Обзор

Предементная стадия болезни Альцгеймера: современные подходы к диагностике и фармакотерапии

С. И. Гаврилова

Научный центр психического здоровья, г. Москва

Цель обзора: представление современных данных о клинике, этиологии, патогенезе и терапии болезни Альцгеймера.
Основные положения. Специальное внимание уделено предементной стадии заболевания, при которой возможно приостановить или замедлить начавшийся процесс нейродегенерации. Анализируются возможности различных терапевтических средств, среди них показаны определенные преимущества Церебролизина.
Заключение. Когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера в разной степени доступны частичной коррекции. Результат лечения зависит как от терапевтической тактики, так и от стадии заболевания.
Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, ранняя диагностика, биомаркеры, превентивная терапия, Церебролизин, синдром mild cognitive impairment.

Review

The Pre-Dementia Period of Alzheimer's Disease: Current Approaches to Diagnosis and Medication Therapy

S. I. Gavrilova

Mental Health Research Center, Moscow

Objective of the Review: To present currently available data on the clinical manifestations, etiology, pathogenesis, and treatment of Alzheimer's disease.
Key Points: Special attention is given to the pre-dementia period of this disease, during which it is possible to halt or slow neurodegeneration. The authors analyze the potential of various medications and describe the advantages of Cerebrolysin.
Conclusion: Cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease is partially treatable, but the potential for restoration is different. The result of treatment depends on both therapeutic strategy and disease stage.
Keywords: Alzheimer's disease, early diagnosis, biomarkers, preventive treatment, Cerebrolysin, mild cognitive impairment.

Демографические процессы в современном обществе, не только в экономически развитых, но и в развивающихся странах, приводят к увеличению в структуре населения доли пожилых людей и стариков, среди которых неизбежно увеличивается количество страдающих деменцией. По прогнозу экспертов ВОЗ и Alzheimer's Disease International, в ближайшие годы следует ожидать экспоненциального роста медицинских и социально-экономических последствий болезни Альцгеймера (БА). Согласно расчетам экспертов, число людей с деменцией в мире вырастет с 36 млн в 2010 г. до 66 млн в 2030 г. и до 115 млн к 2050 г. Это означает, что в ближайшие 30–40 лет почти каждый человек окажется жертвой деменции — либо как пациент, либо как лицо, ухаживающее за больным. Наибольший рост показателей болезненности ожидается в странах с низким и средним доходом, к числу последних можно отнести и Россию. Предположительно, доля больных деменцией, приходящаяся на такие страны, вырастет с 58% до 71% мировой популяции пациентов, страдающих слабоумием [1].

Несмотря на огромные финансовые затраты (только в США в 2015 г. на исследования в области БА затрачено около 600 млрд долларов) и усилия мирового научного и медицинского сообщества, за 30-летний период активных научных исследований в области нейробиологии и нейрофармакологии БА так и не удалось разработать методы лечения, способные не только уменьшить тяжесть клинических симптомов, но и значимо модифицировать течение болезни, т. е. остановить или явно замедлить ее прогрессирование.

Одной из главных причин более чем скромных достижений в лечении БА является его позднее начало. Как правило, БА впервые диагностируют (соответственно, и начинают лечить) только на стадии клинически выраженной деменции, когда проявляется истощение компенсаторных резервов мозга из-за распространенного процесса нейродегенерации. Следовательно, сегодня остро встает вопрос о возможности диагностики БА на ранней — додементной, а возможно, и еще более ранней — асимптоматической стадии развития нейродегенеративного процесса, по оценке специалистов, опережающих формирование деменции на 15–20 лет.

Другая, не менее актуальная, задача — поиск действенных методов фармакологического вмешательства, способных остановить или существенно замедлить начавшийся нейродегенеративный процесс и тем самым предотвратить или на несколько лет отсрочить формирование слабоумия. Без решения этой задачи сверхранняя диагностика БА или другого прогрессирующего нейродегенеративного заболевания, приводящего к деменции, становится чисто схоластическим действием, которое не только не поможет больному, но и существенно навредит ему, став причиной хронического психологического стресса и депрессии, т. е. фактором, повышающим риск развития БА и усугубляющим ее течение.

