

Диагноз «сдвигается влево»

В г. Вене (Австрия) состоялась Международная конференция по болезни Альцгеймера (ICAD 2009)

Болезнь Альцгеймера (БА), впервые описанная в 1907 г. немецким психиатром Алоисом Альцгеймером, является одним из наиболее распространенных проявлений деменции, которой, как предполагают, поражено около 30 млн человек. В связи с увеличением продолжительности жизни к середине нынешнего века эта цифра может вырасти в несколько раз. Наиболее представительным форумом по данной проблеме является Международная конференция по болезни Альцгеймера – МКБА (International Conference on Alzheimer's disease, ICAD), которую ежегодно организывает Альцгеймеровская ассоциация (Alzheimer's Association) – влиятельная неправительственная организация, штаб-квартира которой находится в г. Чикаго (США). Прошедшая в г. Вене конференция МКБА длилась 5 дней и собрала почти 4 тыс. участников.

Наиболее важные результаты, прозвучавшие на данной конференции, как правило, можно было отнести к одной из трех тем: во-первых, определение факторов риска БА и поиск путей ее профилактики, во-вторых, поиск биомаркеров данного заболевания и, в-третьих, клинические испытания новых лекарств.

Факторы риска

Как известно, с возрастом частота возникновения деменции увеличивается. Но какие другие факторы этому способствуют или, наоборот, препятствуют? На этот вопрос помогают ответить популяционные исследования. Например, Уго Лукка (U. Lucsa, Италия) представил первые результаты скрининга людей старше 80 лет в провинции Варезе (недалеко от г. Милана). Из 2134 доживших до столь преклонного возраста три четверти составили женщины. Частота деменции, определяемой по классификации DSM-IV, составила в среднем 7,9%, причем в возрасте 80–84 лет – 6,3%, а старше 95 лет – 19,2%. У женщин деменция встречалась значительно чаще, чем у мужчин (27 и 18% соответственно), но, возможно, это связано с тем, что долгожителей среди мужчин оказалось существенно меньше.

Доклад Клавдии Кавас (K. Kawas, Калифорния, США) об изучении долгожителей начался с показа фотографии Жанны Луизы Кальман (Jeanne Louise Calment, 1875–1997) – рекордсменки по продолжительности жизни. До 100 лет женщина каталась на велосипеде, всю жизнь курила, пила портвейн, съедала килограмм шоколада в неделю и умерла в здравом уме и ясной памяти в возрасте 122 лет.

Сейчас в США насчитывается 1,5 млн человек старше 90 лет. К 2050 г. их количество может достигнуть 10 млн. В это популяционное исследование вошли 958 долгожителей из 27 штатов (средний возраст составил 97 лет), из них 76% – женщины. Каждые полгода долгожителей подвергали неврологическому осмотру (как правило, на дому, поскольку многие не могли передвигаться самостоятельно), исследовали с помощью нейропсихологических тестов и неформальных опросников, а также определяли содержание кислорода в артериальной крови. После смерти у 103 долгожителей было проведено морфологическое исследование головного мозга. В этой возрастной группе выявлена очень высокая частота функциональных расстройств, когнитивных нарушений и деменции. Однако типичные для БА морфологические изменения мозга обнаруживали далеко не всегда.

Иными оказались факторы риска БА у долгожителей по сравнению

с более молодыми пациентами. В первом случае значимыми оказались показатели физического состояния, такие как скорость ходьбы, поддержание равновесия и сила рукопожатия, а также системные факторы – содержание кислорода в артериальной крови. В современных рекомендациях по диагностике БА фигурируют четкие возрастные ограничения – от 45 до 90 лет. Четверть века назад аспирантка К. Кавас спросила своего научного руководителя, одного из авторов этих рекомендаций, чем продиктован выбор верхней возрастной границы. «Видите ли, – ответил он, – мы слишком мало знаем о долгожителях». За прошедшие годы эти знания не расширились.

Оживленный интерес вызвало сообщение Кейси Синк (K. Sink, Северная Каролина, США) о влиянии потребления алкоголя на возникновение деменции и когнитивное снижение. Как известно, умеренное употребление алкоголя снижает риск возникновения инфаркта, инсульта, заболеваний почек и деменции у лиц среднего возраста. Насколько оно оправдано в пожилом возрасте?

