

Деменции позднего возраста: факторы, ассоциированные со скоростью прогрессирования деменции. Часть 2

Михайлова Н.М.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: неуклонное прогрессирование деменции характеризуется разной скоростью, что обусловило клиническое разграничение деменций с быстрым и медленным нарастанием тяжести когнитивного снижения. Поиск клинических факторов, гипотетически ответственных за различия в скорости прогрессирования деменции, является одним из аспектов исследований проблемы деменций позднего возраста. **Цель:** обобщить результаты изучения влияния отдельных клинических факторов на различия в темпе прогрессирования деменций позднего возраста. **Материал и метод:** по ключевым словам «поздний возраст», «деменция», «скорость прогрессирования», «возраст начала», «некогнитивные расстройства», «нозомодифицирующая терапия» отобраны и проанализированы статьи в базах MEDLINE/PubMed с 1990 по 2020 г., а также релевантные статьи в списках литературы анализированных работ. **Заключение:** различные параметры заболевания исследованы в качестве ассоциированных с паттерном прогрессирования деменции. В отношении части из них результаты достигали согласованности в признании связи со скоростью прогрессирования деменции, в отношении других такие свидетельства неоднозначные. Большие расхождения имеются во взглядах на гендерные различия, в то время как ранний возраст начала заболевания, исходно большая выраженность когнитивного снижения, массивность нейропсихиатрических расстройств согласованно признаются ассоциированными с быстрым прогрессированием деменции. Исследователей объединяет устойчивое представление о нелинейном характере прогрессирования деменции на этапах мягкой, умеренной и тяжелой деменции. Результаты изучения коморбидности в основном сходны в отношении признания влияния СФР, прежде всего артериальной гипертензии, на скорость прогрессирования деменции. Доказательство эффективности нозомодифицирующей терапии, замедляющей прогрессирование деменции, единодушно считается актуальной задачей, решению которой способствует разработка новых концепций патогенеза деменций и поиск новых мишеней терапии. **Результаты** изученного направления исследований подтверждают гипотезу о том, что прогрессирование деменции происходит по различным патогенетическим механизмам, которые определяют скорость нарастания деменции. Ведение больных деменцией в практике предполагает учет различных факторов, влияющих на скорость прогрессирования деменции, для планирования объема и характера лечебной помощи.

Ключевые слова: поздний возраст; деменция; скорость прогрессирования; возраст начала; некогнитивные расстройства; нозомодифицирующая терапия.

Для цитирования: Михайлова Н.М. Деменции позднего возраста: факторы, ассоциированные со скоростью прогрессирования деменции. Часть 2. *Психиатрия*. 2020;18(4):93–113. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-93-113>

Конфликт интересов отсутствует

Old Age Dementias: Factors Associated with Dementia Progression Rate. Part 2

Mikhaylova N.M.

FGBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

Background: steady progression of dementia is characterized with various rates, which specified clinical differentiation of dementias with rapid and slow increase of cognitive decline severity. The search for clinical factors, hypothetically responsible for differences in late age dementia progression rate, is one of the aspects of investigation of late age dementias. **The objective** was to generalize the results of the study of separate clinical factors effect on the differences in the late age dementia progression rate. **Material and methods:** papers in MEDLINE/PubMed bases from 1990 to 2020 were selected and analyzed according to the key words: "late age", "dementia", "progression rate", "age of onset", "non-cognitive disorders", "nosomodifying therapy", as well as relevant papers in the literature of the analyzed works. **Conclusion:** various parameters of the disease were studied as associated with dementia progression pattern. As regards part of them the results achieved compliance in recognition of association with dementia progression rate. As for the others this evidence is ambiguous. There are large discrepancies in attitudes to gender differences, while early age of disease onset, initially great intensity

of neuropsychiatric disorders are concordantly admitted as associated with dementia rapid progression. The researchers are united with steady idea of nonlinear character of dementia progression at the stages of mild, moderate and severe dementia. **The results** of study of comorbidity are basically similar with regard to recognition of SFD influence, first of all, of arterial hypertension on dementia progression rate. The evidence of the efficacy of nosomodifying therapy, decelerating dementia progression, is unanimously considered an urgent problem. The development of new dementia pathogenesis concepts and the search for new therapy targets, are conducive to the solution of this problem. The results of the investigated direction of studies confirm the hypothesis of the fact that dementia progression occurs according to various pathogenetic mechanisms, which determine the dementia increasing rate. The management of patients with dementia in practice presupposes taking into account of various factors, influencing dementia progression rate, for planning of the volume and character of medical care.

Keywords: old age; dementia; progression rate; age of onset; non-cognitive disorders; nosomodifying therapy.

For citation: Mikhaylova N.M. Old Age Dementias: Factors Associated with Dementia Progression Rate. Part 2. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(4):93–113. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-4-93-113>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В первой части обзора научных публикаций по проблеме скорости прогрессирования деменций рассмотрены работы, касающиеся естественного течения деменций, методик определения скорости прогрессирования деменции, частоты заболеваний с быстрым и медленным прогрессированием и различий в их нозологической принадлежности.

Вторая часть обзора литературы посвящена рассмотрению исследований, в задачи которых входил поиск корреляций быстрого или медленного нарастания тяжести деменции с другими значимыми характеристиками заболевания. Результаты исследований имеют значение для прогноза и разработки мер по устранению или смягчению влияния факторов, предположительно ответственных за различия в скорости прогрессирования деменции. Задача замедления прогрессирования деменции и отсрочивания тотальной несостоятельности стоит перед разработчиками новых методов патогенетически обоснованной терапии. Улучшению качества жизни больных деменцией и ухаживающих лиц, как правило, членов их семей, также может способствовать облегчение воздействия отдельных факторов, ассоциированных с нарастанием тяжести заболевания.

Цель настоящего обзора — рассмотреть и обобщить результаты изучения роли факторов, ассоциированных с различиями в скорости прогрессирования деменций позднего возраста. Как и в части 1 обзора, рассмотренные научные публикации касаются результатов исследований, проведенных на пациентах с уже развившейся деменцией, то есть клинической стадией заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Для составления обзора литературы по ключевым словам «поздний возраст», «деменция», «скорость прогрессирования», «гендерные различия», «возраст начала», «некогнитивные расстройства», «нозomodифицирующая терапия» отобраны статьи в базах MEDLINE/PubMed с 1990 по 2020 г., а также релевантные ссылки в списках литературы анализированных статей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ТЕМПОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАЗВИВШЕЙСЯ ДЕМЕНЦИИ

Исследования по этой проблеме сосредоточены преимущественно на болезни Альцгеймера, самом распространенном и пока неизлечимом заболевании. Существует большая вариабельность в темпе нарастания когнитивного снижения при болезни Альцгеймера (БА), однако недостаточно известно о факторах, влияющих на скорость прогрессирования БА. Исходя из того, что БА ассоциирована с ухудшением когнитивных функций вследствие разных причин, о которых известно далеко не все, во многих исследованиях пытались определить факторы, связанные с различиями в темпе прогрессирования деменции. Многие параметры заболевания исследованы в качестве предикторов быстрого или медленного паттернов прогрессирования, однако только в отношении немногих из них результаты устойчивые. Метаанализ 37 исследований (общее количество случаев 3492) не обнаружил характеристик, значимо коррелирующих со скоростью прогрессирования деменции [1].

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ, ВОЗРАСТ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ И УРОВЕНЬ ОБРАЗОВАНИЯ

Наибольшая неопределенность касается ассоциации скорости прогрессирования деменции с полом, несмотря на то что принадлежность к женскому полу всегда связывалась с большей частотой деменции. В одних исследованиях не получено различий в характеристиках траектории и темпа прогрессирования деменции в зависимости от пола больных [2, 3]. В то же время 4-кратная катамнестическая оценка за 18 месяцев наблюдения показала, что у больных деменцией мужчин хуже прогноз прогрессирования деменции и показатели смертности, а также чаще раннее помещение в учреждения длительного пребывания [4]. В других исследованиях быстрый темп прогрессирования, напротив, чаще обнаруживался у женщин [5, 6]. Некоторыми авторами принадлежность больных к мужско-

му полу даже рассматривалась как фактор-протектор быстрого прогрессирования [7].

Некоторые расхождения имеют место и в результатах изучения влияния возраста начала заболевания на скорость прогрессирования деменции. В одних работах в группах больных с «быстрым» и «медленным» прогрессированием возраст начала заболевания и возраст при первом визите не различались, хотя период дожития от начала заболевания в «быстрой» группе был короче [2, 8]. Показано, что с увеличением возраста начала заболевания значимо возрастает доля больных БА с медленным и постепенным ухудшением когнитивных функций и повседневной активности [3]. По результатам другого исследования, увеличение возраста начала заболевания коррелировало с «быстрым» типом прогрессирования деменции [9]. При анализе случаев БА только с ранним началом не обнаружено влияния возраста начала на скорость прогрессирования деменции [5, 10].

В недавнем исследовании, нацеленном на изучение характера прогрессирования в зависимости от возраста начала БА, состояние 1679 больных БА (152 с ранним началом и 1527 с поздним началом) оценивали спустя 12, 36 и 60 месяцев. Значимых различий в скорости изменения мини-теста (Mini Mental State Examination, MMSE) не получено. Однако авторами отмечена тенденция к более быстрому прогрессированию БА с ранним началом в первые три года после установления диагноза, в то время как при увеличении сроков катamnеза различий в нарастании тяжести деменции при сравнении случаев БА с ранним и поздним началом не обнаружено [11].

Низкий уровень образования, как известно, признан одним из важных факторов риска развития деменции. Однако изучение влияния уровня образования на скорость прогрессирования когнитивного снижения на клинической стадии заболевания дало неоднозначные результаты. В исследовании R.S. Doody и соавт. значимых различий в уровне образования при разном темпе прогрессирования деменции получено не было. Больные без прогностических признаков быстрого прогрессирования (так называемые «негативные пре-прогрессоры» по значению Preprogression Rate, PPR) учились в среднем 11 лет, при медленном типе прогрессирования — 14 лет, при промежуточном типе — 13 лет, а при быстром прогрессировании — 12 лет [12].

Наиболее интересны, казалось бы, парадоксальные результаты исследований об обратном соотношении уровня образования и темпа прогрессирования уже развившейся деменции. В этих работах обнаружена корреляция более высокого уровня образования с более быстрым, иногда стремительным нарастанием деменции.

Катамнестическая когорта из 670 пациентов с БА была разделена на три группы по уровню образования: низкий (≤ 8 лет), промежуточный (9–12 лет) и высокий (> 12 лет). Динамику когнитивных функций оценивали на протяжении 3,5 года с использованием

мини-теста (MMSE) и шкалы оценки деменции Маттиса (Mattis Dementia Rating Scale). Показано, что средний суммарный балл мини-теста ухудшался достоверно быстрее у лиц с высоким и промежуточным уровнем образования в сравнении с лицами с низким уровнем образования [13]. По данным другого исследования, один дополнительный год образования увеличивал риск прогрессирования заболевания в 1–2 раза [14]. Эти результаты находили подтверждение и в более поздних исследованиях [3, 10, 15, 16].

Изучение случаев БА с ранним началом обнаруживало ежегодное снижение мини-теста (MMSE) в среднем на 1,54 балла, увеличение показателя повседневной активности (Activity of Daily Living, ADL) на 3,46 балла и на 1,15 по клинической шкале оценки деменции (Clinical Dementia Scale, CDR). Пациенты с высоким уровнем образования демонстрировали более быстрое ухудшение всех трех показателей, хотя у женщин оно отмечено только по показателю ADL [5]. Относительно недлительный анамнез до установления диагноза был еще одной характеристикой при быстром прогрессировании болезни в корреляции с высоким уровнем образования. Согласно концепции авторов, высокий уровень образования, более высокий профессиональный уровень, преморбидная личностная активность представляют собой суррогаты высокого когнитивного резерва. Предполагается, что лица с большим когнитивным резервом более длительно толерантны к грузу альцгеймеровской морфологической патологии до наступления клинически выраженной деменции. Когнитивный резерв, по мнению исследователей, может также играть роль тормоза церебрально-сосудистого механизма, разрушающего когнитивный процессинг еще до наступления момента, когда у пациента манифестирует когнитивное снижение. В другом исследовании у 67 (70%) пациентов клиники памяти скорость прогрессирования деменции оказалась больше ожидаемой за 2 года после появления симптомов. Среди них женщин оказалось 63%, средний возраст составил 68 лет (от 45,4 до 89,6 года), уровень образования в среднем 12 лет [17].

Между тем есть и другие наблюдения, свидетельствующие о негативной роли низкого уровня образования для темпа прогрессирования БА. По результатам проспективного обсервационного исследования, более 200 амбулаторных больных в течение 18 месяцев обнаружена корреляция быстрого ухудшения — на 2,5 пункта и более по клинической шкале оценки деменции (CDR) — с низким уровнем образования [18].

