

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-2-14-18

Методологические аспекты констатации болезни Альцгеймера в качестве причины смерти у пожилых

Незнанов Н.Г.^{1,2}, Крутлов Л.С.^{1,3}¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,²Первый СПбГУ им. акад. И.П. Павлова,³Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. В связи с увеличением доли пожилого населения в последнее время широко обсуждается многогранное неблагоприятное значение болезни Альцгеймера, в том числе — ее роль в качестве причины смерти. Однако, не всегда очевидное влияние данного заболевания на жизненно важные функции диктует необходимость дифференцированного методологического подхода в этом вопросе.

Авторы работы рассматривают различия во влиянии общепринятых вариантов течения болезни Альцгеймера на прогноз жизни пациентов, а также факт все более частого выявления клинически и морфологически смешанных форм данной патологии с цереброваскулярным заболеванием, что, в свою очередь, выводит осложнения последнего на ведущее место как причины смерти в соответствующих случаях.

Сформулированы общие принципы подхода к решению вопроса о причине летального исхода у лиц пожилого и старческого возраста в условиях сочетанного влияния описанных церебрально-атрофических изменений. При этом в алгоритмизированной форме предлагается последовательность аргументации в качестве таковой причины собственно болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; пожилой возраст; причины смерти

Methodological aspects of constation of Alzheimer disease as a cause of death in the elderly

Neznanov N.G.^{1,2}, Kruglov L.S.^{1,3}¹National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V.M.Bekhterev,²First St.Petersburg Medical University named after academician I.P.Pavlov,³St.Petersburg University

Summary. In connection with the increase in the proportion of the elderly population, the multifaceted adverse significance of Alzheimer's disease has recently been widely discussed, including its role as a cause of death. However, not always obvious influence of this disease on vital functions dictates the need for a differentiated methodological approach in this matter.

The authors consider the differences in the effects of generally accepted variants of the course of Alzheimer's disease on the prognosis of patients, as well as the fact that clinically and morphologically mixed forms of this pathology with cerebrovascular disease are increasingly detected, which in turn leads the complications of the latter to be a cause of death in respective cases.

The general principles of the approach to solving the issue of the cause of death in elderly and senile people under the combined effect of the described cerebro-atrophic changes are formulated. At the same time, a sequence of arguments is proposed to consider Alzheimer's disease as the cause of death.

Keywords: Alzheimer disease; old age; causes of death

В связи с увеличением продолжительности жизни в последние годы и соответствующим ростом доли пожилого населения значительно активизировались научные исследования, а также широкое общественное обсуждение (включая материалы средств массовой информации) возраст-ассоциированных болезней, снижающих качество жизни в старости, приносящих экономический урон, а иногда и представляющих опасность для самой жизни пациентов. В число подобных форм патологии вошла и болезнь Альцгеймера.

Так, по результатам анализа за 2014 г., данное заболевание заняло 6 место среди причин смерти в США [5, 10]. При этом в нозологической структуре всех таковых причин на долю болезни Аль-

цгеймера пришлось 4%, что рассматривается как весьма значительный показатель.

Критическая оценка роли заболевания в прогнозе жизни пациентов

Если последствия болезни Альцгеймера для функционирования страдающих ею пожилых людей, нагрузки для их близких и тому подобных негативных явлений, следует признать неоспоримыми, то его роль в качестве причины смерти представляется не совсем однозначной. Формирование современных представлений о данной форме патологии явилось, в том числе, результатом объединения двух давно известных органических заболеваний позднего периода жизни: собствен-

но, болезни Альцгеймера в том понимании, которое сложилось в начале 20 в. и которое затрагивало лиц, пребывающих на шестом — начале седьмого десятка жизни, и сенильной деменции, развивавшейся в более старших возрастных группах. Основания для данного объединения, как следует полагать, главным образом определялись общностью патоморфологической картины (атрофия головного мозга, «альцгеймеровские» бляшки и нейрофибриллы). Дальнейшие исследования обнаружили соответствующую общность и в некоторых нейрохимических изменениях, коррекция которых составляет обоснование для современной терапии обеих этих форм.

