

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-108-120>

УДК 616.899; 616.894-053.8; 616.892

Деменции позднего возраста: клинические паттерны прогрессирования. Часть 1

Михайлова Н.М.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: клинический опыт свидетельствует о том, что нарастание тяжести деменции в позднем возрасте происходит в одних случаях быстро, в других медленно, что находит отражение в общей длительности заболевания и сроках дожития. Одним из аспектов исследования проблемы деменций является изучение существенных различий в скорости прогрессирования деменции. **Цель:** обобщить данные исследований скорости прогрессирования деменций позднего возраста различного генеза, прежде всего, вследствие болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств. **Материалы и метод:** по ключевым словам «поздний возраст», «деменция», «болезнь Альцгеймера», «сосудистая деменция», «прогрессирование», «скорость прогрессирования», «траектории болезни» отобраны и проанализированы статьи в базах MedLine/PubMed с 2000 по 2020 г., а также релевантные статьи в списках литературы анализированных работ. **Заключение:** в обзоре научных публикаций представлена история изучения естественного течения деменций в позднем возрасте. В результате разработки методов определения скорости прогрессирования заболевания обосновано выделение деменций с быстрым и медленным темпом нарастания тяжести когнитивного снижения. Рассмотрены работы, посвященные изучению частоты и нозологической принадлежности деменций с различной скоростью прогрессирования. В самых последних исследованиях разрабатываются прогностические модели с определением различных траекторий течения заболевания. Представление о различной скорости прогрессирования деменций, по общему признанию исследователей, имеет практическое значение для оказания лечебно-диагностической помощи и планирования медико-социальных мер поддержки больных деменцией и их семей. Дифференциация клинических паттернов прогрессирования деменции может быть использована для формирования сопоставимых групп пациентов при изучении эффективности новых методов терапии, а также в клинико-биологических исследованиях патогенеза.

Ключевые слова: поздний возраст; деменция; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; скорость прогрессирования; медленный тип; быстрый тип.

Для цитирования: Михайлова Н.М. Деменции позднего возраста: клинические паттерны прогрессирования. Часть 1. *Психиатрия*. 2020;18(3):108–120. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-108-120>

Конфликт интересов отсутствует

Old Age Dementia: Clinical Patterns of Progression. Part 1

Mikhaylova N.M.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

Background: the clinical experience testifies to the fact, that the increase of dementia severity in late age occurs quickly in some cases and in others it proceeds slowly, which is reflected in the total duration of the disease and survival. One of the aspects of dementias research is the study of significant differences in dementia progression rates. **The objective of the review** was to generalize the obtained data on progression rates of late age dementias of various genesis, first of all due to Alzheimer's disease and its associated disorders. **Material and methods:** papers in MedLine/PubMed bases from 1990 to 2020 were selected and analyzed according to the key words: "old age", "dementia", "Alzheimer's disease", "vascular dementia", "progression", "progression rate", "disease trajectories", as well as relevant papers in the references of the analyzed works. **Conclusion:** the history of research of old age dementias natural course was presented in the review of scientific publications. According to the results of development of progression rates detection methods, singling out of dementias with rapid and slow increase in the severity of cognitive decline was substantiated. Works devoted to the study of frequency and nosological belonging of dementias with different progression rates were considered. In the most recent studies prognostic models with detection of various trajectories of the course of the disease were developed. The concept of various dementias progression rates admittedly has practical meaning for provision of diagnostic and treatment assistance and planning of medical and social support measures for patients with dementia and their families. Differentiation of dementia progression clinical patterns during formation of comparable groups of patients seems appropriate for investigation of new therapy methods, as well as in clinical-biological studies of pathogenesis.

Keywords: old age; dementia; Alzheimer's disease; vascular dementia; rate of progression; slow type; rapid type.

For citation: Mikhaylova N.M. Old Age Dementia: Clinical Patterns of Progression. Part 1. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):108–120. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-108-120>
There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Деменции позднего возраста относятся к заболеваниям, как правило, неуклонно прогрессирующим, однако клинический опыт и результаты когортных наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что у одних больных деменция прогрессирует медленно, у других — быстро или даже стремительно. Хотя вариациям темпа прогрессирования деменций уделялось сравнительно меньше внимания, чем другим аспектам изучения проблемы деменций, актуальность этой проблемы в настоящее время признается единодушно.

Вопрос о том, насколько быстро будет прогрессировать деменция, приводящая к тотальной несостоятельности и полной зависимости, находится в фокусе внимания практикующих клиницистов, членов семьи больных деменцией и ухаживающих лиц. Такого рода перспективный прогноз, даже не самый точный, имеет значение для планирования медико-социальной помощи больным деменцией.

Необходимость учета различий в скорости прогрессирования деменции актуализировалась в современных исследованиях, посвященных разработке методов терапии деменций и оценке их результатов. Расхождения в результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности препаратов отчасти связываются с отбором случаев деменции с разным темпом прогрессирования.

Цель настоящего обзора — обобщить данные исследований скорости прогрессирования деменцией позднего возраста различного генеза, прежде всего болезни Альцгеймера (БА) и ассоциированных с ней расстройств.

Следует сразу пояснить, что в настоящий обзор не включены исследования, посвященные додементной, или преклинической, стадии деменции и конверсии мягкого когнитивного снижения (МКС) в деменцию. Это направление исследований получило подробное освещение в проблемных статьях и обзорах проф. С.И. Гавриловой [1–3].

В настоящем обзоре рассмотрены исследования скорости прогрессирования уже развившейся деменции, то есть клинической стадии заболевания. Обсуждаются различия в темпе нарастания когнитивного снижения и несостоятельности при деменциях позднего возраста разной нозологической принадлежности.

Материалы и метод: для составления обзора литературы по ключевым словам «поздний возраст», «деменция», «болезнь Альцгеймера», «сосудистая деменция», «прогрессирование», «скорость прогрессирования», «траектории болезни» отобраны и проанализированы статьи в базах MedLine/PubMed с 1990 по 2020 г., а также релевантные статьи в списках литературы анализированных работ.

Современные концептуальные подходы к диагностике деменций предусматривают выделение маркеров диагностики и маркеров прогрессирования [4–6]. Выделены типичные клинические фенотипы, прежде всего амнестический синдром гиппокампального типа, и атипичные варианты (логопенический, лобный, задняя корковая атрофия). Диагностические биомаркеры являются патофизиологическими, представляют изменения уровня амилоида и тау-белка, имеющиеся на всех стадиях, включая бессимптомную стадию, т.е. они далеко не всегда связаны с тяжестью проявлений. Маркеры прогрессирования болезни определяют темп когнитивного снижения и подразделяются на топографические маркеры и маркеры течения. Они могут не иметь места на ранних стадиях, обозначают вехи болезни, определяют показатели прогрессирования деменции. Мало специфичные нозологически, они указывают на тяжесть заболевания, то есть являются маркерами стадии болезни.

В соответствии с современным подходом к изучению проблемы деменций с привлечением достижений нейронаук в отношении изучения биомаркеров заболеваний с проявлениями деменции настоящий обзор включает две части.

В части 1-й обзора рассматриваются вопросы методологии изучения скорости прогрессирования деменции, клинические паттерны прогрессирования деменции, прежде всего при болезни Альцгеймера.

