 4. – С. 9-14.

14. Колыхалов И.В. Лечение поведенческих и психотических симптомов деменции во внебольничных условиях / И.В. Колыхалов // Методические рекомендации. – Москва, 2012. – 42с.
15. Колыхалов И.В. Лечение поведенческих и психотических симптомов болезни Альцгеймера: вклад мемантина / И.В. Колыхалов // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – № 3-4. – С. 20-23.
16. Колыхалов И.В. Можно ли оптимизировать терапию болезни Альцгеймера? / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов // Современная терапия в неврологии и психиатрии. – 2014 – №1. – С.7-11
17. Колыхалов, И. В. Роль современной патогенетической терапии болезни Альцгеймера в улучшении качества жизни больного и его семьи / И.В. Колыхалов, Г.А. Рассадина // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы. XVI съезд психиатров России: тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (23—26 сентября 2015 года, г. Казань) / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. – СПб.: Альта Астра, 2015. – С. 158.
18. Колыхалов И.В. Меманталь в долговременной терапии умеренной и тяжелой болезни Альцгеймера: возможности повышения качества жизни больных и ухаживающих за ними лиц / С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, А.С. Кулик, Е.В. Пономарева, Н.Д. Селезнева, Я.Б. Федорова // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – №3. – С. 4-12.