Различия в представлениях о значении уровня образования для скорости прогрессирования деменции послужили основанием для проведения исследования, в которое включили 663 биомаркер-позитивных участника (среди них 462 больных с клинической стадией БА и 201 пациент с продромальной или преклинической стадией) [19]. Уровень образования рассматривался как показатель когнитивного резерва, а интракраниальный объем мозга по картине нейровизуализации

считался отражением мозгового резерва. Когнитивные функции оценивались в 5 сферах (память, внимание, речь, зрительно-пространственные способности и исполнительные функции) на разных стадиях болезни. Стратификация случаев по стадиям болезни показала, что эффект когнитивного резерва, то есть уровня образования, на внимание и исполнительные функции выше на продромальной стадии, чем на стадии деменции. В целом когнитивный и мозговой резерв, по мнению авторов, обнаруживали независимый эффект в отношении когнитивных симптомов, но сочетание ограниченного когнитивного и мозгового резерва объясняло ухудшение выполнения когнитивных тестов на стадии уже развившейся деменции.

ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ДИАГНОЗА ДЕМЕНЦИИ

Прогностическая оценка этого фактора при изучении скорости прогрессирования деменции стала практически обязательным аспектом исследований, а их результаты ожидаемо оказались наиболее консолидированными. Собственно, на основании различий в изменении со временем исходных тестовых оценок когнитивного снижения формировалось представление о темпе нарастания деменции.

При разделении участников исследований на «быстрых и медленных прогрессоров» исходное значение мини-теста (MMSE) оказалось достоверно ниже в «быстрой» группе, чем в «медленной» [2, 8]. Как правило, с более низким показателем когнитивного функционирования при первичном обследовании связывают быстрое наступление продвинутой стадии деменции. По данным разных авторов, более высокий исходный показатель по шкале ADAS статистически значимо коррелировал с «быстрым» и «промежуточным» типом прогрессирования [7, 9, 20–23].

Для установления связи между когнитивными показателями, социально-демографическими и клиническими данными, показателями функционирования и темпом нарастания деменции у 72 больных БА (средний возраст 75,3 года) применяли простой линейный и множественный регрессионный анализ изменения мини-теста (MMSE) за один год [24]. В отличие от многих ранее предполагаемых факторов самым значимым предиктором прогрессирования деменции оказалось ухудшение способности к осуществлению повседневной деятельности.

Проспективное изучение в течение года 521 случая БА (средний возраст 80,8 года; 66% женщины; средний показатель MMSE 20,5 балла) показало, что с быстрым темпом прогрессирования коррелировало исходное значение MMSE < 20 баллов, а также наличие деменции у родственников [6].

В лонгитудинальном обсервационном исследовании в Норвегии для определения темпа прогрессирования деменции изучали значение исходных показате-

телей шкал CDR, MMSE и ADL [25]. Среднее ежегодное увеличение CDR достигало 1,6, показатель мини-теста уменьшался в среднем на 1,9, ADL — на 1,3. Почти в половине наблюдений (46,8%) наблюдалось медленное прогрессирование деменции (менее 1 балла в год по CDR). Наиболее сильные корреляции связывали показатели CDR и ADL, наименьшие — суммарный балл MMSE и показатель ADL.

В мультицентровом исследовании обнаружена корреляция скорости прогрессирования деменции с типом когнитивного снижения. В анализ были включены данные 1066 пациентов (средний возраст 71 ± 9 лет; 51% женщин). Исходно выделили два типа когнитивных расстройств — с преобладанием расстройств памяти (663 больных; мини-тест 24) и с преобладанием других, немнестических расстройств (403 больных; мини-тест 23,1). В когорте с немнестическим типом когнитивного снижения за время катамнеза ухудшение показателя мини-теста оказалось более выраженным — на 2,8 в год, при мнестическом типе — на 1,9 в год, то есть немнестический тип исходного когнитивного снижения коррелировал с более быстрым прогрессированием деменции [26].

РАЗЛИЧИЯ ТЕМПА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ДЕМЕНЦИИ

Клиницистам и исследователям давно известно, что темп прогрессирования когнитивного снижения отличается на разных стадиях заболевания, что находит отражение и в разной длительности стадий мягкой, умеренно выраженной и тяжелой деменции.

В первом проспективном исследовании B. Reisberg и соавт. изучена длительность клинических стадий деменции. По данным авторов, период с отчетливыми когнитивными, поведенческими расстройствами и функциональным снижением длится от 2 до 15 лет. На этом этапе степень тяжести и темп прогрессирования обнаруживают очевидные различия. По мнению авторов, в аспекте моделирования течения деменции наиболее важна эта стадия, отражающая соотношение тяжести когнитивного снижения с увеличением морфологических признаков поражения, особенно обнаруженных на аутопсии. Авторы обращают специальное внимание на то, что на тяжелой стадии деменции трудно измерить скорость прогрессирования [27].

В работе R.G. Stern и соавт., первыми поставивших задачей изучение темпа прогрессирования деменции, ежегодное измерение когнитивного снижения у больных БА показало более медленное его нарастание на стадии мягкой деменции, чем на стадии умеренной деменции [2]. В представлении авторов связь нейропатологических изменений (численности сенильных бляшек и нейрофибриллярных узелков) с когнитивными и поведенческими расстройствами состоит в том, что массивность морфологических изменений при незначительности симптомов может быть отражением способности к компенсации на стадии мягкой и уме-

ренной степени тяжести нейронального повреждения. Но каждая последующая потеря нейронов приводит к значительному когнитивному снижению. Замедление темпа прогрессирования на стадии тяжелой деменции, по мнению авторов, объясняется утратой ресурсов дальнейшего ухудшения на этой стадии и, возможно, тем, что когнитивные способности настолько снижены, что их изменение малозаметно.

В сравнительных исследованиях течения заболевания нейродегенеративного и сосудистого генеза в группе БА не обнаружено достоверных различий в частоте качественных ошибок в зависимости от тяжести, однако в группе сосудистой деменции (СоД) паттерн качественных ошибок изменялся с нарастанием тяжести деменции [28, 29]. При очень мягкой альцгеймеровской деменции частота всех качественных ошибок была менее 20%. Показано, что на этапе мягкой сосудистой деменции прогрессирование было более медленным, чем на более тяжелых стадиях [30]. В другом исследовании динамика ухудшения выполнения когнитивных тестов показала, что при СоД на протяжении почти 4/5 времени наблюдения отмечается более медленное прогрессирование с ускорением к концу этого периода, а неуклонное прогрессирование более характерно для деменции альцгеймеровского типа [14].

Интерес к проблеме различий в темпе прогрессирования деменций значительно возрос при обработке данных длительного, зачастую многолетнего наблюдения большого числа больных, а также в связи с интерпретацией расхождений в результатах клинических испытаний с большим числом участников. В одном из таких исследований проведен анализ 1321 обращения в Университетский центр более чем за 20 лет [15]. Анализировали различия в скорости прогрессирования деменции. Каждого пациента относили к «быстрому» или «медленному» паттерну прогрессирования. Получено 6 различных конфигураций длительности фазы ускорения когнитивного ухудшения. Пациенты, у которых было медленное прогрессирование на ранних стадиях заболевания, сохраняли этот паттерн и на дальнейшей стадии. Вместе с тем отличия средней длительности стадий при быстром и медленном прогрессировании достигали 2 лет. Авторами выдвинуто предположение о различиях в генетических факторах, а именно тех, что ассоциированы с уровнем фосфорилированного тау в ликворе.

В проекте ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) изучено естественное течение БА и изменение соотношения когнитивного и функционального снижения у получавших плацебо пациентов с мягкой деменцией (MMSE score ≥ 20 and ≤ 26) и умеренной деменцией (MMSE score ≥ 16 and ≤ 19). Значимые корреляции зависели от стадии болезни, особенно при прогрессировании от преклинической стадии до умеренной деменции. Показано, что уменьшение суммы баллов мини-теста на 3 и более в год более характерно для исходно умеренной деменции (43,2%), чем для мягкой деменции (20,1%) без отличий по полу, возрасту

и уровню образования. По мнению авторов, эти различия следует учитывать при наборе больных в РКИ эффективности новых методов терапии [31].

Динамическое наблюдение и обследование пациентов с мягким когнитивным снижением (МКС) и мягкой деменцией при БА в течение 2 лет показало, что возраст, уровень функционирования, общие когнитивные способности, условия проживания, супружеский статус не были значимо связаны со скоростью когнитивного снижения. Однако некоторые отличия траекторий исполнительных функций, обнаруженные на разных по времени этапах дальнейшего динамического обследования, свидетельствовали об отличиях темпа прогрессирования когнитивного снижения в сравниваемых группах [32]. В другом исследовании анализ 521 случая БА (средний возраст 80,8 года; 66% женщины; средний показатель мини-теста 20,5 балла) показал общую частоту быстрого прогрессирования в 40,9% случаев. Доля быстрого прогрессирования при мягкой деменции составила всего 22,3%, при умеренной деменции — 53,5% [6].

Таким образом, исследователей объединяет устойчивое представление о неравномерном, или нелинейном, характере прогрессирования деменции на разных этапах заболевания — мягкой, умеренной и тяжелой деменции.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ В ОЦЕНКЕ СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ

Предпринимались попытки поиска различий в выполнении когнитивных тестов для оценки скорости прогрессирования нарушений в разных когнитивных сферах при деменции разной степени тяжести и различного генеза. Уже в ранних исследованиях обнаружены значимые различия в темпе нарастании расстройств памяти при БА и смешанной деменции, в то время как эти различия при БА и СоД не достигали статистической значимости. При СоД меньший дефицит памяти в начале заболевания, но относительно более быстрое прогрессирование расстройств памяти и способности к счету, чем при БА и смешанной деменции. Аналогичные тенденции отмечены и в отношении расстройств праксиса [28].

В сравнительном исследовании БА и СоД количественная оценка теста рисования часов (Clock Drawing Test, CDT) положительно и достоверно коррелировала с общим баллом MMSE. Однако в группе больных БА концептуальный дефицит был наиболее частым ($> 60\%$), на втором месте оказался пространственный дефицит и/или дефект планирования (40–60%). При умеренной деменции наиболее частым был концептуальный дефицит (90%). Частота графических ошибок нарастала с утяжелением деменции, хотя и недостоверно. Напротив, частота пространственного дефицита и/или дефекта планирования при мягкой СоД была выше (68%), чем при умеренной СоД (30%). Частота графических затруднений при умеренной СоД выше (60%), чем при

умеренной БА (14%). Эти результаты позволили авторам предположить, что семантическое снижение может играть первостепенную роль, а лобные исполнительные дисфункции и зрительно-пространственное ухудшение играют добавочную роль в плохом выполнении CDT больными БА. Этот паттерн сохраняется при усилении тяжести деменции. Авторами сделан вывод о том, что когнитивный профиль достоверно различается при БА и СоД в основном на стадии мягкой и умеренной деменции, а тест рисования часов может способствовать их диагностическому разграничению [29].

В другой работе 655 больных БА и 383 лиц из группы нормального контроля ежегодно проходили обследование с применением нейропсихологических тестов из батареи CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), в которые входили MMSE, CDR и BDRS [33]. Результаты показали не только значительное снижение показателей за 4 года (на 22,2 пункта), но и значимые различия в показателях тестов семантического называния, узнавания лиц (но не теста запоминания слов и теста вербальной беглости). Однако попытка моделирования прогноза на основании этих данных оказалась успешной только в 16%, в то время как клиническая оценка в совокупности с тестовой — в 50%.

По результатам другого исследования, подтверждено непропорциональное ухудшение в разных когнитивных сферах (процессинг памяти, логическая память, семантическое называние, беглость категориальная и вербальная и др.), в то время как такой диспропорциональности не обнаружено в отношении внимания и других исполнительских функций. Ухудшение некоторых функций отчетливо прогрессировало за 8 мес., других — только за 16 мес. Предсказание прогрессирования деменции оказалось возможным лишь в 48% случаев. По мнению авторов, это важно иметь в виду для предсказания течения заболевания при наличии жалоб на ослабление памяти, а также при отборе пациентов в клинические исследования [34].

Использование ADAS-cog, эталонного комплекса тестов для изучения динамики когнитивного снижения при БА, позволило разграничить случаи быстрого и медленного прогрессирования деменции за период катмнеза от 21 до 27 мес. При разных паттернах прогрессирования получены значимые различия в оценках исходного выполнения ряда тестов (вербальная серия на внимание; логическая память; зрительное воспроизведение; блок рисования; контролируемый устный тест словесных ассоциаций) [20]. В другом исследовании 130 больных БА с поздним началом (средний возраст 82 года) с исходным мини-тестом 23 балла рассматривались как быстрые прогрессоры при ухудшении мини-теста более чем на 3 балла за первые 6 мес. амбулаторного наблюдения, а наиболее прогностически значимыми оказались результаты теста на свободное припоминание и категориальную беглость [35].

В работах последних лет наиболее значимыми для определения скорости прогрессирования демен-

ции при БА за три года наблюдения признаются тесты не только на вербальную эпизодическую память, но и на семантическую память [36]. Семантическую память исследовали в динамике по тестам устного конфронтационного называния, категориальной беглости, семантического распознавания, семантического называния и семантической плотности в последовательной письменной речи [37]. Спустя год результаты многих показателей семантической памяти ухудшились на 1/3 или 1/2 стандартного отклонения в корреляции с общим когнитивным снижением, тяжестью деменции и способностью к повседневной активности. Факторный анализ показал, что рассмотренные по отдельности исходные показатели конфронтационного называния и категориальной беглости явились предикторами тяжести деменции, в то время как тесты на семантическое узнавание в совокупности с семантическим называнием были предикторами общего когнитивного снижения, но не прогнозировали ухудшение функционального статуса.