В части 2-й обзора проводится анализ исследований, посвященных изучению влияния некоторых клинических факторов на скорость прогрессирования.

ЧАСТЬ 1. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕМПА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИЙ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

Давно признано, что проспективная лонгитудинальная оценка когнитивных изменений является важной частью исследований различных вариантов деменций. По понятным причинам наиболее изучены клинические паттерны прогрессирования деменции при болезни Альцгеймера (БА), самой распространенной деменции позднего возраста [7]. Проводился поиск отличий траектории прогрессирования деменции при возможной и вероятной БА [8]. Признавалась малая предсказуемость течения болезни и большая, чем при раке, растянутость во времени терминальной стадии [9].

Обоснование учета различий в темпе прогрессирования деменции давно и настойчиво звучит в суждениях исследователей в связи с разработкой методов терапевтического вмешательства [7, 10]. Считается

критически важным учитывать случаи с быстрым прогрессированием деменции при наборе больных в клинические исследования, а так же для предсказания течения заболевания и дифференциальной диагностики [11].

Современные исследователи обращают внимание на то, что, несмотря на постоянное расширение знаний о факторах риска развития БА, мало известно о возможных причинах и/или условиях существенных различий в темпе прогрессирования уже развившейся деменции [12–14]. Необходимость изучения факторов, влияющих на значительную вариативность прогрессирования заболевания, обосновывается значением для прогноза, для информирования пациентов и ухаживающих лиц, планирования медико-социальной помощи, отбора пациентов в рандомизированные клинические исследования (РКИ) и оценки конечных результатов вмешательства.

В единственном, еще и поэтому оригинальном по дизайну исследовании показано, что характер прогрессирования БА может отличаться даже в зависимости от региона проживания больных, ставших участниками РКИ [15]. Авторы анализировали динамику показателей 5 шкал (Alzheimer Disease Assessment Scale, ADAS; Activity of Daily Living, ADL; Mini Mental State Examination, MMSE; Clinical Dementia Rating, CDR; Neuropsychiatric Inventory, NPI) за 76–80 недель у пациентов в возрасте 55 лет и старше с мягкой и умеренной деменцией при вероятной БА.

Исходные показатели тяжести и наибольшее ухудшение когнитивных и функциональных показателей в динамике оказались хуже в странах Восточной Европы и России, в то время как в Японии, Азии и/или Южной Америке/Мексике показано наименьшее когнитивное и функциональное ухудшение. По мнению исследователей, это важно учитывать при проведении транснациональных мультицентровых исследований, поскольку гетерогенность показателей прогрессирования в мире является нормальной.

ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ ПРИ БА

В ставшей классической работе Heico Braak и Eva Braak [16] патоморфологические изменения в мозге больных БА распределены в 6 стадий по количеству амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков в определенных отделах мозга. Эти стадии отражают прогрессирование патологического процесса в течение заболевания. В одной из последних работ авторов рассмотрено вовлечение деформированного тау-протеина в прогрессирование нейродегенерации при спорадической БА, хотя механизм его отложения в нейронах еще неясен [17].

Клинические стадии прогрессирования деменции при БА наиболее четко были выделены В. Reisberg и соавт. при проведении первого проспективного

5-тилетнего исследования естественного течения заболевания [18]. В разработанной авторами шкале GDS (Global Deterioration Scale) выделено семь стадий прогрессирования когнитивного снижения. По результатам другого исследования того же времени, проведенного с использованием GDS, утверждается, что определение темпа прогрессирования особенно отчетливо на этапе с очевидными когнитивными, поведенческими расстройствами и функциональным снижением. Эта стадия болезни, которая может длиться от 2 до 15 лет, наиболее важна для выделения вариантов прогрессирования. Однако, по признанию исследователей, остается неясным, является ли прогрессирование общим финалом патогенеза, представляющего последствия каскада гибели нейронов, или результатом взаимодействия с нейропатологическими процессами, влияющими на выживаемость нейронов [7].

Изучение естественного течения деменций, прежде всего БА и СоД, остается актуальным, обнаруживает широкое разнообразие скорости прогрессирования деменции и показателей дожития (от 3 до 12 лет). В обзоре научных публикаций исследователями из Сингапура указывается, что причины расхождений обусловлены различиями в диагностических критериях, размерах выборок и месте проведения исследований [19]. Очевидными признаны различия при БА с началом до 75 лет и после 75 лет, в то время как расходятся данные о влиянии пола. По данным авторов, средняя длительность мягкой деменции достигает 5,6 года, умеренной — 3,5 года, тяжелой деменции — 3,2 года. Диагноз СоД ассоциирован с худшим прогнозом в отношении оставшихся лет жизни (от 3 до 5 лет). Подчеркивается значимость понимания различий в течении деменции не только для пациентов и ухаживающих лиц, но и для планирования выделения национальных ресурсов для профессиональной помощи растущему контингенту больных деменцией.

Необходимость представления о разнообразии естественного течения деменций позднего возраста с учетом «дальнего горизонта» в картине заболевания обсуждается в экономическом аспекте в одной из последних работ ведущих мировых специалистов [20]. По убеждению авторов, точное знание всего спектра заболеваний с картиной деменции станет необходимым при определении соотношения эффективности и стоимости пока еще гипотетической нозомодифицирующей терапии.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗМЕРЕНИЮ СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ

В пионерском исследовании R.G. Stern и соавт. была предпринята попытка измерения скорости естественного прогрессирования деменции при БА [10]. В ходе обсервационного когортного исследования сравнивали показатели когнитивного субтеста Alzheimer

Disease Assessment Scale (ADAS-cog.) и теста памяти и внимания Blessed Dementia Rating Scale (BDRS) через каждые 6 месяцев в течение 90 месяцев. Показатель ежегодной скорости прогрессирования рассчитывали делением разницы между первой и последней доступной оценкой на количество лет между двумя оценками. Уменьшение этого показателя у больных БА оказалось более медленным на стадии мягкой и тяжелой деменции, чем на стадии умеренной деменции. Тогда уже авторами было высказано предположение, что малая выраженность когнитивных и поведенческих расстройств при достаточно массивных морфологических изменениях (численность сенильных бляшек и нейрофибриллярных узелков) может быть отражением компенсаторных возможностей нервной системы на стадии мягкой и умеренной степени тяжести нейронального повреждения, но каждая последующая потеря нейронов приводит к значительному когнитивному снижению. Замедление темпа прогрессирования на стадии тяжелой деменции, по мнению авторов, может объясняться утратой ресурсов дальнейшего ухудшения на этой стадии.

