



РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

И. В. Колыхалов

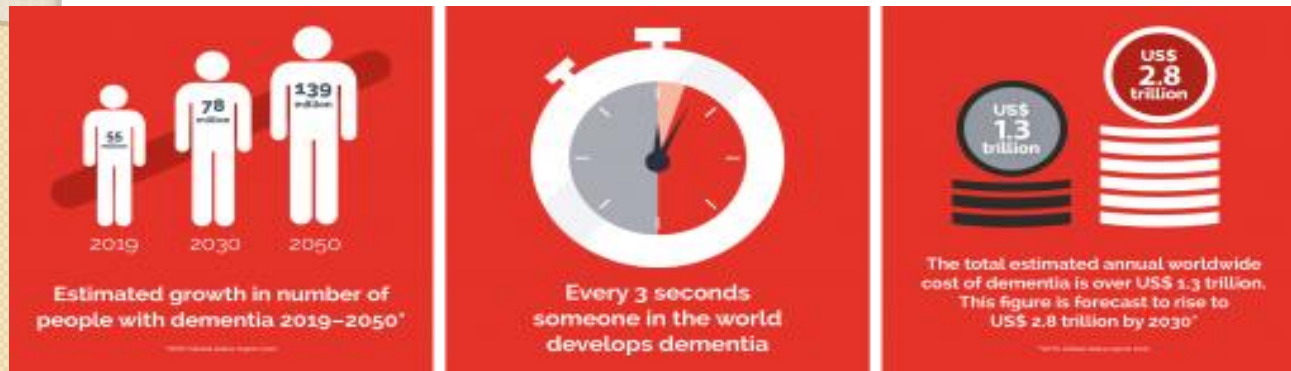
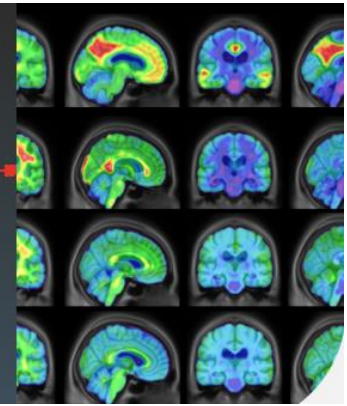
**заведующий отделом гериатрической психиатрии
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»**



World Alzheimer Report 2021

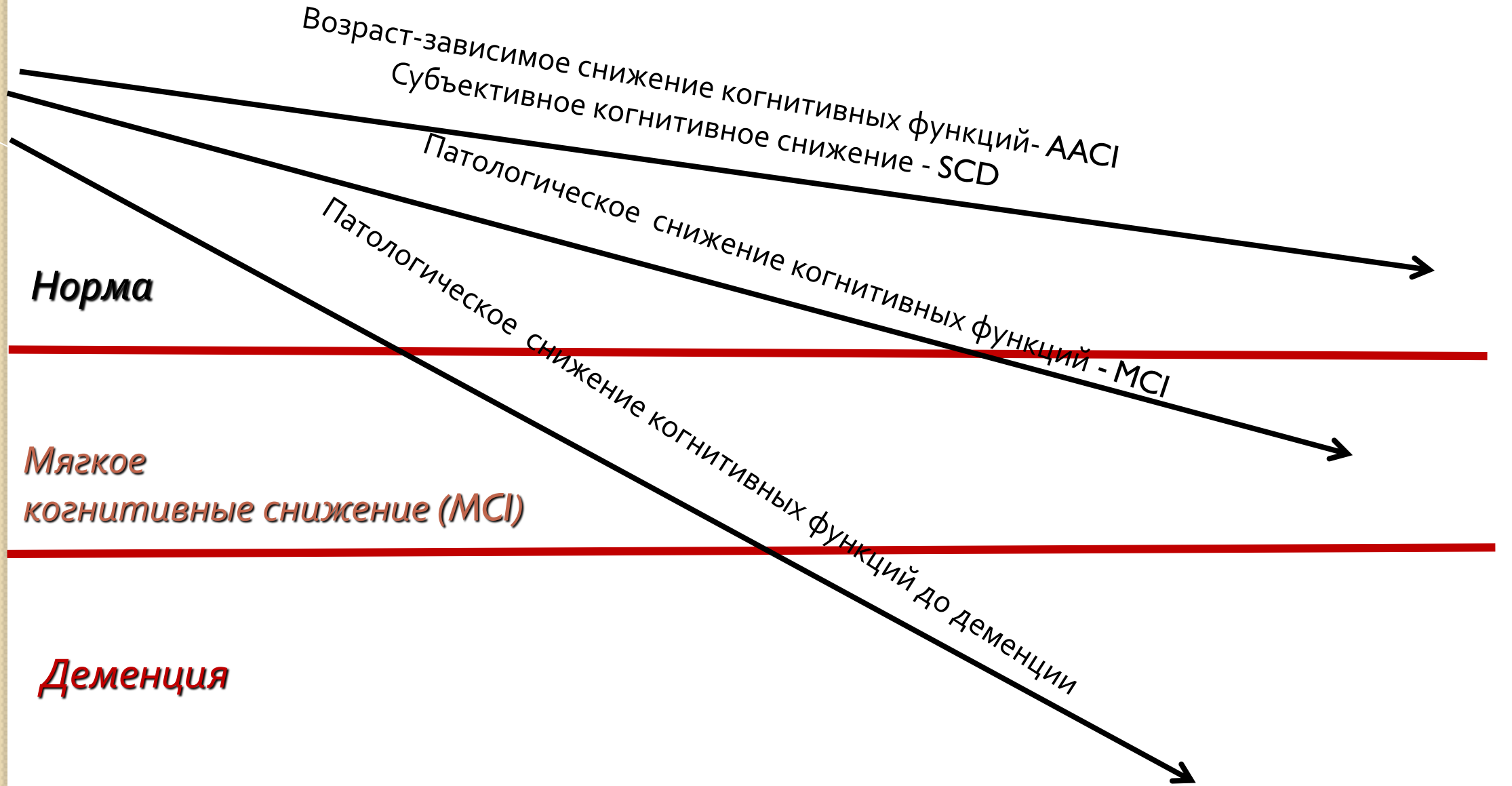
Journey through the diagnosis of dementia

