

# НЕВРОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## Обнаружены факторы риска сенильной деменции

На конференции по персонализированной медицине, которая ежегодно проводится в клинике Мейо (США), были представлены результаты двух последних анализов исследования Mayo Aging Study, позволившие идентифицировать факторы риска развития деменции у людей старческого возраста.

В первый анализ включили 1452 участника в возрасте в среднем 80 лет, которым была проведена структурная магнитно-резонансная томография головного мозга. Авторы установили, что у больных сахарным диабетом 2 типа, диагностированным в возрасте 35-55 лет, объем гиппокампальной ткани был ниже на 4% ( $p=0,02$ ). В то же время диабет и другие факторы сосудистого риска, впервые выявленные в более поздние годы жизни, не оказывали негативного влияния на гиппокампальный объем. Как отмечают авторы, в этом исследовании впервые было показано, что на риск развития деменции и болезни Альцгеймера воздействуют только те факторы сосудистого риска, которые появились в средние годы жизни. Следовательно, именно эта возрастная группа является наиболее перспективной в отношении профилактики деменции путем модификации образа жизни и проведения лекарственной терапии.

Второй анализ охватил 1072 пациентов с нормальной когнитивной функцией и 161 больного с легким когнитивным расстройством (ЛКР). Многомерный статистический анализ, проведенный с поправкой на пол, возраст, уровень образования, депрессию, сопутствующие соматические заболевания и индекс массы тела, показал, что ЛКР, особенно амнестический тип, встречается значительно чаще у носителей аллеля аполипопротеина Е (АПОЕ)  $\epsilon 4$ , а также у лиц, потребляющих за сутки большое количество калорий, – потребление  $>2143$  ккал/сут ассоциировалось почти с двукратным увеличением риска ЛКР (относительный риск 1,96;  $p=0,003$ ). Исследователи считают, что выявленная взаимосвязь энергетической ценности рациона с риском развития ЛКР позволит лучше понять патогенез болезни Альцгеймера.

*Individualizing Medicine Conference 2012. Абстракты 27 и 36, представлены 1 октября 2012 г.*

## Артериальная гипертензия матери во время беременности негативно влияет на когнитивную функцию ребенка

Гипертензивные расстройства, включающие хроническую артериальную гипертензию (АГ), гестационную гипертензию и преэклампсию, осложняют течение около 10% всех беременностей. Целью исследования, проведенного финскими учеными, было изучить когнитивную функцию пациентов, матери которых во время беременности страдали АГ.

В анализ включили 398 мужчин – участников исследования Helsinki Birth Cohort Study, родившихся в период между 1934 и 1944 гг., которым выполняли когнитивное тестирование при прохождении обязательной воинской службы в возрасте в среднем 20 лет и затем повторно в возрасте в среднем 68,5 лет. Тест включал вербальную, арифметическую и визуально-пространственную подшкалы, каждая из которых состояла из 40 вопросов.

На основании показателей артериального давления (АД) и экскреции белка с мочой, указанных в медицинских картах беременных, авторы сформировали две группы матерей: с нормальным уровнем АД (систолическое и диастолическое АД во время беременности  $<140$  и  $<90$  мм рт. ст. соответственно) и с АГ во время беременности (систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст. или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст.  $\pm$  протеинурия).

По сравнению с мужчинами, рожденными женщинами с нормальным АД, у мужчин, матери которых страдали АГ во время беременности, в возрасте 20 лет наблюдался когнитивный дефицит, усугублявшийся в возрасте 65 лет. Различия были статистически значимыми после поправки на многочисленные факторы, включая возраст первого тестирования и временной интервал между двумя обследованиями. Преждевременные роды и профессия отца (офисный работник или работник ручного труда) на полученные результаты не повлияли.

По мнению авторов, исследование подчеркивает необходимость поддерживать нормальную массу тела до зачатия и во время беременности, так как избыточный вес – ведущий фактор АГ во время беременности – не только ухудшает здоровье самой женщины, но и оказывает отдаленное негативное влияние на ее ребенка.

