

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА:

ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) – самая частая причина деменции. Как правило, болезнь обнаруживается у людей старше 65 лет. В среднем пациенты с БА живут около 8–10 лет с момента появления первых клинических проявлений. Развитие БА связано с рядом факторов, которые делят на корригируемые (образ жизни) и некорригируемые (пол и возраст). В подавляющем большинстве случаев влияние генетических факторов на риск развития БА является низким. КТ, МРТ и лабораторные исследования помогают исключить другие возможные причины деменции. В настоящий момент не существует способов вылечить БА, но есть множество возможностей повысить качество жизни больного. Применение лекарственных средств может временно облегчить тяжесть некоторых симптомов или замедлить прогрессирование заболевания. Пациентам с умеренной или тяжелой стадией заболевания может быть назначен мемантин. Помимо медикаментозной терапии, эффективно когнитивное стимулирование. Наиболее целесообразной представляется комплексная терапия этого заболевания.

Ключевые слова:

болезнь Альцгеймера
Аكاتинол

Болезнь Альцгеймера (БА) – самая частая причина деменции. Деменция характеризуется как стойкое снижение познавательной деятельности с утратой в той или иной степени ранее усвоенных знаний, практических навыков и затруднением или невозможностью приобретения новых. Данные симптомы наблюдаются при поражении головного мозга, причиной которого могут быть различные заболевания, в том числе и БА.

Впервые это заболевание было описано в 1907 г. немецким психиатром Алоисом Альцгеймером.

Как правило, болезнь обнаруживается у людей старше 65 лет. Частота БА увеличивается с возрастом. Так, в возрасте 65–69 лет она составляет 3%, 70–74 лет – 6%, 75–79 лет – 9%, 80–84 лет – 23%, 85–89 лет – 40%, более 90 лет – 69% [1].

Сегодня существует несколько теорий развития болезни:

■ Согласно наиболее старой – холинэргической гипотезе – основная причина развития патологии заключается в недостатке синтеза ацетилхолина – одного из распространенных медиаторов в головном мозге. Однако эта версия сдала позиции после того, как было выяснено, что применение медикаментов, призванных компенсировать уровень ацетилхолина, не привело к ожидаемому результату.

■ В 1991 г. появляется амилоидная теория, согласно которой причиной болезни является отложение бета-амилоида (Аβ). Ген, воздействующий на белок APP (а именно из него образуется амилоид), находится в 21-й хромосоме. Подтверждением этой теории служит факт, что у больных синдромом Дауна (трисомия 21-й хромосомы) в старшем возрасте обнаруживаются изменения в мозге, схожие с теми, которые появляются при БА.

■ Тау-гипотеза в качестве причины болезни предполагает отклонения в структуре белка, выполняющего роль транспорта веществ внутри клеток. Соединяясь между собой, дефектные белки образуют нейрофибриллярные клубочки внутри нейрона, что вызывает нарушение транспорта внутри клеток, в результате чего клетка гибнет.

На сегодняшний день у медиков нет объяснения – амилоидные бляшки являются результатом патологических изменений, под действием которых разрушаются нейроны, что влечет развитие симптоматики, либо именно бляшки наносят вред. Но достоверно известно, что при прогрессировании заболевания количество бляшек и клубков возрастает.

Патогенез БА сегодня представляется так: в результате отложения или изменения белка ослабляется клеточный метаболизм, что способствует уменьшению производительности клетки, что, безусловно, сказывается на ее работе. Прежде всего, нарушается способность образовывать межсинаптические связи, главные в механизме памяти. Критическое уменьшение количества нервных клеток, а также нарушение между ними взаимодействия приводит к нарушению работы мозга, что отражается на когнитивных способностях больного.

Выделяют четыре стадии болезни, с прогрессирующей картиной когнитивных и функциональных нарушений.

Предеменция

Первые симптомы часто путают с проявлениями старения или реакцией на стресс. Наиболее ранние когнитивные затруднения выявляются за восемь лет до постановки диагноза, при детальном нейропсихологическом тестировании [2]. Эти изначальные симптомы могут проявляться при выполнении не самых сложных повседневных задач [3], например в затруднении при попытке вспомнить недавно заученные факты и в неспособности усвоить новую информацию [4, 5]. На этой стадии может

отмечаться апатия, которая остается самым устойчивым нейропсихиатрическим симптомом на всем протяжении заболевания [6–8].

