doi: 10.17116/jnevro201511551120-126

Современная концепция смешанной деменции

А.Н. БОГОЛЕПОВА

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

A modern concept of mixed dementia

A.N. BOGOLEPOVA

Pirogov National Research Medical University, Moscow

Проблема нарушения когнитивных функций на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных. Ежегодно регистрируемое во всем мире число новых случаев деменции приближается к 7,7 млн, что соответствует одному новому случаю каждые 4 с. По данным, опубликованным ВОЗ, Западная Европа занимает 1-е место по числу пациентов с деменцией (около 7,0 млн больных). В 2010 г. Россия входила в число 9 стран с наибольшим числом больных с деменцией. Среди вариантов тяжелого когнитивного дефицита достаточно распространенным является смешанная деменция, которая подразумевает наличие у больного одного или нескольких патогенетических механизмов когнитивного снижения. Она встречается примерно в 45% случаев. Нейродегенеративные и сосудистые процессы, лежащие в основе деменции, взаимно потенцируются. При анализе большинства характеристик смешанная деменция занимает промежуточное положение между болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией. В основе нейромедиаторных нарушений при смешанной деменции лежит холинергический дефицит. Одним из препаратов, продемонстрировавших свою эффективность в терапии деменции альцгеймеровского типа, в том числе с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, т.е. смешанной деменции, является галантамин (реминил).

Ключевые слова: *смешанная деменция, болезнь Альцгеймера, диагностика, холинергическая терапия, галантамин (реминил).*

Cognitive impairment is currently one of the most urgent problems. A number of newly registered cases of dementia in the world approaches to 7,7 millions that means that a new case of dementia arises every four seconds. According to WHO data, Western Europe is in the first place (appr. 7,0 millions of patients). In 2010, Russia was among 9 countries with the highest number of patients with dementia. Mixed dementia is characterized by the presence of one or several pathogenetic mechanisms of cognitive impairment. Its prevalence is about 45%. Neurodegenerative and vascular processes underlying dementia are mutually potentiated. An analysis of the majority of characteristics demonstrates that mixed dementia has characteristics of both Alzheimer's disease and vascular dementia. Disturbances of neurotransmitter systems are caused by cholinergic deficit. Galantamine (reminil) is the drug that has demonstrated its efficacy in the treatment of dementia of Alzheimer's type including dementia with chronic disturbances of cerebral blood circulation.

Key words: *mixed dementia, Alzheimer's disease, diagnosis, cholinergic therapy, galantamine (reminil).*

Проблема нарушения когнитивных функций на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных. Расстройство приводит к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности человека, а в ряде случаев — к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих.

Распространенность тяжелых когнитивных расстройств очень высока. Считается, что в 2010 г. во всем мире деменцией страдали 35,6 млн человек. По прогнозам каждые 20 лет число больных будет почти удваиваться и составит 65,7 млн человек в 2030 г. и 115,4 млн в 2050 г. Ежегодно регистрируемое во всем мире число новых случаев деменции приближается к 7,7 млн, что соответствует 1 новому случаю каждые 4 с [1]. По данным, опубликованным ВОЗ, Западная Европа занимает 1-е место по числу больных с деменцией (около 7,0 млн больных), близко за ней следуют Восточная Азия (5,5 млн), Южная Азия (4,5 млн) и Северная Америка (4,4 млн). В число 9 стран с наибольшей распространенностью деменции в 2010 г. входили Китай (5,4 млн), США (3,9 млн), Индия (3,7 млн), Япония (2,5 млн), Германия (1,5 млн), Россия (1,2 млн), Франция (1,1 млн), Италия (1,1 млн) и Бразилия (1,0 млн человек) [1].

Заболеваемость деменцией возрастает экспоненциально с увеличением возраста. По совокупным данным всех исследований, заболеваемость деменцией удваивается с увеличением возраста на 5,9 года. Так, в возрасте 60—64 года она составляет 3,1 на 1000 человек и достигает 175,0 на 1000 человеко-лет в возрасте 95 лет и больше. Так, в Западной Европе ее распространенность в возрастной

© А.Н. Боголепова, 2015

e-mail: annabogolepova@yandex.ru

группе 60—64 года составляет 1,6, в группе лиц 65—69 лет — 2,6, в группе 70—74 года — 4,3, в группе 75—79 лет — 7,4, в группе 80—84 года — 12,9, в группе 85—89 лет — 21,7, в группе 90 и более лет — 43,1 [1].

Наиболее частой причиной развития деменции во всем мире является болезнь Альцгеймера (БА), которая лежит в основе примерно 60—70% случаев тяжелых когнитивных нарушений. Распространены также такие формы, как сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и группа заболеваний, которые относятся к лобно-височной деменции. Между разными формами деменции нет четких границ, и часто наблюдаются смешанные формы [2].