ДИАГНОСТИКА

Очень важным направлением научных исследований последних пяти лет стала разработка критериев диагностики БА на предементной стадии. С этой целью в США создавались специальные рабочие группы под эгидой Национального института старения и Американской альцгеймеровской ассоциации (англ. National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA) с участием специалистов из Великобритании и Франции.

По результатам деятельности рабочих групп NIA-AA опубликованы рекомендации по диагностике БА, включающие

Гаврилова Светлана Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии и отделения болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБНУ НЦПЗ. 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34. E-mail: sigavrilova@yandex.ru

два раздела. Первый состоит из набора клинических критериев, применимых в практическом здравоохранении без использования высокотехнологичных нейровизуализационных исследований или анализа ликвора пациентов. Второй представляет набор исследовательских критериев для научно-исследовательских учреждений и клинических испытаний новых лекарственных средств [2].

Второй набор критериев NIA-AA предназначен для диагностики додементной стадии БА, клинически соответствующей синдрому мягкого (легкого) когнитивного расстройства (англ. mild cognitive impairment, MCI [3]). Исследовательские критерии включают использование биомаркеров, полученных с помощью высокотехнологичных нейровизуализационных методов или исследования ликвора. Они имеют четыре уровня определенности, зависящих от присутствия и природы биомаркеров БА.

Однако необходима дальнейшая серьезная работа по валидизации диагностических критериев, основанных на применении биомаркеров, и стандартизации биомаркерного анализа, прежде чем их можно будет использовать в службах оказания помощи пациентам. Возможно, в дальнейшем понадобится пересмотреть некоторые аспекты исследовательских критериев. Предположительно, будут предусмотрены регулярные дополнения и уточнения по мере появления новой информации.

В исследовательских рекомендациях NIA-AA используют термин «MCI вследствие БА», который может рассматриваться как соответствующий симптоматической предементной стадии БА [4, 5]. Он означает, что когнитивные возможности пациента ниже показателей, свойственных его полу и возрасту, хотя когнитивный дефицит еще не достигает степени деменции. Как подчеркнуто в рекомендациях, аналогично диагностике альцгеймеровской деменции для установления диагноза MCI вследствие БА недостаточно только лабораторных тестов, необходимо суждение клинициста, т. е. данное патологическое состояние следует рассматривать как синдром, определяемый клиническими, когнитивными и функциональными критериями.

Диагностические критерии NIA-AA существенно отличаются от критериев National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke — Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, более четверти века использовавшихся для диагностики БА [6]. В рекомендациях NIA-AA введена формализация критериев не только для деменции, обусловленной БА, но и для двух додементных стадий заболевания: асимптоматической (наиболее ранней) и ранней симптоматической (последняя соответствует диагнозу MCI вследствие БА). Согласно критериям NIA-AA, диагноз БА может быть установлен до того, как сформировался синдром деменции, на основании сочетания амнестического синдрома гиппокампального (амнестического) типа и специфических биомаркеров, отражающих локализацию и природу альцгеймеровского нейродегенеративного процесса. К ним относятся биомаркеры, свидетельствующие о накоплении β-амилоида в мозге больных (уменьшение содержания амилоида β-42 в ликворе и/или накопление амилоидного трейсера по данным ПЭТ с Pittsburgh compound B) и подтверждающие нейрональную дегенерацию: повышение содержания в ликворе тау-белка (общего и фосфорилированного), а также снижение интенсивности метаболизма глюкозы в височно-теменной коре по данным ПЭТ с флуордеоксиглюкозой и признаки атрофии вещества мозга в височно-теменных структурах и гиппокампе.

Высокую диагностическую значимость, т. е. большую вероятность прогнозирования в ближайшие 5 лет развития деменции, обусловленной БА, у больных с синдромом MCI амнестического типа, имеет наличие в ликворе обоих биомаркеров: амилоидоза (CSF Aβ) и нейронального повреждения (CSF tau/ptau). Маркером промежуточной значимости считают присутствие в ликворе одного из них: либо CSF Aβ, либо CSF tau/ptau [7].

