

В здравом уме и твердой памяти: можно ли заподозрить и предотвратить деменцию на стадии зарождения дегенеративного процесса?

Распознавание ранних признаков деменции и предотвращение ее прогрессирования – задача, которую исследователи пытаются решить на протяжении многих лет, и за это время отвергнуто большое количество идей и гипотез. Обладает ли современная наука возможностями ранней диагностики и предотвращения деменции? На этот и другие не менее актуальные вопросы отвечает заведующая кафедрой рефлексотерапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Ольга Григорьевна Морозова.



О.Г. Морозова

? **Ольга Григорьевна, можно ли говорить о сохранении полноценной жизни «вне памяти»?**

– Выдающийся французский режиссер Луис Бунюэль, мать которого в последние годы жизни страдала деменцией, говорил: «Нужно начать терять память, пусть частично и постепенно, чтобы осознать, что из нее состоит наше бытие. Жизнь вне памяти – вообще не жизнь».

Ни одно заболевание, в том числе онкологическое или сердечно-сосудистое, не отнимает у человека то, благодаря чему он добился признания, положения в обществе, уважения и любви окружающих. Деменция же «обнуляет» все. Постинсультной деменцией страдали создатель Гулливера и лилипутов Джонатан Свифт, политик и лауреат Нобелевской премии по литературе Уинстон Черчилль. Композитор Морис Равель к концу жизни утратил способность записывать музыку – напевая мелодию, он уже не мог конвертировать ее в ноты...

? **Какова распространенность деменции сегодня?**

– В настоящее время деменция диагностирована у 5,3 млн американцев и 35 млн человек во всем мире. И если лечение не будет найдено, то к 2050 году число таких пациентов увеличится до 15 млн в США и до 100 млн в глобальном масштабе. По данным метаанализов, распространенность болезни Альцгеймера (БА) в общей популяции в возрастной группе от 65 до 69 лет составляет 1,4-1,6%, в группе лиц 80-84 лет – 8,7-13,6% и около 45% у пациентов старше 90 лет.

По данным патоморфологических исследований, частота различных типов деменции выглядит следующим образом: 60-65% – БА, 7-20% – болезнь диффузных телец Леви, 8-10% – сосудистая деменция, 8-10% – лобно-височная деменция, 3-5% – смешанная деменция, 10% – другие.

? **Где находится грань между возрастной нормой и патологией?**

– Нормой можно считать изменения, которые носят непрогрессирующий характер: снижение концентрации внимания и скорости обработки новой информации, замедленность когнитивных процессов, снижение способности к обучению. Также возможно ухудшение памяти, что выражается в затруднении вспомнить хорошо знакомое имя, незначительной ситуационной забывчивости («зачем пришел?»). При этом полностью сохранена ориентация во времени, пространстве, осознание собственной личности, критичность, мышление, счет, праксис, гнозис, речь.

Если говорить о морфологических возрастных изменениях, то следует отметить ежегодное снижение числа нейронов на 0,1-0,2%, объема лобных долей – на 0,5%, височных долей – на 0,3%, расширение боковых желудочков – на 3,2% в год.

Нормальные возрастные изменения мозга на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) представлены расширением борозд, перивентрикулярными «шапочками», «полосами» и точечными очажками в глубоком белом веществе.

О патологии можно говорить, если наблюдается отрицательная динамика по сравнению с предшествующим уровнем. В частности, при наличии жалоб

на когнитивные нарушения со стороны самого пациента, в том числе на постоянную забывчивость, отчетливые трудности концентрации внимания. Также возможны жалобы со стороны окружающих на снижение когнитивных функций пациента, несмотря на сохраненный общий уровень интеллекта. Возможно отсутствие влияния когнитивного дефекта на повседневную активность, но определенные затруднения при выполнении сложных действий и принятии решений.

Недавнее исследование ученых Калифорнийского университета (США) показало, что около 47 млн американцев имеют бессимптомную БА. Поэтому использование неинвазивных биомаркеров крайне важно как для лечения, так и для профилактики БА.

? **Какие биомаркеры используются сегодня?**

– В настоящее время есть три одобренных Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) диагностических теста, представляющие собой нейровизуальные сканы позитронно-эмиссионной томографии, которые способны обнаруживать β-амилоидные бляшки в мозге живых пациентов. Первый из них, Amyvid™, был одобрен FDA в 2012 году.

