

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. ВойноЯсенецкого» Министерства здравоохранений России.

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:

д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат на тему

«Болезнь Альцгеймера»

Выполнила: ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология

Панкрашкина А.О.

Красноярск 2020г.

Введение

Болезнь Альцгеймера (синоним – деменция альцгеймеровского типа) представляет собой наиболее распространенную форму первичных дегенеративных деменций позднего возраста, которая характеризуется постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессирующим расстройством памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом, а также типичным набором нейropатологических признаков.

Болезнь Альцгеймера, по мнению ведущих специалистов и в соответствии с официальной точкой зрения экспертных групп таких авторитетных институтов, как Всемирная Организация Здравоохранения или Национальный институт старения США, рассматривается в настоящее время как одно из наиболее частых заболеваний у лиц пожилого и старческого возрастов и сопоставимо по распространенности с корональными и церебральными инфарктами среди пожилого населения (К.Ф. Jellinger и соавт., 1994).

Впервые БА описал Алоис Альцгеймер, который в 1907 году представил описание 56-летней женщины с выраженными нарушениями памяти и впоследствии развившимися речевыми и зрительно-пространственными расстройствами. А. Альцгеймер описал также патоморфологические характеристики болезни. Название «болезнь Альцгеймера» было предложено Э. Креппелином в 1909 году.

Эпидемиологические исследования показывают, что БА является самой распространенной причиной деменции пожилого возраста. Число пациентов с БА, по данным эпидемиологических исследований, колеблется от 4% в возрасте от 75 лет и старше до 32% в возрасте свыше 90 лет. В течение последних лет, кроме того, отмечается неуклонный рост пациентов с БА, что может быть результатом «постарения» населения планеты. Таким образом, БА является серьезной социальной и медицинской проблемой, и анализ факторов, приводящих к ее развитию, своевременное выявление клинических симптомов болезни и разработка лекарственных препаратов для лечения БА являются одной из наиболее серьезных медицинских задач. Цель настоящего реферата - освещение вопросов патогенеза, клиники и некоторых аспектов лечения данного заболевания.

1. Этиология и патогенез.

Несмотря на огромный объем накопленных в последние десятилетия знаний о биологических основах болезни Альцгеймера, необходимо

признать, что этиология подавляющего большинства случаев заболевания остается до сих пор неизвестной.

В свете развиваемой в настоящее время концепции клинико-генетической гетерогенности болезни вполне вероятно, что речь идет об этиологически различных формах деменции альцгеймеровского типа, которые развиваются по общим или даже только по частично совпадающим патогенетическим механизмам, приводят к эквивалентным последствиям в виде общего стереотипа развития болезни, сходства клинической и нейроморфологической феноменологии.

Установлено, что болезнь Альцгеймера включает несколько генетически гетерогенных форм. На основе данных близнецового анализа, изучения характера наследования и результатов анализа генов, вовлеченных в болезнь Альцгеймера (A.Roses и соавт., 1992; Е.И.Рогаев, 1999), определен вклад генетических факторов в патогенез различных клинических форм заболевания.

Для семейных форм с ранним началом болезни (условно до 65 лет, но чаще в возрасте 40–55 лет) характерен аутосомно-доминантный характер наследования, при котором причиной развития болезни является мутация в единственном гене. Указанные формы составляют лишь небольшую часть (до 10%) патологии, объединяемой в настоящее время под рубрикой болезни Альцгеймера. При более редких семейных формах с поздним (после 65 лет) началом заболевания тип наследования определяется как олигогенный (с главной мутацией в одном или нескольких генах и модификационным эффектом в других). По мнению специалистов (Е.И.Рогаев, 1999), так называемые спорадические случаи, к которым относится подавляющее большинство пациентов с болезнью Альцгеймера, также могут быть обусловлены мутациями или полиморфизмами в генах, однако патогенная экспрессия генетической аномалии у них находится под влиянием других генов и/или средовых факторов.

Исследования последних лет в данной области указывают на ключевую роль митохондрий в процессах нейродегенерации. Митохондрии являются главным источником энергии для клеток, вырабатывая ее в ходе процессов окислительного фосфорилирования, регулируют уровень внутриклеточного кальция и участвуют в реализации многих других механизмов поддержания жизнеспособности клетки.

Явление гипоксии вовлечено в патогенез ряда нейродегенеративных заболеваний, в том числе и болезни Альцгеймера. При этом заболевании отложение β -амилоида в сосудах мозга приводит к ухудшению снабжения

нейронов кислородом. В условиях гипоксии митохондрии клеток начинают производить большое количество активных форм кислорода (АФК), приводящих к развитию оксидативного стресса. Одним из элементов данного стресса является активация сигнальных путей, ведущих к гибели клетки.

Известно, что снижение интенсивности энергетического метаболизма и оксидативный стресс являются основными участниками процессов инициации и развития болезни Альцгеймера (Moreira 2006, 2007, 2009; Zhu 2006). По мнению ряда исследователей, дисфункция митохондрий и образование ими АФК являются необходимыми компонентами патогенеза болезни Альцгеймера, хотя споры о триггерных факторах иницирующих развитие нейродегенеративных заболеваний до сих пор не утихают.

Клеточные и молекулярные пути, лежащие в основе гипоксией нейротоксичности и смерти клеток, многообразны и включают в себя целый комплекс реакций, включая окислительный стресс, нарушение ионного гомеостаза, дисфункцию митохондрий, активацию каспазного каскада, а также повышение уровня АФК и снижение концентрации нативных антиоксидантов, что ведет к окислительному повреждению жизненно важных биомолекул.

Гипоксия способна привести к активации специфических факторов, таких как фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1 или индуцируемый гипоксией фактор-1). Этот белок является фактором транскрипции, вовлеченным в ответ клетки на гипоксический стресс. Субъединица α белка HIF-1 чувствительна к содержанию в среде кислорода поскольку является субстратом фермента семейства пролиновых и аспарагиновых гидроксилаз, и в присутствии кислорода гидроксилируется им по специфическим аминокислотным остаткам. В условиях гипоксии гидроксилирование не происходит и белок HIF-1 переходит в активное состояние. Хотя механизм биологической активности HIF-1 до конца еще не изучен, уже ясно, что этот белок опосредует запуск ряда адаптационных реакций ответа клетки на гипоксию, как повышающих ее жизнеспособность в стрессовых условиях, так и способных привести к гибели.