Следует отметить, что биомаркеры церебрального амилоидоза и нейрональной дегенерации встречаются и при других церебральных заболеваниях. Существенным недостатком рассматриваемых диагностических критериев является отсутствие стандартизированных показателей для каждого из биомаркеров.

Значимость предложенных критериев ранней (додементной) диагностики БА изучена в пятилетнем когортном исследовании S. J. B. Vos и соавт. [7]. Большая когорта из 227 пожилых участников (средний возраст — 72,9 ± 6,0 года), 55% которых составляли женщины, была обследована с использованием шкалы Mini-Mental State Examination (MMSE) и батареи когнитивных тестов; исследованы ликворные биомаркеры БА. В соответствии с исходным состоянием когнитивных функций (признаками когнитивной недостаточности) и содержанием CSF-маркеров все участники эксперимента были распределены в пять групп. В течение 5 лет проспективного наблюдения авторы определили частоту диагностики синдрома MCI у включенных в когорту пожилых людей. Она оказалась минимальной среди лиц, исходно соответствовавших возрастной норме, и среди тех, у кого в начале исследования была диагностирована предположительно неальцгеймеровская патология. Среди пациентов, состояние которых исходно соответствовало разным стадиям преклинической БА, показатели перехода в синдром MCI неуклонно возрастали от стадии 1 (11%) к стадии 3 (56%).

В настоящее время особенно актуальной задачей и необходимым условием для применения превентивных стратегий в отношении БА является поиск так называемых периферических биомаркеров заболевания в сыворотке крови или других биологических жидкостях организма (моче, слюне). Для их определения не нужны травматичные инвазивные (например, спинномозговая пункция) или чрезвычайно дорогостоящие и труднодоступные высокотехнологичные методы (такие как ПЭТ с Pittsburgh compound B, ПЭТ с флуордеоксиглюкозой).

В последние годы в изучении периферических биомаркеров БА удалось достичь определенного прогресса. С использованием современных методологических подходов (протеомики, метаболомики, масс-спектрометрии) открыты протеины или их метаболиты, которые могут рассматриваться как потенциальные периферические биомаркеры БА [8, 9]. Однако для подтверждения их диагностической значимости необходима валидизация этих маркеров в проспективных исследованиях.

Учитывая мультифакториальный характер альцгеймеровской нейродегенерации и ее фенотипическую неоднородность, более оправданным представляется создание мультимодальной панели биомаркеров, нежели ожидание того, что будет обнаружен один-единственный биомаркер, способный надежно подтвердить альцгеймеровскую природу начального когнитивного ухудшения. Как известно, развитие БА определяется интеграцией множества факторов, в том числе генетических, средовых,

конституциональных, соматических, хроногенных. Неоднородность таких комбинаций ответственна за разные фенотипы БА (семейные, спорадические, пресенильные, сенильные или смешанные, т. е. сочетающиеся с иными видами церебральной патологии). По этой причине мультимодальная панель биомаркеров гипотетически лучше отражает комплексный характер заболевания, хотя способ оценки таких данных сопряжен с некоторыми дополнительными трудностями и алгоритм предстоящего анализа их диагностической значимости еще только предстоит создать.

Оценивая значимость новых технологий диагностики БА на предементном этапе или даже на асимптоматической стадии, следует подчеркнуть, что эти новые знания, сопряженные с большими научными ожиданиями, создают и много новых проблем. В частности, неясна их роль в оказании помощи еще здоровым с клинической точки зрения пожилым людям, у которых обнаружены биомаркеры заболевания, а явные признаки деменции могут появиться (а могут и не появиться) только через несколько лет.

Кроме того, следует учесть морально-этические аспекты такой ранней диагностики. В условиях, когда отсутствует способ излечения БА или остановки ее развития, предоставление пациенту информации о неизбежном заболевании может отрицательно повлиять на его индивидуальную свободу и частную жизнь или даже способствовать ухудшению его здоровья и качества жизни. Например, в ответ на сообщение о неизбежном заболевании может развиться психологически понятная депрессивная реакция дезадаптации, которая, возможно, станет триггером прогрессирования каскада патологических событий, характерных для БА.