В многочисленных исследованиях было установлено, что низкая масса тела при рождении ассоциируется с более низкой когнитивной функцией в детском, подростковом и взрослом возрасте, при этом главными причинами недоношенности и задержки внутриутробного роста являются расстройства спектра АГ, в том числе преэклампсия.

*Tuovinen S. et al. Hypertensive disorders in pregnancy and cognitive decline in the offspring up to old age. Neurology. Опубликовано онлайн 3 октября 2012 г.*

## Факторы риска когнитивных нарушений различаются в зависимости от пола и возраста

По разным данным, у 4-5% пациентов с ЛКР в итоге развивается деменция. С клинической точки зрения важно идентифицировать группы больных, которые имеют наиболее высокий риск прогрессирования в деменцию и, соответственно, будут получать больше всего пользы от терапевтических и профилактических вмешательств.

В австралийском исследовании Sydney Memory and Aging Study приняли участие 1037 пожилых лиц без деменции на момент включения. В настоящий анализ вошли 757 англоговорящих участников (56% женщин).

В зависимости от возраста пациентов разделили на младшую (70-79 лет;  $n=482$ ) и старшую (80-89 лет;  $n=275$ ) группы. Диагноз ЛКР устанавливался после стандартного нейропсихологического обследования, включавшего оценку памяти, внимания, речи, скорости обработки информации и исполнительных функций. Социально-демографические факторы и общее состояние здоровья выясняли с помощью опросников. Кроме того, у всех участников проводили забор крови для анализа, исследование функции зрения и обонятельной функции, тест с 6-минутной ходьбой и диагностику депрессии по гериатрической шкале GDS. Текущую умственную активность оценивали по чтению книг, интенсивности физических нагрузок (езда на велосипеде, ходьба и др.), личным контактам с друзьями и родственниками.

Согласно полученным результатам ЛКР страдали в целом 39,1% участников – 36,7% в младшей возрастной группе и 43,3% в старшей. Значимыми факторами риска ЛКР для всех пациентов были высокие уровни гомоцистеина в крови, заболевания сердца

в анамнезе и по крайней мере 1 аллель АПОЕ  $\epsilon 4$ . Протекторными факторами для общей популяции исследования выступали лучшая способность идентифицировать запахи, повышенная умственная активность и лучшая острота зрения.

При анализе отдельных групп было установлено, что у женщин младшей группы риск развития ЛКР был самым низким (32,3%), но в то же время он значительно повышался, если эти женщины страдали депрессией, проходили небольшое расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой, были умственно менее активными, имели более высокие уровни гомоцистеина и более низкую остроту зрения.

Значимыми факторами риска ЛКР у мужчин младшей группы были более высокие уровни гомоцистеина и более низкая способность идентифицировать запахи.

Распространенность ЛКР у мужчин и женщин старшей возрастной группы была примерно одинаковой (43,6 vs 43,0% соответственно). У мужчин этой группы единственным статистически значимым фактором риска ЛКР была сниженная острота зрения, а у женщин такие факторы вообще не были обнаружены.

В заключение авторы указывают, что некоторые факторы риска ЛКР, такие как умственная активность и гомоцистеинемия, являются модифицируемыми, что может иметь клиническое значение в отношении профилактики деменции.

*Sachdev P.S. et al. Risk Profiles for Mild Cognitive Impairment Vary by Age and Sex: The Sydney Memory and Ageing Study. American Journal of Geriatric Psychiatry 2012; 20 (10): 854-865.*

## Бензодиазепины связаны с риском развития деменции

Ранее было установлено, что применение бензодиазепинов у пациентов пожилого и старческого возраста ассоциируется с повышенным риском падений и переломов. Новое исследование, проведенное учеными из Франции, показало, что у больных старших возрастных групп эти препараты на 50% повышают риск развития деменции.

В анализ включили 1063 мужчин и женщин (средний возраст 78,2 года) – участников французского проспективного популяционного исследования PAQUID, начавшегося в 1987 г.