Повышение уровня АФК стабилизирует HIF-1, предотвращая его разрушение протеасомой. Стабильный белок оказывает проапоптотическое действие на клетку, как это было показано рядом исследований (Asker 2002), посредством взаимодействия с белком p53, который является главным проапоптотическим белком клетки. Последние исследования свидетельствуют также о том, что увеличение уровня экспрессии и активация HIF-1 при гипоксии усиливает продукцию β -амилоида (Guglielmotto 2009).

Таким образом, связь между дисфункцией митохондрий при гипоксии, оксидативным стрессом и развитием болезни Альцгеймера становится все более несомненной. Новые исследования в этом направлении позволят точнее оценить перспективность фактора HIF-1 как клеточной мишени в терапии нейродегенеративных заболеваний ассоциированных с гипоксией.

Недавние исследования в области молекулярной генетики болезни Альцгеймера привели к идентификации трех генов, ответственных за развитие семейных (т.е. наследственно-обусловленных) форм заболевания. На 21-й хромосоме локализован ген амилоидного предшественника (b-APP); на 14-й – ген-пресенилин-1 (PSN-1) и на 1-й хромосоме – пресенилин-2 (PSN-2).

Носители мутаций в гене APP встречаются в 3–5% всех семей с пресенильным типом заболевания. Наследование в этих семьях происходит по аутосомно-доминантному типу. Мутации в гене PSN-1 оказались ответственны за 60–70% всех ранних (пресенильных) случаев семейной формы болезни Альцгеймера (Н.Н.Рязанская и соавт., 1999). Установлено, что мутации в гене PSN-2 более редки. Они обнаружены к настоящему времени только в итальянских семьях и в семьях поволжских немцев. Мутации в гене PSN-1 характеризуются полной пенетрантностью и обязательно проявляются в возрасте от 30 до 50 лет. Мутации в гене PSN-2 характеризуются неполной пенетрантностью, они вовлечены в развитие более редких как ранних, так и поздних семейных форм болезни Альцгеймера.

Роль мутаций или полиморфизмов в пресенилинах в развитии спорадических случаев поздней болезни Альцгеймера (т.е. сенильной деменции альцгеймеровского типа) пока остается невыясненной.

Обнаружено, что мутации в гене белка-предшественника b-амиоида (b-APP) ответственны за увеличение продукции b-амиоида, из которого формируются так называемые сенильные или амилоидные бляшки, представляющие собой один из двух главных нейроморфологических феноменов заболевания.

Сам по себе b-амилоид представляет собой продукт физиологического протеолитического разрушения высокомолекулярного белка b-APP. Однако лишь вызванная мутациями в гене b-APP гиперпродукция b-амиоида или удлинение его молекулы за счет присоединения двух дополнительных аминокислот приводит к патологическому процессу усиленного образования амилоидных бляшек, поскольку удлиненные пептиды агрегируют значительно чаще, чем более короткие их формы.

Полагают, что отложения β -амилоида в виде агрегированных скоплений (сенильных бляшек) в экстрацеллюлярных пространствах коры головного мозга обладают нейротоксичностью и ответственны за развитие дегенеративных изменений в близлежащих нейронах. А. McRae и соавт. экспериментально было показано, что при БА макрофаги микроглии активируются в результате предположительно прямого токсического действия амилоида. Эти данные подтверждаются и другими исследователями. Результатом активации микроглии может быть деструкция нейронов. R.V. Banati и соавт. приводят результаты, свидетельствующие о способности активированной микроглии при БА *de novo* синтезировать АП, что, соответственно, может обеспечить цикличность и прогрессивность патологического процесса. Таким образом, одним из звеньев патогенеза БА может быть развитие иммунного ответа или иммунного воспаления.

M.D. Smyth и соавт. предполагают, что при БА имеет место снижение активности лизосомальных гидролаз, что, в свою очередь, может быть причиной нарушенной резорбции АП; однако в литературе, посвященной патоморфологии БА, приводятся и противоположные результаты.

Идентифицированный недавно $\epsilon 4$ -изоморфный вариант гена аполипопротеина E (ApoE) признан в настоящее время главным генетическим фактором риска подверженности поздней болезни Альцгеймера. По данным ряда исследователей, вероятность заболевания БА в 18 раз возрастает у лиц, носящих гетеро- или гомозиготные формы аполипопротеина E $\epsilon 4$. Патологическая изоформа аполипопротеина E $\epsilon 4$ участвует в каскаде амилоидного белка, способствуя переходу растворимого предшественника в нерастворимый амилоидный белок. Помимо этого, ApoE, являющийся основным церебральным липопротеином и отвечающий за транспорт и выведение липопротеинов, в условиях изоформы $\epsilon 4$ вызывает нарушение дендритной и синаптической регенерации, происходящей в норме, и таким образом, даже без участия в каскаде АП приводит к снижению механизмов нормальной регенерации и, соответственно, ускоряет дегенерацию.

Получены доказательства участия ApoE в компенсаторном холинергическом синаптогенезе (J.Poirier и соавт., 1993). Показана взаимосвязь генотипа ApoE и холинергического дефицита при болезни Альцгеймера: снижение активности ацетилхолинтрансферазы в гиппокампе и височной коре обратно пропорционально числу копий аллеля $\epsilon 4$ гена ApoE (J.Poirier и соавт., 1998).

Непосредственные молекулярные механизмы, взаимодействующие с продуктами пресенилинов, APP или ApoE, еще ждут исследования на адекватных клеточных моделях или моделях трансгенных животных. Тем не менее несомненно, что все открытые генетические аномалии так или иначе

вливают на процессы, связанные с нарушениями в амилоидных превращениях, которые приводят к образованию нейротоксических амилоидных бляшек.