Ранняя деменция

Прогрессирующее снижение памяти и агнозия при БА рано или поздно ведут к подтверждению диагноза. У небольшого числа пациентов при этом на первый план выступают не расстройства памяти, а нарушения речи, исполнительных функций, восприятия либо двигательные нарушения (апраксия) [9]. Болезнь по-разному отражается на различных аспектах памяти. Старые воспоминания о собственной жизни (эпизодическая память), давно заученные факты (семантическая память) в меньшей степени подвержены расстройству по сравнению с новыми фактами или воспоминаниями [10, 11]. Афазия в основном характеризуется снижением словарного запаса и сниженной беглостью речи, что в целом ослабляет способность к словесному и письменному выражению мыслей. На этой стадии болезни человек обычно способен адекватно оперировать простыми понятиями при речевом общении [12–14]. При рисовании, письме, надевании одежды и других задачах с использованием тонкой моторики человек может казаться неловким из-за определенных проблем с координацией и планированием движений [15]. По мере развития болезни человек зачастую вполне способен выполнять многие задачи независимо, однако ему может потребоваться помощь или присмотр при попытке провести манипуляции, требующие особенных когнитивных усилий [9].

Умеренная деменция

Способность к независимым действиям снижается из-за прогрессирующего ухудшения состояния [9]. Расстройства речи становятся очевидными, т. к. с потерей доступа к словарному запасу человек все чаще подбирает неверные слова на замену забытым (парафазии). Также идет потеря навыков чтения и письма [12, 17]. Со временем все более нарушается координация при выполнении сложных последовательностей движений, что снижает способность человека справляться с большинством повседневных задач [18]. На этом этапе усиливаются проблемы с памятью, больной может не узнавать близких родственников [19]. Прежде нетронутая долговременная память также нарушается [20], и отклонения в поведении становятся более заметными. Возможны раздражительность и эмоциональная лабильность, проявляющаяся в плаче, спонтанной агрессии, в сопротивлении помощи и уходу. Синдром ложной идентификации и другие симптомы бреда развиваются примерно у 30% пациентов [6, 21].

Тяжелая деменция

На последней стадии БА пациент полностью зависит от посторонней помощи. Владение языком сокращается до использования единичных фраз и даже отдельных слов, и в итоге речь полностью теряется [12]. Несмотря на утрату вербальных навыков, пациенты часто способны понимать и отвечать взаимностью на эмоциональные

обращения к ним [22]. Хотя на этом этапе все еще могут быть проявления агрессии, но гораздо чаще состояние больного характеризуется апатией и истощением [9], и с какого-то момента он не в состоянии осуществить даже самое простое действие без чужой помощи. Больной теряет мышечную массу, передвигается с трудом и на определенном этапе оказывается не в силах покинуть кровать, а затем и самостоятельно питаться [23].

В среднем пациенты с БА живут около 8–10 лет с момента появления первых клинических проявлений. Однако во многом это зависит от возраста дебюта заболевания.

Приблизительно у 10% больных деменция развивается на фоне сочетания сосудистых поражений мозга и первично-дегенеративных нарушений (БА), в таком случае говорят о смешанной деменции [24–27].

У некоторых больных БА дебютирует не потерей памяти, а другими клиническими проявлениями, тогда говорят об атипичной БА. В основе поражения – тот же механизм, но локализованный не в гиппокампе, а в других частях головного мозга. Атипичная БА относительно редко встречается в возрастной группе старше 65 лет (около 5%). Однако в возрасте до 65 лет она составляет до 1/3 случаев. Различают следующие формы атипичной БА:

- Задняя корковая атрофия или синдром Бенсона наблюдается при повреждении задних и задневерхних участков головного мозга. Эти области обрабатывают визуальную информацию и отвечают за пространственную ориентацию. Это означает, что ранними проявлениями данного заболевания являются проблемы идентификации объектов и чтения при отсутствии патологии глаз. Некоторые пациенты испытывают сложности с оценкой дистанции при спускании по лестнице, их движения кажутся несогласованными, например при одевании.