В исследование вошли 3069 человек старше 75 лет, у которых каждые полгода проверяли умственные способности по модифицированной шкале (Modified Mini Mental State Examination – 3MSE). Средний период наблюдения составил 6 лет. Оказалось, что умеренное употребление алкоголя на 37% снижает риск развития деменции по сравнению с трезвенниками. Исходя из этого, пожилым мужчинам рекомендовано выпивать две порции алкоголя («дринка») в день, а женщинам достаточно одной (один «дринк», или одна порция алкоголя, соответствует кружке пива, бокалу вина или 100 г водки). Однако у больных с умеренными когнитивными нарушениями употребление алкоголя в больших количествах приводило к более выраженному когнитивному снижению по шкале 3MSE по сравнению с трезвенниками. Впрочем, полученные выводы надо воспринимать с осторожностью, поскольку сведения о частоте приема алкоголя записывались со слов больных.

Кроме того, при отнесении пациента к категории легко (1–7 «дринков» в неделю) или умеренно (8–14 «дринков») пьющих не учитывалась частота приема алкоголя по дням недели. Другое возражение связано с тем, что в исследовании учитывалась крепость алкоголя, а не его качество. Ведь бокал сухого красного вина и стопка самогона – это «две большие разницы». Вопрос о том, не связана ли меньшая частота деменции у людей, злоупотребляющих алкоголем, с тем, что она

просто не успевает у них развиться вследствие меньшей продолжительности жизни, требует дальнейшего изучения.

На МКБА были представлены результаты двух клинических исследований докозагексаеновой кислоты (ДГК), которая в большом количестве содержится в рыбе и морских водорослях. Первое исследование, проведенное Национальным институтом старения в США, было двойным слепым рандомизированным и плацебо контролируемым. Никаких различий между больными легкой и умеренной БА, принимавшими 2,0 г ДГК ежедневно на протяжении полутора лет, по сравнению с аналогичной группой, принимавшей плацебо, не обнаружили. Кроме того, компания-производитель ДГК провела двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование, показавшее улучшение когнитивных функций при приеме этого препарата в дозе 900 мг в течение полугода у здоровых испытуемых с жалобами на незначительное ухудшение памяти.

Критерии диагностики и маркеры прогноза

Граница между нормой и патологией часто размыта, особенно если речь идет о ранних стадиях БА. Между накоплением в головном мозге амилоида и развитием деменции проходит около 15 лет. Не так давно в литературе появился новый диагноз – «умеренное когнитивное расстройство» (УКР). Считается, что его признаки появляются за 10 лет до диагностирования БА. Однако на практике диагноз БА зачастую ставят произвольно. Так, Джейсон Карлавиш (J. Karlawish, Пенсильвания, США) продемонстрировал результаты опроса американских неврологов. Из 879 опрошенных откликнулась примерно половина. 70% ответивших регулярно видят таких больных. Каждый третий случай кодируется в историях болезни как БА. На вопрос, чем вызвана подобная гипердиагностика, последовал ответ: «Рано или поздно у них все равно разовьется БА». В случаях, когда нет показаний, часто назначают ингибиторы холинэстеразы, иногда мемантин. Очевидно, необходимо разработать четкие и общепринятые критерии, позволяющие разграничить УКР и БА. По мнению одного из исследователей, критерии диагноза БА нуждаются в пересмотре.

По мнению Лесли Шая (L. Shaw, Пенсильвания, США), «окончательный диагноз БА требует аутопсии». Точность клинической диагностики не превышает 90%. Особенно труден этот диагноз на ранних стадиях. Для его объективизации

существуют различные маркеры. Определить количественный уровень амилоида в мозге можно с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с введением радиоактивного тиофлавина, разработанной в г. Питтсбурге и получившей название ПИБ (Pittsburg compound B, PiB). Пока эта методика используется лишь в исследовательских целях. Во-первых, период полураспада ПИБ составляет 45 мин, что требует нахождения циклотрона по соседству с клиникой. Во-вторых, стоимость одного исследования в 50 раз дороже магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Визуализации амилоида был посвящен пленарный доклад Уильяма Кланка (W. Klunk, Пенсильвания, США). При УКР амилоид был выявлен в 50–60% случаев, что позволяет прогнозировать скорое наступление БА. ПИБ позволяет с 82% точностью предсказать переход из УКР в БА в течение 2 лет.