Повышенное отложение АП, помимо этого, связывается с мутацией генов протеолитических ферментов, в норме разрушающих АП.

Важной для развития БА представляется гиперлипидемия. По данным проведенных исследований, гиперлипидемия и изменение липидного спектра, в свою очередь, приводящие к изменению стенок церебральных сосудов, способствуют дальнейшему накоплению АП и прогрессии БА.

Признание найденных генетических мутаций этиологическими факторами, по крайней мере части случаев болезни Альцгеймера, основано на предположении о том, что аномальный процесс амилоидогенеза является ключевым патогенетическим звеном заболевания. В соответствии с этой гипотезой аномальный амилоидогенез предшествует нейрофибрилярным изменениям, выступая в качестве причины нейрональной дисфункции и последующей гибели нейронов.

Однако морфометрическое изучение биопсийного и аутопсийного материала показало, что тяжесть деменции альцгеймеровского типа, отражающая прогрессирование заболевания, в большей мере коррелирует не с количеством сенильных (амилоидных) бляшек, а с плотностью нейрофибрилярных клубков и утратой синапсов (E.Masliah и соавт., 1994; E.Masliah, 1995).

По мнению H.Braak и E.Braak (1996), возможно, патогенетически более значимым процессом, вызывающим гибель нейронов и развитие деменции, является не аномальный амилоидогенез, а накопление гиперфосфорилированного нерастворимого тау-протеина, который составляет основу парноскрученных филамент, образующих нейрофибрилярные клубки. Доказательством справедливости этой гипотезы служат данные об иерархическом распространении нейрофибрилярной патологии, соответствующей последовательным переходам в развитии болезни от инициальных доклинических симптомов к мягкой и далее к умеренной и тяжелой деменции (H.Braak, E.Braak, 1991, 1996; L.Berg и соавт., 1993). Однако нейрофибрилярные сплетения не являются в строгом смысле морфологическим критерием БА; их наличие описано при различных церебральных дегенерациях (фронтотемпоральная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич и др.). Поэтому большинство исследователей на настоящий момент отрицают самостоятельную патогенетическую значимость тау-П; скорее всего, нейрофибрилярные

сплетения являются следствием массивной и генерализованной смерти клеток мозга.

Другим нейроморфологическим феноменом, который обнаруживает параллелизм с прогрессирующим когнитивным снижением, является уменьшение числа синапсов в лобной и височной коре и в гиппокампе (R.Terry, 1994). Было изучено, каким образом утрата синапсов в различных морфофункциональных структурах мозга коррелирует с клиническими проявлениями заболевания. На основании результатов такого анализа высказано предположение, что развитие деменции при болезни Альцгеймера прямо связано с утратой синаптических контактов в специфических корковых и подкорковых областях мозга (E.Masliah, R.Terry, 1993).

Выполненные к настоящему времени многочисленные нейростологические и нейрохимические исследования аутопсийного мозга больных с деменцией альцгеймеровского типа позволили установить несколько каскадов биологических событий, происходящих на клеточном уровне, которые предположительно вовлечены в патогенез заболевания: нарушение процессов фосфорилирования белков, изменения в метаболизме глюкозы и активация процессов перекисного окисления липидов. Высказано предположение, что каждый из таких каскадов патологических событий или их совокупность могут в конечном итоге приводить к описанным выше структурным изменениям, которые лежат в основе нейрональной дегенерации и сопровождаются развитием деменции.

Предположение о возможной каузальной роли самого фактора старения в развитии первичного нейродегенеративного процесса, приводящего к нейрональной гибели, а на клиническом уровне – к развитию деменции, хорошо согласуется с установленными в эпидемиологических исследованиях данными об экспоненциальной зависимости частоты сенильной деменции альцгеймеровского типа от возраста. Помимо связанных со старением нарушений церебрального метаболизма глюкозы, на фоне старения происходит усиление свободнорадикальных процессов, что вносит свой вклад в цепочку патологических событий, характерных для нейрональной патологии при болезни Альцгеймера.

Показано, что при старении ослабляется контроль над свободнорадикальными процессами, в частности из-за недостаточности а-токоферола или экзогенного повреждения природных антиоксидантных систем в организме. Результатом этих изменений является активация процессов перекисного окисления липидов, что способствует накоплению в организме свободных радикалов – молекул, которые в свою очередь могут вызывать необратимые повреждения как на уровне клетки, так и в организме в целом. В частности, активация процессов перекисного окисления липидов

приводит к изменению структурной организации мембран (фосфолипидного состава, микровязкости и йонной проницаемости), нарушению функций мембраносвязанных ферментов и рецепторов, повреждению митохондриальных белков и вследствие этого – к клеточному энергетическому дефициту.

При нормальном старении все эти параметры нерезко ухудшаются по мере увеличения возраста, но в неблагоприятных условиях, например при стрессе или церебральной ишемии, темп возрастного снижения интенсивности метаболизма глюкозы и нарушения энергетического обмена в мозге резко увеличивается.

В этом смысле само по себе старение может выступать не только в роли фактора риска, а, возможно, даже и в роли единственного этиопатогенетического механизма в развитии большинства поздних форм болезни Альцгеймера, т.е. сенильной деменции альцгеймеровского типа.

2.Изменения в организме и клинические проявления.

Среди патофизиологических маркеров болезни Альцгеймера стоит отметить следующие:

церебральный амилоидоз интра- и экстрацеллюлярной (преимущественно околосоудистой) локализации;

внутриклеточные нейрофибриллярные клубочки (в паре со спиральными филаментами);

развитие сенильных бляшек;

гибель нейронов, морфологически определяемая как апоптоз;

реактивный астроглиоз.