В серии многолетних исследований R. Doody и соавт. разрабатывали методики определения скорости прогрессирования деменции и выделение вариантов БА по этому признаку. Возможность прогнозировать прогрессирование деменции у больных БА авторы считали необходимой помощью клиницистам и исследователям для улучшения валидации биомаркеров и дизайна клинических исследований эффективности терапии. С этой целью авторами был предложен метод расчета показателя, получившего название Preprogression rate (PPR) [21]. Значимым признавалось клиническое ухудшение при уменьшении суммарного балла мини-теста когнитивных функций (Mini Mental State Examination, MMSE) на 5 баллов. Оценивали временной период до этого момента у 298 больных БА (78% с вероятной БА и 22% с возможной БА; 65% женщин; средний возраст $70 \pm 8,3$ года; катамнез до 10 лет). Средним нормальным показателем мини-теста считался $28 (\pm 1,4)$. В изученных случаях инициальный мини-тест был равен $20 (\pm 6,3)$; последний — $12 (\pm 8,7)$. PPR для 298 больных был 3 (3,4) в год по мини-тесту, и среднее прогрессирование за время катамнеза было 3 (3,2) балла в год. По разнице между показателем мини-теста между визитами выделены три варианта скорости прогрессирования деменции: медленный, то есть менее 2 баллов в год (123 случая); промежуточный, то есть от 2 до 4 баллов в год (110 наблюдений), и быстрый, то есть 5 и более баллов в год (65 больных). Обнаружены отрицательные корреляции PPR с инициальным мини-тестом и длительностью симптомов, что, по мнению авторов, отражало нелинейный характер прогрессирования. В последующих работах авторов этот метод использован на значительно больших выборках больных БА (до полутора тысяч и более) с более длительным сроком катамнетического наблюдения (до 15 лет) с привлечением результатов нейропсихоло-

гического обследования, данных нейровизуализации и APO-E-генотипирования [22–24]. Значимые различия между медленным и быстрым типом прогрессирования составили вместе 54%. При медленном типе прогрессирования анамнез до установления диагноза был более длительным, чем при промежуточном или быстром типе.

Несколько иное распределение по темпу прогрессирования деменции при БА получено в работе других исследователей [25]. Скорость прогрессирования рассчитывалась авторами как снижение показателя мини-теста за каждые последующие 12 месяцев. Уменьшение показателя на 0,8 балла в год позволяло отнести вариант течения заболевания к категории медленного прогрессирования, а более высокие показатели считались признаком быстрого прогрессирования деменции. В работе других исследователей изучено 247 случаев БА для определения скорости прогрессирования на протяжении трех лет. Пациенты, у которых прогрессирование мнестико-интеллектуального снижения за три года достигло стадии умеренной деменции, рассматривались как случаи с быстрым прогрессированием, остававшиеся на начальной стадии — как медленные прогрессоры. Ежегодное снижение когнитивного показателя было, естественно, больше в «быстрой» группе, чем в «медленной», так же как более выраженное ежегодное общее ухудшение [26].

На материале 4-летнего наблюдения 324 случаев БА с тестовым обследованием когнитивных функций каждые 6 месяцев изучали предикторы быстрого прогрессирования [27]. Среди обследованных оказалось 62 больных с быстрым прогрессированием (уменьшение суммарного балла мини-теста на ≥ 5 баллов за первый год), 37 больных с промежуточным темпом прогрессирования (уменьшение суммарного балла мини-теста на ≥ 5 баллов за последующие 18 месяцев), остальные 225 больных — с медленным прогрессированием. Предикторы типа прогрессирования не обнаружены, только исходный показатель мини-теста < 14 указывал на плохой прогноз. Такой результат, по мнению авторов, свидетельствует о неопределенности понятия «быстрое» прогрессирование и требует уточнения различий между больными БА с быстрым и медленным прогрессированием.

Определяли, как уровень функциональной зависимости от ухаживающих лиц может быть использован при установлении основных вех прогрессирования БА [28]. В проспективное обсервационное мультицентровое исследование были включены 1495 пациентов в возрасте 55 лет и старше с диагнозом вероятной БА. Группы больных были стратифицированы по степени тяжести с использованием показателя мини-теста. Результаты 18-месячного катамнеза позволили разделить больных на «прогрессоров», то есть с ухудшением состояния, и «не-прогрессоров», то есть без изменений в состоянии. Из 971 пациента с наличием исходного обследования через 18 месяцев у 408 (42%) заболевание прогрессировало, у 563 (58%) не прогрессировало за

этот период. Эти варианты течения могли быть при всех трех исходных показателях мини-теста (21–26; 15–20; <15), соответствующих мягкой, умеренной или тяжелой деменции. В каждой группе оказалось 40–45% «прогрессоров» и 55–60% «не-прогрессоров». Не было различий по уровню когнитивных или поведенческих симптомов, хотя в группе прогрессоров сроки установления диагноза были короче и хуже показатели повседневной активности. Исходными предикторами функционального снижения через 18 месяцев были более выраженное когнитивное снижение, проживание с кем-либо, наличие более чем одного ухаживающего лица. Однако более высокий исходный уровень зависимости коррелировал с меньшим риском прогрессирования зависимости. Развитие зависимости, по мнению авторов, может рассматриваться как промежуточный этап прогрессирования деменции.

Основываясь на значительных межиндивидуальных различиях в течении БА, норвежские исследователи изучали скорость прогрессирования деменции у 282 пациентов трех клиник памяти в ходе лонгитудинального обсервационного исследования. Сроки наблюдения составляли от 16 до 37 месяцев (в среднем 24 месяца). В 46,8% случаев прогрессирование оценено как медленное с ежегодным увеличением CDR менее чем на 1 балл. Исходные показатели когнитивного функционирования и другие факторы объясняли только 17% варьирования скорости прогрессирования [29].

Другой подход к изучению естественного прогрессирования деменции при БА реализован при оценке течения заболевания у больных, получавших плацебо, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) эффективности новых методов терапии. В мультицентровом проекте ADNI (Alzheimer's Disease Neurovisualisation Initiative) с очень большим количеством участников динамика состояния оценивалась каждые три месяца в течение 18 месяцев [30; 31]. В спектре заболеваний с разным темпом естественного прогрессирования деменции значимость корреляций когнитивного и функционального снижения варьировалась, но отчетливо увеличивалась при прогрессировании до стадии умеренной деменции. Когнитивные расстройства признаны предиктором функционального снижения.

Значение не только когнитивного, но и функционального снижения как показателя прогрессирования деменции показано в исследовании с использованием комплексной шкалы Capturing Changes in Cognition (Catch-Cog), оценивающей и когнитивные изменения, и изменения функционального статуса больных [32]. Авторы обследовали 350 пациентов с МКС и мягкой БА исходно, через 3, 6 и 12 месяцев катамнеза. Результаты исследования подтвердили целесообразность применения этой комплексной шкалы для улучшения мониторинга прогрессирования БА.

Представления о различиях в темпе прогрессирования деменций в дальнейшем получили развитие

в направлении исследований по разработке моделей прогрессирования БА [7; 33; 34]. Анализ 10 статистических моделей показал, что 7 из них прогнозируют прогрессирование при измерении когнитивных функций, но таких характеристик прогрессирования оказывается недостаточно. В моделировании БА признается необходимым мультивариантный подход в оценке факторов, имеющих отношение к прогрессированию болезни во времени. Для предсказания скорости когнитивного снижения и поиска корреляций между социально-демографическими и клиническими параметрами применялся мультиномиальный логистический регрессионный анализ [12]. Три модели прогрессирования деменции сформированы по изменению показателя мини-теста за 12 месяцев катамнеза. К «медленному» варианту отнесены случаи с изменением мини-теста на ≤ 1 балл, к «промежуточному» — на 2–5 баллов и к «быстрому» — на ≥ 5 баллов. Из 1005 случаев более чем в половине наблюдений (52%) определялся «медленный» тип прогрессирования.