Но в аспекте клинических проявлений и динамики течения болезни различия «собственно» болезни Альцгеймера и деменции альцгеймеровского типа в старческом возрасте оставались, и это неизбежно пришлось учитывать в международной классификации болезней. Соответственно, выделены две основные формы: с ранним и поздним началом [1, 11].

Если первая из них ограничивает жизнь больных сроком примерно в 10 лет после появления отчетливых ее признаков и уже это выдвигает данное заболевание на место причины смерти, то вторая — не препятствует достаточно значительной продолжительности жизни, что, отчасти, подтверждается и нарастанием частоты деменции с увеличением возраста в диапазоне старческого периода.

Полностью отрицать негативное влияние болезни Альцгеймера с поздним началом на прогноз продолжительности жизни не следует, поскольку в ситуации развития и этой деменции пациенты хуже осуществляют уход за собой, а впоследствии и теряют способность к этому, допускают погрешности в питании (как в форме переедания, так и забывания о необходимости своевременного приема пищи), что в конечном счете влечет за собой осложнения в виде присоединяющейся соматической патологии (прежде всего — пневмоний, легко возникающих на фоне общей ослабленности организма).

Однако доминирующее значение болезни Альцгеймера как причины смерти следует рассматривать при варианте ее развития с ранним началом. Терминальное состояние больных характеризуется не только распадом всей психической деятельности, но и тяжелыми неврологическими расстройствами с гиперкинезами, патологическими рефлексами, включая симптомы орального автоматизма, нарушениями глотания, а также прогрессирующими соматическими нарушениями в виде кахексии, снижения тургора тканей, постоянного пребывания в эмбриональной позе.

Основные принципы практического выделения болезни Альцгеймера в качестве ведущей причины смерти

Очевидно, что установление причинной связи между летальным исходом и конкретным за-

болеванием должно включать в себя два основных этапа: прижизненную клиническую диагностику и постмортальное патоморфологическое исследование.

Согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра, прежде всего, должен быть установлен факт наличия деменции с прогрессирующим ухудшением когнитивных функций. Необходимым далее элементом обследования выступает исключения иных неврологических и/или соматических причин данного состояния. Среди прочих методов и, прежде всего, в сомнительных случаях (требующих дифференциальной диагностики с опухолями мозга, а также нормотензивной гидроцефалией), показано проведение нейровизуализации. Кроме того, данный метод, особенно в случае использования магнитно-резонансной томографии, дает информацию для проведения наиболее частого варианта дифференциальной диагностики — между болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией.

Следует отметить, что клиническая констатация деменции в соответствии с МКБ-10 требует выявления выраженных когнитивных нарушений по крайней мере в течение 6 месяцев, причем эти нарушения должны выявляться вне периода состояний нарушенного сознания. Между тем известно, что подобные расстройства в форме психической спутанности достаточно часто осложняют картину деменции, что создает дополнительные проблемы для организации ухода за пациентами [3, 8]. При этом возникновение данного состояния с, одной стороны, может указывать на тяжесть самих проявлений деменции, а с другой — явиться результатом декомпенсации сопутствующей соматической патологии. При этом, соответственно, и летальный исход при неблагоприятном течении в этом случае может быть обусловлен, фактически, и болезнью Альцгеймера, и сопутствующими соматическими нарушениями.

В процессе диагностирования варианта с ранним началом заболевания, помимо собственно возрастного показателя (до 65 лет), имеет значение быстрое нарастание снижения указанных функций, и та или иная представленность локальных корковых симптомов — афазии (прежде всего — амнестической), агнозии и апраксии. При констатации этого варианта болезни Альцгеймера и исключении наличия и декомпенсированности к моменту смерти иной патологии (соматической и/или неврологической), клинический диагноз указанной болезни как причины смерти представляется вполне аргументированным.