Данные морфологические изменения образуются в определенной последовательности в разных отделах головного мозга. Наиболее ранние и грубые изменения локализуются в медиобазальных отделах лобных долей (энторинальная кора), осуществляющих холинергическую медиацию задних отделов головного мозга. В дальнейшем типичные морфологические изменения распространяются на область гиппокампа, амигдалярного ядра и медиальных отделов височных долей. Характерным для этой стадии, помимо описанных выше изменений, является также снижение числа и плотности нейрональных синапсов в области гиппокама. Такое распространение патологического процесса, по мнению ряда авторов, может быть объяснено высокими энергетическими процессами в этих областях головного мозга, что

в условиях митохондриальной дисфункции и нейрональной энергетической недостаточности приводит к наиболее ранней гибели нейронов именно этих отделов головного мозга. Возможно, некоторую роль играет сама холинергическая медиация. М.А. Могап и соавт., опираясь на экспериментальные данные, свидетельствуют, что ацетилтрансфераза и ацетилхолинэстераза способны к аккумуляции с АП и тау-П, и, в свою очередь, могут способствовать их агрегации. Таким образом, наиболее раннее отложение АП возможно в областях с повышенной холинергической медиацией.

- Височная и теменная доли головного мозга в большей степени подвержены данным изменениям, что обуславливает расстройства памяти, амнестическую афазию и нарушение зрения;
- Цереброкортикальная атрофия также является общим признаком заболевания, равно как и снижение корой потребления глюкозы, перфузия в париетальной доле, лобном и префронтальном кортексе, гипертрофия желудочков.

Пациент группы контроля

Пациент с болезнью Альцгеймера

- Другой общей чертой болезни Альцгеймера является повышение концентрации тау-протеина в мозге и цереброспинальной жидкости, пониженный уровень ацетилхолин трансферазы и различных нейромедиаторов (в том числе, соматостатинов).

Морфологические изменения, локализующиеся в энторинальной коре, гиппокампе и медиальных отделах височных долей, соответствуют начальным клиническим проявлениям БА (чаще всего легким мнестическим нарушениям). Наиболее типичным является повышенная забывчивость на текущие события. На начальных стадиях заболевания этот признак может выступать как моносимптом.

Следует отметить, что легкие нарушения памяти, однако достоверно более выраженные, чем таковые у сходных по возрасту здоровых людей, развиваются у пациентов с БА еще до развития стадии деменции, в среднем за 6-7 лет, на этой «доклинической» стадии уже отмечаются типичные морфологические изменения. Таким образом, БА дебютирует задолго до того момента, когда врачи устанавливают этот диагноз.

Попытки выделить доклинические симптомы БА показали, что наряду с повышенной забывчивостью симптомами-сигналами являются прогрессирующее снижение способности к обобщению, пониманию и усвоению прочитанного материала, зрительно-пространственные нарушения, дефицит внимания и нарушение исполнительных функций. Частым ранним

симптомом БА являются эмоционально-аффективные расстройства, что создает некоторые трудности для постановки правильного диагноза.

Так, депрессия клинически проявляется нарушениями памяти, снижением внимания и нейродинамическими расстройствами. Таким образом, трудно определить, являются ли когнитивные нарушения у пациента с депрессией проявлением депрессии или депрессия является следствием осознания наличия когнитивных расстройств. В развитии БА и наличии депрессии есть дополнительная взаимосвязь, поскольку длительное лечение антидепрессантами является фактором риска развития БА. При сочетании когнитивных и эмоционально-эффективных нарушений в пожилом возрасте в алгоритм диагностического поиска всегда следует включать возможность, что данные нарушения могут быть начальной стадией БА.

На развернутых стадиях БА в результате холинергической денервации нейрональная гибель и реактивный астроглиоз захватывают ассоциативные зоны височно-теменных и лобных отделов головного мозга. Клинически это проявляется прогрессирующей деменцией. Нарушения памяти значительны, носят первичный характер, то есть их выраженность не зависит от способа предъявления информации или внешней стимуляции. Типично нарушение как долговременной, так и кратковременной памяти. Страдают все виды долговременной памяти: эпизодическая, семантическая и произвольная. Память на отдаленные события длительное время остается относительно сохранной. К мнестическим нарушениям присоединяются речевые расстройства, обычно по типу амнестической или/и сенсорной афазии, апракто-агностические нарушения в виде пространственной и соматотопической апраксии и агнозии. По мере прогрессирования заболевания и вовлечения в нейродегенеративный процесс передних отделов головного мозга нарастают симптомы дезориентации, затрудняется самообслуживание, снижается критика к своему состоянию. На этой стадии возможно присоединение тазовых нарушений. На развернутых стадиях выраженность депрессивных нарушений постепенно уменьшается и они могут пропасть вовсе. Типичным является присоединение повышенной раздражительности, агрессивности, бредовых идей, что, по данным ряда авторов, является следствием сочетания распространенного нейродегенеративного процесса и дисциркуляторных расстройств.

Собственно неврологическая симптоматика при БА отсутствует или выражена минимально. Может отмечаться оживление рефлексов орального автоматизма, легкое повышение мышечного тонуса по пластическому типу; на поздних стадиях болезни могут развиваться миоклонические судороги. Отсутствие выраженной очаговой неврологической симптоматики при БА объясняется тем, что первичные моторные и сенсорные зоны коры головного

мозга страдают при этом заболевании в наименьшей степени и в последнюю очередь.

Таким образом, как морфологические, так и клинические проявления БА убедительно свидетельствуют, что данное заболевание развивается противоположно процессу миелинизации структур головного мозга в онтогенезе.

Помимо классического патоморфологического варианта БА, можно обозначить и несколько иных морфологических типов этого заболевания. Так, описан «лимбический тип» БА, при котором патологические изменения локализуются только в структурах гиппокампового круга и смежных отделов височных долей головного мозга. В этом случае локализация патоморфологических изменений сходна с таковыми при нормальном старении, но качество и выраженность их гораздо значительней. Описаны варианты с диффузным распространением характерных патологических изменений в коре полушарий головного мозга, с выраженным глиозом подкорковых структур, с преобладанием сенильных бляшек без выраженной церебральной атрофии и т.д.