Ответу на вопрос, какие клинические, биохимические и радиологические маркеры БА являются наиболее информативными для диагноза и прогноза, посвящалось выступление Сюзан Ландау (S. Landau, Калифорния, США). Группа авторов, участвующих в проекте по нейровизуализации при БА (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI), попыталась выявить случаи УКР, при которых произойдет когнитивное снижение или разовьется БА. В исследовании изучали 85 случаев УКР, из которых у 28 больных в течение последующих 2 лет была диагностирована БА. Средний возраст составил 78 лет. Изучали следующие показатели: наличие 4 аллеля аполипопротеина E (ApoE4), ПЭТ с фтордиоксиуглеводородом, объем гиппокампа по данным МРТ, маркеры в ликворе (бета-амилоид, тау и фосфорилированный тау) и эпизодическую память.

Наибольшей прогностической значимостью для развития БА обладали показатели ПЭТ и тесты на эпизодическую память. Когнитивное снижение лучше всего прогнозировалось по данным биохимических исследований ликвора и ПЭТ.

По мнению Бенгта Винблада (B. Winblad, Швеция), ликворные маркеры позволяют не только прогнозировать течение БА, но и объективизировать минимальные биохимические изменения вследствие ее лечения.

Другим важным маркером являются изменения на МРТ. При БА наблюдается атрофия как всего мозга (в среднем она составляет 2% в год), так и отдельных его структур, особенно гиппокампа. Склероз гиппокампа по данным патологоанатомических исследований наблюдается в 10% случаев БА. Уменьшение объема гиппокампа с помощью волюметрической МРТ в динамике позволяет объективизировать диагноз БА. Например, Майкл Эверс и соавт. (M. Ewers, Ирландия) обнаружили, что по данным нейропсихологических тестов диагноз БА может быть поставлен с 90% точностью. При дополнительном

измерении объема левого гиппокампа с помощью МРТ точность диагноза БА может быть увеличена до 94%.

Вышеприведенные биохимические и радиологические маркеры важны не только для уточнения диагноза и прогноза БА. С их помощью можно улучшить дизайн клинических испытаний (подбирать более однородные группы участников испытаний, что позволит исследовать меньшее количество больных в более короткие сроки).

Существующие сегодня методы лечения БА (назначение ингибиторов холинэстеразы и/или мемантина) являются симптоматическими. По мнению Пола Айзена (P. Aisen, округ Колумбия, США), диагноз БА «сдвигается влево». Имеются в виду диагностика и лечение БА на доклинической стадии. Если представить развитие БА в виде непрерывной линии, на левом конце которой находится норма, а на правом — деменция, то УКР окажется в центре. Использование суррогатных маркеров (например, объем гиппокампа) позволяет разрабатывать стратегию нейропротективного лечения с целью замедления процессов дегенерации. Так, замедление атрофии гиппокампа может рассматриваться как показатель терапевтического успеха.

Нейротрофический подход

В настоящее время ведутся клинические испытания моноклональных антител (пассивная иммунотерапия) и вакцин (активная иммунотерапия) при БА. Однако в арсенале врача имеется препарат Церберолизин, обладающий плейотропным и мультимодальным действием. В рамках МКБА состоялся сателлитный симпозиум компании «Эбеве Фарма» «Деменция — нейротрофический подход».

Открывая симпозиум, Экарт Рюэтер (E. Ruether, Германия) отметил, что опыт применения Церберолизина насчитывает несколько десятилетий. Тем не менее он до сих пор таит в себе много загадок. Появляются сообщения об успешном применении этого препарата при самой различной патологии, включая БА. Но до сих пор неизвестен точный механизм действия этого «коктейля» пептидов и аминокислот, изготовленного из головного мозга свиней. Как оказалось, Церберолизин представляет интерес не только для клиницистов, но и для представителей фундаментальных наук. Установлено, что он является пептидергическим препаратом с доказанной нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов роста, стимулирует дифференциацию нейронов и их прорастание (спраутинг) в процессе постнатального развития мозга; нейротрофическое действие на клетки-предшественники нейронов тесно связано с механизмами репарации в головном мозге.