Развитие прогрессирующего снижения когнитивных функций в возрасте 65 лет и старше дает основание для анализа вопроса о том, что пациент страдает болезнью Альцгеймера с поздним началом. После исключения (как и при варианте с ранним началом) иных возможных причин выявляемой деменции, в процессе диагностики следует обратить внимание на то, что когнитивные нарушения в этом случае нарастают значительно медленнее, часто возникают на фоне быстрее сфор-

мировавшихся личностных особенностей по сенильному типу и обычно не сопровождаются локальной корковой симптоматикой. Соответственно, решающую роль в качестве причины смерти в этом случае играют собственно соматические (включая возрастно-ассоциированные) факторы.

Значение посмертного патологоанатомического исследования сводится к решению трех основных вопросов: имеются ли характерные для болезни Альцгеймера морфологические изменения мозговой ткани, выражены ли они в такой степени, что этим можно объяснить вторичные изменения соматического состояния с наступлением летального исхода, и не было ли у исследуемого резко выраженных форм самих соматических заболеваний, которые могли иметь превалирующее значение как причины смерти.

Наиболее чувствительными областями головного мозга для повреждающего воздействия амилоидного белка оказываются височно-теменно-затылочные отделы, в особенности область гиппокампа. Здесь в наибольшей степени развиваются атрофические изменения коры, хотя и в других отделах мозга они также оказываются представленными в большей степени, чем это можно было бы ожидать в связи с чисто возрастными изменениями.

Основные морфологические признаки болезни Альцгеймера включают в себя патологические изменения ткани головного мозга в виде указанных выше «бляшек» и нейрофибриллярных сплетений. Кроме гиппокампа, они обнаруживаются в миндалине, некоторых таламических и гипоталамических ядрах, голубом пятне, ядре дорсального шва и ядрах холинергической системы основания переднего мозга.

«Альцгеймеровские бляшки» представляют собой агрегированные скопления бета-амилоида в межклеточных пространствах коры головного мозга. Они обладают цитотоксическим действием, приводя к дегенерации нейронов, расположенных в непосредственной близости. Бета-амилоид образуется в результате модификации молекулы другого белка — b-APP (белка-предшественника бета-амилоида). Отмеченные выше генетические нарушения приводят к излишней продукции бета-амилоида, запуская процесс нейрональной дегенерации.

Нейрофибриллярные сплетения являются следствием нарушения фибриллярной структуры (цитоскелета) нейрона, состоят из пар нейрофиламентов, скрученных относительно друг друга. Нейрофибриллярные сплетения могут обнаруживаться в цитоплазме клетки, либо полностью занимать объем нейрона, замещая обычные органеллы. Иногда они располагаются в межклеточном пространстве и в этом случае являются остатками погибших клеток. Нейрофибриллярные сплетения состоят преимущественно из патологически измененного тау-протеина, который представляет собой сложный комплекс белковых субстанций, в норме включенных в процесс полимеризации тубул и стабилизации микротубул. В

результате избыточного фосфорилирования тау-протеина, последний переходит в форму, составляющую нейрофибриллярные сплетения.

Амилоидогенез (сенильные бляшки) и патологическое накопление тау-протеина (нейрофибриллярные сплетения) составляют ключевые факторы развития нейронной дегенерации при болезни Альцгеймера. Выраженность этих патологических изменений имеет параллелизм со степенью когнитивного дефицита.

Выявление описанной патологоанатомической картины (макроскопически — атрофия мозговой ткани, «альцгеймеровские бляшки» и «альцгеймеровские нейрофибриллы» при микроскопическом исследовании) составляют данные, способствующие констатации в конкретном случае болезни Альцгеймера. Значительная выраженность атрофических изменений (по соответствующим критериям, принятым в патанатомии) и/или их распространение на важнейшие регулирующие отделы мозга при отсутствии указаний на фатальные изменения со стороны жизненно значимых иных систем органов представляются теми показателями постмортального исследования, которые обосновывают констатацию болезни Альцгеймера как причины смерти.