Поэтому многие ученые задаются вопросом: до какой степени можно позволить новым высоким технологиям формировать жизнь людей на доклиническом этапе развития болезни? По мнению большинства клиницистов, нужна тщательная разработка процедуры получения информированного согласия людей, предположительно имеющих доклиническую (предементную) стадию БА, на применение новых диагностических технологий, позволяющих определить болезнь в продромальной стадии.

В настоящее время существует ургентная необходимость (по крайней мере, в исследовательских целях) в идентификации и последующем тестировании в клинических условиях достоверных периферических биомаркеров БА. По современным представлениям, идеальный диагностический маркер БА должен соответствовать следующим критериям:

- специфичность (возможность определять именно альцгеймеровскую нейропатологию);
- чувствительность (возможность диагностировать более 80% случаев будущего слабоумия, обусловленного БА);
- специфичность в разграничении с другими деменциями на уровне более 80%;
- достоверность;
- неинвазивность;
- простота применения;
- невысокая стоимость.

В настоящее время ни один из предложенных биомаркеров, за исключением трех генетических: *APP*, *PSEN1* и *PSEN2* (ответственных не более чем за 5–10% всех случаев БА), — не соответствует признакам идеального.

К новым вероятным генетическим биомаркерам преклинической БА относится недавно открытый ген *TOMM40* [10], ответственный за митохондриальную дисфункцию, которая влияет на патофизиологические процессы при БА посредством взаимодействия с Aβ и его предшественником PPAβ.

Установлено, что в популяции больных БА накапливаются три разных аллеля гена *TOMM40* (rs157580, rs2075650 и rs1156505), частота которых коррелирует с ликворными маркерами БА. В соответствии с гипотезой митохондриального каскада, первичным патологическим событием при БА является именно митохондриальная дисфункция, регулируемая аллельными вариантами гена *TOMM40*. Этот процесс предшествует нарушениям амилоидогенеза, которые до последнего времени считали инициальным звеном альцгеймеровской нейродегенерации [11].

В настоящее время среди кандидатов в ранние диагностические маркеры БА рассматривают P-glycoprotein, microRNAS и свободные ионы меди [8]. Отечественные ученые предлагают следующие новые диагностические маркеры:

- снижение уровня экспрессии или активности амилоид-деградирующего фермента неприлизина [12];
- нарушения баланса сфинголипидов, например сфингомиелина и церамида [13].

Чувствительность, специфичность и достоверность всех упомянутых биомаркеров для диагностики БА на предементном этапе в настоящее время изучаются.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Методы превентивной терапии БА начали разрабатывать еще в конце прошлого столетия, и за прошедшие 15–20 лет методология претерпела значительные изменения как с точки зрения совершенствования критериев выбора исследуемых популяций, так и по способам оценки результатов.

В течение последних десятилетий неоднократно проводили клинические испытания различных медикаментозных средств (НПВП, препаратов Гинкго билоба, статинов, эстрогенов, прогестерона, витаминов Е и С, β-каротина, фолиевой кислоты, селена) с предполагаемым болезнь-модифицирующим эффектом, совершенствовался и дизайн исследований [14]. К сожалению, ни одно из них не подтвердило статистически значимую эффективность проведенной терапии.

Более поздние проспективные исследования превентивной эффективности препаратов, уже зарегистрированных Food and Drug Administration и широко применяемых ныне для лечения БА (донепезила, ривастигмина, галантамина) у пациентов с синдромом MCI амнестического типа, не позволили получить статистически значимое подтверждение их превентивного эффекта, т. е. возможности предупредить или замедлить развитие деменции. Антиамилоидные стратегии терапии БА, многократно исследованные в течение последних лет в рамках международных программ с использованием различных препаратов антиамилоидной направленности, также до сих пор не привели к одобрению для клинического применения ни одного из них.

Как показал анализ использовавшихся до сих пор методов превентивного терапевтического воздействия, в подавляющем большинстве случаев цели терапии состояли в блокировании тех или иных патогенетических звеньев БА или в уменьшении последствий уже начавшейся нейродегенерации. Вместе с тем попыток воздействия на эндогенную систему защиты и восстановления мозга до настоящего времени не предпринимали.