Эмиль Тоэску (E. Toescu, Великобритания) посвятил выступление уязвимости стареющего мозга. По его мнению, чтобы понять механизмы нейродегенерации, необходимо изучить процессы нормального старения. Между старением и деменцией, старением и потерей нейронов нельзя ставить знак равенства. По мнению Тоэску, старение характеризуется снижением гомеостатического резерва, связанного с нарушением гомеостаза ионов кальция (Ca^{2+}) и нарушением

работы митохондрий. Именно пониженная способность старых нейронов к быстрому восстановлению гомеостаза в условиях напряженного метаболизма объясняет их повышенную ранимость и, следовательно, может служить объяснением того, почему старение является важным фактором риска развития многих нейродегенеративных заболеваний. Подобные метаболические нарушения могут также объяснить изменения поведения экспериментальных животных.

Элиезер Маслиа (E. Masliah, Калифорния, США) изучал эффекты Церберолизина на новой модели БА — трансгенных мышах с избыточным накоплением белка-предшественника амилоида (БПА). Введение этого препарата улучшало синаптическую пластичность и поведение исследуемых мышей. Кроме того, наблюдался нейротропный эффект, аналогичный таковому при введении фактора роста нервов в виде уменьшения дегенерации холинэргических нейронов и уменьшения токсического эффекта глутамата. Нейропротективный эффект Церберолизина также может быть связан с уменьшением содержания амилоида путем снижения БПА за счет уменьшения его фосфорилирования и продукции бета-амилоида. Кроме того, отмечается снижение фосфорилирования тау-белка и нейродегенерации у трансгенных мышей с БПА. Таким образом, Церберолизин может подавлять процессы нейродегенерации при БА за счет уменьшения продукции бета-амилоида, улучшения пластичности синапсов и снижения количества нейрофибрилярных клубочков (уменьшения таупатии). Подобные нейротропные его свойства также могут найти применение при лечении других нейродегенеративных заболеваний.

Серж Готье (S. Gautier, Канада) представил обзор современных подходов к диагностике и лечению БА. На сегодняшний день лечение БА является симптоматическим. Оно осуществляется с помощью ингибиторов холинэстеразы или антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата мемантина. Однако эффективность этих препаратов в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и повседневной клинической практике зачастую оказывается различной. Для ее повышения рекомендуется назначать ингибиторы холинэстеразы и мемантин одновременно. Но, может быть, необходимо изменить стратегию лечения БА, отдав предпочтение нейропротекторам? Выбрать препарат, наиболее подходящий для конкретного больного, поможет фармакогеномика, подобно тому как это происходит в онкологии. Выявление БА на доклинической стадии позволяет повысить эффективность лечения. Вместе с тем сообщение больному о предполагаемом диагнозе БА может привести к тяжелой депрессии и даже суициду. К тому же препарат для лечения бессимптомного больного не должен вызывать побочных эффектов.

Мультимодальной терапии БА было посвящено выступление **Антон Альвареса (A. Alvarez, Испания)**. Эффективность Церберолизина при легкой и умеренной БА была показана в нескольких клинических исследованиях. В соответствии с результатами РКИ комбинированной терапии БА ингибиторами холинэстеразы и Церберолизином первые

восполняют холинэргический дефицит при БА, но их эффективность со временем снижается из-за дегенерации холинэргических нейронов. Церберолизин эти нейроны защищает.

В двойное слепое РКИ вошли 217 больных с легкой и умеренной БА (12-25 баллов по шкале MMSE). Пациенты были разделены на три группы: первая получала Церберолизин в дозе 10 мл внутривенно в течение 28 нед, вторая — донепезил в дозе 10 мг перорально, а третья — оба препарата. У больных, получавших монотерапию донепезилом, обнаружили явное когнитивное снижение спустя 12-16 нед, в то время как в группах, получавших Церберолизин как монотерапию или в сочетании с донепезилом, отмечалось значительное улучшение когнитивных функций, повседневной активности и поведения. Для подтверждения синергетического эффекта Церберолизина и донепезила необходимо проведение дополнительных долгосрочных клинических исследований.