The World Alzheimer Report 2021 includes over 50 essays from leading experts from around the world and is supported by findings from 3 key global surveys, which received responses from 1,111 clinicians, 2,325 people with dementia and carers, and over 100 national Alzheimer and dementia associations.



- **Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной формой деменции и составляет 50-75% всех случаев.**
- **Сосудистая деменция - это вторая по распространенности форма деменции, на которую приходится примерно 17–30% всех случаев.**
- **На деменцию с тельцами Леви приходится примерно 10-15% всех деменций.**

Возрастная динамика когнитивного функционирования



Критерии субъективного когнитивного снижения (SCD)

- I. снижение когнитивных способностей по сравнению с ранее нормальным когнитивным статусом, которое не связано с острым событием. Этот критерий предполагает, что SCD отражает состояние когнитивного снижения с точки зрения индивида; наблюдение за таким снижением со стороны других лиц не требуется.
- II. нормальные показатели по стандартизированным когнитивным тестам, используемым для классификации МКС, с поправкой на возраст, пол и образование. Таким образом, когнитивные способности человека не нарушены с объективной точки зрения.

Следует отметить, что SCD не является диагностической категорией Международных статистических классификаций болезней (МКБ - 10, МКБ – 11) и DSM-5.

Схематическое изображение траекторий субъективного когнитивного снижения (SCD) и объективной когнитивной функции с течением времени.

- A) Обратимый SCD
Отсутствие объективного снижения когнитивных функций
- B) Стабильная, необратимая SCD
Отсутствие объективного снижения когнитивных функций
- C) SCD с последующим прогрессирующим снижением когнитивных функций до MCI или деменции

(A) SCD возникает, но полностью стихает, а объективные когнитивные функции остаются стабильными.