На настоящий момент нет окончательной ясности, в какой мере количество и плотность сенильных бляшек и нейрофибриллярных сплетений может коррелировать с характерными для БА нейрональной дегенерацией и астроглиозом. Так, по некоторым данным, до 30% случаев БА характеризуются только церебральным амилоидозом в отсутствие нейрофибриллярных сплетений. Отдельные авторы склонны относить эти случаи не к БА, а сенильной деменции с диффузными тельцами Леви. В других случаях деменции альцгеймеровского типа, напротив, отсутствует церебральный амилоидоз, но широко распространены нейрофибриллярные сплетения. Есть сведения, что данный вариант БА развивается преимущественно у носителей гена аполипопротеина Eε2. В любом случае, морфологическим признаком, наиболее надежно коррелирующим с клиническими проявлениями БА, скорее всего, является церебральная атрофия, а не количество и плотность амилоидных отложений.

Таким образом, ядром клинической картины БА являются:

1. Синдром прогрессирующей деменции.
2. Множественный когнитивный (познавательный) дефицит, который определяется сочетанием расстройств памяти (ухудшение запоминания новой и/или воспроизведения ранее усвоенной информации) и присутствием признаков, по крайней мере, одного из следующих когнитивных нарушений:

- афазии (сенсорной или амнестической), но речевые расстройства могут отсутствовать;
- апраксии;
- агнозии;
- нарушение интеллектуальной деятельности (планирования, программирования, абстрагирования, установления причинно–следственных связей);
- нарушения как памяти, так и когнитивных функций должны быть выражены в степени, вызывающей снижение социальной или профессиональной адаптации больного по сравнению с прежним уровнем;
- течение характеризуется постепенным малозаметным началом и неуклонным прогрессированием слабоумия;
- данные клинических или специальных параклинических исследований должны указывать на то, что расстройства памяти и когнитивных функций не обусловлены каким–либо другим заболеванием или повреждением ЦНС;
- признаки когнитивных нарушений выявляются у больных вне состояний помрачения сознания;
- расстройства когнитивных функций не вызваны каким–либо другим психическим заболеванием.

3. Подходы к лечению.

Исходя из патогенеза БА терапия данного заболевания может осуществляться в нескольких направлениях. Так, возможно применение препаратов, блокирующих образование и отложение амилоидного белка. Учитывая нейротоксическое действие амилоида, аполипопротеина е4 и развитие окислительного стресса в патогенезе БА, целесообразно применение препаратов, оказывающих нейропротективный эффект. Предполагаемый иммунный ответ с развитием микроглиальной реакции и вовлечением белка комплемента в патологический процесс диктует необходимость назначения иммуномодуляторов. И, наконец, дефицит ацетилхолина, лежащий в основе когнитивных нарушений при БА, является основанием для назначения холинергических препаратов.

Существующие в настоящее время стратегии терапевтического воздействия представлены следующими основными направлениями:

- 1) компенсаторная (заместительная) терапия, направленная на преодоление нейротрансмиттерного дефицита ;

- 2) протективная терапия: применение нейропротекторов и нейротрофических факторов; коррекция нарушений свободно-радикальных процессов, а также метаболизма кальция;
- 3) противовоспалительная терапия;
- 4) поведенческая терапия, в том числе психофармакотерапия продуктивных психопатологических расстройств и психологическая коррекция (тренинг) когнитивных функций.

Холинергические препараты

Исходя из предполагаемого патогенеза БА дефицит ацетилхолина лежит в основе когнитивных нарушений и опосредует выраженность и характер клинических проявлений заболевания, в связи с чем холинергические препараты в настоящее время являются основной фармакотерапевтической группой, используемой для симптоматического лечения БА. Следует отметить, что эти препараты на ранних стадиях заболевания могут оказывать и патогенетический эффект, поскольку изначальная гибель нейронов базального ядра Мейнерта и сопутствующий холинергический дефицит опосредуют деафферентационную дегенерацию нейронов коры височно-теменно-затылочных отделов.

В настоящее время общепризнано, что наиболее эффективный подход в лечении болезни Альцгеймера основан на использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Из них наиболее известен такрин, эффективность которого в отношении когнитивных функций по результатам тестирования, а также по результатам общей клинической оценки была показана в нескольких мультицентровых исследованиях (S.I. Gracon, 1996). Однако наличие серьезных гепатотоксических побочных явлений ограничивает возможности его применения. Последнее поколение этих лекарственных средств отличается пролонгированным эффектом и может назначаться один (донепезил) или два (ривастигмин, галантамин) раза в сутки. Эффект на симптомы, сопутствующие когнитивным нарушениям при БА, у различных препаратов неодинаков, что должно учитываться при выборе того или иного холинергического препарата. Следует отметить, что на лечение холинергическими препаратами отвечают не все пациенты БА. Так, в среднем терапевтический эффект отмечается у 40-50% пациентов. Возможно, отсутствие эффекта от назначения холинергических препаратов обусловлено генетической гетерогенностью БА. В любом случае, еще предстоит очертить тот спектр симптомов, который при БА достоверно поддается лечению холинергическими препаратами.

Амиридин – ингибитор ацетилхолинэстеразы, обладающий также способностью активировать калиевую проводимость нервного волокна.

Препарат улучшает мнестико-интеллектуальные функции пациентов, повышает спонтанную активность при одновременном положительном влиянии на организацию поведения, проявления раздражительности и суетливости. Отмечено также уменьшение явлений спутанности.

В последние годы были разработаны ингибиторы АХЭ нового поколения, обладающие обратимостью действия, селективностью в отношении АХЭ головного мозга и соответственно значительно меньшей выраженностью нежелательных периферических побочных явлений и отсутствием гепатотоксических свойств.

Примером является новое лекарственное средство для лечения болезни Альцгеймера ENA-713 (Exelon) – псевдообратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы (карбаматного типа), имеющий селективное действие на ацетилхолинэстеразу в центральной нервной системе.

Также предполагается, что помимо ацетилхолинэстеразы регуляция уровня ацетилхолина в головном мозге осуществляется еще одним ферментом – бутирилхолинэстеразой. Поэтому следует ожидать большего эффекта от препаратов, обладающих двойным действием (ривастигмин), т.е. способных ингибировать и ацетилхолинэстеразу, и бутирилхолинэстеразу.