В 2017 году FDA одобрило генетический тест для использования в домашних условиях для определения варианта гена APOE4, который является фактором риска БА. Возможно определение увеличения тау-белка, а также сниженного содержания β-амилоида в спинномозговой жидкости.

? **В каких отделах мозга начинает развиваться БА?**

– Благодаря применению метода функциональной МРТ (фМРТ) высокого разрешения для прижизненного изучения головного мозга исследователям из Медицинского центра при Колумбийском университете (США) впервые удалось получить ответы на ключевые вопросы относительно БА: в каком именно отделе головного мозга развивается заболевание и почему, а также как происходит распространение связанных с БА патологических изменений (S.A. Small, 2013).

Самые ранние нарушения, ассоциированные с БА, которые характеризуются изменениями в структуре тау-белка и слипанием фрагментов белка-предкурсора β-амилоида (APP), начинаются в энторинальной коре (LEC) – связующем звене в медиобазальной системе памяти. Этот путь включает гиппокамп и прилежащие области височной коры, относящиеся к неокортексу.

С помощью фМРТ высокого разрешения, позволяющей выявить метаболические нарушения в тканях, ученые исследовали головной мозг 96 здоровых взрослых пациентов, у которых на тот момент отсутствовали клинические проявления деменции. Наблюдение каждого участника длилось в среднем 3,5 года. За этот период у 12 из них были отмечены симптомы БА. Анализ результатов сканирования мозга в начале исследования показал, что у этих 12 человек наблюдалось значительное сокращение объема циркулирующей крови (показателя метаболической активности) в LEC по сравнению с участниками, у которых деменция не развилась. Таким образом, впервые при прижизненном изучении мозга было обнаружено, что БА начинается именно в LEC.

В свою очередь, LEC представляет собой своего рода ворота в гиппокамп и, помимо всего прочего, играет ключевую роль в процессе перехода кратковременной памяти в долговременную. Поэтому если затронута LEC, то будут затронуты и функции гиппокампа. Патологические изменения распространяются и в другие области мозга, в частности в теменную кору – регион, с которым связаны различные функции, в том числе ориентация в пространстве.

Исследователям также удалось выяснить роль аномалий в тау-белке и APP в развитии дисфункции LEC на доклинической стадии БА. Применив три экспериментальных модели in vivo с использованием белых мышей (I – в LEC был повышен уровень аномального тау-белка, II – повышен уровень APP, III – повышены уровни обоих белков), ученые выяснили, что дисфункция этой области наступает лишь в последнем случае. Это позволило сделать предположение о том, что имеет место взаимопотенцирующий эффект. Таким образом, представление о том, где именно начинается БА, а также возможность выявления этих изменений с помощью фМРТ открывают возможности ранней диагностики на доклинической стадии, когда болезнь еще не распространилась на другие регионы мозга и более доступна для терапии. Также этот метод может быть использован для оценки эффективности лекарственных препаратов.

? **FDA признает холин важным нутриентом для сохранения памяти и внимания. На чем основано это мнение и каков механизм действия холина?**

– Как известно, холин (также называемый витамином B₄) является предшественником фосфатидилхолина, а также может служить источником восполнения запасов ацетилхолина. Он необходим для нормального функционирования нервной системы, входит в состав миелиновой защитной оболочки нервов. Принято считать, что уровень холина во многом зависит от того, какое его количество мы получили в утробе матери, а также в течение первых пяти лет жизни. При сильных психологических стрессах уровень холина снижается вдвое по сравнению с нормальными условиями. Холин уменьшает количество в крови гомоцистеина, который является фактором риска инсульта и инфаркта. Избыток гомоцистеина может вызывать потерю памяти и БА. В свою очередь, прием витамина B₄ на протяжении 10 дней значительно улучшает кратковременную память. Рекомендованные суточные нормы потребления холина – 550 мг для мужчин и 425 мг для женщин.

В эксперименте с участием студентов Стэнфордского университета (США) было продемонстрировано, что молодые люди, не отличавшиеся хорошей памятью и получавшие лецитин, стали лучше запоминать предлагаемый материал.