Вопросы дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и церебрально-сосудистой патологии в связи с проблемой поиска причины смерти пожилых пациентов с деменцией

Известно, что, начиная с создания классификации МКБ-10, стремление разграничить первично-атрофические (альцгеймеровские) и сосудистые причины развития деменции в позднем возрасте резко активизировалось и стало предметом постоянных научных дискуссий. Во многом этому способствовало широкое внедрение к этому моменту методов прижизненной нейровизуализации, которое, как казалось, позволяет определенно разделить церебральные изменения того и другого характера. В собственно клиническом плане появилась тенденция ограничить случаи сосудистого происхождения деменции лишь теми, где присутствовали факторы, считавшиеся основными повреждающими мозговую ткань: церебрально-сосудистые катастрофы в виде преходящих нарушений мозгового кровообращения или инсультов.

Однако, в двухтысячные годы был установлен ряд данных, делающих сомнительным жесткое разграничение собственно нейродегенеративных и церебрально-сосудистых изменений. Так, оказалось, что ишемия мозга влечет за собой увеличение количества бета-амилоида [12], а перенесенный инсульт повышает риск болезни Альцгеймера [7]. В то же время стало допускаться, что считавшееся в решающей мере обусловленным сосудистым фактором поражение белого вещества может быть обусловлено не ишемией, а потерей аксонов, формирования глиоза, расширения пери-

васкулярных пространств и межклеточных промежутков за счет нейродегенерации [14].

Появились и данные патоморфологических исследований, которые в сопоставлении с клиническими характеристиками подвергнутых исследованию больных стали все больше свидетельствовать в пользу большей частоты смешанной (альцгеймеровско-сосудистой) деменции. Оказалось, что у пациентов, страдающих деменцией, как правило, имеются и сосудистые, и альцгеймеровские изменения; при наличии и тех, и других морфологических изменений деменция встречается чаще, чем только при одном из вариантов этих морфологических комплексов; патологоанатомические признаки только одного из двух рассматриваемых вариантов встречаются при деменции исключительно в единичных случаях [6]. В результате, с позиций некоторых патоморфологов, смешанная этиология деменции лидирует в нозологической структуре последней с экстенсивным показателем 38% [13].

В целом же, в последние годы сложилось мнение о том, что от 60 до 90% клинических случаев, квалифицируемых как болезнь Альцгеймера, включают и проявления церебрально-сосудистой патологии [9]. К ним относятся изменения белого вещества полушарий, микрогеморрагии и микроинфаркты, а также явления дегенерации мелких сосудов. Причем, особое значение последней во многом определяется недооценкой роли подобных изменений в клинической практике [2].

В систематическом обзоре Н.М.Михайловой [4] отмечается, что влияние собственно сосудистых факторов в развитии смешанной деменции наличие очаговых цереброваскулярных изменений в картине МРТ головного мозга, обусловленных как клинически проявившимися, так и «немыми» инфарктами мозга. Кроме того, в данном случае характерны признаки все же (несмотря на смешанный характер деменции) болезни близкие к болезни Альцгеймера с поздним началом, а также повышенная частота делириозной спутанности, осложняющей течение последней.

Приведенные данные о возможности смешанного (альцгеймеровского и сосудистого) характера поражения, как обоснованно полагать, должны учитываться в контексте определения причины смерти. Подобный учет должен включать, в частности, тот факт, что возникшие к моменту летального исхода фатальные изменения, возможно, зависели, главным образом, от присоединившегося неблагоприятного влияния церебрально-сосудистых катастроф, а не медленно нарастающих альцгеймеровских изменений.

Такой подход представляется тем более обоснованным в связи с отмеченными выше указаниями на типичность смешанного варианта этиологии деменции именно тогда, когда речь идет о болезни Альцгеймера с поздним началом и, следовательно, значение самого этого патологического процесса, как причины смерти, менее отчетливо, чем при раннем его начале.

Систематизированный перечень критериев для рассмотрения болезни Альцгеймера в качестве причины смерти

Таким образом, для констатации болезни Альцгеймера в качестве причины летального исхода представляется целесообразным соблюдение следующей последовательности диагностического процесса.