Эндогенная система защиты мозга включает несколько естественных нейробиологических процессов: нейропротекцию, нейротрофическую регуляцию, нейропластичность

и нейрогенез, — которые обеспечивают выживаемость нейронов в условиях воздействия тех или иных патогенных факторов. Под нейропротекцией понимают всю совокупность механизмов, направленных против агентов, повреждающих мозг. Нейропластичность обусловлена ростом аксонов (спраутингом) и образованием новых синаптических связей между нейронами с реорганизацией работы головного мозга для замещения сохранными нейронами утраченных функций поврежденных мозговых структур. Нейрогенез обеспечивается активным образованием нейронов и клеток глии из клеток-предшественников.

В нормальных условиях упомянутые компоненты эндогенной системы защиты и восстановления мозга регулируются естественными нейротрофинами: NGF, BDNF и др. В последнее десятилетие нейротрофины, в частности NGF, стали весьма обнадеживающими потенциальными средствами лечения БА, поскольку доказана важная роль сниженной нейротрофической поддержки в патогенезе альцгеймеровской нейродегенерации. NGF предотвращает холинергическую дегенерацию после экспериментального повреждения ядер септогиппокампальных и базальных отделов переднего мозга крыс и препятствует развитию у них когнитивных расстройств.

Тем не менее несколько клинических исследований эффективности NGF у больных БА были неудачными. Поскольку NGF не проникает через гематоэнцефалический барьер, то было предпринято единственное клиническое исследование с попыткой интрацеребровентрикулярного введения NGF. Однако введение NGF в желудочки мозга не только не дало положительных результатов, но и привело к серьезным нежелательным явлениям, что заставило прекратить исследование.

К сожалению, сейчас не зарегистрированы низкомолекулярные синтетические нейротрофины, способные проникать через гематоэнцефалический барьер в условиях парентерального введения. Однако в течение последних двух десятилетий получены новые данные о биологических и клинических эффектах Церебролизина — препарата, более четверти века применявшегося в клинической практике для лечения церебрально-сосудистой патологии.

Церебролизин — препарат, произведенный биотехнологическим методом с использованием стандартизированного расщепления протеинов очищенного головного мозга свиньи. Он содержит 25% биологически активных пептидов с низкой молекулярной массой и свободные аминокислоты, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер, оказывая нейротрофическое действие на нейроны периферической нервной системы и/или ЦНС. Основные компоненты нейропротективного действия Церебролизина — нейротрофическая регуляция и повышение транспорта глюкозы через гематоэнцефалический барьер, стимуляция нейро- и синаптогенеза. В настоящее время Церебролизин широко используют в лечении деменции (сосудистой и альцгеймеровского типа), инсульта и черепно-мозговой травмы более чем в 30 странах.

В течение последних 20 лет выполнены 7 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности инфузионного введения Церебролизина при БА на стадии мягкой и умеренной деменции. Их результаты подтвердили статистически значимый симптоматический терапевтический ответ при хорошей переносимости и пролонгированный терапевтический эффект (в течение 2–6 месяцев) после окончания курса введения Церебролизина. Новые экспериментальные данные также свидетельствуют о пролонгированных эффектах препарата в отношении нейропатологических проявлений БА: введение Церебролизина уменьшает накопление амилоидных бляшек и синаптический дефицит у экспериментальных животных [15].

Упомянутые результаты и недавно полученные доказательства действия механизмов нейропластичности, обеспечивающих компенсаторный резерв мозга и сохранение когнитивных функций при уже начавшемся нейродегенеративном процессе, привели нас к предположению о целесообразности включения Церебролизина в схему стандартной терапии БА, а также его использования с целью предотвращения прогрессирования нейродегенеративного процесса на предементном этапе, когда состояние пожилого пациента определяется синдромом MCI амнестического типа.

Результаты небольшого открытого клинического исследования эффективности Церебролизина у больных с синдромом MCI, успешно выполненного в рамках пилотного проекта на группе из 50 пациентов, показали перспективность такого подхода и необходимость получения более надежных доказательств его эффективности для предотвращения или замедления перехода синдрома MCI в деменцию альцгеймеровского типа [16].