Предпринималась попытка различения вариаций прогрессирования несостоятельности на стадии тяжелой деменции. С этой целью обитателей интернатов, больных деменцией, обследовали при поступлении с использованием батареи тестов тяжелой деменции и шкалы когнитивных флюктуаций. Показатели первичного обследования и результаты дальнейшего наблюдения позволили авторам утверждать, что результаты по шкале когнитивных флюктуаций надежно предсказывают плохое выполнение тестов на ориентировку, речь и праксис в дальнейшем. Авторами сделан вывод о том, что когнитивные флюктуации, выявленные при первичном обследовании, влияют на прогрессирование несостоятельности больных с тяжелой стадией деменции [38].

Вклад отдельных тестовых показателей не добавляет определенности в диагностику прогрессирования деменции, но расширяет представление о динамике функционирования когнитивных сфер на разных этапах заболевания.

НЕКОГНИТИВНЫЕ (ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ) СИМПТОМЫ В ОЦЕНКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ

Нейропсихиатрические, или некогнитивные, симптомы более разнообразны в клинической картине БА, чем другие симптомы деменции. Клиницистам важно знать не только о способах их коррекции, но и об их прогностическом значении для прогрессирования заболевания — являются ли эти расстройства признаком прогрессирования деменции или, возможно, свидетельствуют о парциальной сохранности активности мозга. Исследователи уделяли особое внимание изучению поведенческих и психопатологических расстройств, то есть некогнитивных симптомов деменции, при оценке различий по скорости прогрессирования и длительности заболевания.

В одних исследованиях обнаруживалась связь тяжести деменции и ускорения прогрессирования заболевания с появлением поведенческих и психопатологических расстройств в клинической картине заболевания [30, 39, 40]. В проекте с проспективным дизайном изучали связь между клинически выраженными нейропсихиатрическими симптомами при мягкой БА и прогрессированием до тяжелой деменции и смерти. Из 335 случаев БА в 20% за время катмнеза прогрессирование достигло степени тяжелой деменции. Частота психоза, возбуждения, агрессии и иных выраженных психопатологических симптомов коррелировала с быстрым прогрессированием до тяжелой деменции [41]. Такой же результат получен при изучении естественного течения деменции у 207 больных (средний возраст 77 лет; средний суммарный балл мини-теста 17,5). Обнаружена связь большой частоты (64,5%) поведенческих и психопатологических расстройств и уменьшения продолжительности болезни до наступления тяжелой стадии [21].

Высказывалось и предположение о том, что само быстрое прогрессирования деменции является предиктором развития психотических расстройств [42]. Анализ 434 случаев БА с использованием байесовской модели показал, что когнитивное снижение коррелировало с увеличением скорости перехода в психотическое состояние. Развитие психоза оказалось связанным и со степенью когнитивного снижения, и с его скоростью. Признавая, что вклад когнитивного снижения в психоз остается не вполне ясным, другие авторы утверждали обоснованность применения этого метода анализа и в отношении других, помимо психоза, нейропсихиатрических симптомов деменции [43].

В отдельное направление исследований вошли попытки оценить прогностическое значение разных психопатологических синдромов для прогрессирования деменции. В то время как частота галлюцинаторных и бредовых расстройств коррелировала с быстрым прогрессированием заболевания, не было обнаружено связи депрессии с более быстрым нарастанием деменции [30, 40]. По результатам проспективного, обсервационного и аналитического исследования 223 амбулаторных больных БА, в течение 18 мес. изучали значение симптома анозогнозии для оценки прогрессирования заболевания. Использовали оценку анозогнозии по шкале клинической оценки критики (Clinical Insight Rating Scale, CIS). Прогрессирование подтверждалось увеличением показателя CDR более чем на 2,5 пункта за время наблюдения. Выраженная анозогнозия наблюдалась в 31,5%, изменение уровня осознания — в 39,4% и нормальная оценка болезни — в 29,1%. Среднее исходное значение CIS 4 балла спустя 18 мес. достигало 6 баллов. Исходное значение CIS, то есть после установления диагноза БА, было одинаковым у больных со значительным клиническим прогрессированием в последующем и без быстрого прогрессирования, но обнаружена корреляция анозо-

гнозии с более поздним возрастом и с большей выраженностью нейропсихиатрических симптомов [18].

Ускоренное нарастание тяжести деменции у больных БА с ранним началом пытались связать с различиями в паттерне некогнитивных симптомов по показателям нейропсихиатрического опросника (Neuropsychiatric Inventory, NPI) [40]. Возбуждение, эйфория, апатия, расторможенность, раздражительность и поведенческие двигательные расстройства оказались сходными по проявлениям и при раннем, и при позднем начале БА, но их частота быстрее нарастала по мере прогрессирования БА с ранним началом. Напротив, галлюцинации, депрессия и тревога обнаруживали отличия при БА с ранним началом от таких же проявлений при БА с поздним началом. Галлюцинации были более выражены на стадии умеренно выраженной деменции, чем на стадии мягкой деменции. Для бреда, депрессии и тревоги связи с прогрессированием деменции не обнаружено.

Соотношение между прогрессированием БА и депрессией и лежащие в основе этого механизмы малоизучены. С использованием Корнельской шкалы депрессии при деменции и CDR обследовали 282 амбулаторных больных БА на протяжении двух лет. Три различных траектории депрессивных симптомов были идентифицированы: класс 1 — с низким значением по Корнельской шкале (231 больной, или 82,8%), класс 2 — с высоким значением (11 человек, или 3,9%) и класс 3 — с умеренным или снижающимся значением шкалы (37 больных, или 13,3%). Быстрое нарастание тяжести деменции по шкале CDR коррелировало с увеличением выраженности депрессии по Корнельской шкале [44].

Психопатологическому анализу некогнитивных расстройств при деменциях позднего возраста посвящены работы современных отечественных исследователей. Тщательно изучены различные проявления бреда при деменциях нейродегенеративного и сосудистого генеза и их корреляции с нарастанием степени тяжести когнитивного снижения [45–47].

В изучении проблемы некогнитивных симптомов деменции особое место заняло диссертационное исследование, проведенное И.В. Колыхаловым. Автором показано, что частота психопатологических и поведенческих симптомов при БА имеет различные корреляционные связи со степенью тяжести деменции [48]. Обнаружено, что бредовые, депрессивные и тревожные расстройства становятся более редкими при продвижении заболевания от мягкой к тяжелой стадии, в то время как частота поведенческих симптомов, напротив, значимо возрастает по мере прогрессирования деменции. Хотя в целом развитие расстройств психотического уровня у больных БА определяется прогрессированием когнитивного дефицита, автором обнаружены различия в отношении бредовых и галлюцинаторных расстройств. Бредовые расстройства у больных БА обнаруживали увеличение частоты по мере прогрессирования когнитивного дефицита

от мягкой к умеренной деменции (от 43,9 до 51,3%), но на этапе тяжелой деменции их частота снижалась (до 29,5%). Галлюцинаторные расстройства наблюдались реже, чем бредовые, но их частота также увеличивалась при нарастании тяжести деменции от мягкой (14,6%) до умеренной (21,8%) и оставалась примерно на том же уровне (20%) на стадии тяжелой деменции. Хотя в проведенном автором исследовании значимой корреляции между наличием психотических симптомов и более быстрым прогрессированием деменции не получено, однако установлена связь большей выраженности бредовых расстройств с более короткой общей продолжительностью заболевания.

В одном из исследований раннее появление галлюцинаций, психоза и экстрапирамидных расстройств оказалось характерным для БА с быстрым прогрессированием деменции [17]. В работе других авторов 236 больных очень мягкой и мягкой БА обследовали катамнестически в течение 5 лет с использованием нейропсихиатрического опросника для определения прогностической значимости исходных нейропсихиатрических симптомов в отношении прогрессирования деменции. Обнаружены корреляции выраженности некогнитивных расстройств с нарастанием тяжести деменции. У больных с исходно мягкой деменцией и проявлениями бреда, возбуждения и отклонений в двигательном поведении прогрессирование заболевания было более быстрым [49]. Метаанализ 591 нелеченного случая БА также показал, что наличие бредовых расстройств (по результатам заполнения нейропсихиатрического опросника) коррелировало с быстрым нарастанием тяжести деменции [50].

В сравнительном исследовании изучали паттерны когнитивного снижения и нейропсихиатрических расстройств при БА и лобно-височной деменции (ЛВД). На ранней стадии (CDR 0,5) нейропсихиатрические расстройства более выражены у больных ЛВД, в то время как когнитивное снижение более медленное, чем у больных БА. На поздних стадиях ЛВД значимо отличалась от группы сравнения большей скоростью нарастания тяжести деменции [51].

В недавнем систематическом обзоре литературы проанализирована заболеваемость, частота и стойкость проявлений 11 поведенческих и психопатологических симптомов деменции. Несмотря на значительные расхождения в целях и методах 59 включенных в обзор исследований, симптомы гиперактивности и апатии показали самую высокую частоту и устойчивость, депрессия и тревога — умеренную частоту возникновения, психотические симптомы — низкие показатели стойкости проявлений и умеренные или низкие показатели частоты. Единственным симптомом с исходно высокой распространенностью, устойчивостью проявлений и большой частотой при прогрессировании деменции оказалась апатия [52].

Прогностическая значимость скорости развития симптомов деменции во всех трех сферах (когнитивная, повседневное функционирование, поведение)

редко исследовалась одновременно. Анализ данных лонгитудинального исследования, в которое включили 331 случай деменции, показал межиндивидуальное разнообразие прогрессирования деменции по разным сферам. Когнитивные нарушения и ухудшение повседневной активности коррелировали между собой, в то время как не обнаружено корреляции когнитивных и нейропсихиатрических симптомов. Однако комплексная оценка показателей по всем трем областям коррелировала с нарастанием тяжести деменции на протяжении всего времени наблюдения. В то же время увеличение частоты нейропсихиатрических симптомов и ухудшение функционирования коррелировали со снижением качества жизни, тогда как когнитивные нарушения не обнаруживали этой связи [53].

Противоречивые результаты получены в отношении применения антипсихотиков у больных деменцией. По данным обзора 42 исследований атипичные антипсихотики не обнаружили влияния на уменьшение сроков дожития, но их применение обнаружило ассоциацию с более быстрым когнитивным снижением [54].

В последние годы все больше исследований основаны на статистической обработке так называемых больших данных (big data). Моделирование 6 траекторий прогрессирования когнитивного снижения при деменции использовано в работе английских исследователей [23]. Ретроспективный анализ когорты из 3441 наблюдений показал, что две траектории когнитивного снижения с изначально сходным показателем мини-теста обнаружили разную скорость прогрессирования заболевания, при этом более быстрое прогрессирование коррелировало с исходно большей частотой поведенческих расстройств.

Длительное наблюдение 3502 больных БА в Национальном альцгеймеровском координационном центре США позволило распределить проявления деменции в три кластера по скорости прогрессирования (отсутствие/медленная, средняя и высокая). Наличие экстрапирамидных симптомов (ЭПС) сопоставляли с когнитивными и нейропсихиатрическими расстройствами. При быстром темпе прогрессирования когнитивного снижения ЭПС и нейропсихиатрические симптомы были наиболее выражены, особенно галлюцинации. Среди этих случаев предсказуемо больше оказалось больных с диагнозом деменции с тельцами Леви (ДТЛ) [55]. В другом исследовании быстрое прогрессирование деменции наблюдалось у 50% из 160 больных БА, а предикторами быстрого прогрессирования также оказались экстрапирамидные симптомы [56].

Уделив специальное внимание частоте эпилептиформных расстройств при деменции, авторы признали высокую вероятность того, что эпилептическая активность частично ответственна за прогрессирование БА, предположительно, вследствие возрастания скорости отложения амилоида [57, 58].

В то время как в публикациях обычно больше сообщений о госпитальных случаях быстрого прогрессирования деменции, недавнее исследование касается

96 амбулаторных случаев с быстро прогрессирующей деменцией из клиники памяти медицинской школы Вашингтонского университета, прослеженных в период с 2006 по 2016 г. Диагностический консенсус достигался привлечением двух специалистов. У 67 (70%) скорость прогрессирования была больше ожидаемой за 2 года после появления симптомов. Среди них женщин оказалось 63%, средний возраст составил 68 лет (от 45,4 до 89,6 года), уровень образования 12 лет. Атипичные психопатологические проявления наблюдались в 90% случаев с быстрым прогрессированием. Старший возраст оказался предиктором амнестической деменции при БА, паркинсонизм или зрительные корковые дисфункции — предикторами других нейродегенеративных заболеваний с быстрым прогрессированием, включая спорадическую болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) [17].

Подытоживая результаты исследований этого направления, можно с уверенностью признать общность взглядов авторов на высокую значимость некогнитивных симптомов в оценке динамики проявлений деменции при БА и ассоциированных с нею расстройств. Установление различной связи отдельных психопатологических синдромов и симптомов с тяжестью деменции, скорее, свидетельствуют о разнообразии паттернов прогрессирования, что подтверждается выявлением корреляций с темпом нарастания тяжести деменции.

СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА (СФР) И ДРУГИЕ КОМОРБИДНЫЕ ФАКТОРЫ

Накопление эпидемиологических, морфологических и нейровизуализационных доказательств за несколько десятилетий позволяют предполагать роль сосудистого поражения мозга в патогенезе БА. Расширяется признание влияния коморбидности с церебрально-сосудистым поражением на клинические проявления нейродегенеративных деменций различного генеза, прежде всего болезни Альцгеймера. СФР не только повышают риск развития БА, но обнаружено немало клинических свидетельств их влияния на прогрессирование деменций. Одной из задач исследований коморбидности БА с сосудистым поражением мозга почти всегда ставилось изучение влияния СФР на скорость прогрессирования деменций.

В самых ранних работах было показано, что наличие инсульта коррелировало с более частым наступлением смерти, но не с темпом прогрессирования когнитивного снижения при БА [30]. Аналогичные результаты получены при изучении 247 пациентов с ранней БА для установления связи темпа когнитивного снижения на протяжении трех лет с коморбидными сосудистыми заболеваниями или СФР, выявленными при первом обращении. Больные, заболевание у которых достигло за три года стадии умеренной деменции, рассматривались как пациенты с быстрым прогрессированием, оставшиеся на начальной стадии — как медленные

прогрессоры. Ежегодное снижение когнитивного показателя было ожидаемо больше в «быстрой» группе, чем в «медленной». Частота проблем с сердцем в анамнезе, инфаркта миокарда, инсульта, гипертензии, диабета, курения в прошлом или в настоящем не отличалась в сравниваемых группах [8].

В лонгитудинальном исследовании 80 больных СоД и БА отобраны из амбулаторной клиники деменции и включены в когортное исследование. Основная цель исследования — оценить степень прогрессирования деменции (нарастание тяжести) при БА и СоД. Большинство пациентов исходно были в состоянии мягкой/умеренной деменции. Не обнаружено корреляции между исходными сердечно-сосудистыми факторами риска и ухудшением CDR от 1,0 до 2,0 на протяжении 18-месячного катмнеза. Оценки проводились каждые 6 мес. более 2 лет. Сосудистые факторы риска, измеренные клинически и биохимически, не повышали значимо скорость прогрессирования в течение 18 мес. у больных БА с низкой отягощенностью церебрально-сосудистыми факторами. Однако снижение сердечно-сосудистой реактивности, мерцательная аритмия, систолическая гипертензия и стенокардия, возникшие на протяжении заболевания, явились предикторами более быстрого ухудшения у больных БА. Наличие гипертензии увеличивало риск прогрессирования деменции в 38 раз. В то же время шунтирование в анамнезе, диабет, лечение антигипертензивными препаратами коррелировало с более медленным прогрессированием [14].

Предполагается, что гипертензия влияет на прогрессирование деменции по тем же механизмам, что вовлечены в патогенез заболевания. Высокое артериальное давление является основным фактором поражения белого вещества, которое может промотировать более быстрое утяжеление деменции и при БА, и при СоД. Помимо этого, неадекватное лечение гипертензии приводит к гипоперфузии мозга, ишемии и гипоксии, что может ускорить течение деменции [24, 59, 60]. В то же время в постмортальных исследованиях показано, что в отсутствие гипертонии и у леченных антигипертензивными средствами больных БА значимо меньше нейрофибриллярных танглов [61].

В этом же аспекте проведено проспективное исследование прогностической значимости спонтанного возникновения церебральных эмболов для более быстрого прогрессирования деменции при БА и СоД [62]. Авторы обнаружили спонтанные мозговые эмболы среднемозговых артерий за один час транскраниально-УЗДГ-мониторинга у 40% больных БА и 37% больных СоД в сравнении с 14% в группе контроля. При обнаружении церебральных эмболов отмечено более быстрое прогрессирование — увеличение суммарного балла ADAS на 15,4 балла в сравнении с 6,0 у пациентов без церебральных эмболов; уменьшение мини-теста на 6.9 у пациентов с эмболами в сравнении с 3,4 балла у пациентов без эмболов. Увеличение ADAS-cog более чем на 40% за 6, 12, 18 и 24 мес. у эмбол-позитивных зарегистрировано соответственно в 31%, 45%, 53% и 57%

в сравнении с 21%, 30%, 23% и 30% соответственно у эмбол-негативных. Не обнаружено дозозависимого эффекта от количества эмболов. Сделан вывод о том, что наличие спонтанных церебральных эмболов связано с более быстрым прогрессированием деменции за 2 года и при БА, и при СоД. Обращается внимание на то, что церебральные эмболы могут быть превентированы и стать новой мишенью профилактики и лечения деменции.

В нейровизуализационных исследованиях (ОФЭКТ, ПЭТ, МРТ) показано, что снижение церебрального кровотока или наличие немых инфарктов у больных БА коррелирует с будущим темпом когнитивного снижения [10, 63]. Оценка Фрамингемского профиля сердечно-сосудистого риска (Framingham cardiovascular risk profile, FCRP) у 284 больных БА подтвердила более быстрое прогрессирование деменции у пациентов из субпопуляции с повышенным показателем по этой шкале [64]. Атеросклероз сонных артерий рассматривается как фактор-предиктор ускорения прогрессирования когнитивного снижения при БА [65]. В 3-летнем проспективном исследовании с ежегодным проведением оценки когнитивных функций и УЗИ МАГ у больных БА показано, что чем больше утолщение интимы каротид, тем быстрее нарастает ухудшение выполнения когнитивных тестов, особенно на вербальную и невербальную память, семантическую беглость и исполнительные функции.

В систематическом обзоре обнаружены значительные расхождения в результатах исследований корреляции показателей прогрессирования БА с поздним началом и коморбидности с церебрально-сосудистым заболеванием [53]. Авторами обзора высказано суждение о том, что для влияния на темп прогрессирования деменции важнее не исходная, а изменяющаяся со временем коморбидность, коррелирующая с ухудшением по всем трем параметрам проявлений деменции — когнитивное снижение, нейропсихиатрические симптомы и повседневное функционирование.

Неоднозначность взаимосвязи отдельных СФР и паттерна прогрессирования деменции продемонстрирована в некоторых других исследованиях. Анализ исходных и катamnестических данных 200 последовательных обращений (113 больных БА и 87 случаев ДТЛ) в клинику деменции в Западной Норвегии с учетом СФР показал, что при установлении диагноза они значимо не отличаются. Отмечено, что при БА более быстрое прогрессирование ассоциировано с курением, в то время как исходно избыточный вес коррелировал с более медленным когнитивным снижением. Более того, артериальная гипертензия явилась фактором-предиктором более медленного ухудшения мини-теста. При ДТЛ наличие диабета коррелировало с более медленным ухудшением по CDR [66]. В другой работе норвежских исследователей 282 больных БА из клиник памяти (средний возраст 73,3 года; 54% женщин) наблюдались в течение 24 мес. СФР оценивали клиническим методом и по данным МРТ (плотность белого вещества, лакунар-

ные и корковые инфаркты). Несмотря на значительный вклад СФР, не выявлено корреляции ни одного из показателей СФР со скоростью прогрессирования деменции за 2 года [25].

Наибольшая согласованность результатов и мнений достигнута в отношении значимости артериальной гипертензии. Ретроспективное лонгитудинальное исследование предпринято для сравнения течения БА у больных с артериальной гипертензией в соотношении с разной степенью выраженности изменений белого вещества мозга [67]. Использованы результаты ежегодной психометрической оценки 278 больных (средний возраст $76,6 \pm 7,4$ года), у 166 из них — артериальная гипертензия. При наличии гипертензии показатели CDR были хуже и коррелировали с изменением плотности белого вещества в целом и в лобных отделах. В отсутствие гипертензии не обнаружено различий в выраженности изменений белого вещества у больных с прогрессированием и без прогрессирования за 12 мес. наблюдения. По мнению авторов, для ускорения прогрессирования БА имеет значение сочетание гипертензии и изменений белого вещества, но не независимый эффект каждого из этих факторов.

В мультицентровом рандомизированном исследовании эффективности нивалдипина при мягкой/умеренной БА (NILVAD) сопоставляли степень прогрессирования (по шкале ADAS-cog и шкале несостоятельности) с показателями АД при повседневном измерении в домашних условиях и на каждом визите (не менее трех) [68]. Значимые корреляции получены в отношении скорости когнитивного снижения и наиболее высоких повседневных показателей АД, и они сохранялись на протяжении 1,5 года, однако не обнаружено параллелизма с ухудшением показателей несостоятельности. По мнению авторов, АД в будущем может стать мишенью терапевтического вмешательства с целью замедления нарастания тяжести деменции.

Ускорение прогрессирования деменции при БА связывают с коморбидностью не только с сосудистым поражением мозга, но и с общим индексом коморбидности [69]. Быстрое когнитивное снижение (уменьшение суммарного балла мини-теста на 3 или более баллов за 12 мес.) наблюдалось у 38,2% больных БА в возрасте 65 лет и старше, включенных в ретроспективное когортное исследование, и строго коррелировало с общим индексом коморбидности. Помимо этого, имели значение исходно умеренная выраженность деменции и фактор проживания дома. Быстрое протрессирование БА находило объяснение в казуистике сочетания с другой нейродегенеративной патологией, когда на аутопсии в мозге обнаруживались соответствующие морфологические изменения [70].

Предпринята попытка привлечения фактора алкоголизации для объяснения различий в скорости прогрессирования деменции при БА [71]. 360 больных с начальной стадией БА раз в два года обследовали катamnестически с определением когнитивного статуса и оценкой степени алкоголизации. При тяжелой (бо-

лее 8 дринков в неделю) скорость когнитивного снижения была выше с ежегодным ухудшением мини-теста в среднем на 1,8 балла в сравнении с абстинентами и на 2,4 балла больше в сравнении с употребляющими 1–7 дринков в неделю. Различия не достигали статистической значимости при сравнении слабой или умеренной алкоголизации с воздержанием у больных деменцией. Авторами сделан вывод о том, что только тяжелая алкоголизация ускоряет прогрессирование заболевания.

Изучали связь фактора питания и прогрессирования деменции у 60 нелеченых больных деменцией в течение 12 мес. с использованием клинической, когнитивной и функциональной оценки, а также оценки характера питания. Происходило разделение на 2 группы по индексу массы тела — меньше и больше 25 кг на м². Мини-тест у больных с массой тела < 25 кг на м² был значимо выше ($21 \pm 5,1$ vs $15,9 \pm 5,5$), в то время как значение CDR и многомерного прогностического индекса (MPI) были сходными в обеих группах. Спустя 12 мес. значения мини-теста значимо ухудшились в обеих группах относительно исходных значений, в то время как CDR и MPI оказались значимо выше в группе больных с массой тела < 25 кг на м². Сделан вывод о том, что низкий индекс массы тела может быть использован для идентификации больных деменцией с быстрым прогрессированием, которое может быть оценено многомерно [72]. В недавнем исследовании получено подтверждение связи показателей качества питания и скорости прогрессирования деменции [73]. Исходную оценку по модифицированной мини-шкале питания (modified Mini-Nutritional Assessment, mMNA) у 300 больных деменцией сопоставляли с ежегодным изменением показателя мини-теста. Уменьшение мини-теста на 10 баллов и более в среднем за 8,6 года свидетельствовало о быстром наступлении тяжелой деменции. У больных с исходным показателем плохого питания тяжелая деменция развивалась в 3–4 раза чаще, чем при хорошем питании. Даже у лиц с исходным показателем только риска плохого питания тяжелая деменция развивалась в два раза быстрее. По заключению авторов исследования, фактор питания является не только предиктором прогрессирования деменции, но должен учитываться в качестве мишени терапевтического вмешательства.

Результаты рассмотренных исследований коморбидности сходны в отношении признания влияния СФР, прежде всего артериальной гипертензии, а также фактора плохого питания на скорость прогрессирования деменции.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ДЕМЕНЦИИ

Изучение влияния фактора лечения на скорость прогрессирования деменции, прежде всего, при БА, представляет наиболее сложную задачу. Эта проблема сохраняет неизменную научную и практическую актуальность. БА остается хроническим тяжелым за-

болеванием, поэтому любое вмешательство, которое может отсрочить наступление умеренной/тяжелой стадии, имеет большое значение для больных и их семей. Помимо собственно разработки фармакологами лекарственных средств на основании достижений нейронаук, много усилий было предпринято для раскрытия терапевтических стратегий, которые могут замедлить прогрессирование деменции. Их результаты признаны недостаточными и противоречивыми [74]. По мнению экспертов ВОЗ, в отсутствие эффективного лечения деменции важен акцент на воздействии на модифицируемые факторы риска и в попытках замедления прогрессирования заболевания [75].

С самого начала современной истории разработки терапии деменций формулирование задач терапевтического вмешательства включало: 1) улучшение симптомов; 2) удлинение стадий заболевания и 3) отдаление сроков помещения в отделения по уходу [76]. Рассматривались две возможности отсрочки прогрессирования заболевания — блокирование ненейронных механизмов, которые могут поражать нейроны (и микроглию), и улучшение поддержки нейронов (фактор роста нервов). Поиск оптимальных стратегий в разработке терапевтических программ для БА представляет собой вызов объединенным усилиям патологов, фармакологов и клиницистов.