- Логопедическая прогрессирующая афазия предполагает вовлечение структур левого полушария, отвечающие за речевую функцию. Речь пациента становится заторможенной с продолжительными паузами.

- Лобный вариант БА предполагает повреждение участков в передних областях головного мозга. Возникают проблемы с планированием и принятием решений. Пациенты могут отличаться социально неприемлемым поведением.

Развитие БА связано с рядом факторов, которые делят на корригируемые (образ жизни) и некорригируемые (пол и возраст). Возраст – ключевой фактор риска БА. Болезнь в основном поражает людей старше 65 лет. Пока по неясным причинам женщины болеют БА в 2 раза чаще мужчин. Эта разница не объясняется тем фактом, что женщины живут в среднем дольше мужчин. Возможно, это связано с отсутствием гормона окситоцина в постменопаузальном периоде.

Многие люди боятся, что БА может передаваться им от их родителей или бабушек и дедушек. Последние достижения в области молекулярной генетики БА привели к идентификации 3 генов, локализованных в 3 различных хромосомах: в хромосоме 21 – ген белка предшественника амилоида (-APP); в хромосоме 14 – пресенилин 1 (PSN1) и в хромосоме 1 – пресенилин 2 (PSN2). Все эти гены

ответственны за возникновение семейных (т. е. наследственно обусловленных) форм БА. В таких семьях деменция, как правило, развивается в возрасте до 65 лет. Тем не менее наследственная форма встречается крайне редко. В подавляющем большинстве случаев влияние генетических факторов на риск развития БА является низким. Для тех, у кого близкий родственник (родители, братья или сестры) заболел БА в возрасте старше 65 лет, собственный риск развития выше, чем у других. Тем не менее это не означает, что БА неизбежна, каждый может снизить шанс ее возникновения путем здорового образа жизни.

Другие факторы риска, такие как сахарный диабет, инсульт, болезни сердца, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, увеличивают риск развития БА и сосудистой деменции. Депрессия является вероятным фактором риска развития деменции, ее лечение на ранних стадиях является важным. Люди, придерживающиеся здорового образа жизни, занимающиеся физкультурой, сохраняющие нормальный вес, отказывающиеся от курения, правильно питающиеся и ограничивающие прием алкоголя, особенно со средних лет, менее склонны к развитию заболевания.

Дополнительные методы диагностики, такие как КТ, МРТ и лабораторные исследования, помогают исключить другие возможные причины деменции (цереброваскулярная болезнь, сифилис, заболевания щитовидной железы и др.). Ранняя диагностика заболевания дает преимущества: объясняет причины выявленных симптомов, дает возможности для лечения, позволяет планировать будущее.

Для оценки когнитивных функций необходимо поговорить с больным и по возможности с его родственниками о его анамнезе и о том, как заболевание влияет на его жизнь. Также для оценки когнитивных нарушений применяются нейропсихологические тесты. Специалист оценивает симптомы заболевания, отмечает постепенное развитие расстройств памяти в течение нескольких месяцев. Члены семьи могут быть более осведомлены об этих изменениях, чем сам больной. Больные с БА быстро забывают тестирование, часто спустя несколько минут после его проведения.

Нейровизуализационные методы позволяют исключить такие состояния, как инсульт, объемное образование или гидроцефалию. Данные заболевания могут имитировать

симптомы БА. К наиболее распространенным методам относятся компьютерная и магнитно-резонансная томографии. У пациентов с БА исследование может показать снижение объема гиппокампа и окружающих структур (рис.).

Поскольку КТ и МРТ выявляют структурные изменения, характерные для БА только на стадиях с тяжелой деменцией, функциональные методы могут иметь большее значение для выявления мягких изменений на ранних стадиях заболевания, а также для разграничения БА от сосудистой деменции, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви или депрессии. Функциональными радиоизотопными методами являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ).

ОФЭКТ при исследовании головного мозга используется для оценки регионарного мозгового кровотока. При БА обычно выявляется снижение гемоперфузии в теменно-височной области. Величина ее коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений. Использование этого метода позволяет повысить точность клинической диагностики БА и дифференцировать ее от других видов деменции. Снижение перфузии в лобных долях происходит при лобно-височной деменции. При деменции с тельцами Леви гипоперфузия наблюдается в затылочных долях, что отличает ее от БА.

