

# Болезнь Альцгеймера



# Определение



- **Болезнь Альцгеймера** – это специфическое дегенеративное заболевание центральной нервной системы человека, поражающее людей преимущественно преклонного возраста. Впервые болезнь описана в 1906 году А. Альцгеймером, по фамилии которого и получила свое название.



# Этиология

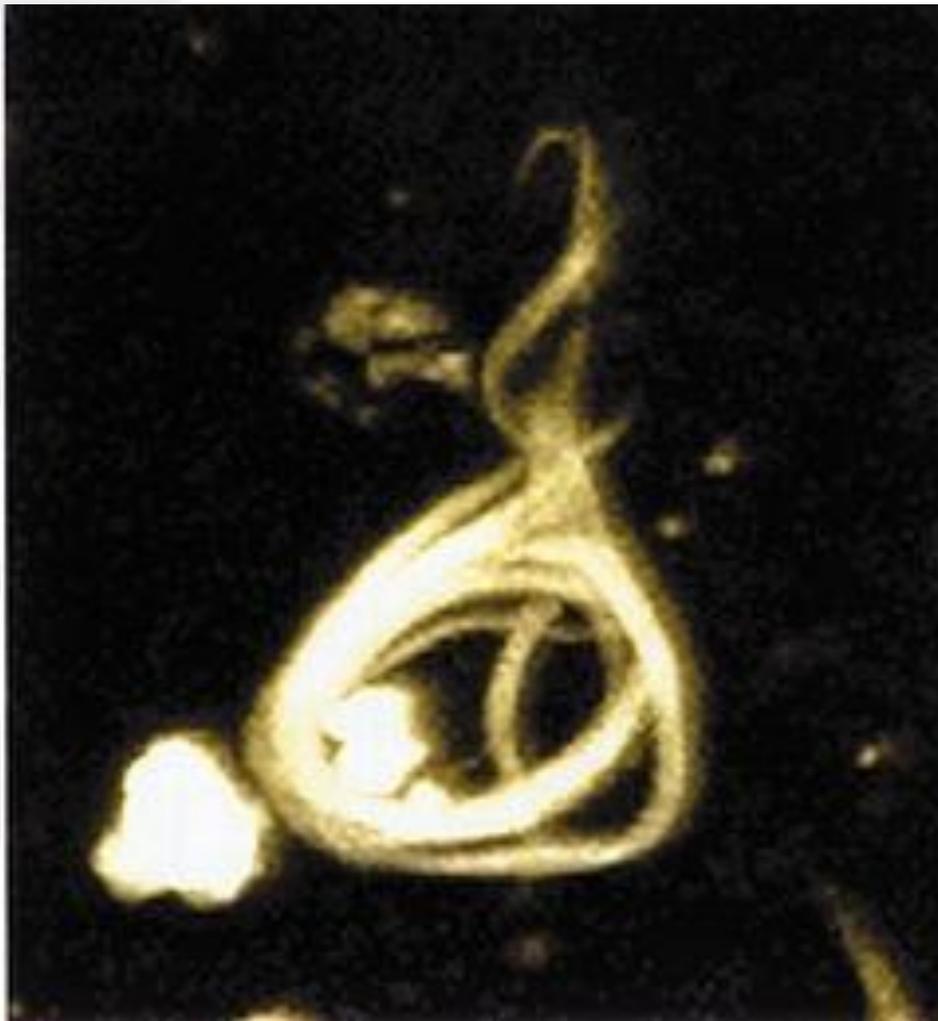


- Несмотря на то, что в основном болезнь Альцгеймера развивается по мере старения организма, само *заболевание не является естественным результатом старения*. Это патологическое заболевание, *относительно причин, которого продолжают проводиться исследования*
- Постепенная утрата функциональной деятельности головного мозга, которой и сопровождается болезнь Альцгеймера, происходит вследствие *двух основных повреждений нервной системы*:
  - **1) Нервные клетки трансформируются в клубки (нейрофибрилярные клубки)**
  - **2) В головном мозгу происходит накопление протеина, известное как образование бляшек.**