Амбициозной целью многолетних усилий разработчиков терапии деменции остается воздействие на факторы, влияющие на прогрессирование деменции [77]. Достижение такого эффекта получило название нозомодифицирующего. В определении ведущих современных специалистов, «лидеров мнения» (opinion leaders), нозомодифицирующая терапия должна изменить клиническое прогрессирование БА, воздействуя на патофизиологический процесс, приводящий к гибели клеток [78]. К доказательствам нозомодифицирующего эффекта лекарственной терапии исследователи относят задержку начала болезни или изменение скорости когнитивного снижения и отсрочивание тяжелого исхода. По признанию исследователей, различия в сравнении с плацебо и отсрочка основных вех болезни не являются абсолютным доказательством, но поддерживают предположение о возможном нозомодифицирующем эффекте. Напоминая, что ни одно из доказательств само по себе не является достаточным без воспроизводимости и строгости в оценке результатов, авторы полагают, что разнообразие источников данных вносит больший вклад, чем сам агент, в представление о возможностях терапии. В качестве наиболее адекватной и перспективной в отношении модификации болезни авторы рассматривают концепцию нейропротекции. Другой ведущий специалист в этой области более осторожно относит воздействие медикаментозной терапии к вторичной профилактике, поскольку речь идет о замедлении ухудшения уже начавшегося заболевания [79].

Современные фармакологические методы включают применение ингибиторов холинэстеразы (ИХЭ)

и мемантина для воздействия на симптомы деменции, но не на морфологический субстрат заболевания. В последние годы изучается эффективность антиамилоидной и антитау терапии. Учет клинических факторов и биомаркеров в совокупности с увеличением длительности клинических исследований (не менее 18 мес.) считается необходимым для суждения о нозомодифицирующем эффекте [80]. Разрабатываемые в последние годы методы нозомодифицирующей терапии нацелены именно на замедление прогрессирования, а не только на ослабление симптомов [81, 82]. Этот фрагмент обзора содержит анализ именно этого направления исследований.

В 2002 г. лауреатами Премии развития научных работ (уровень II) (K02-MH01077) стали исследователи, показавшие, как введение лекарств может изменить естественное течение БА. Авторы сфокусировали внимание на прогрессировании заболевания, скорости нарастания когнитивных расстройств, сроках помещения в интернат и наступления смерти [83]. В работе исследователей из группы R. Doody, лидера изучения влияния терапии на прогрессирование деменции, сравнили скорость когнитивного снижения у 205 больных БА, получавших ИХЭ (донепезил или такрин) и 2018 больных, не получавших лечение. Исходные показатели мини-теста в сравниваемых группах не отличались. Через год уменьшение показателя мини-теста было более медленным на лечении по сравнению с отсутствием лечения и статистически значимо отличалось при применении донепезила, чем на лечении такрином [84]. В более поздних работах тем же исследователем признается, что нет возможности научно обоснованно разграничить симптоматический и нозомодифицирующий эффект терапии при разработке лекарственных методов, но можно представить их сочетание. Утверждается, что только проспективное наблюдение поможет уточнить, насколько ощутима и устойчива польза терапии [85]. Катамнестическое обследование обширной когорты больных БА (641 пациент) с использованием разработанного авторами индекса прогрессирования деменции (PPR) показало значение не только этого показателя (быстрого, медленного или промежуточного типа), но и постоянства длительного приема лекарственных средств для замедления нарастания тяжести деменции и увеличения сроков дожития. В этой обширной когорте рассчитывалась траектория когнитивного снижения до включения в исследование и оценивалось развитие функциональной несостоятельности в катамнезе. В серии публикаций показано, что современная адекватная противодементная терапия приносит когнитивную и функциональную пользу при постоянном лечении, но не влияет на общую выживаемость больных БА. Подчеркивается, что долгосрочные контролируемые обсервационные исследования расширяют понимание эффективности терапии, поскольку предоставляют данные на протяжении нескольких стадий БА [86–88]. По результатам другого исследования со сравнительным дизайном (всего 382 больных БА, из

них 144 — без лекарственной терапии, 122 — на монотерапии ИХЭ и 116 — на комбинированной терапии ИХЭ и мемантином; средний кумулятивный срок терапии 22,5 мес.) утверждается, что сочетанная терапия ИХЭ и мемантином замедляет когнитивное и функциональное снижение, чего не наблюдается при монотерапии теми или иными препаратами или в отсутствие медикаментозной терапии [89].

В открытом 3-летнем исследовании более 1000 пациентов получали лечение ИХЭ, оценка когнитивного функционирования каждые 6 мес. подтверждала замедление когнитивного снижения, но с выраженными различиями в темпе прогрессирования БА. Более чувствительные когнитивные тесты (ADAS) обнаруживали более быстрое прогрессирование умеренной деменции при БА. Медленный темп прогрессирования коррелировал с более ранним началом терапии ИХЭ и более высокими дозами независимо от препарата. Из других терапевтических факторов протекторами прогрессирования в группе умеренной деменции оказалось отсутствие применения антипсихотиков и использование НПВС/аспирина. Эффект противовоспалительной терапии, по мнению авторов, привлекает внимание к проблеме нейровоспаления и дополнительной терапии НПВС для предупреждения прогрессирования деменции [90–93].

На основании более чем 3-летнего наблюдения 576 больных БА, получавших лекарственную терапию (ИХЭ) и немедикаментозные виды вмешательства (ведение случая, предоставление отдыха ухаживающим лицам и др.), проведена оценка течения заболевания. Изучена динамика выполнения мини-теста и теста рисования часов, частоты поведенческих и психологических симптомов, изменение объема профессиональной помощи и доля больных, помещенных в отделения по уходу [94]. Несмотря на то что все эти показатели ухудшились, авторы признали, что в сравнении с эрой до применения ИХЭ современные фармакологические и нефармакологические виды вмешательства замедляют когнитивное снижение, то есть могут иметь благоприятный эффект. Замедление прогрессирования БА и смешанной деменции наблюдалось при проведении монотерапии ИХЭ (82 случая) и комбинированной терапии ИХЭ с цитиколином (92 случая) в течение 6–9 мес., хотя и без различий в эффективности отдельных методик [95]. Получены данные о возможном влиянии длительного введения бапинеизумаба на прогрессирование деменции [96]. Результаты комплексной оценки результатов терапии, включая данные нейровизуализации, изменяют представление о динамике морфологической патологии.

Поиск методов терапевтического воздействия проводился в разных направлениях, включая оценку результатов воздействия других видов лекарственной терапии на прогрессирование деменции. Основываясь на связи развития психоза, агрессии и возбуждения с ухудшением функционального статуса больных деменцией и частотой институционализации, изучали пока-

затели прогрессирования деменции у больных, получавших антипсихотики, антидепрессанты и гипнотики [97]. 172 больных с мягкой или умеренной БА наблюдались в среднем $49,5 \pm 27,4$ мес. Определяли 4 вида конечных результатов: мини-тест 9 и ниже, показатель повседневной активности 15 и более, сроки помещения в интернат и наступления смерти. В исходной точке 5% больных получали седативные/гипнотики, 9% — антипсихотики и 22% — антидепрессанты. Получены корреляции более низкого показателя мини-теста и применения антипсихотиков и большего суммарного балла по шкале повседневной активности в сравнении с пациентами, не получавшими антипсихотики. Применение антипсихотиков коррелировало с нарастанием несостоятельности, а гипнотиков/седативных — с наступлением смерти, однако не обнаружено корреляции этих показателей со скоростью когнитивного снижения. Авторы допускают, что применение антипсихотиков, седативных/гипнотиков может влиять на естественное течение БА, но психоз, возбуждение и агрессия являются более важными предикторами прогрессирования деменции, даже если принимается во внимание эффект терапии этими препаратами.

Поскольку в серии преклинических экспериментов было показано, что антидепрессанты из группы СИОЗС не только стимулируют нейрогенез, но и обладают нейропротективными свойствами, было предпринято исследование на больных БА. Целью его было изучить, может ли эсциталопрам замедлить атрофию мозга при мягкой/умеренной БА, а также воздействовать на когнитивные функции и нейропсихиатрические симптомы [98]. Из 74 больных вероятной БА с большой депрессией половина получали 20 мг эсциталопрама в течение 52 недель, а другая половина — плацебо. По данным МРТ не обнаружено различий в изменениях размеров гиппокампа и мозга в целом. Улучшение (в сравнении с плацебо) по Корнельской шкале отмечено к 28-й неделе, но оно было нестойким. Сделан вывод о том, что эсциталопрам не влияет на отсрочивание прогрессирования БА, но, по мнению авторов, этот негативный результат нужно интерпретировать с осторожностью из-за малого размера выборки.

Прежние данные о том, что прием витамина Е в дозе 2000 мг в день отсрочивает прогрессирование БА, не получили подтверждения в последующих катамнестических исследованиях 847 больных с вероятной БА или смешанной деменцией за период с 1990 по 2004 г. Тенденция к увеличению дожития при приеме витамина Е в сравнении с лечением только ИХЭ или отсутствием лечения не подтверждена после 4 и более лет катамнеза [99].

Предполагается, что контроль СФР может быть одним из способов замедления прогрессирования БА, однако не ясно, может ли их контроль повлиять на прогрессирование нейродегенеративного процесса или только воздействовать на сосудистый компонент в патогенезе БА. Лечение всех СФР более эффективно замедляет когнитивное снижение, чем устранение

только отдельных СФР, когда этот эффект занимает промежуточное положение. Показано, что интенсивное лечение СФР замедляет поражение белого вещества по данным МРТ, хотя и без корреляций с клиническим эффектом [61]. По мнению авторов, важно изучение эффекта в отношении не только когнитивных показателей, но и исполнительских функций, улучшение которых можно ожидать при уменьшении воздействия СФР. Кроме того, важно обнаружить оптимальный период для воздействия на СФР, в теории — чем раньше, тем лучше. Как бы то ни было, врачи должны иметь в виду, что скрининг и коррекция СФР — это часть помощи больным деменцией разного генеза, независимо от того, влияет это на прогрессирование или нет.

ЗНАЧЕНИЕ КОГНИТИВНОГО СТИЛЯ ЖИЗНИ, ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ И ПОДДЕРЖАНИЯ АКТИВНОСТИ

Даже при облегчении симптомов при медикаментозном вмешательстве когнитивное снижение прогрессирует, так же как ухудшение функционирования в повседневной жизни. Поскольку ведение больных деменцией, помимо лекарственной терапии, включает большой объем мер по уходу, изучали влияние стандартного ухода на прогноз заболевания в течение 4 лет. Исследование, проведенное под эгидой Альцгеймеровской ассоциации Франции (REAL.FR, REseau sur la maladie d'Alzheimer Français), включило 686 пациентов с мягкой и умеренной БА из 16 клиник памяти Франции. Больных обследовали дважды в год. Показатель мини-теста уменьшался в среднем на 2,4 пункта в год и 4,5 пункта по ADAS. Показатели ADL и NPI значительно ухудшались со временем до 52,5 и 51,1% соответственно. Только 17% оставались на исходном уровне мягкой деменции за 4 года. Показано замедление когнитивного снижения при соблюдении всех мер стандартного ухода, но с выраженными различиями в темпе прогрессирования БА [100].

На основании результатов 10-летнего популяционного лонгитудинального исследования показано, что активный когнитивный стиль жизни (Cognitive Life Style, CLS), видимо, является относительным предиктором более низкого уровня заболеваемости деменцией. Исследовали различные комбинации компонентов (образование, сложность рода занятий и социальная вовлеченность) для изучения различий в сроках дожития заболевших деменцией [16]. Авторы не выявили четкой корреляции между когнитивным стилем жизни и временем дожития после установления диагноза, однако признали, что не исследовали специально скорость когнитивного снижения после установления диагноза, но, скорее, время дожития, а эти показатели могут не обязательно коррелировать.

Изучали корреляции изменения жизненной активности с прогрессированием деменции, наличием депрессивных симптомов при деменции и возможностями изменения циркадного ритма и улучшения сна

с помощью терапии светом и применения мелатонина. Такое лечение или плацебо назначалось 144 больным деменцией (70–96 лет) в течение 3,5 года. Положительные корреляции со степенью когнитивного снижения и ухудшением настроения оказались слабыми. Эти результаты позволили авторам предполагать только механистическую связь между регуляцией повседневной активности, циркадианными изменениями и функцией сна у больных деменцией, однако, по мнению авторов, и эта связь нуждается в дальнейшем изучении [101].

Проанализирован 3-летний катамнез 236 пациентов клиники памяти с очень мягкой и мягкой деменцией, получавших не только медикаментозную терапию, но и психосоциальное вмешательство (просвещение, консультирование, социальную поддержку) в первые 2 года в течение 16 дней [102]. Не обнаружено различий в скорости изменении тяжести деменции по сравнению с исходной и в частоте помещения в отделения по уходу. Авторы признают, что психосоциальные меры не оказывают влияния на когнитивные функции, повседневную активность, поведение и качество жизни пациентов, так же как на психологический дистресс, частоту депрессии и качество жизни ухаживающих лиц, но допускают, что индивидуальные программы могут быть более эффективны. Иные данные получены в обзоре работ по эффективности психосоциальных мер вмешательства при ведении больных мягкой и умеренной БА. Мета-анализ исследований показал, что сочетание терапии ИХЭ с когнитивным тренингом замедляет прогрессирование деменции и рекомендуется для применения в клинической практике [103].