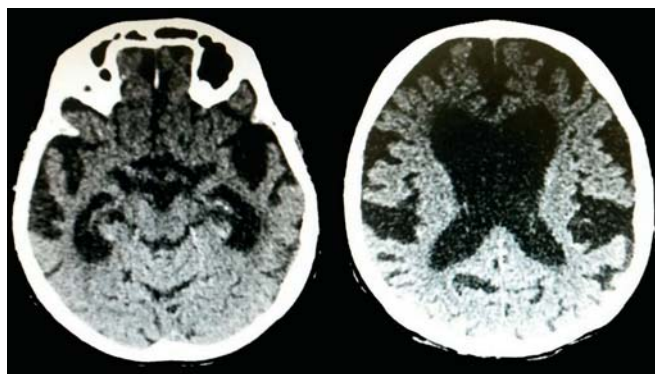
ПЭТ позволяет оценить активность метаболических изменений в тех или иных зонах головного мозга (уровень метаболизма глюкозы в головном мозге после внутривенного введения радиофармпрепарата, обычно флюоро-2-дезоксиглюкозы (ФДГ), что также важно, поскольку БА сопровождается гибелью нейронов. По мере прогрессирования заболевания при ПЭТ отмечается нарастание дефекта (снижение уровня) метаболизма в теменно-височных отделах. Величина этого дефекта коррелирует со степенью когнитивного снижения. Уровень метаболизма глюкозы в базальных ганглиях, мозжечке, первичной сенсомоторной коре обычно не изменен.

Биомаркерами БА в спинномозговой жидкости является уменьшение содержания амилоидных мономеров («а-бета» – 42) и увеличение содержания тау-протеина (общий тау-белок, фосфо-тау). Чувствительность и специфичность при определении обоих показателей достаточно высока (около 80%).

В настоящий момент не существует способов вылечить БА, но есть множество возможностей повысить качество жизни больного. К ним можно отнести как медикаментозные, так и немедикаментозные средства. Пациент должен иметь возможность поговорить со специалистами о своем заболевании, к ним можно отнести психиатра, психолога, психотерапевта или сотрудника социальной службы. Больной должен располагать информацией о доступных средствах поддержки для того, чтобы оставаться в хорошем физическом и психическом состоянии.

Применение лекарственных средств может временно облегчить тяжесть некоторых симптомов или замедлить прогрессирование заболевания. Больному в ранней или умеренной стадиях заболевания, а также при смешанной деменции могут быть назначены донепезил, ривастигмин

Рисунок. КТ головного мозга, аксиальный срез у 70-летнего больного с БА. Атрофия коры головного мозга, заместительная гидроцефалия



или галантамин. Препараты способны улучшить когнитивные функции, концентрацию и мотивацию больных, позитивно сказаться на аспектах повседневной жизни, таких как приготовление пищи, покупки или хобби. Пациентам с умеренной или тяжелой стадией заболевания может быть назначен гидрохлорид мемантина (Акатинол, «Мерц Фарма», Германия), применение которого способно повлиять на проблемы с памятью, повседневной деятельностью, облегчить тревожные и поведенческие расстройства, такие как возбуждение и бред. Акатинол – это оригинальный препарат с доказанной эффективностью, в 1980-х гг. были получены первые данные об эффективности при сенильной деменции [28], дальнейшие исследования позволили доказать его эффективность [29]. Являясь неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, препарат оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует ионный транспорт, блокирует кальциевые каналы, нормализует мембранный потенциал, улучшает процесс передачи нервного импульса. Акатинол Мемантин обладает нейропротективным, антиспастическим, противопаркинсоническим эффектами. Препарат, в отличие от дженериков, зарегистрирован для лечения деменции как при БА, так и сосудистой и смешанной деменциях. Способствует нормализации психической активности, улучшает память, повышает способность к концентрации внимания, коррекции двигательных нарушений. Препарат обладает хорошей переносимостью [30]. Акатинол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для лечения БА.

Помимо медикаментозной терапии, важным является и когнитивное стимулирование. Существует множество простых способов сохранять независимость и бороться со снижением памяти. Они включают в себя такие вещи, как таблетницы с расписанием принятия препарата, электронные средства напоминания, календари и часы.