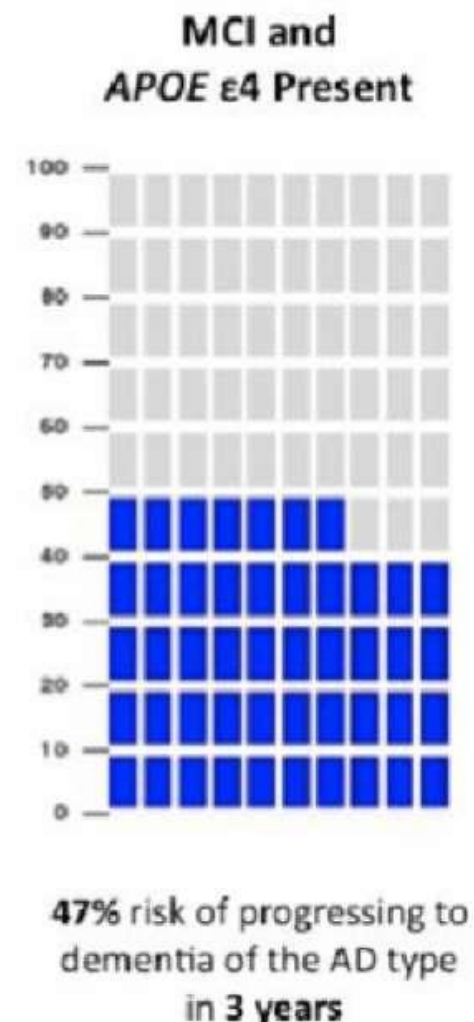
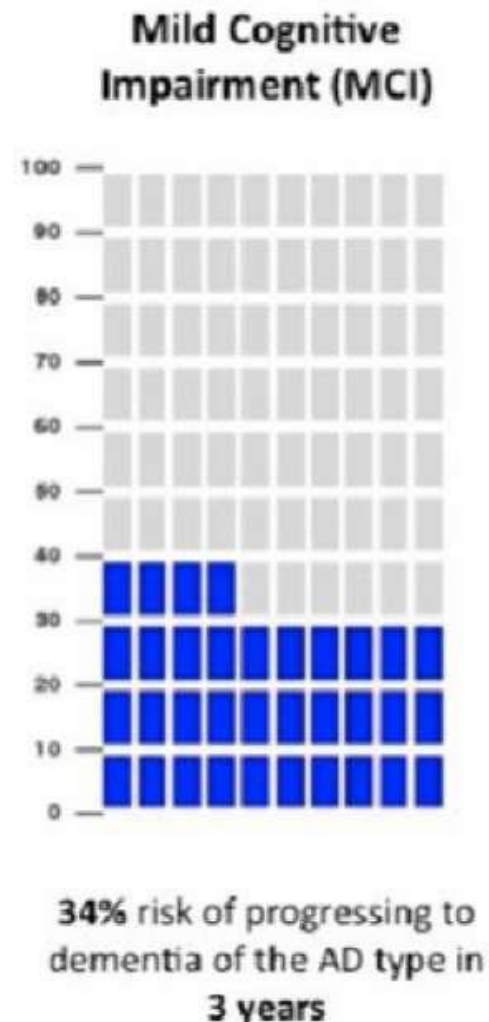
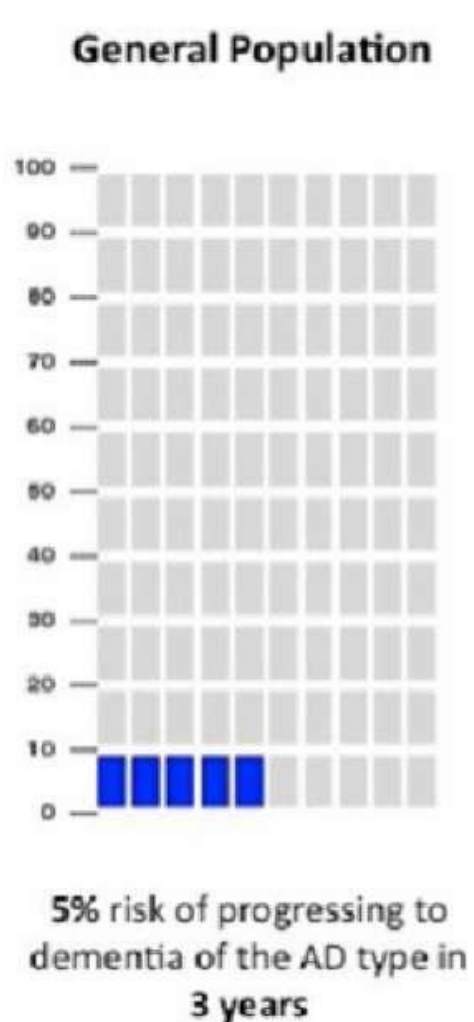
(B) SCD возникает и продолжается без ремиссий, объективные когнитивные функции остаются в основном стабильными.

Нормальный процесс старения может быть основной причиной этого типа SCD.

(C) Возникает SCD, и объективные когнитивные функции впоследствии ухудшаются до деменции. Это ухудшение может быть вызвано нейродегенеративным заболеванием, например, болезнью Альцгеймера.

Доля лиц на каждой из трех траекторий SCD еще полностью не определена; однако у большинства людей с SCD не развивается деменция.

Риск прогрессирования деменции типа Альцгеймера



Дефиниция синдрома МСІ

Синдром МСІ (мягкое когнитивное снижение, умеренное когнитивное расстройство, легкое когнитивное снижение) определяется:

- ✓ наличием легких признаков ухудшения памяти и/или когнитивного снижения
- ✓ при отсутствии данных, подтверждающих диагноз деменции
- ✓ при исключении иных церебральных или системных заболеваний, которые могут быть ответственны за развитие когнитивного снижения

“Clinical Manual on Mild Cognitive Impairment” James Golomb, Alan Kluger, Peter Garrard, Steven Ferris, Science Press, London, 2001

Операциональные критерии синдрома МСІ

- Жалобы на легкие когнитивные нарушения, сообщаемые самими больными и информаторами, а также подтвержденные объективно
- Мягкое снижение относится как к памяти, так и к другим когнитивным сферам, которые явно нарушаются при деменции
- Соответствие оценки по CDR - 0,5; по GDS - 3 стадии,
- Диагноз деменции не может быть поставлен
- Повседневная активность не нарушается, но возможно легкое ухудшение в сложных или инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности
- Часто представляет собой продром деменции, вызванной БА

Связь клинических типов МСИ с этиологическими факторами

(R. C. Petersen, 2007)

Амнестические
ТИПЫ

Амнестический
монофункциональный

Болезнь
Альцгеймера

Депрессия

Амнестический
мультифункциональный

Болезнь
Альцгеймера

Сосудистая
деменция

Депрессия

Неамнестические
ТИПЫ

Неамнестический
монофункциональный

Лобно-височная
деменция

Неамнестический
мультифункциональный

Деменция с
тельцами Леви

Сосудистая
деменция

Диагностические рекомендации Национального института старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (NIA- AA)

Включают два раздела:

Первый состоит из набора клинических критериев, которые могут использоваться в практическом здравоохранении и не требуют высокотехнологичных нейровизуализационных исследований или анализа ликвора пациентов.