Основываясь на предположении о том, что физическая активность может замедлить прогрессирование деменции, в контролируемом рандомизированном исследовании с применением ADAS-cog исходно и спустя 12 мес. изучали эффект и стоимость структурированных умеренных и интенсивных физических упражнений в сравнении с обычным ведением больных мягкой и умеренной деменцией. Среди 494 участников ухудшение по ADAS-cog отмечено до 25,2 в группе с программой физических упражнений и до 23,8 в группе сравнения, стоимость увеличивалась на 1347 долларов. Авторами сделан вывод о том, что программа физических упражнений не замедляет прогрессирование деменции и экономически неэффективна [104].

В другом исследовании 934 больных мягкой или умеренной БА были включены для изучения влияния физической активности на прогрессирование деменции. Физическую активность от 150 до 750 мин в неделю оценивали ежегодно по результатам опроса ухаживающих лиц и сопоставляли с изменениями CDR, ADL, NPI. Максимальное число катамнестических оценок 3, то есть сроки наблюдения составили три года. Только в группе больных с затратами более 750 минут в неделю на физическую активность получены значимые различия в замедлении ухудшения психометрических показателей выраженности деменции, нейропсихиатрических симптомов и ухудшения повседневной

активности [105]. Сходный результат получен еще в одном исследовании [106]. Среди 494 участников ухудшение по ADAS-cog отмечено до 25,2 в группе с программой физических упражнений и до 23,8 в группе сравнения, стоимость ведения больных увеличивалась на 1347 долларов, что позволило авторам сделать вывод о том, что программа физических упражнений не замедляет прогрессирование деменции и экономически неэффективна.

На очень небольшой группе больных мягкой или умеренной БА, проживающих в обществе (7 человек), в течение 6 мес. изучался эффект двухнедельных занятий физическими упражнениями по укреплению мышц, аэробикой, коррекцией равновесия и постуральным тренингом. Обнаружен значимый благоприятный эффект кардиореспираторного фитнеса, укрепления силы мышц верхней и нижней половины тела, увеличение бодрости и объема повседневной деятельности, смягчение выраженности когнитивного снижения и улучшение качества жизни [107].

Специальное внимание стало уделяться влиянию нарушений сна на прогрессирование деменции, хотя остается неясным, является ли нарушение сна причиной или следствием заболевания [108]. Вместе с тем предполагается, что расстройство сна или депривация сна ускоряет или увеличивает отложение бета-амиоида и тау-белка в мозге больных БА. Обнаруженная в исследованиях на человеке и лабораторных животных роль нарушения сна в агрегации тау-белка оказалась тесно связанной с дегенерацией синапсов и клиническими симптомами БА. Считается важным учитывать это при ведении и лечении больных деменцией. Ожидается, что коррекция нарушений сна может замедлить отложение амиоида и прогрессирование заболевания.

Хотя признается, что в настоящее время нет эффективного лечения деменции, способного приостановить или отсрочить прогрессирование нейропатологии, авторы обзора 149 клинических исследований, их инструментов и результатов определили консенсус в отношении набора показателей, по которым можно судить о модифицирующем воздействии терапии [109]. Только показатели когниции и биомаркеры признаны ядерными признаками модификации заболевания. Мини-тест (MMSE), ADAS-cog и структурная MPT являются основными инструментами измерения. Другие инструменты тоже важны, но не являются ключевыми в оценке. К ним отнесены хорошо известные опросник нейропсихиатрических симптомов, оценка несостоятельности вследствие деменции, оценка качества жизни и шкала клинической оценки деменции (CDR) для глобальной оценки тяжести деменции.

Подведение итогов исследований возможностей терапии БА за последние три десятилетия показало, что ИХЭ и мемантин оказывают только умеренный симптоматический эффект и не влияют существенно на замедление прогрессирования деменции [110]. Возрастающий интерес к механизмам патогенеза привел к разработке новых гипотез и новых мишеней

терапии БА, помимо первоначально многообещающих бета-амилоида и тау-протеина. Авторы обращают внимание на изучение вклада нейровоспаления, ухудшения сигналинга инсулина и патологически измененных процессов аутофагии в прогрессирование заболевания. Эти данные определяют новые направления в разработке средств, способных ослабить прогрессирование деменции.

Детальное обоснование необходимости разработки новых подходов к терапии БА представлено в обобщающем докладе экспертов рабочей группы из Евросоюза и США по изучению задач клинических исследований терапии БА (EU/US CTAD Task Force) [111]. Признавая ценность извлечения уроков антиамилоидной терапии, проложившей путь исследований эффективности лечения, мировые лидеры в области изучения проблемы деменций позднего возраста приводят обоснование альтернативных подходов к нозомодифицирующей терапии. Исследователи считают необходимым сосредоточить внимание на тау-таргетированной терапии, модуляции рецепторов нейротрофина, антимикробных стратегиях, реактивности врожденного иммунитета, так же как на сосудистых подходах, старении, нефармакологических стратегиях изменения стиля жизни, фотобиомодуляции и нейростимуляции. Генеральная стратегия ускорения разработки альтернативных терапевтических подходов предусматривает увеличение партнерства и сотрудничества, улучшение протоколов исследований и дальнейшее развитие методов комбинированной терапии такого патогенетически сложного заболевания, каким является БА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Во второй части обзора проведен анализ исследований, направленных на поиск клинических факторов, ассоциированных с различиями в скорости прогрессирования деменции. Предпринимались самые разные подходы к выявлению связи темпа нарастания тяжести деменции с различными характеристиками заболевания.

Наибольшие расхождения получены в результатах изучения связи темпа прогрессирования деменции с гендерным фактором. Что касается возраста начала деменции, взгляды исследователей более согласованы в отношении признания более быстрого прогрессирования деменций с ранним началом, хотя в некоторых работах различия в темпе прогрессирования деменций с ранним и поздним началом не находят подтверждения.

Представляют интерес, казалось бы, парадоксальные результаты исследований об обратном соотношении уровня образования и темпа прогрессирования уже развившейся деменции. В этих работах обнаружена корреляция более высокого уровня образования с более быстрым, иногда стремительным нарастанием деменции. В трактовке этого феномена исследователями привлекается концепция когнитивного резерва, допускающая возможности относительно длительной

компенсации когнитивного дефицита у лиц с высоким образованием до наступления истощения когнитивного и мозгового резерва.

Оценка исходного уровня когнитивного снижения при изучении скорости прогрессирования деменции является практически обязательным аспектом исследований, а их результаты ожидаемо оказались наиболее консолидированными в отношении неблагоприятного прогноза более низких показателей когнитивных функций. Оптимальным признается использование комплекса тестов шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS). Вклад отдельных нейропсихологических тестов не добавляет определенности в изучение паттернов прогрессирования деменции, но расширяет представление о динамике функционирования когнитивных сфер на разных этапах заболевания.

Исследователей объединяет устойчивое представление о неравномерности или нелинейном характере прогрессирования деменции на разных этапах заболевания. Меденное нарастание когнитивного снижения на этапе мягкой деменции сменяется ускорением прогрессирования на этапе умеренной деменции, а на стадии тяжелой деменции скорость прогрессирования почти недоступна измерению вследствие максимального снижения когнитивного функционирования. Однако нельзя не отметить, что на основании результатов исследований авторы утверждают наличие нозологических различий в скорости прогрессирования на разных этапах заболевания.

С наибольшей уверенностью можно судить об общности взглядов исследователей на высокую значимость некогнитивных симптомов в оценке динамики проявлений деменции при БА и ассоциированных с ней расстройств. Установление различной связи отдельных психопатологических синдромов и симптомов с тяжестью деменции, скорее, свидетельствует о разнообразии паттернов прогрессирования, что подтверждается выявлением корреляций с темпом нарастания тяжести деменции.

Рассмотренные исследования коморбидности в основном сходны в отношении признания влияния СФР, прежде всего артериальной гипертензии, на скорость прогрессирования деменции. Имеющиеся расхождения в результатах побуждают авторов к оценке влияния этих факторов на сроки дожития отдельно от прогрессирования деменции.

Наибольшую сложность представляет анализ работ, в задачи которых входило изучение влияния терапии на замедление прогрессирования деменции. Единственно признается необходимость комплексной оценки этого показателя не только по изменениям значений когнитивных тестов, но и по динамике показателей повседневной деятельности и сроков наступления полной несостоятельности, требующей ухода. В современных исследованиях к маркерам эффективности лечения относят изменения в уровне биомаркеров и в картине нейровизуализации. Получение доказательств нозомодифицирующей терапии является насущной

задачей, решению которой способствует разработка новых концепций патогенеза деменций и поиск новых мишеней терапии. Современные достижения нейронаук прочно определили место биомаркеров в процедуре диагностики деменций позднего возраста. Другой аспект прогностической значимости биомаркеров касается исследований, посвященных изучению биомаркеров прогрессирования деменции. Эти исследования будут рассмотрены в отдельном обзоре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные в настоящем обзоре результаты изучения влияния отдельных факторов на скорость прогрессирования деменции варьируются от вполне ожидаемых в соответствии с клиническим опытом до значительных расхождений в представлениях, что находит подтверждение в других обзорах и обосновывает необходимость дальнейших многоаспектных клиничко-биологических исследований [50, 52, 54]. Ведение больных деменцией в практике предусматривает учет различных факторов, влияющих на скорость прогрессирования деменции, для планирования объема и характера лечебной помощи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McCarten JR, Hemmy LS, Rottunda SJ, Kuskowski MA. Patient Age Influence Recognition of Alzheimer's Disease. *J. Gerontol.* 2008;63(6):625–628. DOI: 10.1093/gerona/63.6.625
2. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L, Davis KL. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am. J. Psychiatry.* 1994;151(3):390–396. DOI: 10.1176/ajp.151.3.390
3. Handels RL, Xu W, Rizzuto D, Caracciolo B, Wang R, Winblad B, Verhey FR, Severens JL, Fratiglioni L, Joore MA, Wimo A. Natural progression model of cognition and physical functioning among people with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2013;37(2):357–365. DOI: 10.3233/JADDOI130296
4. Schulz R, Zdaniuk B, Belle SH, Czaja SJ, Michael Arrighi H, Zbrozek AS. Baseline differences and trajectories of change for deceased, placed, and community residing Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010;24:143–150. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181b795b7
5. Yoon B, Shim YS, Park HK, Park SA, Choi SH, Yang DW. Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2016;49(1):85–91. DOI: 10.3233/JAD-15046
6. Tchalla AE, Clément JP, Saulnier I, Beaumatin B, Lachal F, Gayot C, Bosetti A, Desormais I, Perrochon A, Preux PM, Couratier P, Dantoine T. Predictors of Rapid Cognitive Decline in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: A Prospective Cohort Study with 12-Month Follow-Up Performed in Memory Clinics. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2018;45(1–2):56–65. DOI: 10.1159/000487938
7. Herrmann N, Harimoto T, Balshaw R, Lanctôt KL; Canadian Outcomes Study in Dementia (COSID) Investigators. Risk Factors for Progression of Alzheimer Disease in a Canadian Population: The Canadian Outcomes Study in Dementia (COSID). *Can. J. Psychiatry.* 2015;60(4):189–99. DOI: 10.1177/070674371506000406
8. Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Lipton AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2006;19(2):78–82. DOI: 10.1177/0891988706286505
9. Canevelli M, Kelaiditi E, Del Campo N, Bruno G, Vellas B, Cesari M; ICTUSDSA group. Predicting the Rate of Cognitive Decline in Alzheimer Disease: Data From the ICTUS Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016;30(3):237–42. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000124
10. Jia J, Gauthier S, Pallotta S, Ji Y, Wei W, Xiao S, Peng D, Guo Q, Wu L, Chen S, Kuang W, Zhang J, Wei C, Tang Y. Consensus-based recommendations for the management of rapid cognitive decline due to Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(5):592–597. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.0070
11. Sinforiani E1, Bernini S, Picascia M. Disease progression in relation to age at onset in a population with Alzheimer's Dementia. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2018;31(5):723–725. DOI: 10.1007/s40520-018-1027-5
12. Doody RS, Massman P, Dunn JK. A Method for Estimating Progression Rates in Alzheimer's Disease. *Arch. Neurol.* 2001;58:449–453. DOI: 10.1001/archneur.58.3.449
13. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Masse I, Amouyel P, Pasquier F. Cognitive decline and survival in Alzheimer's disease according to education level. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2008;25(1):74–80. DOI: 10.1159/000111693
14. Chaves ML, Camozzato AL, Köhler C, Kaye J. Predictors of the Progression of Dementia Severity in Brazilian Patients with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Int. J. Alzheimer's Disease.* 2010;2010:673581. Published 2010 Mar 14. DOI: 10.4061/2010/673581
15. Thalhauser CJ, Komarova NL Alzheimer's disease: rapid and slow progression. *J. R. Soc. Interface.* 2012;9(66):119–126. DOI: 10.1098/rsif.2011.0134
16. Valenzuela M, Brayne C, Sachdev P, Wilcock G, Matthews F; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Cognitive Lifestyle and Long-Term Risk of Dementia and Survival After Diagnosis in a Multicenter Population-based

- Cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2011;173(9):1004–1012. DOI: 10.1093/aje/kwq476
17. Day GS, Musiek ES, Morris JC. Rapidly Progressive Dementia in the Outpatient Clinic: More Than Prions. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2018;32(4):291–297. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000276
 18. Castrillo Sanz A, Andrés Calvo M, Repiso Gento I, Izquierdo Delgado E, Gutierrez Ríos R, Rodríguez Herrero R, Rodríguez Sanz F, Tola-Arribas MA. Anosognosia in Alzheimer disease: Prevalence, associated factors, and influence on disease progression. *Neurologia.* 2016;31(5):296–304. DOI: 10.1016/j.nrl.2015.03.006
 19. Groot C, van Loenhoud AC, Barkhof F, van Berckel BNM, Koene T, Teunissen CC, Scheltens P, van der Flier WM, Ossenkoppele R. Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease. *Neurology.* 2018;90(2):149–156. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004802
 20. Seidl JN, Massman PJ. Rapidly Versus Slowly Progressing Patients With Alzheimer's Disease: Differences in Baseline Cognition. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2016;31(4):318–25. DOI: 10.1177/1533317515617720
 21. Dharmasaroja PA, Lolekha P, Kulkantrakorn K, Charnboon T, Watcharakorn A, Piyabhan P. Natural course and predictors of severe disability and death in Thai patients with dementia. *J. Clin. Neurosci.* 2017;46:37–40. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.08.040
 22. Barocco F, Spallazzi M, Concarì L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P. The Progression of Alzheimer's Disease: Are Fast Decliners Really Fast? A Four-Year Follow-Up. *J. Alzheimers Dis.* 2017;57(3):775–786. DOI: 10.3233/JAD-161264
 23. Baker E, Iqbal E, Johnston C, Broadbent M, Shetty H, Stewart R, Howard R, Newhouse S, Khondoker M, Dobson RJB. Trajectories of dementia-related cognitive decline in a large mental health records derived patient cohort. *PLoS One.* 2017;12(6):0178562. DOI: 10.1371/journal.pone.0178562
 24. Hager D, Kirk A, Morgan DG, Karunanayake C, O'Connell ME. Predictors of Cognitive Decline in a Rural and Remote Saskatchewan Population With Alzheimer's Disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2016;31(8):643–649. DOI: 10.1177/1533317516662334
 25. Eldholm RS, Barca ML, Persson K, Knapkog AB, Kersten H, Engedal K, Selbæk G, Brækhus A, Skovlund E, Saltvedt I. Progression of Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study in Norwegian Memory Clinics. *J. Alzheimers Dis.* 2018;61(3):1221–1232. DOI: 10.3233/JAD-170436
 26. Scheltens NME, Tijms BM, Heymans MW, Rabinovici GD, Cohn-Sheehy BI, Miller BL, Kramer JH, Wolfsgruber S, Wagner M, Kornhuber J, Peters O, Scheltens P, van der Flier WM1; Amsterdam Dementia Cohort, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, German Dementia Competence Network, University of San Francisco Memory and Aging Center. Prominent Non-Memory Deficits in Alzheimer's Disease Are Associated with Faster Disease Progression. *J. Alzheimers Dis.* 2018;65(3):1029–1039. DOI: 10.3233/JAD-171088
 27. Reisberg B, Ferris SH, Franssen EH, Shulman E, Monteiro I, Sclan SG, Steinberg G, Kluger A, Torossian C, de Leon MJ, Laska E. Mortality and Temporal Course of Probable Alzheimer's Disease: A 5-year Prospective Study. *Int. Psychogeriatrics.* 1996;8(2):291–311. DOI: 10.1017/s1041610296002657
 28. Bowler JV, Eliasziw M, Steenhuis R, Munoz DG, Fry R, Merskey H, Hachinski VC. Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Arch. Neurol.* 1997;54(6):697–703. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550180021007
 29. Kitabayashi Y, Ueda H, Narumoto J, Nakamura K, Kita H, Fukui K. Qualitative analysis of clock drawings in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001;55(5):485–491. DOI: 10.1046/j.1440-1819.2001.00894.x
 30. Villareal DT, Grant E, Miller JP, Storandt M, McKeel DW, Morris JC. Clinical outcomes of possible versus probable Alzheimer's disease. *Neurology.* 2003;61:661–667. DOI: 10.1212/wnl.61.5.661
 31. Liu-Seifert H, Siemers E, Selzler K, Sundell K, Aisen P, Cummings J, Raskin J, Mohs R. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Correlation between Cognition and Function across the Spectrum of Alzheimer's Disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2016;3(3):138–144. DOI: 10.14283/jpad.2016.99
 32. Thoma MV, Maercker A, Forstmeier S. Evidence for Different Trajectories of Delay Discounting in Older Adults With Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2017;72(6):956–965. DOI: 10.1093/geronb/gbw010
 33. Rossetti HC, Munro Cullum C, Hynan LS, Lacritz LH. The CERAD Neuropsychologic Battery Total Score and the progression of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010;24(2):138–142. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181b76415
 34. Chamberlain SR, Blackwell AD, Nathan PJ, Hammond G, Robbins TW, Hodges JR, Michael A, Semple JM, Bullmore ET, Sahakian BJ. Differential cognitive deterioration in dementia: a two year longitudinal study. *J. Alzheimers Dis.* 2011;24(1):125–136. DOI: 10.3233/JAD-2010-100450
 35. Koskas P, Henry-Feugeas MC, Feugeas JP, Ou P, Drunat O. Factors of Rapid Cognitive Decline in Late Onset Alzheimer's Disease. *Curr. Aging. Sci.* 2017;10(2):129–135. DOI: 10.2174/187460981066170102143257
 36. Reijls BLR, Ramakers IHGB, Köhler S, Teunissen CE, Koel-Simmelink M, Nathan PJ, Tsolaki M, Wahlund LO, Waldemar G, Hausner L, Vandenberghe R, Johannsen P, Blackwell A, Vanderstichele H, Verhey F, Visser PJ. Memory Correlates of Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Markers: A Longitudinal

- Cohort Study. *J. Alzheimers Dis.* 2017;60(3):1119–1128. DOI: 10.3233/JAD-160766
37. Tchakoute CT, Sainani KL, Henderson VW, for the Raloxifene in Alzheimer's Disease Investigators Semantic Memory in the Clinical Progression of Alzheimer Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology.* 2017;30(3):81–89. DOI: 10.1097/WNN.0000000000000131
 38. Mainland BJ, Herrmann N, Mallya S, Fiocco AJ, Sin G-L, Shulman KI, Ornstein TJ. Cognitive Fluctuations and Cognitive Test Performance Among Institutionalized Persons With Dementia. *Am. J. Alzheimers Dis. Other. Demen.* 2017;32(7):393–400. DOI: 10.1177/1533317517718954
 39. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry.* 1996;153(11):1438–43. DOI: 10.1176/ajp.153.11.1438
 40. Tanaka H, Hashimoto M, Fukuhara R, Ishikawa T, Yatabe Y, Kaneda K, Yuuki S, Honda K, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Hatada Y, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2015;15(4):242–247. DOI: 10.1111/psyg.12108
 41. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am. J. Psychiatry.* 2015;172(5):460–465. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14040480
 42. Paulsen JS1, Salmon DP, Thal LJ, Romero R, Weinstein-Jenkins C, Galasko D, Hofstetter CR, Thomas R, Grant I, Jeste DV. Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology.* 2000;54(10):1965–71. DOI: 10.1212/wnl.54.10.1965
 43. Seltman HJ, Mitchell S, Sweet RA. A Bayesian model of psychosis symptom trajectory in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016;31(2):204–210. DOI: 10.1002/gps.4326
 44. Barca ML, Persson K, Eldholm R, Benth JS, Kersten H, Knapskog AB, Saltvedt I, Selbaek G, Engedal K. Trajectories of depressive symptoms and their relationship to the progression of dementia. *J. Affect. Disord.* 2017;222:146–152. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.008
 45. Сиденкова АП, Соколова ИВ. Влияние дефицита когнитивных функций на формирование психотических симптомов при деменциях. *Фундаментальные исследования.* 2014;7(4):781–785. Sidenkova AP, Sokolova IV. Vliyanie deficita kognitivny`x funkcij na formirovanie psixoticheskix simptomov pri demenciayah. *Fundamental`ny`e issledovaniya.* 2014;7(4):781–785. (In Russ.).
 46. Соколова ИВ, Лейдерман МВ, Сиденкова АП. Деменции с бредом. Фабулоспецефичность когнитивных функций. *Уральский медицинский журнал.* 2015;08(131):22–25. Sokolova IV, Lejderman MV, Sidenkova AP. Demencii s bredom. Fabulospecefichnost` kognitivny`x funkcij. *Ural`skij medicinskij zhurnal.* 2015;08(131):22–25. (In Russ.).
 47. Соколова ИВ, Сиденкова АП, Семке АВ. Комплексная диагностика и терапия деменций с бредом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2016;90(1):54–59. Sokolova IV, Sidenkova AP, Semke AV. Kompleksnaja diagnostika i terapija demencij s bredom. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii.* 2016;90(1):54–59. (In Russ.).
 48. Колыхалов ИВ. Поведенческие и психопатологические симптомы при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, психопатологические и нейробиологические аспекты. *Психиатрия.* 2015;(3):74–84. Kolykhalov IV. Behavioral and psychopathological symptoms in Alzheimer's disease: epidemiological, psychopathological, and neurobiological aspects. *Psychiatry (Moscow).* 2015;(3):74–84. (In Russ.).
 49. Hallikainen I, Hongisto K, Välimäki T, Hänninen T, Martikainen J, Koivisto AM. The Progression of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During a Five-Year Follow-Up: Kuopio ALSO-VA Study. *J. Alzheimers Dis.* 2018;61(4):1367–1376. DOI: 10.3233/JAD-170697
 50. Lai L, Lee PE, Chan P, Fok MC, Hsiung GR, Sepehry AA. Prevalence of delusions in drug-naïve Alzheimer disease patients: A meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2019;34(9):1287–1293. DOI: 10.1002/gps.4812
 51. Ranasinghe KG, Rankin KP, Lobach IV, Kramer JH, Sturm VE, Bettcher BM, Possin K, Christine You S, Lamarre AK, Shany-Ur T, Stephens ML, Perry DC, Lee SE, Miller ZA, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Boxer A, Seeley WW, Rabinovici GD1, Vossel KA, Miller BL. Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology.* 2016;86(7):600–610. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002373
 52. van der Linde RM, Denning T, Stephan BC, Prina AM, Evans E, Brayne C. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br. J. Psychiatry.* 2016;209(5):366–377.
 53. Haaksma ML, Leoutsakos JS, Bremer JAE, Aalten P, Ramakers IHGB, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Melis RJF. The clinical course and interrelations of dementia related symptoms. *Int. Psychogeriatr.* 2018;30(6):859–866. DOI: 10.1017/S1041610217000321
 54. Modrego PJ, Lobo A. Determinants of Progression and Mortality in Alzheimer's disease: A Systematic Review. *Neuropsychiatry (London).* 2018;8(5):1465–1475. 10.4172/Neuropsychiatry.1000479