Впервые термин «смешанная деменция» был использован Delay в 1962 г. при описании у больного сочетания сосудистого и дегенеративного поражения [3]. Понятие «смешанная деменция» подразумевает наличие у больного нескольких патогенетических механизмов, лежащих в основе когнитивного снижения [3, 4]. В клинической практике встречаются комбинация БА с деменцией с тельцами Леви, деменции с тельцами Леви и сосудистой патологии, а у некоторых больных возможно сочетание всех 3 патологических процессов одновременно [5]. Однако ряд исследователей используют термин «смешанная деменция» только в случае комбинации сосудистой деменции с другими нейродегенеративными поражениями [6].

Следует отметить, что смешанная патология, особенно в случаях БА и сосудистой деменции, а также БА и деменции с тельцами Леви встречаются гораздо чаще, чем «чистые» [7]. Сочетание БА и нарушений мозгового кровообращения было выявлено в 26% случаев, БА и деменции с тельцами Леви — в 10% [8]. По данным аутопсии 1100 лиц старше 90 лет, патология, характерная для БА, была выявлена у 82,9% («чистая» БА — в 42,9%; БА в сочетании с другой патологией — в 39,9% случаев), сосудистая деменция — у 10,8% (смешанная деменция — БА в сочетании с сосудистой энцефалопатией — в 5,5%) [9]. Таким образом, примерно в 45% случаев были отмечены признаки смешанной деменции. При этом ее распространенность значительно возрастала с увеличением возраста, и смешанная деменция была основной причиной когнитивного снижения наиболее пожилых пациентов [10]. По данным 30-летнего ретроспективного исследования, проведенного в Швеции, признаки комбинации БА и сосудистой патологии были обнаружены в 21,6% случаев [11]. Другой анализ продемонстрировал сочетание сосудистой патологии и БА в 23—45% случаев [12]. По данным Brain Net Europe Consortium, 53,3% больных имеют диагноз смешанной деменции [13]. Таким образом, существует большой разброс данных о частоте встречаемости смешанной деменции, что, вероятно, связано с разными диагностическими подходами и отсутствием четких морфологических и клинических критериев. Однако важно отметить достаточно высокую распространенность данной патологии.

Морфологической основой развития нейродегенеративной патологии являются отложения амилоида и гибель нейронов/синапсов. Амилоидная патология возникает на самых ранних стадиях и развивается на протяжении продолжительной доклинической фазы заболевания, а нейрофибрильная патология нарастает незадолго до появления клинических симптомов БА. Наличие сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубочков ассоциировано с прогрессирующей утерей нейронов и синапсов, атрофией мозга и расширением желудочков.

Повышение уровня β-амилоида является очень распространенным и специфичным для БА, и это послужило основой для внесения дополнительных данных по биомаркерам в критерии диагностики этого заболевания (ПЭТ-диагностика и измерение уровня β-амилоида Ab42 в цереброспинальной жидкости). Также в критериях диагностики было отмечено наличие биомаркеров деградации и гибели нейронов (измерение τ-протеина в цереброспинальной жидкости, усвоения флуородеоксиглюкозы в специфических зонах височно-теменной коры головного мозга на ПЭТ, атрофии в специфических паттернах медиальной, базальной и латеральной зон височных долей, а также медиальной и латеральной зоны париетальной коры при проведении МРТ) [14].

Также в патогенезе БА большую роль играет сосудистый фактор, который может быть связан с атеросклерозом, поражением мелких сосудов и церебральной амилоидной ангиопатией.

Церебральная амилоидная ангиопатия — важный фактор риска цереброваскулярных повреждений у больных БА [15]; ее частота достигает 82—98% и возрастает с увеличением тяжести заболевания, но в то же время не коррелирует с образованием сенильных амилоидных бляшек.

Церебральная амилоидная ангиопатия обусловлена отложением амилоида в мышечном слое небольших по калибру артерий, в артериолах, капиллярах и венулах головного мозга. Наиболее часто поражаются артерии затылочной, теменной и лобной долей. Отложение амилоида может приводить как к нарушениям структуры и вторичным фибриноидным некрозам артериальной стенки с возможным развитием кровоизлияний, так и к стенозу просвета сосуда, что может служить причиной ишемии.

Церебральная амилоидная ангиопатия может быть причиной как лобарных кровоизлияний, так и поражения мелких церебральных (корковые и лептоменингеальные) сосудов с возникновением небольших инфарктов [16]. У больных церебральной амилоидной ангиопатией частота церебральных кровоизлияний преимущественно в лобную и теменную доли составляет примерно 70%, множественных или повторных микрогеморрагий — 15%, ишемических очагов — около 20%. Частота этих осложнений возрастает с увеличением тяжести церебральной амилоидной ангиопатии.