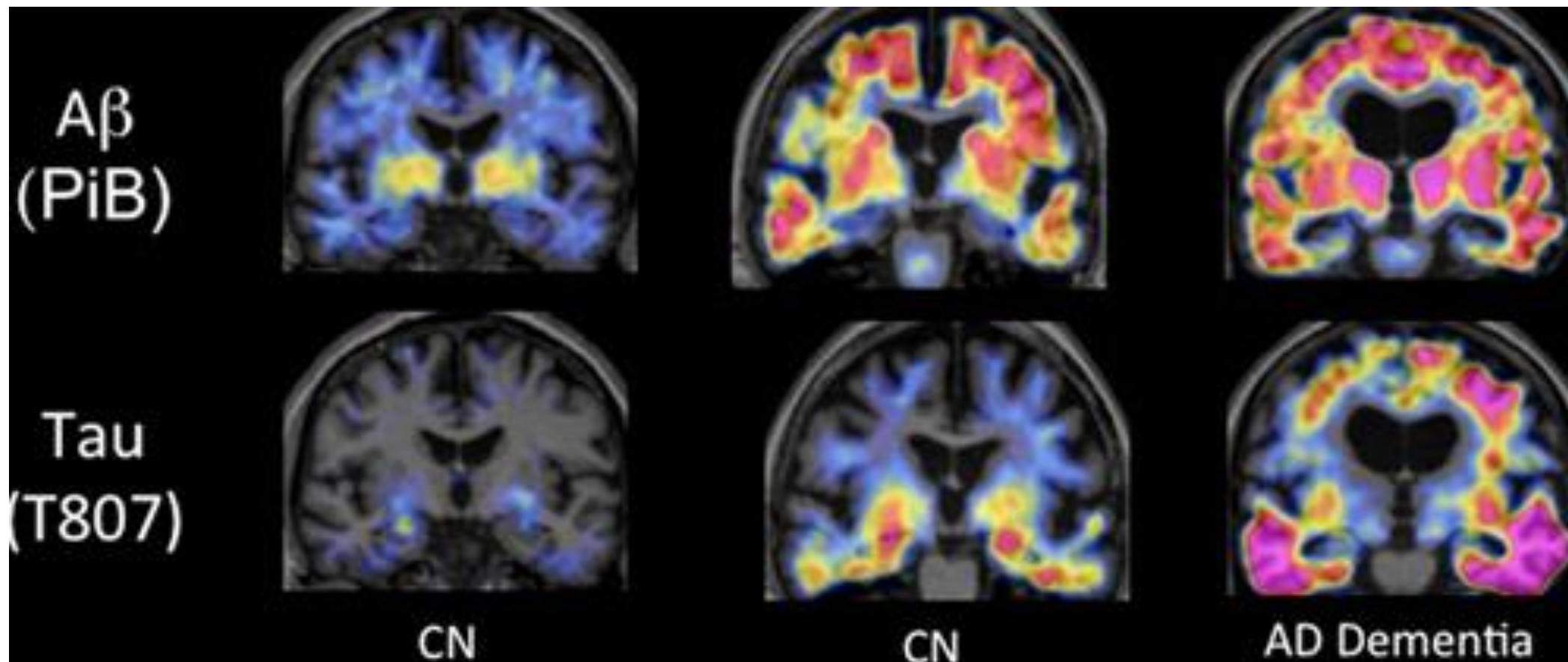
Схема синдромальной когнитивной стадии делит когнитивный континуум на три традиционные категории — когнитивно сохранные, MCI и деменцию, при этом деменция далее подразделяется на легкую, умеренную и тяжелую стадии.

Это разделение было применено для критериев когнитивных нарушений в DSM-V, терминами «легкое нейрокогнитивное расстройство» (в основном MCI) и «большое нейрокогнитивное расстройство» (в основном деменция).

Второй - набор критериев NIA-AA предназначен для диагностики БА на додементном этапе ее развития, клинически соответствующем синдрому MCI. Этот исследовательский набор включает использование биомаркеров, основанных на нейровизуализационных данных или исследование состава ликвора.