В исследовании ADNI с использованием массива эпидемиологических данных разработано четырехступенчатое моделирование прогрессирования деменции [35]. На первой ступени определяется индивидуальный «угол снижения» и основные характеристики траектории ухудшения, на второй — вводится учет выявленных корреляций этих показателей, на третьей и четвертой ступенях осуществляется интеграция данных первичного и долговременного наблюдения и конструирование траектории прогрессирования. В результате получена сигмовидная траектория прогрессирования, позволяющая прогнозировать скорость прогрессирования деменции, исходя из данных первоначального кратковременного катамнеза. Возможности предсказания скорости прогрессирования деменции при БА при моделировании с использованием машинного обучения более надежно определены для спорадической БА в сопоставлении с наследственно отягощенной БА [36].

В качестве итога рассмотрения исследований в этом фрагменте обзора следует отметить, что, несмотря на различия в количественных показателях скорости прогрессирования деменции, признается существование быстрого и медленного нарастания тяжести деменции и предпринимаются попытки моделирования траектории заболевания.

НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ В СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ

Первоначально поиск клинических различий пытались проводить при сравнении больных с вероятной и возможной деменцией при БА [8]. У 640 больных (432 с вероятной и 208 с возможной БА) сравнивали течение заболевания по трем показателям прогрессирования деменции: нарастание тяжести деменции, помещение в отделения по уходу и наступление смерти. Соотно-

шение стадий по шкале клинической оценки тяжести деменции (Clinical Dementia Rating, CDR) не обнаружило значимых различий (показатели 0,5 и 1 составили при вероятной деменции 39 и 61%, при возможной — 42 и 58%). Средняя скорость когнитивного снижения была сходной при вероятной и возможной БА. Авторами сделан вывод о том, что скорость прогрессирования определяется не отнесением к диагностическому варианту вероятной или возможной деменции, а лежащей в основе заболевания альцгеймеровской патологией.

Представление о сходстве и различиях в проявлениях деменции при БА с ранним началом и БА с поздним началом обосновывается наблюдениями в практике и данными клинических, генетических, феноменологических исследований [37–40]. Клиницисты и исследователи уверенно относят БА с ранним началом, то есть в возрасте до 65 лет, к самым частым деменциям с быстрым прогрессированием. Возраст начала рассматривается не только как важнейший фактор риска БА, но и как ключевой модификатор проявлений болезни и прогрессирования деменции. Хотя заболевание с быстрым прогрессированием может поражать все возрастные группы, в большинстве своем имеет место в молодом возрасте.

В немногих лонгитудинальных исследованиях изучался паттерн быстрого прогрессирования при БА с ранним началом. По данным недавнего обзора частота БА с ранним началом оказалась выше (6,1%), чем было принято считать (1–2%) [41]. Быстрое нарастание тяжести деменции, обнаруженное у больных БА с ранним началом, связывается с различиями в характере не когнитивных симптомов. Такие расстройства, как возбуждение, эйфория, апатия, расторможенность, раздражительность и поведенческие двигательные расстройства, сходны при БА с ранним и поздним началом. Напротив, галлюцинации, депрессия и тревога обнаруживает различные паттерны при БА с ранним началом [42]. Результаты исследования, в которое были включены 288 больных БА с ранним началом, показали ежегодное уменьшение суммарного балла мини-теста на 1,54 балла, увеличение показателя шкалы повседневной активности (IADL) на 3,46 балла и увеличение суммы баллов по CDR на 1,15, что свидетельствовало о высокой скорости прогрессирования деменции в этих случаях [43].

Отмечая отсутствие консенсуса в отношении предикторов быстрого прогрессирования когнитивного снижения и редкость работ, посвященных скорости прогрессирования деменции при БА с поздним началом, авторы включили в исследование 130 пациентов клиники памяти с диагнозом БА с поздним началом (средний возраст 82 года) и исходным значением мини-теста 23 балла. Быстрым прогрессированием считалось ухудшение мини-теста более чем на 3 балла за первые 6 мес. наблюдения [44].

В амстердамской когорте больных деменцией 129 случаев с быстрым прогрессированием (средний возраст 72 ± 10 лет; 55% мужчин; MMSE 20 ± 5) со-

ставили 13%. В группу сравнения вошли остальные 892 случая (средний возраст 68 ± 9 ; 56% мужчин; MMSE 22 ± 5) с медленным прогрессированием деменции. Среди случаев с быстрым прогрессированием было больше больных с диагнозом БА, но их доля намного меньше, чем в группе сравнения. В то же время доля других случаев деменции с быстрым прогрессированием, включая болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ), сосудистую деменцию (СоД) и лобно-височную деменцию (ЛВД), в основной группе была значимо больше, чем в группе сравнения [45].

В Национальном координационном альцгеймеровском центре (США) в когорте случаев БА с быстрым прогрессированием и патолого-анатомическим подтверждением оказалось меньше 10%. Их сравнили со случаями БА из когорты Национального центра прионовых заболеваний. У больных БА из когорты центра прионовых болезней длительность симптомов была короче (11,6 мес. против 60,4 мес.), эти больные были моложе на момент смерти (60 лет против 81,8), ежегодное уменьшение показателя мини-теста составляло 6 баллов против 2,5 баллов [46].

В другом исследовании проведен ретроспективный анализ 187 случаев с быстрым прогрессированием деменции (Индия; 2008–2016 гг.). Всех больных разделили на три группы: 1) с вторичной обратимой деменцией; 2) с прионовой болезнью (БКЯ); 3) неприоновой нейродегенеративной деменцией и сосудистой деменцией. В первой группе основными причинами вторичной деменции с быстрым прогрессированием и обратимостью были инфекции (нейросифилис в 17,9%, мультифокальная лейкоэнцефалопатия в 15,3%), иммунный энцефалит в 18,1%, новообразования. Нейродегенеративная деменция оказалась на третьем месте, длительность симптомов в этих случаях была больше 6 месяцев, тогда как при неопластической деменции меньше 6 месяцев [47].

В группу с самым быстрым прогрессированием деменции относят случаи с наступлением смерти в течение 1–2 лет после установления диагноза [45, 47–49].

Стремительно прогрессирующая деменция ассоциирована с болезнью Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) с летальным исходом. Это заболевание считается прототипом сверхбыстрого прогрессирования деменции, но редкость этого заболевания объясняет то, что в профессиональной карьере врача обычно мало таких случаев, а публикации касаются казуистики.

По данным бразильского исследования, среди 1648 больных неврологического госпиталя за три года оказался 61 случай (3,7%) с быстрым прогрессированием деменции от нескольких месяцев до 2 лет. Средний возраст этих больных 48 лет, среднее время прогрессирования 6,4 месяца. Диагноз БКЯ был установлен в 11,5%, неприоновые нейродегенеративные заболевания диагностированы в 8,2%, иммуноопосредованные заболевания — в 45,9%. Относительно более благоприятный исход в 59% (36 из 61 случая) с быстрым прогрессированием деменции и в 89,3% (28 из 31)

в иммуноопосредованных случаях был ассоциирован с более коротким временем установления диагноза и обнаружением диагностически значимых отклонений в ликворе. По заключению авторов, последние достижения в понимании иммуноопосредованных заболеваний позволяют диагностировать прежде нераспознанные быстро прогрессирующие деменции, подлежащие лечению [50].