Амилоидная ангиопатия приводит к редукции капиллярного ложа в височной и лобно-теменной областях с развитием множественных артериовенозных шунтов и ранних венозных изменений, сопровождающихся венозным стазом на границе лобной и теменной областей. Этот феномен может быть как фактором риска развития БА, так и возникать на разных стадиях заболевания [17].

При сосудистой деменции чаще всего обнаруживаются множественные корковые инфаркты, единичные инфаркты в стратегически важных зонах, лакуны или микроинфаркты и лейкоареоз [18].

Клинико-патологические исследования, посвященные изучению церебральных изменений у больных с деменцией, показывают, что смешанная патология встречается гораздо чаще, чем «чистые» формы (в частности, БА и сосудистая деменция и БА и деменция с тельцами Леви).

Патологоанатомические исследования свидетельствуют, что патологические изменения, связанные с БА (сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки), часто сосуществуют с сосудистыми проявлениями (инфаркты, лакуны, поражения белого вещества) [19]. Данные аутопсии больных БА выявили почти в 50% случаев какие-либо цереброваскулярные изменения, при этом около 30% случаев характеризуются незначительными или умеренными изменениями, около 20% — тяжелыми [20, 21]. У 20—30% больных БА могут выявляться церебральные мозговые кровоизлияния [22]. Исследования пациентов с сосудистой деменцией показали, что почти 80% из них страдают сопутствующей альцгеймеровской патологией по данным аутопсии [23].

Результаты мультицентрового обсервационного исследования GALATEA [24], включавшие данные аутопсии 209 пациентов, показали, что сосудистая патология встречается настолько часто, что только 21% пациентов были с «чистой» БА. Практически в 90% случаев при постановке диагноза деменции у пожилого пациента можно быть уверенным, что она вызвана либо БА, либо сосудистой деменцией, либо их сочетанием.

У больных со смешанной деменцией, как правило, обнаруживаются признаки и сосудистого, и нейродегенеративного поражения. Небольшие инфаркты при БА не оказывают существенного влияния на когнитивное снижение, когда основную роль играет тяжесть альцгеймеровской патологии, но на ранних стадиях заболевания они могут оказывать серьезное воздействие и ускорять развитие деменции. Было выявлено, что при схожей тяжести деменции у больных с сосудистыми очагами отмечается более низкая плотность клубочков и бляшек. Это свидетельствует о сложности и неоднозначности взаимодействия патологических процессов при смешанной деменции.

Характер взаимного влияния сосудистой и нейродегенеративной патологии остается до конца не ясным. Считается, что о смешанной деменции можно говорить, когда в формировании когнитивных нарушений принимают участие оба патогенетических механизма [25]. В то же время их взаимодействие может быть различным. Возможно сосуществование двух независимых заболеваний, либо один из патологических процессов является субклиническим. Может наблюдаться клинически манифестная БА с сопутствующей цереброваскулярной патологией, независимо от вклада последней в формирование клинического синдрома деменции. Вероятно также наличие нескольких патогенетических механизмов, каждого из которых в отдельности недостаточно для того, чтобы вызвать значимое когнитивное снижение. Однако в любом случае патогенетические механизмы развиваются не независимо друг от друга. Наиболее вероятно они взаимно потенцируются.

Цереброваскулярная патология играет важную роль в определении клинических симптомов при сосуществовании с БА. За счет поражения фронтальных структур и их связей цереброваскулярная патология может имитировать ранние стадии повреждения гиппокампа при БА [26].

Поскольку синергическое взаимодействие обоих факторов значительно увеличивает риск развития деменции, альцгеймеровская патология часто менее выражена при наличии сосудистых поражений [27]. В исследовании The Nan Study [28] было показано выраженное влияние лакун в таламусе, базальных ганглиях или белом веществе у пожилых женщин с альцгеймеровской патологией. При наличии сосудистых очагов когнитивный дефицит в большинстве случаев развивался при более низкой плотности бляшек и τ-патологии. Одновременное наличие макроинфарктов увеличивало вероятность деменции у больных с альцгеймеровской патологией с 57 до 75%, наличие лакун — до 93%.

Нарушение мозгового кровообращения может служить триггером, запускающим развитие деменции [7]. В то же время может оказываться непосредственное влияние церебральной ишемии и гипоксии на течение нейродегенеративного процесса. Хроническая гипоксия способствует церебральному амилоидозу, который является начальным событием в патогенезе БА. Таким образом, цереброваскулярные нарушения могут являться пусковым механизмом для развития первичного нейродегенеративного поражения [29].