55. Tosto G, Monsell SE, Hawes SE, Bruno G, Mayeux R. Progression of Extrapyrarnidal Signs in Alzheimer's Disease: Clinical and Neuropathological Correlates. *J. Alzheimers Dis.* 2016;49(4):1085–93. DOI: 10.3233/JAD-150244
56. Ferrari C, Lombardi G, Polito C, Lucidi G, Bagnoli S, Piaceri I, Nacmias B, Berti V, Rizzuto D, Fratiglioni L, Sorbi S. Alzheimer's Disease Progression: Factors Influencing Cognitive Decline. *J. Alzheimers Dis.* 2018;61(2):785–791. DOI: 10.3233/JAD-170665
57. Cadena Sanabria M, Ardila Baez M, Rueda Prada L. Status epilepticus and rapidly progressive dementia in an elderly woman. Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2015;50(2):103–104. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.009
58. Horváth A, Szűcs A, Barcs G, Noebels JL, Kamondi A. Epileptic Seizures in Alzheimer Disease: A Review. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016;30(2):186–92. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000134
59. De la Torre JC. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012;32(3):553–567. DOI: 10.3233/JAD-2012–120793
60. Qiao J, Lu WH, Wang J, Guo XJ, Qu QM. Vascular Risk Factors Aggravate the Progression of Alzheimer's Disease. A 3-Year Follow-Up Study of Chinese Population. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2014;29(6):521–5. DOI: 10.1177/1533317514522853
61. Richard F, Pasquier F. Can the treatment of vascular risk factors slow cognitive decline in Alzheimer's disease patients? *J. Alzheimers Dis.* 2012;32(3):765–772. DOI: 10.3233/JAD-2012-121012
62. Purandare N, Burns A, Morris J, Perry EP, Wren J, McCollum C. Association of cerebral emboli with accelerated cognitive deterioration in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Am. J. Psychiatry.* 2012;169(3):300–308. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11010009
63. Doraiswamy PM. Silent cerebrovascular events and Alzheimer's disease: an overlooked opportunity for prevention? *Am. J. Psychiatry.* 2012;169(3):251–254. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.11121830
64. Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, Boria C, Luzzi S, Bartolini M, Provinciali L, Silvestrini M. Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2015;36(11):2940–2945. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.023
65. Xiang J. Carotid atherosclerosis promotes the progression of Alzheimer's disease: A three-year prospective study. *Exp. Ther. Med.* 2017;14(2):1321–1326. DOI: 10.3892/etm.2017.4661
66. Bergland AK, Dalen I, Larsen AI, Aarsland D, Soenenesyn H. Effect of Vascular Risk Factors on the Progression of Mild Alzheimer's Disease and Lewy Body Dementia. *J. Alzheimers Dis.* 2017;56(2):575–584. DOI: 10.3233/JAD-160847
67. Chou PS, Kao YH, Wu MN, Chou MC, Chen CH, Lin RT, Yang YH. Effect of the Interaction Between Hypertension and Cerebral White Matter Changes on the Progression of Alzheimer Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2018;15(14):1354–1360. DOI: 10.2174/1567205015666181002141013
68. de Heus RAA, Olde Rikkert MGM, Tully PJ, Lawlor BA, Claassen JAHR; NILVAD Study Group. Blood Pressure Variability and Progression of Clinical Alzheimer Disease. *Hypertension.* 2019;74(5):1172–1180. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13664
69. Aubert L, Pichierri S, Hommet C, Camus V, Berrut G, de Decker L. Association between comorbidity burden and rapid cognitive decline in individuals with mild to moderate Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015;63(3):543–7. DOI: 10.1111/jgs.13314
70. Vita MG, Tiple D, Bizzarro A, Ladogana A, Colaizzo E, Capellari S, Rossi M, Parchi P, Masullo C, Pocchiari M. Patient with rapidly evolving neurological disease with neuropathological lesions of Creutzfeldt–Jakob disease, Lewy body dementia, chronic subcortical vascular encephalopathy and meningothelial meningioma. *Neuropathology.* 2017;37(2):110–115. DOI: 10.1111/neup.12343
71. Heymann D, Stern Y, Cosentino S, Tatarina-Nulman O, Dorrejo JN, Gu Y. The Association Between Alcohol Use and the Progression of Alzheimer's Disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2016;13(12):1356–1362. DOI: 10.2174/1567205013666160603005035
72. Coin A, Bolzetta F, De Rui M, Veronese N, Granziara S, Girardi A, Manzato E, Sergi G. Nutritional and Global Indexes of Progression in Dementia A 12-Month Prospective Study. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2012;27(7):504–508. DOI: 10.1177/1533317512456451
73. Sanders CL, Wengreen HJ, Schwartz S, Behrens SJ, Corcoran C, Lyketsos CG, Tschanz JT; Cache County Investigators. Nutritional Status is Associated With Severe Dementia and Mortality: The Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2018;32(4):298–304. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000274
74. Nelson L, Tabet N. Slowing the progression of Alzheimer's disease; what works? *Ageing. Res. Rev.* 2015;23(Pt.B):193–209. DOI: 10.1016/j.arr.2015.07.002
75. The Lancet. Dementia burden coming into focus. *Lancet.* 2017;390(10113):2606. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33304-4
76. Bullock R. Drug treatment for early Alzheimers disease. *Advances in Psychiatric Treatment.* 1998;4:126–134. DOI: 10.1192/apt.4.3.126
77. Ashford JW, Schmitt FA. Modeling the Time-course of Alzheimer Dementia. *Current Psychiatry Reports.* 2001;3(1):20–28. DOI: 10.1007/s11920-001-0067-1
78. Cummings J, Fox N. Defining Disease Modifying Therapy for Alzheimer's Disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2017;4(2):109–115. DOI: 10.14283/jpad.2017.12

79. Petersen RC. Barriers for Prevention and Prodromal AD Trials. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2016;3(2):66–67. DOI: 10.14283/jpad.2016.96
80. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Suridjan I, Abraham EH, Farber I, Lanctôt KL. Beyond immunotherapy: new approaches for disease modifying treatments for early Alzheimer's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2016;17(18):2417–2429. DOI: 10.1080/14656566.2016.1258060
81. Grossberg GT, Tong G, Burke AD, Tariot PN. Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 2019;67(4):1157–1171. DOI: 10.3233/JAD-180903
82. Aisen PS, Raman R. Futility Analyses in Alzheimer's Disease (AD) Clinical Trials: A Risky Business. *J. Prev. Alz. Dis.* 2020; Published online March 6, 2020, DOI: 10.14283/jpad.2020.20
83. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002;72:310–314. DOI: 10.1136/jnnp.72.3.310
84. Doody R, Dunn J, Clark C, Farlow M, Foster N, Liao T, Gonzales N, Lai E, Massman P. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2001;12:295–300. DOI: 10.1159/000051272
85. Doody R. We should not distinguish between symptomatic and disease-modifying treatments in Alzheimer's disease drug development. *Alzheimers Dement.* 2008;4:21–25. DOI: 10.1016/j.jalz.2007.10.010
86. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Doody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2009;1(2):7–11. DOI: 10.1186/alzrt7
87. Rountree S. Factors that influence survival in Alzheimer's patients. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 2011;7(4):513.
88. Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.* 2013;9(3):338–345. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.01.002
89. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2008;2(3):209–221. DOI: 10.1097/WAD.0b013e31816653bc
90. Wattmo C, Wallin ÅK, Londos E, Minthon L. Long-term outcome and prediction models of activities of daily living in Alzheimer disease with cholinesterase inhibitor treatment. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2011;25(1):63–72. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181f5dd97
91. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Longitudinal Associations between Survival in Alzheimer's Disease and Cholinesterase Inhibitor Use, Progression, and Community-Based Services. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015;40(5–6):297–310. DOI: 10.1159/000437050
92. Wattmo C, Minthon L, Wallin ÅK. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimers Res. Ther.* 2016;8:7–12. DOI: 10.1186/s13195-016-0174-1
93. Wattmo C, Wallin ÅK. Early — versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimer's Res. Ther.* 2017;9(1):70–74. DOI: 10.1186/s13195-017-0294-2
94. Droogsma E, van Asselt D, van Steijn J, Diekhuis M, Veeger N, De Deyn PP. Long-term Course of Alzheimer Disease in Patients Treated According to the Dutch Dementia Guideline at a Memory Clinic: A "Real-Life" Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016;30(1):53–59. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000090
95. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVastigmine in Elderly Patients Affected with Dementia. *Study Clin. Drug Investig.* 2016;36(12):1059–1065. DOI: 10.1007/s40261-016-0454-3
96. Xu SX, Samtani MN, Russu A, Adedokun OJ, Lu M, Ito K, Corrigan B, Raje S, Brashear HR, Styren S, Hu C. Alzheimer's disease progression model using disability assessment for dementia scores from bapineuzumab trials. *Alzheimers Dement (N Y).* 2015;1(2):141–149. DOI: 10.1016/j.trci.2015.06.005
97. Choe YM, Kim KW, Jhoo JH, Ryu SH, Seo EH, Sohn BK, Byun MS, Bak JH, Lee JM, Yun HJ, Han MI, Woo JI, Lee DY. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of escitalopram on the progression-delaying effects in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016;31(7):731–739. DOI: 10.1002/gps.4384
98. Pavlik VN, Doody RS, Rountree SD, Darby E. Vitamin E Use Is Associated with Improved Survival in an Alzheimer's Disease Cohort. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009;28(6):536–540. DOI: 10.1159/000255105
99. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Gardelet V, Coley N, Cantet C, Gauthier S, Ousset PJ, Velas B; REAL.FR study group. Long-term progression of Alzheimer's disease in patients under antidementia drugs. *Alzheimers Dement.* 2011;7(6):579–592. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.02.009
100. Hu K, Riemersma-van der Lek RF, Patxot M, Li P, Shea SA, Scheer FA, Van Someren EJ. Progression of Dementia Assessed by Temporal Correlations of Physical Activity: Results From a 3.5-Year, Longitudinal Randomized Controlled Trial. *Sci. Rep.* 2016;6:27742. DOI: 10.1038/srep27742
101. Koivisto AM, Hallikainen I, Välimäki T, Hongisto K, Hiltunen A, Karppi P, Sivenius J, Soininen H, Martikainen J. Early psychosocial intervention does not delay institutionalization in persons with mild Alzheimer disease and has impact on neither disease progression nor caregivers' well-being: ALSO-

- VA 3-year follow-up. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2016;31(3):273–283. DOI: 10.1002/gps.4321
102. Duan Y, Lu L, Chen J, Wu C, Liang J, Zheng Y, Wu J, Rong P, Tang C. Psychosocial interventions for Alzheimer's disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):175. Published 2018 Aug 7. DOI: 10.1186/s12877-018-0864-6
 103. Khan I, Petrou S, Khan K, Mistry D, Lall R, Sheehan B, Lamb S; DAPA Trial Group. Does Structured Exercise Improve Cognitive Impairment in People with Mild to Moderate Dementia? A Cost-Effectiveness Analysis from a Confirmatory Randomised Controlled Trial: The Dementia and Physical Activity (DAPA) Trial. *Pharmacoecon Open*. 2018 Sep 11. DOI: 10.1007/s41669-018-0097-9
 104. Minn YK, Choi SH, Suh YJ, Jeong JH, Kim EJ, Kim JH, Park KW, Park MH, Youn YC, Yoon B, Choi SJ, Oh YK, Yoon SJ. Effect of Physical Activity on the Progression of Alzheimer's Disease: The Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study. *J. Alzheimers Dis*. 2018;66(1):249–261. DOI: 10.3233/JAD-180333
 105. Borges-Machado F, Ribeiro Ó, Sampaio A. Feasibility and Impact of a Multicomponent Exercise Intervention in Patients With Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2019;34(2):95–103. Research Article DOI: 10.1177/1533317518813555
 106. Noble W, Spires-Jones TL. Sleep well to slow Alzheimer's progression? *Science*. 2019;363(6429):813–814. DOI: 10.1126/science.aaw5583
 107. Webster L, Groskreutz D, Grinbergs-Saull A, Howard R, O'Brien JT, Mountain G, Banerjee S, Woods B, Perneczky R, Lafortune L, Roberts C, McCleery J, Pickett J, Bunn F, Challis D, Charlesworth G, Featherstone K, Fox C, Goodman C, Jones R, Lamb S, Moniz-Cook E, Schneider J, Shepperd S, Surr C, Thompson-Coon J, Ballard C, Brayne C, Burke O, Burns A, Clare L, Garrard P, Kehoe P, Passmore P, Holmes C, Maidment I, Murtagh F, Robinson L, Livingston G. Development of a core outcome set for disease modification trials in mild to moderate dementia: a systematic review, patient and public consultation and consensus recommendations. *Health Technol. Assess*. 2017;21(26):1–192. DOI: 10.3310/hta21260
 108. Bazzari FH, Abdallah DM, El-Abhar HS. Pharmacological Interventions to Attenuate Alzheimer's Disease Progression: The Story So Far. *Curr. Alzheimer Res*. 2019;16(3):261–277. DOI: 10.2174/1567205016666190301111120
 109. Webster L, Groskreutz D, Grinbergs-Saull A, Howard R, O'Brien JT, Mountain G, Banerjee S, Woods B, Perneczky R, Lafortune L, Roberts C, McCleery J, Pickett J, Bunn F, Challis D, Charlesworth G, Featherstone K, Fox C, Goodman C, Jones R, Lamb S, Moniz-Cook E, Schneider J, Shepperd S, Surr C, Thompson-Coon J, Ballard C, Brayne C, Burke O, Burns A, Clare L, Garrard P, Kehoe P, Passmore P, Holmes C, Maidment I, Murtagh F, Robinson L, Livingston G. Development of a core outcome set for disease modification trials in mild to moderate dementia: a systematic review, patient and public consultation and consensus recommendations. *Health Technol. Assess*. 2017;21(26):1–192. DOI: 10.3310/hta21260
 110. Borges-Machado F, Ribeiro Ó, Sampaio A. Feasibility and Impact of a Multicomponent Exercise Intervention in Patients With Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen*. 2019;34(2):95–103. Research Article DOI: 10.1177/1533317518813555
 111. Gauthier S, Aisen PS, Cummings J, Detke MJ, Longo FM, Raman R, Sabbagh M, Schneider L, Tanzi R, Tariot P, Weiner M, Touchon J, Vellas B and the EU/US CTAD Task Force. Non-Amyloid Approaches to Disease Modification for Alzheimer's Disease: An EU/US CTAD Task Force. *J. Prev. Alz. Dis*. 2020. Published online April 6, 2020 DOI: 10.14283/jpad.2020.18

Сведения об авторе

Михайлова Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Information about the author

Nataliya M. Mikhaylova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0184-016X>
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Автор для корреспонденции/corresponding author

Михайлова Наталья Михайловна/Nataliya M. Mikhaylova
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Дата поступления 04.06.2020
Received 04.06.2020

Дата рецензии 24.06.2020
Revised 24.06.2020

Дата принятия 03.09.2020
Accepted for publication 03.09.2020