Только одно исследование касается 96 амбулаторных пациентов клиники памяти медицинской школы Вашингтонского университета за период с 2006 по 2016 г. Диагностический консенсус достигался привлечением двух специалистов. У 67 больных (70%) скорость прогрессирования была больше ожидаемой за 2 года после появления симптомов. Среди них женщин оказалось 63%, средний возраст 68 лет (от 45,4 до 89,6), уровень образования 12 лет (от 6 до 14), атипичные проявления отмечены в 90% случаев с быстрым прогрессированием. Более старший возраст был предиктором амнестической деменции при БА, симптомы паркинсонизма или зрительные корковые дисфункции определяли клиническую картину других нейродегенеративных заболеваний с быстрым прогрессированием, включая спорадическую БКЯ [51].

Сообщения в литературе о госпитальных случаях быстрого прогрессирования деменции обычно исходят из академических институтов и центров прионовых болезней. В каждом из них отмечаются особая клиническая картина, например эпистатус и быстро прогрессирующая деменция [52], развитие деменции за 5 месяцев у мужчины 66 лет и измерения в ликворе RT-QuIC (скорости конверсии белка в патологический) при отрицательном 14-3-3 и T тау-белка [53]. В другом случае быстрого прогрессирования деменции обнаружено сочетание морфологических признаков БКЯ, ДТЛ, хронической подкорковой сосудистой энцефалопатии и менингиомы [54].

Авторы одного из исследований обращают внимание на возможность выраженного расхождения данных нейровизуализации с клинической картиной. Подозрение на наличие метастаза в мозгу основано обычно на головных болях, внутричерепной гипертензии, судорожных расстройствах и изменениях чувствительности, что, как правило, находит подтверждение при нейровизуализации, но это не всеобщее правило. В качестве примера приводится случай БКЯ у мужчины 50 лет с быстро прогрессирующей забывчивостью и аутопсийной верификацией диагноза, в то время как в картине МРТ были признаки перифокального отека и массивных изменений в окружающих областях [55].

В другом случае редкого заболевания с фатальным исходом у женщины 73 лет в течение 2 недель развилось состояние спутанности, чему предшествовали переживания после недавней утраты супруга [56]. Среди симптомов отмечены поведенческие расстройства, зрительные галлюцинации, головокружение и падения, в неврологическом статусе — повышение рефлексов слева, походка с широко расставленными ногами, ин-

тенционный тремор в левой руке. В первоначальных анализах крови и на КТ/МРТ изменений обнаружено не было. С нарастанием массивной неврологической симптоматики возникло подозрение на БКЯ. Исследование ликвора обнаружило 14-3-3-белок, повышенное содержание s-100b-белка, на ЭЭГ двусторонние трехфазные периодические волны с замедлением основного ритма, что подтвердило диагноз БКЯ. По мнению авторов публикации случая, целесообразным считается проведение диффузионной МРТ.

Признается возможность обратимости быстро прогрессирующей деменции, которая может маскироваться под прионовую болезнь, что необходимо рассматривать в дифференциальной диагностике [57]. Помимо прионовой болезни, наиболее часто быстро прогрессируют случаи с атипичными проявлениями других нейродегенеративных заболеваний, курабельные аутоиммунные энцефалопатии, некоторые инфекции и новообразования. Артериовенозные фистулы в твердой мозговой оболочке также иногда могут вызвать быстро прогрессирующую деменцию. Указывается, что случаи с быстрым прогрессированием — от нескольких недель до нескольких месяцев — требуют другой дифференциальной диагностики, чем медленно прогрессирующие деменции, но тоже за малое количество лет. Ургентная оценка с использованием интенсивного тестирования и тщательного обследования считается в этих случаях обязательной.

Второе место после БКЯ в группе деменций с быстрым прогрессированием почти единодушно отводится *лобно-височной деменции* (ЛВД) и, прежде всего, ее поведенческому варианту [58–62]. Однако исследователи признают, что верификация диагноза ЛВД нередко следует за диагнозом психического заболевания, что искажает представление о скорости прогрессирования болезни [58, 63].

Проспективные и катамнестические исследования траектории заболевания при ЛВД обнаруживают значимость лобной фенокопии синдрома деменции для быстрого прогрессирования, несмотря на более медленное развитие мнестических расстройств и отсутствие изменений в картине нейровизуализации на начальных этапах [63]. Семейный анамнез, особенности мнестических расстройств и другие клинические характеристики признаются значимыми для прогноза прогрессирования ЛВД. Сравнивали паттерны когнитивного снижения и нейропсихиатрических расстройств у 204 больных поведенческим вариантом фронтопаретальной деменции (ФТД) и сопоставимой группой 674 больных БА [58]. Результаты показали, что на ранней стадии (CDR 0,5) у больных ФТД более выражены нейропсихиатрические расстройства, нечувствительность к ошибкам, замедленные реакции, плохое выполнение теста называния, в то время как внимание, память и узнавание лиц с называнием более отчетливо нарушены у больных БА. Показатели тестов на прогрессирование когнитивного снижения (воспроизведение в памяти, зрительно-пространственные спо-

собности, отсутствие критики, семантическая беглость, беглость в дизайне, узнавание эмоций, счет, называние противоположного, синтаксическое построение речи, вербальные способности) на поздних стадиях ФТД значительно отличались от группы сравнения. Эти различия находят подтверждение в других исследованиях [60]. По мнению авторов, они отражают большую скорость во многом естественного прогрессирования ЛВД в сопоставлении с БА. Дефицит беглости письменной речи и более выраженная атрофия в двигательных отделах коры также рассматриваются в качестве предикторов быстрого прогрессирования ЛВД [62].

В другом исследовании изучали траекторию заболевания (средний срок катамнеза 3 года) при ЛВД в сравнении с другими заболеваниями [61]. Среди обследованных 34 больных ФТД, 28 — другими нейродегенеративными заболеваниями и 43 — с первичными психическими заболеваниями. У всех больных в позднем возрасте (45–75 лет) манифестировал лобный синдром. Определяли, как отличаются изменения клинических симптомов лобного и стереотипного поведения, общие и лобные когнитивные нарушения и социальная когниция. Лобные поведенческие синдромы (расторженность, апатия) нарастали при ЛВД, улучшались при психических заболеваниях и оставались стабильными при других нейродегенеративных заболеваниях. Общие и лобные симптомы когнитивного снижения наблюдались при ЛВД и других нейродегенеративных заболеваниях, но не при психических заболеваниях. По мнению авторов, траектория лобных поведенческих синдромов и лобных когнитивных симптомов может ограничивать поведенческий вариант ЛВД от других заболеваний.