Следует отметить, что цереброваскулярная патология является фактором, предрасполагающим к развитию как БА, так и сосудистой деменции [30].

Мутации в гене предшественника амилоида (*APP*), вызывающие типичные патологические изменения при БА, также способствуют отложениям амилоида вокруг сосудов. Это может приводить к нарушению церебральной перфузии, изменению свойств гематоэнцефалического барьера [31].

Также в основе этого негативного действия может лежать поражение эндотелия, в частности вырабатываемым эндотелием токсическим фактором [32]. В свою очередь β-амилоид является вазоконстриктором, способствующим развитию гипоперфузии, нарушению метаболизма нейронов и оксидантному стрессу [33]. Предрасполагающим фактором для развития БА может быть снижение церебральной перфузии в стратегических зонах, таких как энторинальная кора. Большое значение имеют длительность, выраженность гипоперфузии и возраст пациентов [34]. Была показана зависимость между нарастанием нарушений церебральной перфузии и степенью альцгеймеровских изменений головного мозга [35].

Следует отметить, что цереброваскулярная недостаточность встречается до 6 раз чаще у больных с нейродегенеративной деменцией, чем в популяции в целом [36].

Взаимодействие сосудистого и нейродегенеративного процессов несомненно является очень сложным и многогранным. Может формироваться своего рода порочный круг, включающий снижение реактивности микрососудов, ишемические процессы, нейрогенное воспаление, нарушение клиренса и накопление β-амилоида, который в дальнейшем инициирует нарушение метаболизма τ-протеина и оказывает также негативное действие на сосуды [37].

Деменции, связанные с БА и вызванные цереброваскулярной патологией, могут частично пересекаться в клинических симптомах и проявлениях, так как в обоих случаях имеются схожие факторы риска; развиваются когнитивные, функциональные и поведенческие нарушения; возникает дисфункция холинергической системы; сходна часть аспектов патофизиологии.

Сосудистые факторы риска, которые характерны для сосудистой дсменции, также являются факторами риска БА, и больные с такими факторами риска имеют высокую вероятность развития как первой, так и последней. Многие из этих факторов ассоциированы с более тяжелым те-

чением БА [38, 39]. Одним из важнейших факторов риска является артериальная гипертензия (АГ). Общепризнанно, что она является важнейшей причиной развития цереброваскулярной патологии и соответственно сосудистых когнитивных расстройств, которые могут достигать степени деменции. Также существуют веские доказательства связи БА с уровнем артериального давления (АД) [40]. Особое значение в роли фактора риска деменции имеет развитие АГ в среднем возрасте по сравнению с гипертензией пожилого возраста [41]. Особенно отмечается роль повышения систолического АД у лиц средней возрастной группы [42]. Также значительное снижение диастолического АД и повышение систолического АД может быть связано с увеличением риска развития первичного нейродегенеративного поражения, в частности БА [43].

Атеросклероз является не только признанным фактором риска сосудистых заболеваний, но и нейродегенеративной патологии, в том числе БА [44].

При наличии у больного фибрилляции предсердий почти в 2 раза повышается риск развития БА, что, возможно, связано со снижением мозгового кровотока при аритмиях и развитием оксидантного стресса.

Большое значение в патогенезе заболевания придается ожирению в среднем возрасте [45], гиперхолестеринемии [46], сахарному диабету [47]. В основе патофизиологической связи сахарного диабета и БА лежит развитие ангиопатий и изменение метаболизма амилоида. При этом в некоторых исследованиях подчеркивалось, что роль нарушений углеводного обмена в развитии деменции настолько велика, что необходимо проведение популяционных исследований, оценивающих взаимное влияние сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, диабета и состояния когнитивных функций [48]. В последнее время все больше говорится о высоком риске когнитивного снижения у пациентов с метаболическим синдромом, у которых отмечается сочетание гипертензии, гипергликемии, абдоминального ожирения и повышения уровня липопротеидов высокой плотности [46, 49]. Гипергомоцистеинемия может также увеличивать отложения β-амилоида [50].

Курение является фактором кардиоваскулярного риска, который связан с оксидантным стрессом, воспалением и атеросклерозом и увеличивает риск нейродегенерации [51]. Метаанализ 19 проспективных исследований [52] подтвердил роль курения как фактора риска когнитивного снижения. При этом есть исследования, демонстрирующие увеличение риска развития как БА, так и сосудистой деменции [53].

Низкий уровень физической активности также ассоциирован с увеличением риска развития цереброваскулярного и нейродегенеративного поражения [51]. Физическая активность способствует улучшению церебральной перфузии и стимуляции процессов нейрогенеза, играющих важную защитную роль. Низкие уровень образования и умственная активность также способствуют развитию когнитивного снижения.