Другой представитель нового поколения препаратов этого типа – донепезил – обратимый ингибитор АХЭ, производное пиперидина. Он обладает высокой селективностью действия в отношении АХЭ головного мозга по сравнению с бутирилхолинэстеразой, что сводит к минимуму риск периферических побочных явлений. Обратимость действия препарата позволяет уменьшить опасность кумуляции и ацетилхолинэстеразной токсичности. Донепезил обладает продолжительным действием, что дает возможность ограничиться однократным приемом в течение суток.

Особое место в ряду средств холинергической терапии занимает холинальфосцерат, одно из производных холина. В ходе метаболических изменений в организме холинальфосцерат превращается в метаболически активную форму холина – фосфорилхолин, который обогащает синтез ацетилхолина. Холинальфосцерат может быть отнесен к средствам как заместительной, так и протективной терапии. Клинические исследования холинальфосцерата показали наличие позитивных эффектов холинальфосцерата в отношении когнитивных расстройств, а также депрессивных нарушений (если они присутствовали в структуре синдрома деменции) у больных с мягкой и умеренно выраженной деменцией альцгеймеровского типа. Менее отчетливыми были результаты терапии в отношении возможности повседневного функционирования пациентов.

Предпринимались попытки применить при болезни Альцгеймера агонисты мускариновых рецепторов, но у этих лекарственных средств узкое терапевтическое окно, при повышении дозировок побочные действия становятся непереносимыми. До настоящего времени ни одно клиническое испытание не показало существенного влияния этих веществ на когнитивные функции. Препараты, воздействующие на никотиновые рецепторы, также еще находятся на ранних стадиях разработки, обнаруживаются те же проблемы с переносимостью, но данные об эффективности более обнадеживающие.

Коррекция нейротрансмиттерной недостаточности

Помимо выраженного холинергического дефицита, который является наиболее ранним и выраженным проявлением болезни Альцгеймера, установлена также недостаточность других нейротрансмиттерных систем, в частности, серотонинергической, глутаматергической, а также нарушения активности моноаминоксидазы (МАО) типа В (G.B. Baker, C.P. Reynolds, 1989; S.L. Lowe и соавт., 1990; K. Blennow и соавт., 1992). На коррекцию указанных видов нейротрансмиттерной недостаточности направлены другие виды заместительной терапии.

Сележелин – селективный ингибитор МАО-В оксидазы был предложен для терапии болезни Альцгеймера в связи с установленным в разных исследованиях повышением активности МАО – В оксидазы в мозгу пациентов.

Частота депрессивных нарушений при болезни Альцгеймера (особенно на ранних ее этапах) и данные о серотонинергической недостаточности привели к попыткам применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, в частности циталопрама.

Акатинол мемантин – модулятор глутаматергической системы, которая играет важную роль в процессах обучения и памяти. При клинических испытаниях было установлено несомненное положительное действие препарата на память и другие интеллектуальные функции, а также на коррекцию эмоциональных и моторных нарушений у больных. Кроме того, отмечено повышение уровня спонтанной активности, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности. Поведение больных становилось более мотивированным и организованным.

Предполагается, что в результате изменения состояния глутаматергической системы, этот препарат оказывает опосредованное действие и на другие медиаторные церебральные системы, изменяя уровень ацетилхолина, дофамина и серотонина. Второй аспект терапевтической активности мемантина - нейропротективное действие. Этот эффект является

непосредственным результатом блокады NMDA-рецепторов, закрытия ионотрофных каналов и, соответственно, стабилизации клеточной мембраны, что защищает клетки от гибели. Нейропротективное действие мемантина было доказано на модели церебральной ишемии в эксперименте.

Профилактическое введение мемантина уменьшало зону ишемической полутени, выраженность церебрального отека, а также уменьшало площадь самого очага ишемии. Предполагается, что мемантин может оказывать стимулирующий эффект на синтез ряда нейротрофических факторов, в частности, мозгоспецифического нейротрофического фактора, что также приводит к стабилизации нейрональной мембраны и защите клетки от гибели.

Протективная терапия

Направлена на сохранение и повышение жизнеспособности (выживаемости) нейронов, она включает терапию ноотропами, вазоактивными средствами и препаратами, обладающими нейротрофическими свойствами.

К новому поколению нейропротекторов относятся:

- блокаторы кальциевых каналов,
- антагонисты NMDA-рецепторов, антиоксиданты,
- лазароиды (21-аминостероиды),
- блокаторы ферментов, стабильные аналоги эндогенных нейротрофинов и факторов роста, полученные методами рекомбинантных ДНК.

Терапевтическое изучение большинства этих препаратов еще продолжается.

Применение ноотропов: пирацетам, пиридитол – препаратов, улучшающих церебральный метаболизм, не дало достоверных позитивных результатов при лечении больных, страдающих деменцией альцгеймеровского типа.

Применение их в больших дозах может оказать даже отрицательное действие, поскольку имеются данные о возможном нейротрансмиссивном истощении при их применении.

Достоверные данные о терапевтических эффектах вазоактивных средств до последнего времени отсутствовали. Однако проведенное недавно двойное слепое исследование клинической эффективности вазоактивного препарата пропентофиллин (ницерголин) при болезни Альцгеймера показало статистически достоверное улучшение по показателям трех различных оценочных шкал (H.J.Moller и соавт., 1994). У больных улучшались мнестико-интеллектуальные функции и возможности повседневной деятельности. Авторы связывают терапевтическое действие препарата при

болезни Альцгеймера с его способностью увеличивать мозговой кровоток и улучшать церебральный энергетический метаболизм.

Новые направления патогенетической терапии болезни Альцгеймера, основанные на современной концепции нейропротекции, связаны с разработкой нейротрофинов. Однако, несмотря на значительные экспериментальные достижения в этой области, пока нет доступного для периферического введения и проникающего через гематоэнцефалический барьер препарата, содержащего фактор роста нервной ткани (ФРНТ).