В литературе приводится казуистика аномального для ЛВД темпа прогрессирования заболевания. Описан случай флуктуирующего течения и стагнации ЛВД [64]. Другой случай касается медленного прогрессирования ЛВД у женщины 86 лет, два брата которой умерли в состоянии деменции, а у нее самой в 55 лет развилась депрессия и личностные изменения, в последующем в течение 30 лет нарастало ухудшение когниции и функциональное снижение [65]. Анализы крови и МРТ не указывали на вторичный характер деменции. Случай отвечал критериям поведенческого варианта ФТД с медленным прогрессированием. Генетическое исследование подтвердило наличие мутации C9ORF72, сделав этот случай шестым в литературе. Нейропатологическая основа этого состояния на момент публикации неизвестна.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) отличается от деменции при болезни Паркинсона (БПД) более быстрым прогрессированием, что связывают с наличием нарушений фазы сна с быстрыми движениями глаз в продромальной стадии болезни [66, 67]. Наличие продромальных симптомов, таких как вегетативные нарушения, зрительные дисфункции и поведенческие/психические симптомы, или данных о гипоперфузии/гипометаболизме помогает прогнозировать патофизиологический процесс.

Дополнительное проведение нейровизуализации, кардиальной сцинтиграфии и нейровизуализации переносчика дофамина поможет уточнению представлений о разнообразии клинического течения ДТЛ.

ДТЛ рассматривается как гетерогенное заболевание с большим разнообразием клинических проявлений, симптомов и течения. Изучение 81 случая с клиническим диагнозом ДТЛ позволило выделить три группы больных с различными проявлениями на инициальной стадии [68]. В последующем у них наблюдались три разных варианта прогрессирования заболевания. В первом кластере оказалось 46 больных с преобладанием когнитивных симптомов (в 95,7% случаев) на инициальном этапе и более длительным течением заболевания, чем у больных из других кластеров. Во втором кластере — 22 больных с преобладанием нейропсихиатрических симптомов (в 77,3% случаев) и более короткой длительностью заболевания от начала галлюцинаторных расстройств. В третьем кластере — 13 больных с преобладанием симптомов паркинсонизма и коротким период от начала симптомов паркинсонизма до деменции. Течение заболевания у больных второго и третьего кластеров характеризовалось быстрым развитием деменции.

Течение *сосудистой деменции (СоД)* в целом обнаруживает значительно большее клиническое разнообразие, чем БА и другие виды деменций позднего возраста. Это касается и скорости прогрессирования деменции [69]. При СоД возможна длительная стабилизация когнитивного снижения на одном уровне и даже временное улучшение когнитивных функций. Устойчиво представление о флуктуирующем изменении степени выраженности и ступенчатом нарастании деменции. Однако остается неясным, отличаются ли симптомы мягкой сосудистой деменции в случаях дальнейшего прогрессирования или стабилизации проявлений, так же как нет единства в понимании генеза симптомов деменции [70].

При исследовании динамики проявлений СоД чаще всего проводят сопоставление с течением болезни Альцгеймера. При СоД отмечается меньший дефицит памяти в начале заболевания, но более быстрое прогрессирование нарушения способности к счету, чем при БА и смешанной деменции. В дальнейшем становятся значимыми различия в темпе нарастания расстройств памяти при БА и так называемой смешанной деменции (БА с церебрально-сосудистым поражением), аналогичные тенденции отмечены и в отношении расстройств праксиса [71]. В современных исследованиях отмечается, что ступенчатое нарастание деменции более характерно для мультиинфарктной СоД, в то время как постепенное прогрессирование более типично для подкорковой СоД [72]. Авторы обращают внимание на то, что в случаях, включенных в РКИ, скорость прогрессирования СоД ниже вследствие надлежащей коррекции сосудистых факторов риска, в то время как в натуралистических исследованиях обнаруживает сходство с БА. Неуклонное прогрессирование

сосудистой деменции, по общему мнению, обусловлено сочетанием с альцгеймеровским нейродегенеративным поражением мозга [73, 74].

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре научных публикаций рассмотрены основные направления клинических исследований различий в скорости прогрессирования деменций позднего возраста. Полученные данные формируют общее представление о вариабельности клинических паттернов прогрессирования заболеваний при деменциях различной нозологической принадлежности, прежде всего нейродегенеративного генеза. Изложена история выделения так называемого «быстрого» и «медленного» прогрессирования и разработки методик отнесения к этим типам течения болезни. Несмотря на методические различия в количественных показателях скорости прогрессирования деменции, существование быстрого и медленного нарастания тяжести деменции признается практически всеми исследователями. Быстрое прогрессирование деменции не является редкостью и наблюдается при всех нозологических разновидностях деменции, но чаще при болезни Крейцфельда–Якоба, болезни Альцгеймера с ранним началом, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви и некоторых формах сосудистой деменции. Клинические представления о паттернах прогрессирования деменции необходимы для совершенствования диагностических критериев и прогностических ориентиров, а также для дифференциальной диагностики заболеваний с картиной деменции.

Научная значимость результатов изучения клинических паттернов скорости прогрессирования деменции определяется тем, что они подтверждают гипотезу о различиях патогенетических механизмов, ответственных за скорость нарастания когнитивного снижения и функциональной несостоятельности [75].

Предпринятые в современных исследованиях попытки моделирование траектории заболевания с использованием так называемых «больших данных» (big data) способствуют выделению разных вариантов прогрессирования деменции, что может быть использовано при разработке дизайна исследований, требующих сопоставления клинических и биологических данных [76].

Более важным представляется консенсус в признании научной и практической важности изучения различий в течении заболевания, изменить ход которого пока не представляется возможным. Уже в самом начале формирования этого направления исследований указывалось, что эти различия по темпу прогрессирования деменции могут объяснять большую долю нонреспондеров в РКИ в лечебной группе, как у получающих плацебо. Учет этих данных признан критически важным для достижения сопоставимости сравниваемых групп [10, 75]. Предложено даже перед включением в РКИ предварительное 6-месячное наблюдение для определения скорости прогрессирования деменции [77].

Не требует специальных пояснений то, что представления о разнообразии темпа прогрессирования деменции необходимы как для индивидуального прогноза, так и для планирования объема и видов медико-социальной помощи больным деменцией и их семьям, а также группам риска в населении старших возрастных групп.

В части 2 обзора будут рассмотрены исследования роли различных клинических факторов, гипотетически влияющих на скорость прогрессирования деменции, и ассоциированных с ними характеристик заболевания.

Отдельный обзор предполагается посвятить рассмотрению научных исследований по проблеме прогностической значимости биологических маркеров прогрессирования деменции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаврилова СИ. Подходы к превентивной терапии болезни Альцгеймера: проблемы и возможности. *Психиатрия*. 2014;61(01):5–12. Gavrilova SI. Approaches to preventive treatment of Alzheimer's disease: problems and possibilities. *Psychiatry*. 2014;61(01):5–12. (In Russ.).
2. Гаврилова СИ. Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(1):89–98. Gavrilova SI. Pre-dementia neurocognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2018;(1):89–98. (In Russ.).
3. Bachurin, SO, Gavrilova, SI, Samsonova, A, Barreto GE, Aliev G. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention. *Pharmacological Research*. 2018;129:216–226. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.021
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614–629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0
5. Jack C, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers *Neurology*. 2016;87(5):539–547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002923
6. Jack CR, Bennet DA, Blennow K, Carillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement*. 2018;14:535–562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