Все пациенты, вошедшие в анализ, на момент включения не имели деменции и по крайней мере в течение первых 2 лет наблюдения не принимали бензодиазепины. Через 5 лет бензодиазепины начали принимать 8,9% пациентов, и пятый год наблюдения был взят как исходный для анализа.

На протяжении последующих 15 лет наблюдения было диагностировано 253 случая (23,8%) деменции: 30 (32%) у принимавших бензодиазепины и 223 (23,0%) у не принимавших (заболеваемость 4,8 vs 3,2 на 100 пациентов в год соответственно).

Как указывают авторы, данные, полученные в исследовании PAQUID, согласуются с результатами предыдущих исследований. Так, ученые из Тайваня (Wu et al., 2009, 2011) установили, что длительное ( $>6$  мес) и текущее применение бензодиазепинов ассоциируется с повышением риска развития деменции на 24 и 271% соответственно. В другом исследовании, проведенном во Франции, было продемонстрировано, что использование бензодиазепинов в анамнезе повышает риск развития деменции в 2,3 раза.

Авторы отмечают, что в инструкциях по применению большинства бензодиазепинов присутствует указание не назначать эти препараты пожилым больным. При необходимости применения бензодиазепинов они должны назначаться короткими курсами (не более 10 дней) и в наименьших эффективных дозах. Для долгосрочного лечения бессонницы и тревожных расстройств бензодиазепины не рекомендуются, так как существуют более безопасные альтернативные препараты.

*Billioti de Gag S. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. British Medical Journal. Опубликовано онлайн 27 сентября 2012 г.*

## Синдром Дауна может стать ключом к созданию нового лекарства против болезни Альцгеймера

Компания Johnson & Johnson инициировала 3-летнее пилотное исследование пациентов с синдромом Дауна (СД) с целью выявления ранних изменений, предвещающих развитие деменции. На семинаре, организованном Альцгеймерской ассоциацией (США), эксперты по СД и болезни Альцгеймера (БА) отметили, что результаты исследования могут привести к созданию лекарства против обоих заболеваний.

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость, БА и другие расстройства спектра деменции рассматриваются фармкомпаниями как приоритетные направления для разработки лекарственных средств. Тем не менее исследования по созданию таких препаратов до сих пор терпели одни неудачи. Последним примером является препарат Johnson & Johnson бапенеузумаб – гуманизированные моноклональные антитела к  $\beta$ -амилоиду. В клинических исследованиях бапенеузумаб по влиянию на симптомы БА не отличался от плацебо и при этом у многих пациентов вызывал вазогенный отек головного мозга. Причиной неэффективности бапенеузумаба и других подобных препаратов, по-видимому, является слишком позднее вмешательство в развитие заболевания.

На сегодня считается, что СД является лучшей научной моделью для исследования препаратов, предотвращающих развитие дегенеративных заболеваний головного мозга. Больные СД наследуют третью копию 21 хромосомы и вместе с ней дополнительный хелперный ген, который отвечает за продукцию белка-предшественника амилоида (APP), связанного с появлением амилоидных бляшек в головном мозге при БА. У больных СД деменция развивается очень рано: амилоидные бляшки определяются обычно в возрасте 30 лет, и уже через 10 лет диагностируется деменция.

Ранняя деменция также может развиваться у пациентов с мутациями гена APP или одного из генов, кодирующих продукцию трансмембранного белка пресенилина (PSEN1 или PSEN2). Тем не менее больные СД значительно больше, чем пациенты с генетическими мутациями, – около 400 тыс. в США и 6 млн во всем мире.

На семинаре было отмечено, что за последние три десятилетия благодаря усовершенствованию психологических, поведенческих, фармакологических и других подходов к ведению СД средняя продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием увеличилась с 28 до 60 лет. Данные подходы могут оказаться эффективным способом профилактики БА и других форм деменции и у пациентов с нормальным кариотипом, но, очевидно, только при условии из раннего использования.

*Steenhuysen J. Down syndrome may hold key to new Alzheimer's treatments. Reuters News, 25 сентября 2012 г.*

Подготовил Алексей Терещенко