Церебролизин – препарат, применяющийся в неврологии в течение ряда лет для лечения инсульта и других форм церебрально-сосудистой патологии, в последние годы стал применяться для лечения деменций альцгеймеровского типа. Церебролизин, содержащий биологически активные нейропептиды с низкой молекулярной массой, обладает мультимодальным действием: регуляторным действием на мозговой метаболизм, нейропротективными свойствами и уникальной нейронспецифической активностью, сходной с активностью ФРНТ. В отличие от ФРНТ, крупные молекулы которого не проникают через гематоэнцефалический барьер, олигопептиды церебролизина легко преодолевают его и оказывают, таким образом, непосредственное воздействие на нейрональные и синаптические системы головного мозга в условиях периферического введения препарата.

В настоящее время предпринимаются попытки использовать в лечении БА препараты самых разнообразных фармакотерапевтических групп, предположительно обладающие нейропротективным эффектом. Проведенные клинические испытания оценки эффективности витамина Е, селегилина и препаратов гинкго билоба показали, что эти препараты также могут оказывать некоторый эффект на прогрессирование БА. Однако этот эффект выражен в недостаточной степени, и приходится говорить не о терапии когнитивных нарушений, а лишь о некотором замедлении прогрессирования заболевания.

Противовоспалительная терапия

Находится еще также в стадии изучения (J.V. Rich и соавт., 1995). Основанием к разработке такого вида терапии послужили эпидемиологические данные о том, что лица, длительно получавшие негормональную противовоспалительную терапию, достоверно реже заболевают болезнью Альцгеймера, а также исследовательские данные о возможном вовлечении иммунных и воспалительных процессов в нейрональное повреждение, хотя и не ясно, играют ли они роль первичного механизма или являются ответом на происходящие патологические изменения, в частности, связанные с продукцией β -амилоида (D.Goldqaber и

соавт., 1989; J.Bauer и соавт., 1992). Уже проведенное небольшое клиническое испытание индометацина показало, что больные, получавшие его в течение 6 мес, обнаруживали стабилизацию состояния, тогда как в группе больных, получавших плацебо, за этот период отмечено ухудшение по ряду параметров (J.Rogers, 1993).

Была оценена эффективность других ингибиторов циклооксигеназы (рофекоксиб, напроксен). Включающиеся непосредственно в патогенез БА, эти препараты при проведении клинических испытаний показали свою эффективность. Так, применение указанных лекарственных средств в течение длительного времени (1 год) достоверно замедлило прогрессирование заболевания. Следует отметить, что, влияя на прогрессирование заболевания, эти препараты не оказывали терапевтического действия на выраженность клинических проявлений БА.

Терапия антиоксидантами

Во многих работах представлены доказательства значительной роли окислительного стресса в патогенезе болезни Альцгеймера. Окислению при данном заболевании подвергнуты как протеины и липиды, так и ДНК. Существует теория, что первопричиной экстрацеллюлярного накопления субстратов является именно их перекисное окисление. Учеными предприняты неоднократные попытки воздействовать на это звено патогенеза заболевания. На настоящий момент доказано, что применение витаминов, обладающих антиоксидантной активностью, снижает риск развития болезни Альцгеймера. Установлена связь между интенсивностью перекисного окисления липидов и клинической картиной болезни Альцгеймера. Некоторые эффекты препаратов–ингибиторов антихолинэстеразы могут быть связаны с влиянием на процессы перекисного окисления липидов мембран.

Антиоксидантным препаратом, зарекомендовавшим себя и при многих других патологиях, является Мексидол. Мексидол® – антиоксидант и антигипоксант прямого энергезирующего действия, что определяет его механизм и спектр фармакологических эффектов. Он является ингибитором свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико–химические свойства мембраны, повышает содержание полярных фракций липидов в мембране, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке и, таким образом, защищает аппарат клеток и структуру их мембран.

Таким образом, механизм действия Мексидола определяют прежде всего его антиоксидантные свойства, способность стабилизировать биомембраны

клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга. Благодаря этому механизму действия, Мексидол оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза различных заболеваний, имеет большой спектр эффектов. Мексидол также оказывает влияние на сопутствующую цереброваскулярную причину деменции, что улучшает мнестические процессы и повышает качество жизни данной группы больных.

Антиамилоидная терапия

В настоящее время разрабатываются лекарственные препараты, которые позволят непосредственно влиять на первичную проблему болезни Альцгеймера – процесс концентрации амилоидов. Речь идет о так называемой антиамилоидной терапии.

Трансформация растворимого APP в нерастворимый и токсичный для нейронов АП осуществляется с помощью двух ферментов - В-секретазы и затем у-секретазы. р-секретазы (англ. сокр. BACE) присутствует в организме человека в двух видах. BACE 1 типа выявляется только в веществе головного мозга, преимущественно в нейронах. BACE 2 типа, напротив, не проникает через гематоэнцефалический барьер и содержится в сердце, почках и плаценте. Таким образом, препараты, влияющие на амилоидогенез, должны селективно ингибировать BACE 1 типа, не влияя на BACE 2 типа, с целью уменьшения числа побочных эффектов. Это в значительной степени затрудняет создание специфического лекарственного препарата. Многочисленные полученные молекулы, ингибирующие BACE 1 типа в экспериментах, не показали соответствующей эффективности в клинических исследованиях. В настоящее время проводятся исследования ингибиторов у-секретазы. Экспериментальные данные свидетельствуют о возможной высокой эффективности этого нового класса лекарственных средств, однако исследование ингибиторов у-секретазы на людях еще не проводилось. Оценивается возможность разрушения АП путем активации или повышения уровня протеолитических ферментов (плазмин, плазминоген, урокиназа). Последний метод показал свою эффективность только в условиях *in vivo* (исследования *in vivo* не проводились).