С этой целью было предпринято многоцентровое трехлетнее проспективное сравнительное клиническое исследование, проведенное в трех центрах: в отделении болезни Альцгеймера Научного центра психического здоровья (г. Москва), на кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. Санкт-Петербург) и на кафедре неврологии, нейрохирургии и психиатрии Нижегородской медицинской академии [17]. В исследование были включены 110 пациентов в возрасте 60 лет и старше, рандомизированных в две группы равной численности: основную и контрольную. Группы не различались по половозрастному распределению, соотношению носителей и неносителей генетического фактора риска по БА — генотипа ApoE4(+) — и по исходным оценочным параметрам когнитивного функционирования.

Пациенты основной группы дважды в год получали курсовую терапию Церебролизином: 20 внутривенных введений по 30 мл в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия. Участники контрольной группы с той же периодичностью получали винпоцетин внутрь по 15 мг/сут. Эффективность терапии определяли с помощью психометрической оценки с использованием набора из двух клинических шкал (MMSE и Clinical Dementia Rating) и батареи из 14 нейропсихологических тестов.

К окончанию трехлетнего периода наблюдения деменция альцгеймеровского типа была диагностирована у 12,7% пациентов контрольной группы и только у 3,8% участников основной группы.

Сравнение динамики параметров когнитивного функционирования подтвердило эффективность Церебролизина и его преимущества перед винпоцетином. В основной группе наблюдали улучшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем по 10 из 14 тестов и шкал, в том числе по 3 из них — на статистически значимом уровне, тогда как в контрольной группе к окончанию исследования улучшились показатели по 6 тестам, большей частью это были минимальные изменения, не имевшие статистической значимости.

И, напротив, в контрольной группе установлено ухудшение когнитивных показателей по 6 тестам, тогда как в основной группе — только по одному.

Таким образом, проведенное исследование обнаружило несомненный положительный эффект трехлетней курсовой инфузионной терапии Церебролизином в предотвращении (или замедлении) прогрессирования когнитивной недостаточности и развития деменции, обусловленной БА, у пожилых пациентов с синдромом MCI амнестического типа.