При анализе большинства характеристик смешанная деменция занимает промежуточное положение между БА и сосудистой деменцией. Сосудистые факторы риска встречаются у больных значительно чаще при смешанной деменции по сравнению с БА. Фокальные неврологические знаки отмечаются у 20% больных со смешанной деменцией по сравнению с 4% пациентов с БА, 38% с сосудистой деменцией и 12% с другими типами деменции. Обнаружение по данным нейровизуализации ишемических очагов у больных БА приводит к постановке диагноза «смешанная деменция» [6].

Большой интерес вызывает нейропсихологический профиль больных смешанной деменцией. Несмотря на то что существуют устоявшиеся представления о нейропсихологических признаках при разных типах деменции, они неоднозначны. Недавно проведенный анализ показал, что преимущественные нарушения памяти встречались у 71% больных БА, в то время как нарушения исполнительных функций доминировали только у 45% больных сосудистой деменцией [54]. Исследование, проведенное в Научном центре психического здоровья РАН [55], показало наличие в составе нейропсихологического синдрома смешанной деменции нейродинамических нарушений, симптомов лобной дисфункции и снижение функций со стороны задней ассоциативной зоны мозга. По суммарным показателям симптомов со стороны всех трех блоков мозга смешанная деменция занимает промежуточное положение между БА и сосудистой деменцией. Некоторые авторы предполагают бóльшую схожесть когнитивного дефицита при смешанной деменции с сосудистым поражением, чем альцгеймеровским [3]. Однако, когда речь идет о роли сосудистых очагов, обязательно должны учитываться их тип и локализация, которые во многом определяют их вклад в возникшие когнитивные нарушения [56].

Считается, что для смешанной деменции характерны нарушения памяти, аналогичные таковым при БА, умеренные признаки патологии теменно-височных отделов головного мозга и нарушения дизрегуляторного характера, особенно на стадии легкой и умеренной деменции [25].

До настоящего времени не существует четких диагностических критериев смешанной деменции. Для ее диагностики могут использоваться клинические и нейровизуализационные критерии возможной БА в совокупности с цереброваскулярным поражением. K. Jellinger и J. Attems [9] при постановке морфологического диагноза предлагают использовать комбинацию данных аутопсии, характерных для БА, с множественными сосудистыми или ишемическими очагами с поражением около 30—50 мл ткани мозга.

По данным нейровизуализации могут быть обнаружены атрофические изменения, расширение субарахноидальных пространств, желудочковой системы, постинсультные кисты, лакуны, лейкоареоз. Проведенные исследования показали наиболее частую распространенность атрофии височных долей и вокруг височных рогов желудочков [57].

Несмотря на важную роль МРТ в постановке диагноза смешанной деменции, некоторые авторы считают необходимым наличие дополнительно к типичным альцгеймеровским нарушениям когнитивного дефицита в виде лобно-подкорковой симптоматики [58].

Одним из дополнительных диагностических маркеров может служить возраст дебюта заболевания. У больных молодого и среднего возраста преобладают «чистые» формы, в то время как у лиц пожилого и старческого возраста чаще отмечаются смешанные [37].

Диагноз смешанной деменции устанавливается в тех случаях, когда клинические проявления и течение болезни не могут быть объяснены только БА или только сосу-

дистой деменцией. Также смешанная деменция может быть диагностирована при наличии когнитивного дефицита, характерного для БА, в сочетании с анамнестическими данными и/или неврологическим дефицитом, проявляющиеся при цереброваскулярной патологии [5].

В соответствии с диагностическими критериями NINDS-AIREN возможна постановка диагноза БА с цереброваскулярной патологией в случае типичной БА с клиническими и радиологическими доказательствами инсульта. По МКБ-10 смешанная деменция может быть диагностирована в тех случаях, которые удовлетворяют критериям как сосудистой деменции, так и БА.

В недавно опубликованном руководстве Американской психиатрической ассоциации DSM-5 смешанная деменция обозначается как «выраженное нейрокогнитивное расстройство множественной этиологии» (Major Neurocognitive Disorder Due to Multiple Etiologies). Для постановки этого диагноза должны быть сопоставлены данные анамнеза, физикального осмотра или лабораторных исследований, которые подтверждают, что нейрокогнитивные расстройства являются следствием более чем одного этиологического процесса, исключая воздействие химических субстанций (например, нейрокогнитивные расстройства вследствие БА с последующим развитием сосудистых расстройств).