Jack CR Jr, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(4): 535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

PET нейровизуализация амилоидного и тау накопления от нормы до БА



Mountz JM, et al. Comparison of qualitative and quantitative imaging characteristics of [11C] PiB and [18F] flutemetamol in normal control and Alzheimer's subjects. Neuroimage Clin. 2015; 9: 592-598. doi: 10.1016/j.nicl.2015.10.007

Симптоматические стадии болезни Альцгеймера по критериям NIA-AA

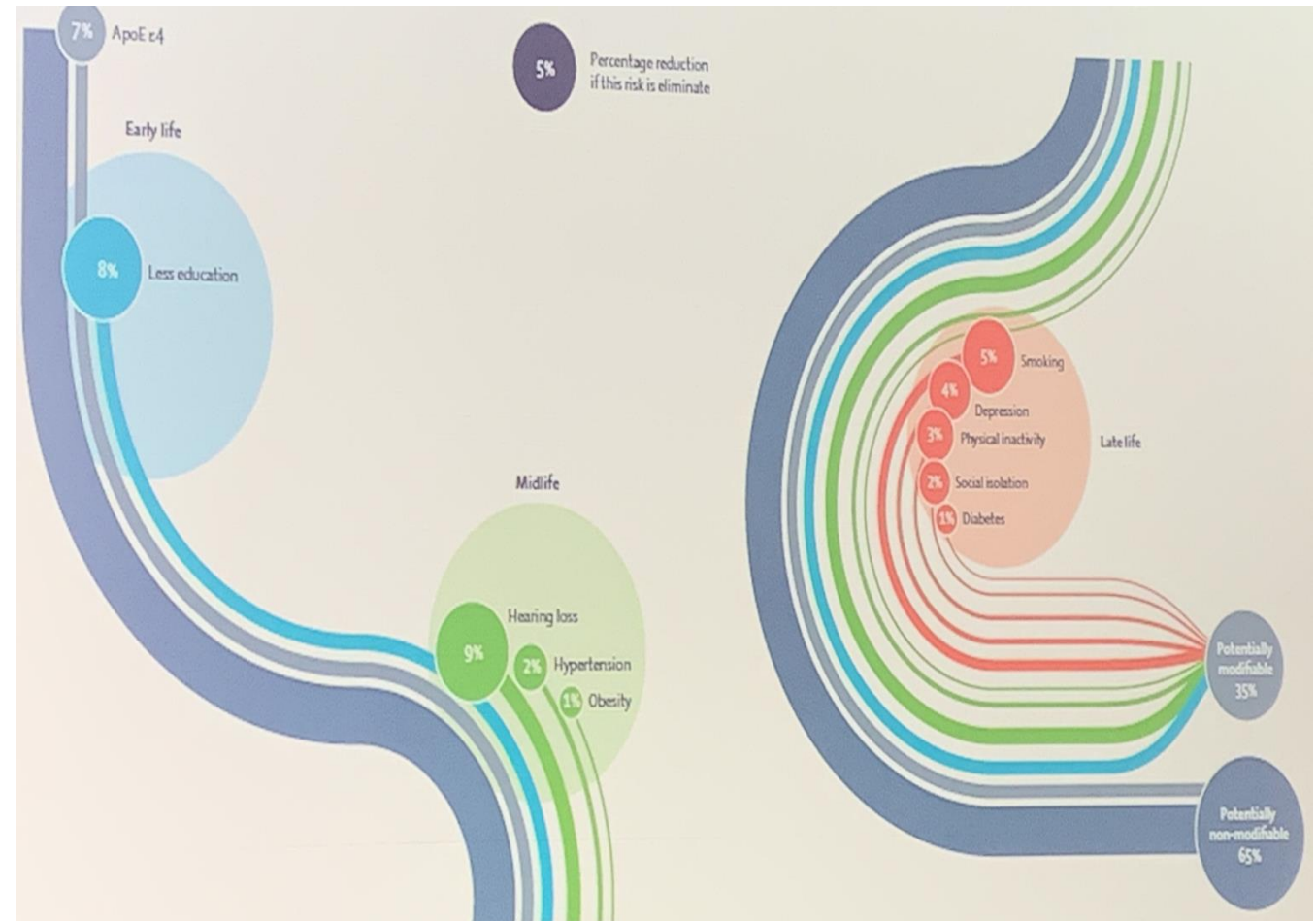
На схеме показаны симптоматические стадии БА в соответствии с исследовательской программой NIA-AA. Эти стадии применимы только к людям, которые находятся в континууме БА, который определяется биомаркерными признаками амилоидной патологии с тау-патологией или без нее.

Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Этап 5	Этап 6
Нет объективных или субъективных доказательств когнитивного снижения и нет поведенческих симптомов	Субъективный или легкие объективные когнитивные снижение (или и то, и другое), не соответствующее критериям МКС; недавно появившиеся поведенческие симптомы могут сопутствовать или быть доминирующими	Объективное когнитивное снижение до уровня МКС и возможны легкие функциональные нарушения, но независимость сохраняется	Легкая деменция	Умеренная деменция	Тяжелая деменция

Jessen F, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 2020; 19(3): 271-278.
doi: 10.1016/S1474-4422(19)30368-0

Модель вклада модифицируемых факторов риска деменции

Модифицируемые факторы риска БА в основном связаны либо с сердечно-сосудистыми факторами риска (диабет, гипертония и ожирение), либо с привычками образа жизни (например, курение, физическая активность, диета, умственная и социальная активность).