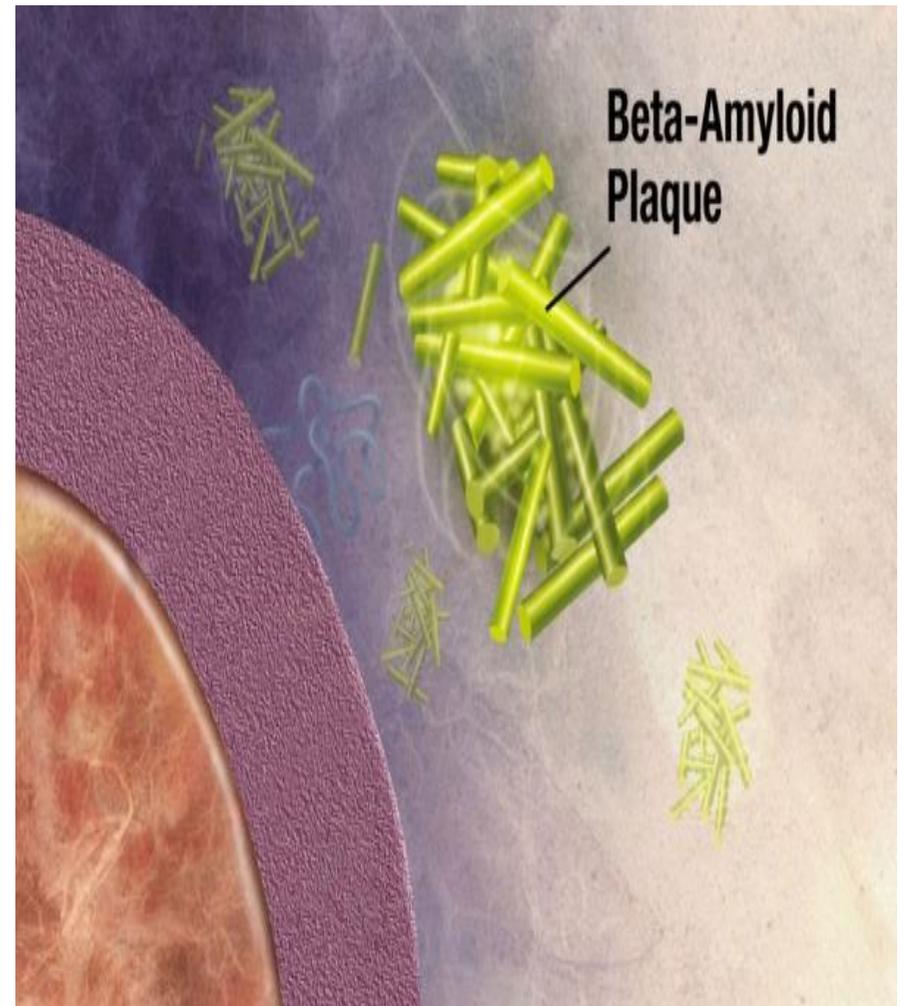
# Патоморфология



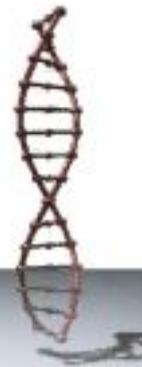
Нейрофибриллярные клубки



Образованные протеином  
бляшки



# Возможные причины



- В норме в крови присутствует **протеин, называемый ApoE (аполипопротеин E)**, который необходим для транспортировки жирных субстанций в организме. Как и все протеины, форма протеина ApoE у каждого отдельного индивидуума определяется генетически, и некоторые отличительные формы были идентифицированы как ассоциированные с высоким риском развития болезни Альцгеймера. Существует предположение, **что определенные формы ApoE и повреждают нервные клетки.**
- Иная версия заключается в том, что **протеин в комбинации с другими веществами участвует в процессе образования бляшек.** Так или иначе, ApoE в некоторой степени играет роль при развитии болезни Альцгеймера и гены определенно участвуют в развитии болезни. Человек, у которого один из родителей страдал болезнью Альцгеймера, находится в группе риска.

# Спорные теории возникновения



- На данный момент ученые также изучают и другие возможные причины заболевания. Существует теория, которая предполагает, что **попадание в организм маленьких частичек алюминия** – например, при пользовании кухонной посудой для приготовления пищи,- может приводить к развитию болезни Альцгеймера.
- Иная теория рассматривает **взаимосвязь между образованием бляшек и свободными радикалами** – неустойчивые, свободные молекулы, которые могут вступать в деструктивные химические реакции. **Обе теории являются спорными и недоказанными.**
- Еще одна спорная теория акцентирует свое внимание **на воздействии цинка**. Но связь между цинком и болезнью Альцгеймера не установлена. Существует мнение о том, что цинк в малых дозах может быть полезен, но в больших вреден. **Во-первых**, ученые не уверены, являются бляшки причиной болезни Альцгеймера или же результатом заболевания. **Во-вторых**, способность цинка образовывать бляшки может не иметь никакого отношения к тем симптомам, которые, прежде всего, возникают при болезни Альцгеймера.

# И еще парочка причин...



- Есть некоторые доказательства, свидетельствующие о том, что у людей с высоким давлением крови и высоким уровнем холестерина риск развития болезни Альцгеймера выше.
- В немногих случаях травма может стать способствующим фактором развития болезни Альцгеймера. Тяжелые травмы головы естественно повышают впоследствии в пожилом возрасте риск развития деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера.
- Пока многие из этих теорий исследуются, ясно только одно, что самыми большими факторами риска возникновения болезни Альцгеймера является старение и семейный анамнез.