По мнению большинства исследователей, в основе когнитивного дефицита лежит нарушение холинергической иннервации. При развитии БА была выявлена утрата холинергических нейронов, в первую очередь в области базальных ганглиев. Метаанализ нейрохимических изменений, выявленных при деменциях, показал следующее ранжирование нарушений: холинергическая система — серотонинергическая система — возбуждающие аминокислоты — GABA-система — энергетический метаболизм — оксид азота — оксидантный стресс — нейропептиды — дофамин [59]. Исследования показали, что степень нарушения функционирования холинергической системы коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита [60]. Это делает обоснованным использование у больных с когнитивными нарушениями препаратов, повышающих уровень ацетилхолина и нормализующих холинергическую нейротрансмиссию [61]. Холинергический дефицит характерен также для сосудистого поражения [31]. Это служит обоснованием применения холинергической терапии при смешанной деменции.

Среди препаратов, воздействующих на холинергическую систему, основными являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, которые осуществляют замедление ее гидролиза в синаптической щели и пролонгируют действие в синапсе [62]. Важность холинергической терапии при смешанной деменции подчеркивается во многих исследованиях [63, 64]. В недавно опубликованных Канадских рекомендациях [65] ингибиторы холинэстеразы указываются как препараты выбора для применения у больных БА с цереброваскулярной недостаточностью (уровень доказательности 1В). В соответствии с рекомендациями EFNS по диагностике и лечению деменции, ингибиторы ацетилхолинэстеразы также названы препаратами выбора при лечении как БА, так и сосудистой деменции [66].

Были показаны повышение активности ацетилхолинтрансферазы в коре височных долей у пациентов с БА и смешанной деменцией и соответственно значительный холинергический дефицит [67]. Это явилось еще одним подтверждением целесообразности использования ингибиторов холинэстеразы у пациентов со смешанной деменцией. Учитывая сложность патогенеза когнитивного дефицита у больных со смешанной деменцией, наиболее целесообразным является использование препаратов, обладающих несколькими механизмами действия. Одним из таких препаратов является галантамин (реминил), который наряду с ингибированием ацетилхолинэстеразы осуществляет аллостерическую модуляцию никотиновых Н-холинорецепторов, благодаря чему повышает их чувствительность к ацетилхолину и увеличивает высвобождение ацетилхолина пресинаптическими волокнами. Посредством пресинаптических Н-холинорецепторов препарат оказывает влияние на целый ряд других нейротрансмиттерных систем — дофаминергическую, глутаматергическую, серотонинергическую, норадреналинергическую [68]. Реминил эффективен в отношении когнитивных, поведенческих и эмоциональных нарушений. Также предполагается роль никотиновых рецепторов в осуществлении нейрональной пластичности [69]. Важным аспектом действия препарата является его нейропротективное действие, осуществляющееся благодаря предотвращению формирования амилоидных бляшек, уменьшению токсического действия амилоида и снижению апоптоза, индуцированного β-амилоидом. Реминил показан для лечения деменции альцгеймеровского типа легкой или умеренной степени, в том числе с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, т.е. при смешанной деменции [70].

Двойные слепые исследования терапии галантамином (GAL-INT-6 и GAL-INT-26) [71, 72] с участием более 1500 пациентов с сосудистой и смешанной деменцией достоверно доказали эффективность в отношении когнитивных функций, поведенческих нарушений и увеличения повседневной активности при сосудистом поражении головного мозга. У больных с сосудистой деменцией и БА с цереброваскулярным поражением исходный уровень когнитивной функции сохранялся в течение приблизительно 12 мес. Показаны хорошая долгосрочная (до 24 мес) переносимость лечения такими больными и длительное сохранение когнитивных функций [73]. Назначение реминила больным со смешанной деменцией позволило через 1 год отметить улучшение или стабилизацию когнитивного дефицита у 71% больных [74]. В другом исследовании наблюдение за 32 пациентами со смешанной деменцией на протяжении 3 лет на фоне терапии реминилом в дозе 24 мг в сутки продемонстрировало улучшение и стабилизацию состояния в 68,7% случаев [75].

Использование капсул реминила позволяет повысить комплаентность больных, поскольку основной проблемой при деменции являются нарушения памяти, больные часто забывают принять препарат, могут злоупотреблять им, изменять схему лечения и дозировку [76]. Низкая приверженность к терапии в значительной мере снижает се эффективность. Назначение препаратов с однократным приемом помогает избежать этих проблем и в большой мере облегчает уход за больными.

Постепенное высвобождение препарата позволяет приблизиться к естественным циркадианным ритмам изменения концентрации нейромедиаторов [77]. Это положительно воздействует на сон, память и возможную ажитацию в вечернее время, позволяет снизить количество побочных эффектов.