Потенциально модифицируемые факторы риска прогрессирования слабоумия от легких когнитивных нарушений

	Относительный риск деменции (95% CI)	Распространенность	Относительная дисперсия факторов	PAF	Взвешенный PAF
Диабет	1,65 (1,12–2,43)	6,4%	7,6%	4,0%	1,5%
Нейропсихиатрические симптомы	2,52 (1,18–5,37)	29,0%	61,1%	30,6%	11,5%
Ожирение	1,92 (1,10–3,33)	32,5%	66,7%	23,0%	8,7%

21,7% прогрессирование деменции от легких когнитивных нарушений можно потенциально предотвратить путем профилактики ожирения, диабета и нейропсихиатрических симптомов.

Livingston G., et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017; 390 (10113): 2673-2734.

World Alzheimer Report 2023

Reducing Dementia Risk: Never too early, never too late



World Alzheimer Report 2023

Reducing dementia risk: never too early, never too late



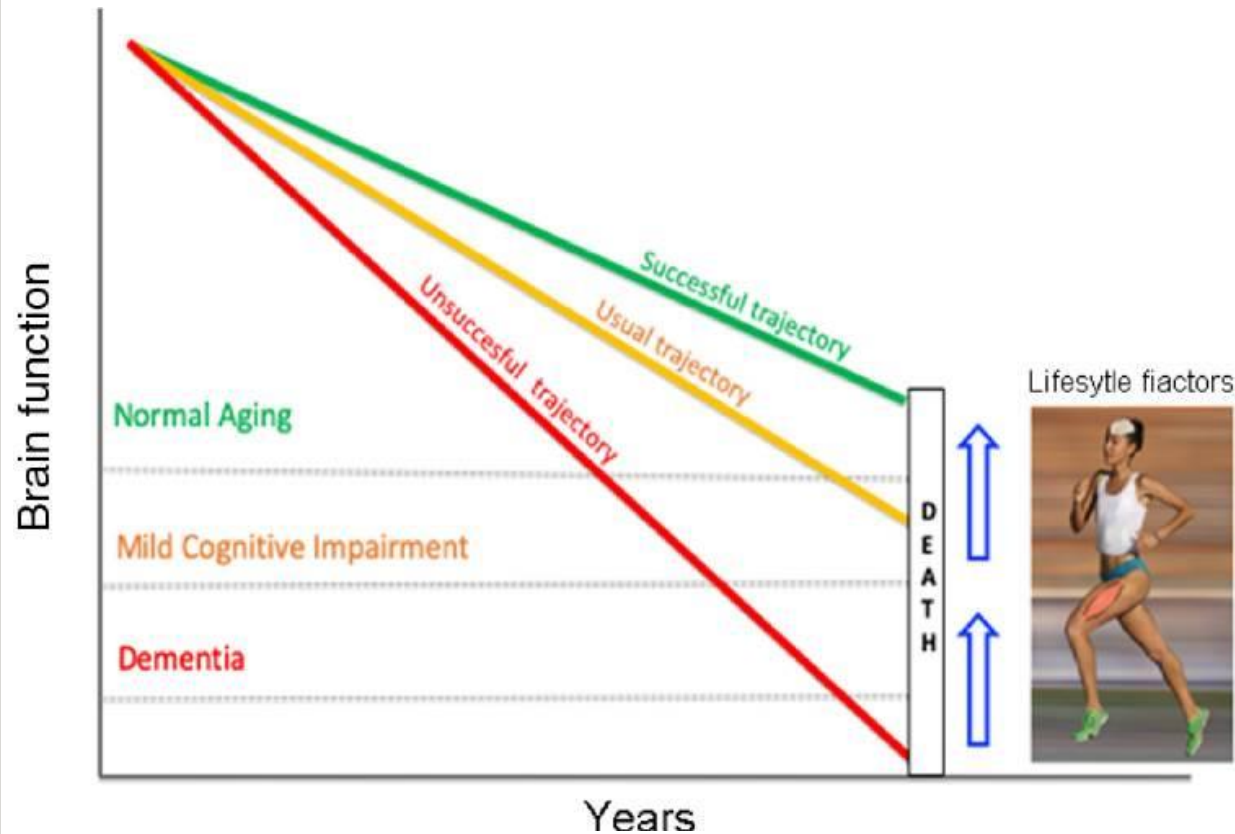
Illustration: Martina Krona, from the book "Brain Health" by Mii Kivipelto and Mai-Lis Hellénus (Holm&Holm Books)

Стратегии первичной профилактики

- Финское исследование для предотвращения когнитивных нарушений и инвалидности (FINGER),
- Было отобрано 1200 участников исследования с повышенным риском снижения когнитивных функций.
- Результаты этого исследования продемонстрировали, что комплексное вмешательство, включающее **диету, физические упражнения, когнитивную тренировку и мониторинг сердечно-сосудистых рисков**, может улучшить или сохранить когнитивные функции у пожилых людей (60–77 лет).) из общей популяции с риском развития деменции