Оценка анамнестических данных, результатов клинического наблюдения прижизненного обследования в аспекте их соответствия критериям диагностики болезни Альцгеймера по МКБ (корректное диагностирование синдрома деменции, выявление признаков, характерных для вариантов раннего и позднего начала заболевания).

Наличие в периоде, непосредственно предшествующем смерти, симптомов, типичных для терминальной стадии болезни Альцгеймера: а) выраженным угасанием психической деятельности с нарушением контакта с пациентом; б) хаотичностью его действий или пассивностью с нередким пребыванием в эмбриональной позе; в) гиперкинезов, нарушений глотания, патологических рефлексов (в частности, симптомов орального автоматизма).

При постмортальном исследовании выявление значительно выраженных (по патологоанатомическим критериям) атрофических изменений, «альцгеймеровских бляшек» и «альцгеймеровских нейрофибрилл».

Отсутствие в терминальном периоде признаков фатально прогрессирующего течения сопутствующей патологии, которое бы началось до периода терминальных проявлений болезни Альцгеймера, описанных в п.2, либо вообще без следствий.

Несмотря на постепенность динамики болезни Альцгеймера с поздним началом, она может считаться причиной наступившего летального исхода при резком усилении ее проявлений по типу характерного преимущественно для варианта с ранним началом терминального состояния (см. п.2) и при соблюдении условий п.4.

Литература / References

1. Гаврилова С. И. Деменция. В кн.: Руководство по гериатрической психиатрии. Под ред. С.И. Гавриловой. М: Пульс, 2014; 23-145. [Gavrilova SI Demencia. V kn.: SI Gavrilova. Rukovodstvo po geriatricheskoy psichiatrii. Pod red. SI Gavrilovoi. M.: Puls. 2014; 23-145].
2. Дамулин И.В. Деменция и заболевания мелких церебральных сосудов. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 2:103-108. [Damulin IV Dementia and the disease of small vessels. Zhurn. Nevrologii I psichiatrii im. SSKorsakova. 2014; 2:103-108].

3. Круглов Л.С., Беленцова Т.М., Беленцова В.С. Применение препарата тианприд при состояниях острой психической спутанности в позднем возрасте. *Российский психиатрический журнал*. 2012; 4:53-57. [Kruglov LS, Belentsova TM, Belentsova VS The use of tiapride medication in cases of acute confusion in old age. *Rossiyskiy psichiatricheskiy zhurnal*. 2012; 4:53-57].
4. Михайлова Н.М. Диагностика и терапия смешанной (альzheimerовско-сосудистой) деменции. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012; 1:18-26. [Mihailova NM Diagnostika i terapiya smeshannoy (alczeymerovsko-sosudistoy) demencii. *Sovremennaya terapiya v psichiatrii i nevrologii*. 2012; 1:18-26].
5. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2016; 12:459-509.
6. Andin U et al. Clinical manifestations in neuropathological defined subgroups of vascular dementia. *Geriatr. Psychiatry*. 2006; 21:688-697. DOI:10.1002/gps.1548
7. Deschainte Y Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009; 73:674-680. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181b59bf3
8. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SR Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat. Rev. Neurol*. 2009; 5:210-220. doi: 10.1038/nrneurol.2009.24
9. Greener M Clarifying the link between Alzheimer's and vascular disease. *Progress in neurology and psychiatry*. 2013; 3:27-28.
10. Heron M Deaths: leading causes for 2014. *National vital statistics reports*. 2016; 65(5).
11. *International classification of diseases. 10-th reverse*. WHO. 1992.
12. Pluta R Alzsheimer lesions after ischemia-reperfusion brain injury. *Folia neuropathol*. 2004; 42:181-186.
13. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett D Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007; 69:2197-2204. DOI:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24
14. Young VG, Halliday M, Kril JJ. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology*. 2008; 71:804-811. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a43e45

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева МЗ РФ, научный руководитель отделения гериатрической психиатрии НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсом психосоматической медицины Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Круглов Лев Саввич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии НМИЦПН им. В.М.Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: levsavkrug@gmail.com