Добавка холина устраняет недостатки рабочей памяти у крыс, подвергавшихся воздействию алкоголя во время третьего триместра беременности (R.D. Schneider, J.D. Thomas, 2016). В нескольких исследованиях на животных продемонстрировано, что постнатальное добавление холина может снизить тяжесть последствий употребления алкоголя в пренатальном периоде. В частности, холин ослабляет ряд неблагоприятных исходов, включая снижение веса головного мозга, моторные нарушения и когнитивные изменения (Thomas et al., 2009, 2010).

? Имеются ли данные о применении холина при деменции?

– Влияние комбинации ингибиторов ацетилхолинэстеразы и холина альфосцерата на когнитивные расстройства при БА было изучено в исследовании ASCOMALVA. Цель этого исследования – сравнить эффективность комбинации ингибитора центральной ацетилхолинэстеразы донепезила (10 мг/сут) и холина альфосцерата (1200 мг/сут) и монотерапии донепезилом (10 мг/сут и плацебо) при БА, сочетающейся с цереброваскулярным поражением.

Оценку состояния пациентов проводили через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 мес лечения по данным краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС), когнитивной шкалы оценки БА (ADAS-cog), показателю базовой ежедневной активности (BADL), показателю инструментальной ежедневной активности (IADL), нейропсихиатрическому опроснику (NPI), опросникам тяжести состояния и эмоциональных расстройств у ухаживающих лиц (NPI-F и NPI-D). Результаты лечения в течение 12 мес продемонстрировали, что комбинация донепезила и холина альфосцерата имеет преимущества по всем оцениваемым шкалам в сравнении с приемом одного донепезила (E. Traini et al., 2013).

У пациентов, принимавших комбинацию донепезила и холина альфосцерата, через 12 и 24 мес

было установлено достоверное замедление прогрессирования когнитивных нарушений, оцениваемых по КШОПС и ADAS-cog (F. Amenta et al., 2014).

Функциональное состояние пациентов, оцениваемое по BADL, через 12 мес демонстрировало тенденцию к улучшению, а через 24 мес оказалось достоверно лучшим в группе пациентов, принимавших комбинацию донепезила и холина альфосцерата. Также достоверно лучше был показатель функционального состояния, оцениваемого по IADL, в группе пациентов, принимавших комбинацию донепезила и холина альфосцерата.

Сравнение результатов лечения в зависимости от исходной степени когнитивных нарушений показало, что комбинация донепезила и холина альфосцерата приводила к наиболее существенному улучшению когнитивных функций и функционального состояния (в сравнении с приемом только донепезила) у пациентов с легкой и умеренной степенью деменции.

? Было ли изучено в исследовании ASCOMALVA влияние холина альфосцерата на поведенческие симптомы при деменции?

– В 2017 году были опубликованы результаты субанализа исследования ASCOMALVA, в котором оценивали влияние комбинации донепезила и холина альфосцерата на поведенческие нарушения при БА (A. Carotenuto et al., 2017). Было описано четыре кластера поведенческих и психологических симптомов деменции (BPSD): расстройства настроения (депрессия, беспокойство и апатия), психотические симптомы (бред и галлюцинации), аберрантное двигательное поведение (стимуляция, блуждание и другое бесцельное поведение) и ненадлежащее поведение (возбуждение, растормаживание и эйфория). Большинство из них относятся к дефициту ацетилхолина.

BPSD были оценены в начале исследования и через 24 мес у 113 пациентов с легкой и умеренной БА. Значительное снижение тяжести BPSD было

отмечено у пациентов, получавших комбинацию донепезила и холина альфосцерата, по сравнению с группой, получавшей донепезил. Нарушения настроения (депрессия, беспокойство и апатия) были значительно снижены у пациентов, получавших комбинацию донепезила и холина альфосцерата, в то время как в другой группе их тяжесть и частота были увеличены.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что присоединение к донепезилу холина альфосцерата замедляет прогрессирование когнитивных расстройств и ухудшение функционального состояния пациентов с БА, а также положительно влияет на поведение пациентов и эмоциональное состояние ухаживающих за ними лиц.

? Доступны ли в Украине препараты, содержащие холин?