Положительным эффектом обладает чтение и решение головоломок. История жизни больного и его жизненный опыт могут быть записаны им, что позитивно сказывается на функции памяти, настроении и общем благополучии. При прогрессировании заболевания воспоминания становятся все более общими. С течением времени расстройства поведения, такие как тревога и агрессия, становятся все более вероятными, что является признаком ухудшения состояния. Индивидуальный подход может помочь в устранении конкретной причины. Это важно использовать до назначения медикаментозной терапии, в частности нейролептиков.

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. Наиболее целесообразной представляется комплексная терапия этого заболевания. Применение лекарственных средств, обладающих нейропротективным действием, позволит одновременно проводить коррекцию когнитивных нарушений и оказывать влияние на прогрессирование заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

- Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, et al. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*. 2008 Jan. 15. 264(1-2): 63-72.
- Jelicic M, Bonebakker AE, Bonke B. Implicit memory performance of patients with Alzheimer's disease: a brief review. *Int Psychogeriatr*. 1995 Fall. 7(3): 385-92.
- Taler V, Phillips NA. Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008 Jul. 30(5): 501-56.
- Frank EM. Effect of Alzheimer's disease on communication function. *J S C Med Assoc*. 1994 Sep. 90(9): 417-23.
- Volicer L, Harper DG, Manning BC, et al. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001 May. 158(5): 704-11.
- Wilson RS, Barral S, Lee JH et al. Heritability of different forms of memory in the Late Onset Alzheimer's Disease Family Study. *J Alzheimers Dis*. 2011. ;23(2): 249-55.
- Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Feb. 63(2): 168-74.
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006 Jul 29. 368(9533): 387-403.
- Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012 Aug 2. 488(7409): 96-9.
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Mar 1. 90(5): 1977-81.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Apr 11. 103(15): 5644-51.
- Hall K, Murrell J, Ogunniyi A et al. Cholesterol, APOE genotype, and Alzheimer disease: an epidemiologic study of Nigerian Yoruba. *Neurology*. 2006 Jan 24. 66(2): 223-7.
- Gureje O, Ogunniyi A, Baiyewu O, et al. APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol*. 2006 Jan. 59(1): 182-5.
- Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013 Dec. 45(12): 1452-8.
- Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10. 368(2): 107-16.
- Белова Ю.А. Смысл газетного заголовка: трудности интерпретации. *Вестник Башкирского университета*. 2015. 18. 3: 794-796.
- Guerreiro R, Wojtas A, Bras J et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10. 368(2): 117-27.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Feb. 66(2): 137-47.
- Shen ZX. Brain cholinesterases: II. The molecular and cellular basis of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2004. 63(2): 308-21.
- Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 9:7-10.
- Mudher A1, Lovestone S. Alzheimer's disease-tauists and baptists finally shake hands? *Trends Neurosci*. 2002 Jan. 25(1): 22-6.
- Potvikoski T1, Sulkava R, Haltia M et al. Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9. 333(19): 1242-7.
- Holmes C1, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008 Jul 19. 372(9634): 216-23.
- Казакова Е.К., Котов А.С. Когнитивные расстройства у пациентов с нарушением ритма сердца. *Клиническая геронтология*. 2013. 19. 11-12: 10-13.
- Ливиненко М.А., Котов А.С. Когнитивные нарушения у пожилых больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Клиническая геронтология*. 2014. 20. 7-8: 9-11.
- Богданов Р.Р., Борисова С.Ю., Котов С.В. Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона. *Альманах клинической медицины*. 2015. 39: 90-96.
- Сушкова М.О., Котов С.В., Якушина Т.И., и др. Нарушения когнитивных функций при рассеянном склерозе: ассоциация с активностью воспалительного процесса и степенью выраженности инвалидизации. *Альманах клинической медицины*. 2015. 39: 115-120.
- Fleischhacker WW, Buchgeher A, Schubert H. Memantine in the treatment of senile dementia of the Alzheimer type. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1986. 10(1): 87-93.
- Reisberg B1, Doody R, Stöffler A et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3. 348(14): 1333-41.
- Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20. (3): CD003154.