Проблема терапии смешанной деменции является весьма актуальной. Среди причин развития тяжелого когнитивного дефицита достаточно распространенной является именно смешанная деменция, которая подразумевает наличие у больного одного или нескольких патогенетических механизмов когнитивного снижения. Она встречается примерно в 45% случаев. Нейродегенеративные и сосудистые процессы, лежащие в основе деменции, взаимно потенцируются. Однако требуется продолжение исследований, направленных на понимание характера взаимодействия разных патогенетических механизмов, приводящих к когнитивным нарушениям.

В основе нейромедиаторных нарушений при смешанной деменции лежит холинергический дефицит. Одним из препаратов, продемонстрировавших свою эффективность в терапии деменции альцгеймеровского типа, в том числе с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, т.е. смешанной деменции, является галантамин (реминил).

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад ВОЗ. Деменция: приоритет общественного здравоохранения. 2013; www.who.int
2. World Alzheimer's Report 2009; http://www.alz. co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-Executi veSummary.pdf
3. Zekry D, Hauw J-J, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis and treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1431-1438.
4. Zekry D, Duyckaerts C, Hauw JJ. Mixed dementia: a neuropathologic point of view. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2005;3(4):251-259.
5. Левин О.С. *Диагностика и лечение деменции в клинической практике.* М: МЕДпресс-информ; 2010;255.
6. Feldman H, Hogan D, Kertesz A, Montgomery P. The diagnosis of «mixed» dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC). *Ann NY Acad Sci.* 2000;903:522-528.
7. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet.* 2001;357(9251):169-175.
8. Jellingcer KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly — an update. *J of Alzheimer's Disease.* 2006;9(3): 61-70.
9. Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *Neurol Sci.* 2007;257(1-2):80-87.
10. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol.* 2010;119(4):421-330.
11. Brunnstrom H, Gustafson L, Passant U, Englund E. Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;49(1):146-149.
12. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *J of the American Medical Association.* 2004;292:2901-2908.
13. While L, Small BJ, Petrovitch H, Ross GW, Masaki K et al. Recent clinical-pathologic research on the causes of dementia in late life: update from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18:224-227.
14. Clifford R, Jack Jr, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging — Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: J of the Alzheimer's Association.* 2011; 7(3):257-262.
15. Jellinger KA. Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology: an update. *Neural Transm.* 2002;109(5-6):813-836.
16. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. *Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы.* Руководство для врачей. Т. 1. Под ред. Яхно Н.Н. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005;275-292.
17. Maksimovich IV. Dyscirculatory angiopathy of alzheimer's type. *J of Behavioral and Brain Science.* 2011;1:57-68.
18. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях.* М.: МЕДпресс-информ; 2013.
19. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, Cha RH, Apaydin H, Salviati A et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol.* 2003;60:569-575.
20. Jellinger KA, Mitter-Ferstl E. The impact of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease — a comparative autopsy study. *J Neurol.* 2003;250:1050-1055.
21. White L, Petrovich H, Hardman J, Nelson J, Davis DG, Ross G-W et al. Cerebrovascular pathology and impaired cognitive function in autopsied Honolulu-Asia aging study participants. *Ann NY Acad Sci.* 2002;977:9-23.
22. Cordonnier C, Wiese M, van der Flier et al. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: clinical significance of brain microbleeds. *Brain.* 2011;134:2:335-344.
23. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG et al. Relative frequencies of Alzheimer disease. Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002; 16(4):203-212.
24. Gil P, Ayuso JLD, Marey JM, Anton Mk, Quilo CG. Variability in the diagnosis and management of patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Clin Drug Invest.* 2008;28:429-437.
25. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. *Деменции.* Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2010.
26. Royall DR, Palmer R, Mulroy A et al. Pathological determinants of clinical dementia in Alzheimer's disease. *Exp Aging Res.* 2002;28:143-162.
27. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of «vascular dementia» — a critical update. *J Neurol Sci.* 2008;15:270(1-2):1-12.
28. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Studv. *JAMA.* 1997;277(10):813-817.
29. Moroney JT, Bagiella E, Desmond et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology.* 1997;49(4):1096-1105.
30. Hofman A, Oil A, Breteler MMB D et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E. and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet.* 1997;349:151-154.
31. Korczyn AD, Vakhapova V. The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):2-4.
32. Дамулин И.В. Значение сосудистых нарушений в патогенезе болезни Альцгеймера у пожилых. *Лечащий врач.* 2002;12:72—76.
33. Дамулин И.В. *Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция.* Под ред. Яхно Н.Н. М.: 2002.
34. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства — клинические проявления, диагностика, лечение. *Неврологический журнал.* 2007;5:45-51.
35. Дамулин И.В. Лечение сосудистых нарушений при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005;105:12:49-54.
36. Ballard C, Shaw F, McKeith I et al. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementia. *Neurology.* 1998;51:1760-1762.
37. Левин О.С. Диагностика и лечение смешанной деменции. *Пожилой пациент.* 2011;1(3):1-4.
38. Rosendorff C, Beeri MS, Silverman JM. Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Cardiol.* 2007;16(3):143-149.
39. Patterson C, Feightner JW, Garcia A et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer's disease. *CMAJ.* 2008;178(5):548-556.
40. Power MC. The association between blood pressure and incident alzheimer disease. A Systematic Review and Meta-analysis. ш Cambridge, Mass. 2011;22(5):646-659.