Применение липостатинов

Обсуждается применение липостатинов для лечения БА. Известно, что холестерин включается в метаболизм амилоида и формирование амилоидных бляшек. Таким образом, снижение уровня холестерина может быть полезным для угнетения амилоидогенеза на этапе его отложения в веществе головного

мозга. Проведенные исследования показывают эффективность статинов в отношении амилоидогенеза и, соответственно, в скорости развития БА. Статины получают все более широкое распространения как препараты второго ряда в лечении данного заболевания, однако малое число клинических исследований препаратов данной фармакотерапевтической группы диктует необходимость проведения дальнейшей оценки их эффективности.

Гормональная терапия

Многократно обсуждавшееся возможное влияние эстрогенов в развитии БА так и не получило клинического подтверждения. Возможно, что экспериментально показанное влияние низкого уровня эстрогенов на амилоидогенез будет в будущем подтверждено или опровергнуто клиническими исследованиями.

Иммуномодулирующие препараты

Учитывая возможное формирование патологического иммунного ответа при БА, в настоящее время проводятся многочисленные клинические испытания препаратов, обладающих иммуномодуляторным эффектом. В целом активная и пассивная иммунизация при БА представляется очень перспективной терапевтической стратегией.

Современные тенденции лечения включают разработку нового поколения лекарственных средств, содержащих антитела непосредственно к амилоидному белку. В настоящее время проведена 2 фаза клинического исследования препарата АМ 1792, являющегося представителем данной фармакотерапевтической группы. Проведенное исследование показало достоверное уменьшение выраженности когнитивных нарушений у пациентов с БА, особенно в тех случаях, когда была выявлена генерация высокого титра антител в спинномозговой жидкости. Таким образом, возможно, что через некоторое время патогенетическое лечение БА станет возможным.

Следует, однако, подчеркнуть, что попытки лечения данного заболевания с помощью иммуноглобулинов сопряжены с большим риском развития тяжелых осложнений аллергического генеза.

В 1999 году впервые было заявлено о положительном эффекте вакцинации путем внутривенного введения амилоида. Тем не менее начатое клиническое испытание пришлось прервать, несмотря на положительные результаты, из-за развития у нескольких больных, входивших в группу исследования, менингоэнцефалита. В настоящее время разрабатывается ДНК-вакцина против болезни Альцгеймера. Ученые полагают, что такая вакцина будет

проста в применении и безопасна. ДНК–вакцина уже была испытана на мышцах, показаны ее способность предотвращать отложение амилоида в головном мозге мышцей и отсутствие побочных эффектов.

Заключение

Сейчас во всем мире насчитывается свыше 10 миллионов человек, страдающих болезнью Альцгеймера. По прогнозам ученых, к 2025 году число таких людей превысит 37 миллионов. Только в США болезнью Альцгеймера страдают примерно 1,5 млн. человек. Из общего числа в 1,3 млн. человек, находящихся в США в домах престарелых, 30% составляют лица с болезнью Альцгеймера. На нынешний день болезнь Альцгеймера – самая распространенная форма старческого слабоумия: 72 процентам пациентов, страдающих той или формой потери памяти, поставлен именно такой диагноз.

Болезнь поражает представителей всех социальных групп и не связана с принадлежностью к определенному слою общества, полу, национальности, проживанием в определенной географической местности. Самое раннее начало заболевания зафиксировано в 28 лет, но обычно она проявляется после 40-50 лет. Хотя болезнь Альцгеймера часто остается неопознанной, она занимает четвертое место в ряду причин смерти: в США от нее умирают, по-видимому, более 100 тыс. человек в год.

Суть болезни Альцгеймера заключается в прогрессирующей атрофии нервных клеток мозга, приводящей сначала к нарушению их функций, а потом к гибели. Гибель нервных клеток происходит из-за образования в организме патологического белка (b-амилоида): его синтез обусловлен генетическими нарушениями, которые проявляются с возрастом. Белок образует многочисленные бляшки (отложения) в ткани мозга, которые и вызывают гибель нервных клеток. Затем процесс распространяется на другие клетки, что постепенно приводит к уменьшению общей массы мозга. Для постановки точного диагноза болезни, кроме установления общей атрофии мозга, обязательно также наличие типичных микроскопических изменений. Используя соответствующие методы окраски, подтверждают так называемые очаги демиелинизации и наличие старческих бляшек, которые возникают и в процессе нормального старения, но их увеличение при болезни Альцгеймера несравнимо больше, а кроме того, они отличаются характерным расположением.

В настоящее время получено много новых данных о патогенезе БА. Разработанные лекарственные средства для симптоматического лечения деменции при данном заболевании прошли значительное число клинических исследований, в результате которых была доказана их эффективность.

Исходя из патогенеза БА наиболее целесообразной представляется комплексная терапия этого заболевания. Сочетанное применение средств, обладающих нейропротективным и холинергическим действием, позволит одновременно проводить коррекцию когнитивных нарушений и оказывать влияние на прогрессирование заболевания. Антиамилоидная стратегия и попытки патогенетического лечения БА представляются наиболее фундаментальными, однако пока еще находятся на уровне экспериментальных разработок. Тем не менее существующие данные создают базу для оптимистического прогноза, что эффективное лечение БА может быть доступным, возможно, уже в самом недалеком будущем.

Литература:

1. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Русский медицинский журнал. 2006. Т.14. №9. С.641-646.
2. Евсегнеев Р.А. // Вестник Бел. психиатр. ассоциации. – 2007. – № 13. – С. 16–23.
3. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. –М., 2007, – С.85-90.
4. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача.– М.: МЕДпресс–информ, 2007.–960с.
5. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Колыхалов И.В., Одинак М.М., Емелин А.Ю., Кашин А.В., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б., Рощина И.Ф. Терапевтический потенциал Церебролизина в превентивной терапии болезни Альцгеймера// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2008.– №8
6. Протоколы диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств в системе Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Приказ от 19 августа 2005 г. №466) / под общ. ред. Р.А. Евсегнеева. – Минск: МЗ РБ, 2005.
7. Евсегнеев Р.А. // Психиатрия для всех. – Минск: Беларусь, 2006. – С. 288–308.
8. Ю. Г. Каминский, Е. А. Косенко "Популярно и не очень о болезни Альцгеймера" Либроком, 2009 г., 136 стр.