Симпозиум завершился выступлением **Аллы Гехт (РГМУ, г. Москва)**, посвященным результатам применения Церберолизина при легкой и умеренной сосудистой деменции. Было проведено двойное слепое плацебо контролируемое РКИ с участием 232 пациентов из 20 российских центров. Церберолизин назначали в дозе 20 мл внутривенно двумя курсами по 4 нед на протяжении 24 нед в качестве дополнительной терапии к аспирину. Результаты оценивались по известным нейропсихологическим шкалам (ADAS-Cog, CIBIC+ и MMSE) и тесту рисования часов. Любопытно, что улучшение отмечалось в обеих группах, что подчеркивает значение контроля артериального давления и приема антиагрегантов у больных сосудистой деменцией. В группе пациентов, получавших Церберолизин, улучшение оказалось достоверно более выраженным, а количество побочных явлений — минимальным, что свидетельствует об эффективности и безопасности препарата при сосудистой деменции. Улучшение продолжалось даже после прекращения введения Церберолизина, что позволяет предположить влияние препарата не только на симптомы, но и на течение заболевания.

В обратном переводе

Проблема проведения клинических исследований рассматривалась как одна из центральных на МКБА. Для оценки когнитивных нарушений при БА с начала 1980-х годов применяется специальная шкала (Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale, ADAS-cog). Эта шкала применялась для оценки исходов более чем в 120 клинических исследованиях. Однако, по мнению **Джереми Гобарт (J. Hobart, Великобритания)**, по мере изменения дизайна клинических испытаний применяемые шкалы также необходимо менять. Любая шкала является линейкой (в данном случае с ее помощью измеряется степень когнитивных нарушений), и она должна быть оценена с помощью современных психометрических методов, таких как соответствие данных жестким критериям измерений (анализ Раша) и построение модели для объяснения полученных данных.

Анализ компонентов шкалы ADAS-cog выявил, что 5 из 7 подшкал,

с помощью которых оцениваются когнитивные функции, слишком просты для больных с УКР и легкими формами БА. Иными словами, шкала хорошо «работает» лишь в случаях выраженной БА и нуждается в улучшении. Но как в таком случае совместить данные, полученные по новой версии, с данными прежних клинических испытаний? Теоретически можно ввести коэффициенты перерасчета баллов, но вопрос, насколько это окажется применимым на практике, остается открытым.

За последние 10 лет число клинических исследований при БА выросло в 17 раз, причем многие из них стали глобальными. Этой теме на МКБА была посвящена специальная сессия. Преимущества глобализации очевидны — исследования можно провести быстро на большом числе больных, а полученные данные будут значимы для разных стран и культур. Тем не менее международные испытания новых препаратов сопряжены с рядом трудностей. Несмотря на успехи в изучении биомаркеров, здесь по-прежнему важны нейропсихологические тесты и опросники, данные которых используются в качестве критериев включения и исключения. Одна из проблем состоит в переводе и адаптации когнитивных шкал в разных культурах. В частности, **Морихиро Сугишита (M. Sugishita, Япония)** подчеркнул, что, как правило, все эти шкалы изначально создавались на английском языке, поэтому возникает проблема эквивалентности перевода. Анализируя японские переводы когнитивных шкал, Сугишита обнаружил многочисленные дефекты, такие как ошибки перевода, ненужная адаптация японского текста, пропуск ряда терминов. На основании этого пришли к выводу о необходимости более ответственного подхода к этой проблеме и создания новых японских версий когнитивных шкал. В завершение Сугишита предложил проверить, как обстоят дела с адекватностью версий когнитивных шкал в других неанглоязычных странах.

В этом контексте позволю поделиться опытом перевода на русский язык опросника для оценки качества жизни больных с последствиями черепно-мозговой травмы. Координаторы проекта потребовали перевода двумя независимыми переводчиками с последующим обратным переводом на английский гармонизированной русской версии (в идеале обратный перевод должен сделать носитель английского языка, имеющий медицинское образование). После его сравнения с исходным английским текстом происходит адаптация русской версии на здоровых добровольцах и больных с черепно-мозговой травмой. Этот процесс растянулся на годы.

Но прямой и обратный перевод — это еще не все. Как считает **Сапа Томашевски Фариес (S. Tomaszewski Faries, Калифорния, США)**, нужна оценка психологических шкал многонациональным и многоязычным комитетом с последующим проведением фокусных групп и интервью в исследуемой популяции. Дело в том, что значение таких повседневных навыков, как вождение автомобиля или использование помощников по хозяйству, в разных культурах различно.

Подготовил **Болеслав Лихтерман**

Статья печатается в сокращении.

«Медицинская газета», 2009, № 57.