7. 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
8. 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
9. Houttekier D, Cohen J, Bilsen J, Addington-Hall J, Onwuteaka-Philipsen BD, Deliëns L. Place of Death of Older Persons with Dementia. A Study in Five European Countries. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;(58):751–756. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02771.x
10. 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
11. 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. Alzheimer's Dis.* 2011;24:125–136. DOI 10.3233/JAD-2010-100450
12. 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):237–242. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000124
13. 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. Alzheimer's Dis.* 2018;61(2):785–791. DOI: 10.3233/JAD-170665
14. Eldholm RS, Barca ML, Persson K, Knapskog 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. Alzheimer's Dis.* 2018;61(3):1221–1232. DOI: 10.3233/JAD-170436
15. Henley DB, Dowsett SA, Chen YF, Liu-Seifert H, Grill JD, Doody RS, Aisen P, Raman R, Miller DS, Hake AM, Cummings J. Alzheimer's disease progression by geographical region in a clinical trial setting. *Alzheimer's Res. Ther.* 2015;7(1):43. DOI: 10.1186/s13195-015-0127-0
16. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239–59. DOI: 10.1007/bf00308809
17. Braak H, Del Tredici K. Potential Pathways of Abnormal Tau and α -Synuclein Dissemination in Sporadic Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016;8(11):023630. DOI: 10.1101/cshperspect.a023630
18. Reisberg B, Ferris SH, Franssen EH, Shulman E, Monteiro I, Sclan SG, Steinberg G, Kluger A, Torossian C, de Leon MJ, Laska E. I Mortality and Temporal Course of Probable Alzheimer's Disease: A 5-year Prospective Study. *Int. Psychogeriatrics*. 1996;8(2):291–3011.
19. Kua EH, Ho E, Tan HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R. The Natural History of Dementia. *Psychogeriatrics*. 2014;14(3):196–201. DOI: 10.1111/psyg.12053
20. Wimo A, Handels R, Winblad B, Black CM, Johansson G, Salomonsson S, Eriksdotter M, Khandker RK. Quantifying and Describing the Natural History and Costs of Alzheimer's Disease and Effects of Hypothetical Interventions [published online ahead of print, 2020 May 4]. *J. Alzheimer's Dis.* 2020. DOI: 10.3233/JAD-191055
21. 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
22. Doody RS, Dunn JK, Huang E, Azher S, Kataki M. A method for estimating duration of illness in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004;17 (1–2):1–4. DOI: 10.1159/000074078;
23. Doody R, Pavlik V, Massman P, Kenan M, Yeh S, Powell S, Cooke N, Dyer C, Demirovic J, Waring S, Chan W. Changing patient characteristics and survival experience in an Alzheimer's center patient cohort. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2005;20(2–3):198–208. DOI: 10.1159/000087300
24. Doody RS, Pavlik V, Massman P, Rountree S, Darby E, Chan W. Predicting progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 2010;2(1):2. DOI: 10.1186/alzrt25
25. Nagahama Y, Nabatame H, Okina T, Yamauchi H, Narita M, Fujimoto N, Murakami M, Fukuyama H, Matsuda M. Cerebral correlates of the progression rate of the cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* 2003;50(1):1–9. DOI: 10.1159/000070851
26. 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
27. Barocco F, Spallazzi M, Concaro L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P. The Progression of Alzheimer's Disease: Are Fast Decliners Really Fast? A Four-Year Follow-Up. *J. Alzheimer's Dis.* 2017;57(3):775–786. DOI: 10.3233/JAD-161264
28. Kahle-Wroblewski K, Andrews JS, Belger M, Ye W, Gauthier S, Rentz DM, Galasko D. Dependence Levels as Interim Clinical Milestones Along the Continuum of Alzheimer's Disease: 18-Month Results from the GERAS Observational Study. *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2017;4(2):72–80. DOI: 10.14283/jpad.2017.2
29. Eldholm RS, Barca ML, Persson K, Knapskog A-B, 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. Alzheimer's Dis.* 2018;61(3):1221–1232. DOI: 10.3233/JAD-170436

30. 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
31. Liu-Seifert H, Siemers E, Sundell K, Mynderse M, Cummings J, Mohs R, Aisen P. Analysis of the Relationship of Cognitive Impairment and Functional Impairment in Mild Alzheimer's Disease in EXPEDITION 3. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2018;5(3):184–187. DOI: 10.14283/jpad.2018.22
32. Jutten RJ, Harrison J, de Jong FJ, Aleman A, Ritchie CW, Scheltens P, Sikkes SAM. A composite measure of cognitive and functional progression in Alzheimer's disease: Design of the Capturing Changes in Cognition study. *Alzheimers Dement. (N Y)*. 2017;3(1):130–138. DOI: 10.1016/j.trci.2017.01.004
33. Green C. Modelling disease progression in Alzheimer's disease: a review of modelling methods used for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(9):735–750. DOI: 10.2165/00019053-200725090-00003
34. Green C, Shearer J, Ritchie CW, Zajicek JP. Model-based economic evaluation in Alzheimer's disease: a review of the methods available to model Alzheimer's disease progression. *Value Health.* 2011;14(5):621–630. DOI: 10.1016/j.jval.2010.12.008
35. Budgeon CA, Murray K, Turlach BA, Baker S, Villemagne VL, Burnham SC; and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Constructing longitudinal disease progression curves using sparse, short-term individual data with an application to Alzheimer's disease. *Stat. Med.* 2017;36(17):2720–2734. DOI: 10.1002/sim.7300
36. Franzmeier N, Koutsouleris N, Benzinger T, Goate A, Karch CM, Fagan AM, McDade E, Duering M, Dichgans M, Levin J, Gordon BA, Lim YY, Masters CL, Rosser M, Fox NC, O'Connor A, Chhatwal J, Salloway S, Danek A, Hassenstab J, Schofield PR, Morris JC, Bateman RJ; Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI); Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), Ewers M. Predicting sporadic Alzheimer's disease progression via inherited Alzheimer's disease-informed machine-learning. *Alzheimers Dement.* 2020;16(3):501–511. DOI: 10.1002/alz.12032
37. Гаврилова СИ. Деменция В кн.: Руководство по гериатрической психиатрии, под ред. проф. С.И. Гавриловой. Москва: МЕДпресс-информ. 2020;424:34–106. Gavrilova S.I. Demenciya V кн.: Rukovodstvo po geriatricheskoj psihiatrii, pod red. prof. SI Gavrilovoj. Moskva: MEDprecs-inform. 2020;424:34–106. (In Russ.).
38. Будза ВГ, Воронина ЕО. О некоторых клинико-психопатологических особенностях сенильной деменции альцгеймеровского типа, протекающей в сочетании с сосудистой патологией мозга. *Психиатрия.* 2005;16(4):25–34. Budza VG, Voronina EO. O nekotoryh kliniko-psihopatologicheskix osobennostjah senil'noj demencii al'cgejmerovskogo tipa, protekajushhej v sochetanii s sosudistoj patologiej mozga. *Psychiatry.* 2005;16(4):25–34. (In Russ.).
39. 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 bредом. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii.* 2016;90(1):54–59. (In Russ.).
40. Селезнева НД, Рощина ИФ. Комплексное катамнестическое клинико-психологическое исследование когнитивных особенностей психической деятельности у родственников первой степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия.* 2017;76(4):27–36. Selezneva ND, Roshchina IF. A comprehensive follow-up clinical and psychological study of cognitive features of mental activity in relatives of the first degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry.* 2017;76(4):27–36. (In Russ.).
41. Zhu XC, Tan L, Wang HF, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Ann. Transl. Med.* 2016;4(9):E4]. *Ann. Transl. Med.* 2015;3(3):38. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.19
42. 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
43. 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-150462
44. 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: 10.2174/1874609810666170102143257
45. Staekenborg SS, Pijnenburg YA, Lemstra AW, Scheltens P, Vd Flier WM. Dementia and Rapid Mortality: Who is at Risk? *J. Alzheimers Dis.* 2016;53(1):135–142. DOI: 10.3233/JAD-151063
46. Pillai JA, Appleby BS, Safar J, Leverenz JB. Rapidly Progressive Alzheimer's Disease in Two Distinct Autopsy Cohorts. *J. Alzheimers Dis.* 2018;64(3):973–980. DOI: 10.3233/JAD-180155
47. Anuja P, Venugopalan V, Darakhshan N, Awadh P, Wilson V, Manoj G, Manish M, Vivek L. Rapidly progressive dementia: An eight years (2008–2016) retrospective study. *PLoS One.* 2018;(1):13 DOI: 10.1371/journal.pone.0189832