Ngandu T, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63

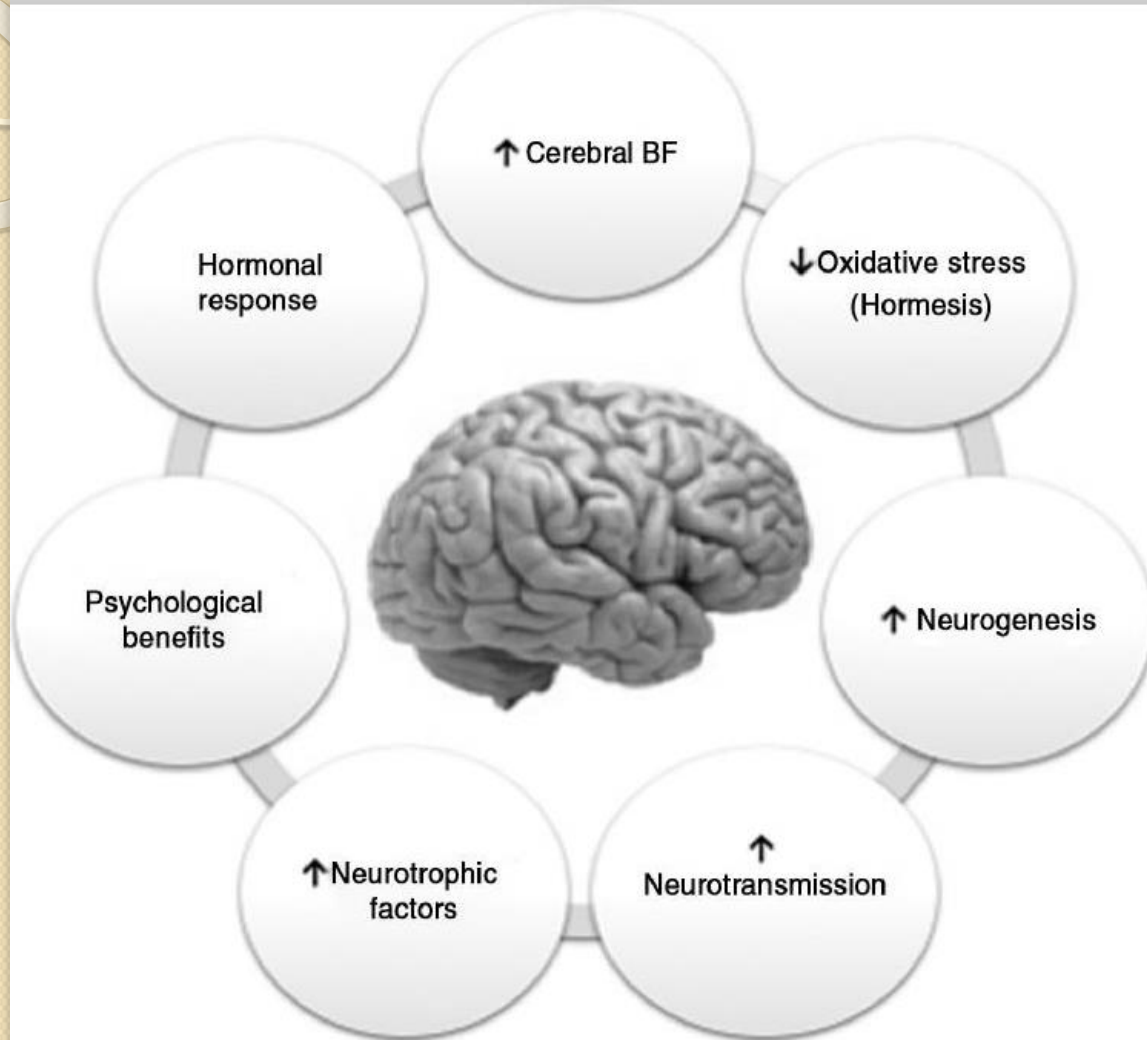
Влияние образа жизни на когнитивное функционирование



Обычная траектория старения мозга (**желтая линия**) показывает, что за несколько лет до смерти у человека появляются признаки легкого когнитивного расстройства. В некоторых случаях эти когнитивные нарушения происходят за много лет до смерти и приводят к деменции (**красная линия**).

Изменяя образ жизни с помощью мультимодальных вмешательств, человек может отсрочить наступление когнитивных нарушений до весьма преклонного возраста (**зеленая линия**).

Потенциальные защитные механизмы мозга при физических упражнениях .



Физические упражнения вызывают изменения в мозге на анатомическом, клеточном и молекулярном уровнях, индуцируя каскад клеточных и молекулярных процессов, способствующих различным физиологическим явлениям, включая **ангиогенез, нейрогенез, синаптогенез и стимуляцию нейротрофических факторов, улучшающих обучение, память и пластичность мозга.**

Среди этих механизмов - **увеличение мозгового кровотока (CBF)** в ряде корковых и подкорковых областей, а также снижение образования **A β и фосфорилирования белка tau.**

De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. J Sport Health Sci. 2020; 9(5): 394-404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004.