– На украинском рынке зарегистрирован холина альфосцерат (Глиатилин), который содержит 40,5% защищенного холина, обладающего электрической нейтральностью, что способствует его проникновению через гематоэнцефалический барьер. При попадании препарата в организм под действием ферментов происходит его расщепление на холин и глицерофосфат. Образовавшийся холин служит основой и стимулирует синтез ацетилхолина, улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах. Глицерофосфат стимулирует образование фосфатидилхолина, который восстанавливает фосфолипидный состав мембран нейронов и улучшает их пластичность.

Безусловно, речь пока не идет о победе над деменцией, но о возможностях доклинической диагностики, раннем выявлении симптомов и эффективном влиянии на них для улучшения функционального статуса пациентов мы уже можем говорить.

Подготовила **Александра Демецкая**

3

ГЛИАТИЛИН®

Холина альфосцерат

Проникает через ГЭБ^{1,2}

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ ДОНОР АЦЕТИЛХОЛИНА³

НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО ПРОНИКАЕТ ЧЕРЕЗ ГЭБ^{1,2}

(ишемический инсульт^{3,6,8}, черепно-мозговая травма^{7,9}, деменция^{4,8})



✓ Защищает мозг от повреждения¹⁰

✓ Повышает уровень сознания при сопоре и коме^{6,9}

✓ Восстанавливает продуктивное мышление, движение, речь^{5,6}

✓ Уменьшает частоту инвалидизации^{5,7,8}

Краткая характеристика лекарственного средства Глиатилин в ампулах и капсулах. Глиатилин относится к группе центральных холинотропных с преимущественным влиянием на ЦНС. Глиатилин улучшает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, положительно влияет на пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов. Применяется в острый период тяжелой черепно-мозговой травмы (раствор для инъекций), а также при дегенеративно-инволюционных мозговых психоорганических синдромах, при нарушениях мозговой деятельности, характеризующихся нарушением памяти, спутанностью сознания, дезориентацией. Как правило, Глиатилин хорошо переносится даже при длительном применении. Возможно возникновение тошноты, очень редко возможны абдоминальная боль и кратковременная спутанность сознания. Для более детальной информации ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения. Производитель лекарственных средств Глиатилин: Италфармако С.п.А., Вилле Фульвио Тести, 330-20126 Милан, Италия.

1. Саватеева Т.Н., Якудени П.П., Лыунова И.Ю., Афанасьев В.В. «Структура – функция – терапевтический эффект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинотропных веществ). Атмосфера. Неврологические болезни. 2011; 27-36.
2. Taubert S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J. Neurosci. 2011 Mar 15; 31(11):3949-57.
3. Barbagallo S. G. et al. Glyceroalphosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks // An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253-269.
4. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data // Drugs Aging. 2001; 18: 101-110.
5. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. «Глиатилин в лечении постинсультных больных». Здоровье Украины № 3 (22), октябрь 2012.
6. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекция при остром инсульте на дооперативном этапе. Неотложные состояния в неврологии, 2009; 144-147.
7. Mandat T., Wilk A., Manowicz R., Kozlarski A., Zielinski G., Podgorski J.K. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in stroke. Neurochirurgia. 2003; 56: 101-104.
8. Amenta F., Carotenuto A., Fasanaro AM., Rea R., Traini E. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: Interim Results after Two Years of Treatment. J. Alzheimers Dis. 2014; 47: 101-110.
9. Инонов В.В., Кривонок В.И., Бельский О.В. Глиатилин в комплексной интенсивной терапии раннего постинсультного периода у больных с травматичной хворобу в клинике полиравно. Журнал «Медицина неотложных состояний», 2011.
10. Одинок М.М., Вознюк И.А., Пирадов М.А. и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2010; 4(1): 20-28.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Глиатилин.

Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения с целью использования в профессиональной деятельности.

ITALFARMACO

04119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

DILEO
FARMACIA

АНОНС

XXIII Науково-практична конференція УПЕЛ з міжнародною участю

16-18 травня 2019 року, м. Одеса



Організатори:

Українська протиепілептична ліга (УПЕЛ)

Одеський національний медичний університет

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти

БО «Благодійний фонд розвитку інновацій медицини «РІМОН»

Учасники:

члени УПЕЛ, фахівці-епілептологи, неврологи, психіатри, нейрофізіологи, терапевти, сімейні лікарі та спеціалісти суміжних спеціальностей, які цікавляться проблемою епілепсії