Безусловно, нужно подтверждение полученных данных в более масштабных двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных проспективных исследованиях. Однако уже сейчас целесообразно рекомендовать такую превентивную терапевтическую стратегию для людей с высоким риском БА — родственников больных БА первой степени родства с диагностированным синдромом MCI амнестического типа, в первую очередь для тех из них, кто имеет генетический фактор риска по БА — генотип ApoE4(+).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы дальнейшее совершенствование диагностических биомаркеров болезни Альцгеймера (БА) и прогностических критериев синдрома Mild cognitive impairment, а также изучение превентивных стратегий терапии БА в рамках широкомасштабных многоцентровых проспективных клинических исследований с применением как Церебролизина, так и новых терапевтических агентов с доказанным болезнь-модифицирующим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2015; 11(3): 332–84.*
2. *Jack C.R.Yr., Albert M., Knopman D.S., McKhann G.M., Sperling R.A., Carrillo M. C. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 257–62.*
3. *Petersen R.C., Smith G., Warring S., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. Mild Cognitive impairment clinical characterization and outcome. Arch. Neurol. 1999; 56(3): 303–8.*
4. *Petersen R.C. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Neurol. Clin. 2000; 18(4): 789–806.*
5. *Petersen R.C., Stevens J.C., Ganguli M., Tangalos E.G., Cummings J.L., DeKosky S.T. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review), Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001; 56(9): 1133–42.*
6. *McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H., Hyman B.T., Jack C.R.Jr., Kawas C.H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 263–9.*
7. *Vos S.J. B., Xiong Ch., Visser P.J. Jasielec M.S., Hassenstab J., Grant E.A. et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. Lancet Neurol. 2013; 12(10): 957–65.*
8. *Bazenet C., Lovestone S. Plasma biomarkers for Alzheimer's disease: much needed but tough to find. Biomarkers Med. 2012; 6(4): 441–54.*
9. *Dubois B., Albert M.L. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2004; 3(4): 246–8.*
10. *Johnson S.C., La Rue A., Hermann B.P., Xu G., Koscik R.L., Jonaitis E.M. et al. The effect of TOMM40 poly-T length on grey matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE epsilon3/epsilon3 genotype. Alzheimers Dement. 2011; 7(4): 456–65.*
11. *Roses A.D. An inherited variable poly-T repeat genotype in TOMM40 in Alzheimer's disease. Arch. Neurol. 2010; 67(5): 536–41.*
12. *Журавин И. А., Наливаева Н. Н., Козлова Д. И., Кочкина Е. Г., Федорова Я. Б., Гаврилова С. И. Активность холинэстераз и неприлизина в плазме крови как потенциальные биомаркеры синдрома мягкого когнитивного снижения и болезни Альцгеймера. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115 (12): 110–17. [Zhuravin I.A., Nalivaeva N.N., Kozlova D.I., Kochkina E.G., Fedorova Ya.B., Gavrilova S.I. Aktivnost' kholinesteraz i neprilizina v plazme krovi kak potentsial'nye biomarkery sindroma myagkogo kognitivnogo snizheniya i bolezni Al'tsgeimera. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 115(12): 110–17. (in Russian)]*
13. *Алесенко А. В., Гаврилова С. И., Каратассо Ю. И., Федорова Я. Б., Тиганов А. С. Церамиды — потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера. Потенциальная роль сфинголипидов в нейропатогенезе болезни Альцгеймера. Психиатрия. 2014; 1: 13–20. [Alesenko A.V., Gavrilova S.I., Karatasso Yu.I., Fedorova Ya.B., Tiganov A.S. Tseramidy — potentsial'nye biomarkery bolezni Al'tsgeimera. Potentsial'naya rol' sfingolipidov v neiropatogeneze bolezni Al'tsgeimera. Psikhiatriya. 2014; 1: 13–20. (in Russian)]*
14. *Green R.C., DeKosky S.T. Primary prevention trials in Alzheimer disease. Neurology. 2006; 67(9; suppl. 3): S2–5.*
15. *Гомазков О. А. Старение мозга и нейротрофическая терапия. М.: Икар; 2011. 180 с. [Gomazkov O.A. Starenie mozga i neirotroficheskaya terapiya. M.: Ikar; 2011. 180 s. (in Russian)]*
16. *Гаврилова С. И., Федорова Я. Б., Колыхалов И. В., Селезнёва Н. Д., Калын Я. Б., Рощина И. Ф. Терапевтический потенциал Церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 8: 24–8. [Gavrilova S.I., Fedorova Ya.B., Kolykhalov I.V., Selezneva N.D., Kalyn Ya.B., Roshchina I.F. Terapevticheskii potentsial Tserebrolizina v preventivnoi terapii bolezni Al'tsgeimera. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2008; 8: 24–8. (in Russian)]*
17. *Гаврилова С. И., Колыхалов И. В., Федорова Я. Б. Селезнева Н. Д., Калын Я. Б., Рощина И. Ф. и др. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии Церебролизином и Кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010; 1: 68–75. [Gavrilova S.I., Kolykhalov I.V., Fedorova Ya.B. Selezneva N.D., Kalyn Ya.B., Roshchina I.F. i dr. Vozmozhnosti preventivnoi terapii bolezni Al'tsgeimera: rezul'taty 3-letnego prospektivnogo sravnitel'nogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti kursovoi terapii Tserebrolizinom i Kavintonom u pozhilykh patsientov s sindromom myagkogo kognitivnogo snizheniya. Zhurn. nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2010; 1: 68–75. (in Russian)]* ■

Библиографическая ссылка:
Гаврилова С. И. Предементная стадия болезни Альцгеймера: современные подходы к диагностике и фармакотерапии // Доктор.Ру. 2017. № 8 (137). С. 44–49.

Citation format for this article:
Gavrilova S. I. The Pre-Dementia Period of Alzheimer's Disease: Current Approaches to Diagnosis and Medication Therapy. Doctor.Ru. 2017; 8(137): 44–49.