41. Qiu C, Strauss E, von, Winblad B, Fratiglioni L. Decline in Blood Pressure Over Time and Risk of Dementia. A Longitudinal Study From the Kungsholmen Project. *Stroke.* 2004;35:1810-1815.
42. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Brit Med J.* 2001;322:1447-1451.
43. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4(8):487-499.
44. Newman AB, Fitzpatrick AI, Lopez O et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(7):101-107.
45. Barnes DF, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology.* 2011;10(9):819-828.
46. Middleton L. Targets for the prevention of dementia. *J of Alzheimer's disease.* 2010;20(3).
47. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes & Metabolism.* 2006;32(5):403-414.
48. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology.* 2006;5(1):64-74.
49. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders is the sum greater than its parts? *Alzheimer disease and associated disorders.* 2007;21(2):167-171.
50. Zhang CE, Wei W, Liu YH et al. Hyperhomocysteinemia increases beta-amyloid by enhancing expression of gamma-secretase and phosphorylation of amyloid precursor protein in rat brain. *Am J Pathol.* 2009;174(4):1481-1491.
51. Lee Y. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *International psychogeriatrics.* 2010;22(2).
52. Anstey KJ. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J of elidemiology.* 2007;1166(4):367-378.
53. Rusanen M. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of internal medicine.* 2011;171(4):333-339.
54. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow Ch, Jagust WJ, Chui HC. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain.* 2007;130:731-739.
55. Рощина И.Ф., Михайлова Н.М. Нейропсихологические особенности смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;10:11-17.
56. Gold G, Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bouras C, Kovari E. Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain.* 2007;130:2830-2836.
57. Nagga K, Radberg C, Marcusson J. CT brain findings in clinical dementia investigation — underestimation of mixed dementia. *Dement Geriatr cogn disord.* 2004;18:59-66.
58. Мхитарян Э.А., Преображенская И.С. Болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные расстройства. *Неврологический журнал.* 2006;(приложение 1):31-37.
59. Gsell W, Strein I, Riederer P. The neurochemistry of Alzheimer type, vascular type and mixed type dementias compared. *J Neural Transm.* 1996;47:73-101.
60. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:137-147.
61. Thompson S, Lanctot KL, Herrmann N. The benefits and risks associated with cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:425-440.
62. Jacobsen JS, Reinhart P, Pangalos MN. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease. *J of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics.* 2005;2:612-626.
63. Васенина Е.Е. Ингибиторы холинэстеразы в лечении смешанной деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;7:2:98-103.
64. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:29-34.
65. Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2013;5(1):5.
66. Waldemar G, Dubois B, Emre M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007;14:1-26.
67. Perry E, Ziabreva I, Perry R et al. Absence of cholinergic deficits in «pure» vascular dementia. *Neurology.* 2005;64:132-133.
68. Боголепова А.М. Коррекция функций холинергической системы у больных с когнитивными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;1:109:80-84.
69. Maelicke A, Schrattenholz A, Samochocki M et al. Allosterically potentiating ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* 2000;113:199-206.
70. Bocti C, Black S, Frank C. Management of dementia with a cerebrovascular component. *Alzheimers Dement.* 2007;398-403.
71. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1283-1290.
72. Auchus AP. Galantamine in vascular dementia: GAL-INT-26 study. In: «56 Anniversary of the AAK meeting». San Francisco; 2004;234.
73. Kurz AF, Erkinjuniti T, Small GW et al. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *European J of Neurology.* 2003;10:633-640.
74. Ibach B, Gerwe M, Schwalen S, Riepe M. Cognitive function in patients with Alzheimers dementia and concominant cerebrovascular disease treted with galantamine. *Neurodegenerative Dis.* 2007;4:1:82-83.
75. Чухловина М.Л. Особенности патогенеза, диагностики и лечения смешанной деменции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;1:77-81.
76. Боголепова А.Н. Приверженность антидементной терапии. *Фарматека.* 2014;9:50-54.
77. Боголепова А.Н. Проблема нарушения циркадных ритмов и их медикаментозная коррекция при болезни Альцгеймера. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2009;11:4:43-16.