48. Shrestha R, Wuerz T, Appleby BS. Rapidly progressive young-onset dementias: neuropsychiatric aspects. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2015;38(2):221–32. DOI: 10.1016/j.psc.2015.01.001;
49. Purkayastha D, Arathil P, Narayanan D. A Case of Rapidly Progressing Frontotemporal Dementia. *Indian J. Psychol. Med.* 2018;40(1):89–90. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_66_17
50. Studart Neto A, Soares Neto HR, Simabukuro MM, Solla DJF, Gonçalves MRR, Fortini I, Castro LHM, Nitrini R. Rapidly Progressive Dementia: Prevalence and Causes in a Neurologic Unit of a Tertiary Hospital in Brazil. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2017;31(3):239–243. DOI: 10.1097/WAD.000000000000170
51. 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
52. 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
53. Trikamji B, Hamlin C, Baldwin KJ A rare case of rapidly progressive dementia with elevated RT-QuIC and negative 14-3-3 and tau proteins. *Prion.* 2016;10(3):262–4. DOI: 10.1080/19336896.2016.1175698
54. 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
55. Takkar A, Singla V, Modi M, Gupta V, Goyal MK, Lal V. Rapidly progressive dementia: an unusual cause. *Neuroradiol J.* 2017;30(4):336–338. DOI: 10.1177/1971400917706083
56. Klotz DM, Penfold RS. Low mood, visual hallucinations, and falls — heralding the onset of rapidly progressive probable sporadic Creutzfeldt–Jakob disease in a 73-year old: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2018;12(1):128. DOI: 10.1186/s13256-018-1649-4
57. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(2):510–537. DOI: 10.1212/CON.0000000000000319
58. Devenney E, Bartley L, Hoon C, O'Callaghan C, Kumfor F, Hornberger M, Kwok JB, Halliday GM, Kiernan MC, Piguet O, Hodges JR. Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Study. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1501–1509. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2061
59. Tabbarah AZ, Robert Bell W, Sun M, Gelwan E, Pletnikova O, Hillis AE, Troncoso JC, Lin MT, Chen L. A rapidly progressive dementia case with pathological diagnosis of FTLD-UPS. *Acta Neuropathol.* 2016;132(2):309–311. DOI: 10.1007/s00401-016-1584-7
60. 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
61. Reus LM, Vijverberg EG, Tijms BM, Kate MT, Gossink F, Krudop WA, Campo MD, Teunissen CE, Barkhof F, van der Flier WM, Visser PJ, Dols A, Pijnenburg YA. Disease trajectories in behavioural variant frontotemporal dementia, primary psychiatric and other neurodegenerative disorders presenting with behavioural change. *J. Psychiatr. Res.* 2018;104:183–191. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.014
62. Agarwal S, Ahmed RM, D'Mello M, Foxe D, Kaizik C, Kiernan MC, Halliday GM, Piguet O, Hodges JR. Predictors of survival and progression in behavioural variant frontotemporal dementia. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(5):774–779. DOI: 10.1111/ene.13887
63. Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, Krudop WA, Kercklaan BJ, Scheltens P, Stek ML, Pijnenburg YA. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016;87(1):64–68. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308284
64. Lim D, Aradhye S. A Case of Fluctuating and Stagnant Frontotemporal Dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016;64(6):1380–1381. DOI: 10.1111/jgs.14173
65. Llamas-Velasco S, García-Redondo A, Herrero-San Martín A, Puertas Martín V, González-Sánchez M, Pérez-Martínez DA, Villarejo-Galende A. Slowly progressive behavioral frontotemporal dementia with C9orf72 mutation. Case report and review of the literature. *Neurocase.* 2018;24(1):68–71. DOI: 10.1080/13554794.2018.1428353
66. Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2015;15(7):817–826. DOI: 10.1111/ggi.12466
67. Stephen N. Gomperts, Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(2 Dementia):435–463. DOI: 10.1212/CON.0000000000000309
68. Morenas-Rodríguez E, Sala I, Subirana A, Pascual-Goñi E, Sánchez-Saudinós MB3, Alcolea D, Illán-Gala I3, Carmona-Iragui M, Ribosa-Nogué R, Camacho V, Blesa R, Fortea J, Lleó A. Clinical Subtypes of Dementia with Lewy Bodies Based on the Initial Clinical Presentation. *J. Alzheimers Dis.* 2018;64(2):505–513. DOI: 10.3233/JAD-180167
69. Zhang X, Su J, Gao C, Ni W, Gao X, Li Y, Zhang J, Lei Y, Gu Y Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and

- Treatment. *Cell. Transplant.* 2019;28(1):18–25. DOI: 10.1177/0963689718815820
70. Magnusson H, Helgason T. The course of mild dementia in a birth cohort. *Int. J. Geriatric Psychiatry.* 1993;(8):639–647. DOI: 10.1002/gps.930080804
71. 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
72. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, Ballard C. Update on Vascular Dementia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2016;29(5):281–301. DOI: 10.1177/0891988716654987
73. Yang Y, Fuh J-L, Mok VCT. Vascular contribution to cognition in stroke and Alzheimer's disease. *Brain Science Advance.s* 2018,4(1):39–48. <https://DOI.org/10.26599/BSA.2018.9050001>
74. Rohde TD, Gaynor E, Large M, Mellon L, Hall P, Brewer L, Bennett K, Williams D, Dolan E, Callaly E, Hickley A. The Impact of Cognitive Impairment on Post-stroke Outcomes: A 5-Year Follow-Up. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* 2019;32(5):275–281. <https://DOI.org/10.1177/0891988719853044>
75. 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
76. 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):178–562. DOI: 10.1371/journal.pone.0178562
77. 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 Dement.* 2017;13(5):592–597. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.007

Сведения об авторе

Михайлова Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0003-0184-016X
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Information about the authors

Nataliya M. Mikhaylova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 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 29.05.2020
Received 29.05.2020

Дата рецензии 19.06.2020
Revised 19.06.2020

Дата принятия 23.06.2020
Accepted for publication 23.06.2020