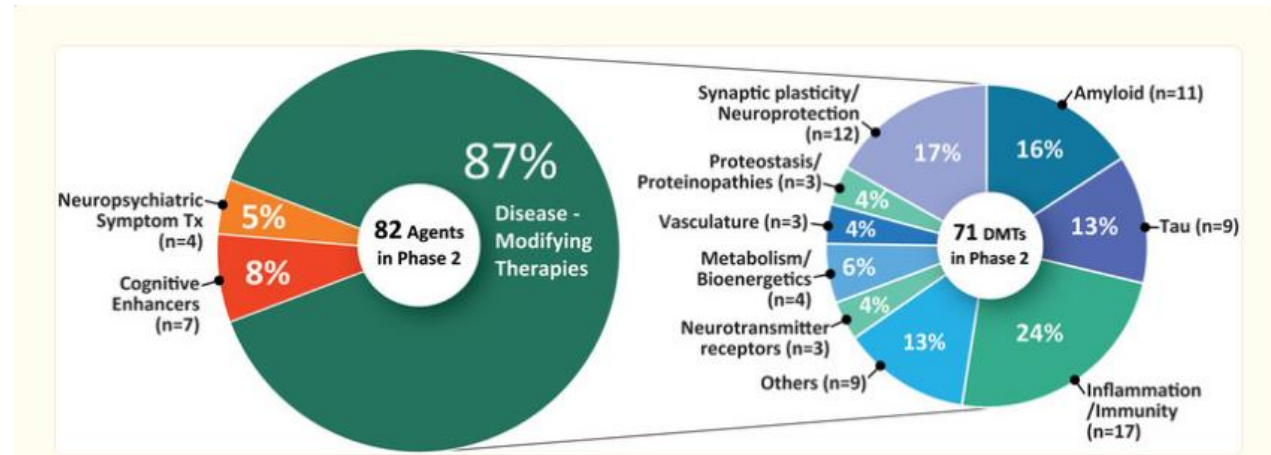
- Физические упражнения модулируют оборот β -амилоида, воспаление, синтез и высвобождение нейротрофинов, а также улучшают мозговой кровоток.
- Пожилым людям следует рекомендовать комплексные вмешательства, включающие переход к активному образу жизни.
- Изменению образа жизни на досимптомных и преддементных стадиях заболевания может способствовать отсрочке развития до *одной трети деменций во всем мире*.

De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. J Sport Health Sci. 2020; 9(5): 394-404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004.

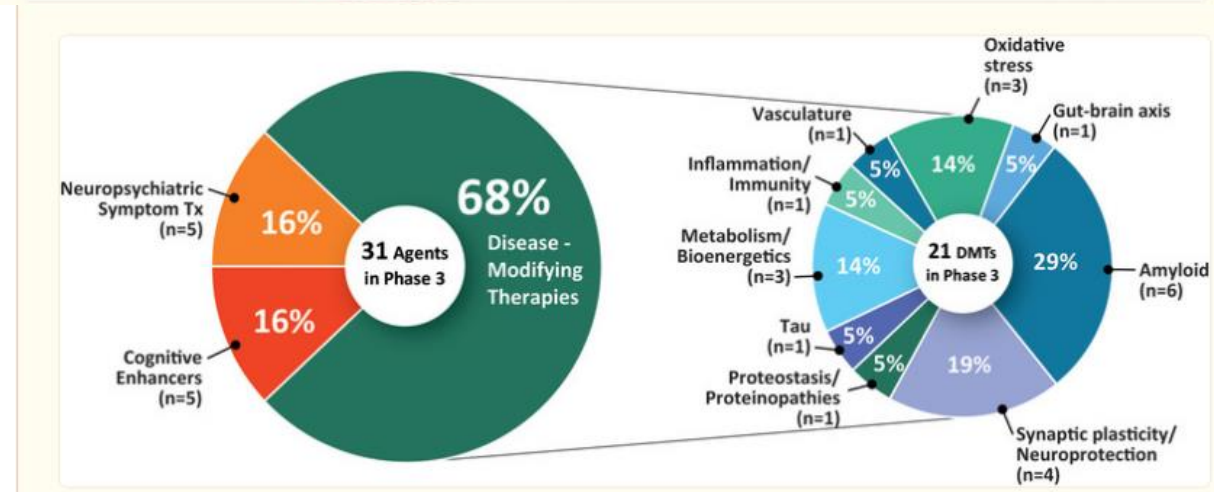
Механизмы действия агентов в процессе разработки лекарств от болезни Альцгеймера

(классифицированные с использованием подхода Common Alzheimer's Disease Research Ontology)
(Figure © J Cummings; M de la Flor, PhD, Illustrator)

2 Фаза



3 Фаза



Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022 May 4;8(1):e12295. doi: 10.1002/trc2.12295.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило 5 отдельных лекарств и одну комбинацию лекарств для лечения БА

- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы донепезил, галантамин и ривастигмин для лечения легкой и умеренной БА,
- Антагонист NMDA рецепторов - мемантин для умеренной и тяжелой БА
- Адуканумаб (Адухельм), первый препарат, одобренный FDA почти за два десятилетия, представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на A β
- Для комбинированного применения, одобрены донепезил и мемантин.