# Генетические аспекты заболевания



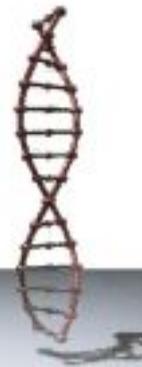
- Интенсивные эпидемиологические исследования около 10 лет назад позволили выявить родословные, в которых БА характеризуется ранним началом (моложе 65 лет) и моногенным аутосомно-доминантным характером наследования. При более распространенных поздних формах БА (у людей старше 65 лет) также очевидна роль генетических факторов, проявление которых, однако, зависит и от воздействий среды [Pericak-Vance ea 1995](#). К настоящему времени обнаружено, по крайней мере, **четыре гена**, мутации в которых вызывают БА или являются факторами генетической предрасположенности:
  - Ген белка амилоидного предшественника на 21 хромосоме
  - Ген аполипопротеина Е на хромосоме 19
  - Ген пресенилина 1 на 14 хромосоме
  - Ген пресенилина 2 на 1 хромосоме

# Ген белка амилоидного предшественника



- Первый ген и генетический дефект, вызывающий болезнь Альцгеймера, был обнаружен с использованием подхода, который сейчас относят к так называемому "функциональному клонированию". Было давно отмечено, что синдром наиболее распространенной врожденной умственной отсталости, **синдром Дауна**, с трисомией по 21-й хромосоме, у пациентов старше 35-40 лет также характеризуется гистопатологическими признаками, характерными для БА. Из этого было сделано предположение, что ген (или гены) на 21-й хромосоме мог бы играть решающую роль в нейродегенеративном процессе также при БА.
- Действительно, в конце 70-х годов был выделен один из основных компонентов амилоидных бляшек, которые накапливаются в неокортексе. Выделенный пептид, названный Ар, как оказалось, состоит всего из 39-43 аминокислотных остатков и является протеолитическим фрагментом более длинного пептида, названного **предшественником амилоида (APP)**
- Ген APP был локализован на хромосоме 21, что сделало его явным кандидатом для поиска мутаций при болезни Альцгеймера. Действительно, вскоре **были обнаружены несколько миссенс-мутаций в экзонах 16, 17, части которых кодируют Ар-пептид**

# Ген аполипопротеин E



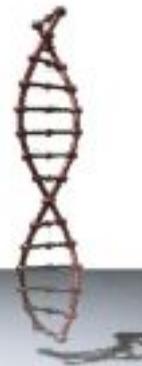
- Впоследствии было установлено, что полиморфизм (ε4-аллель) еще в одном гене, аполипопротеине ApoE , локализованном на хромосоме 19 , ассоциирован с некоторыми поздними и ранними формами БА. Такой полиморфизм гена ApoE, однако, не является необходимым или достаточным условием БА и рассматривается в настоящее время как фактор риска, влияющий на начало развития деменции альцгеймеровского типа

# Гены-пресенилины



- Значительным событием явилось недавнее обнаружение нового семейства генов, ответственных за БА, получивших **название гены-пресенилины** . Важность открытия этих генов обусловлена тем, что были, **во-первых**, обнаружены принципиально новые, не предполагавшиеся ранее молекулярные компоненты нейропатологии БА, которые были выявлены "слепым" позиционным клонированием, не ориентированным на предыдущие "биохимические" модели болезни; **во-вторых**, идентифицированы генетические факторы, ответственные за наибольшее число случаев ранних семейных форм БА (**около 70 процентов**)

# Симптомы Альцгеймера



- **Ослабление памяти и мышления.** У человека возникают трудности при воспоминании чего–либо или изучении новой информации. На последних стадиях заболевания происходит потеря долговременной памяти. Человек не может вспомнить личную информацию, например, место рождения или свою профессию, или имена близких родственников.
- **Дезориентация и спутанность сознания.** У людей с болезнью Альцгеймера может случиться помутнение сознания, и они неспособны вспомнить, где они находятся и как они туда попали. Они могут не узнавать хорошо знакомые в прошлом места и обстановку. Им также тяжело узнавать хорошо знакомых людей, они не знают, какой сегодня день и даже какой год.
- **Размещение вещей не на свои места.** Больной забывает, куда он кладет вещи повседневного пользования, например, очки, слуховой аппарат, ключи и т.п. Больной также может положить вещи туда, где они не должны находиться, например, оставить очки в холодильнике.





sportkat.at.ua

# Кроме того...



- **Нарушение абстрактного мышления.** Людям с болезнью Альцгеймера определенные действия выполнять тяжелее, чем здоровому человеку, например, вести чековую цифру, заполнять квитанции. Они часто забывают, что обозначают цифры. А также могут не вспомнить о своих собственных нуждах и неаккуратно обращаются с деньгами, Могут их кому-то отдать или оставить где-либо кошелек с деньгами.
- **Трудности при выполнении знакомых действий.** Больной может испытывать трудности при выполнении ежедневных обычных действий, например, при приеме пищи, одевании и при уходе за собой. Составлять план обычных ежедневных действий таким людям также тяжело.
- **Изменения личности и поведения.** Больной может стать чрезмерно агрессивным, раздражительным, беспокойным или тихим. Временами у людей с болезнью Альцгеймера может проявляться спутанность сознания, параноидальность или боязливость.
- **Ослабленное сознание или сниженный уровень сознания.** Люди, страдающие болезнью Альцгеймера, могут выйти на улицу в холодную погоду без пальто или обуви или могут пойти в магазин в пижаме.

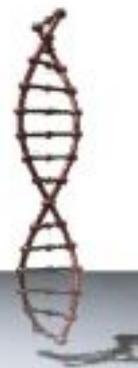


# А также...

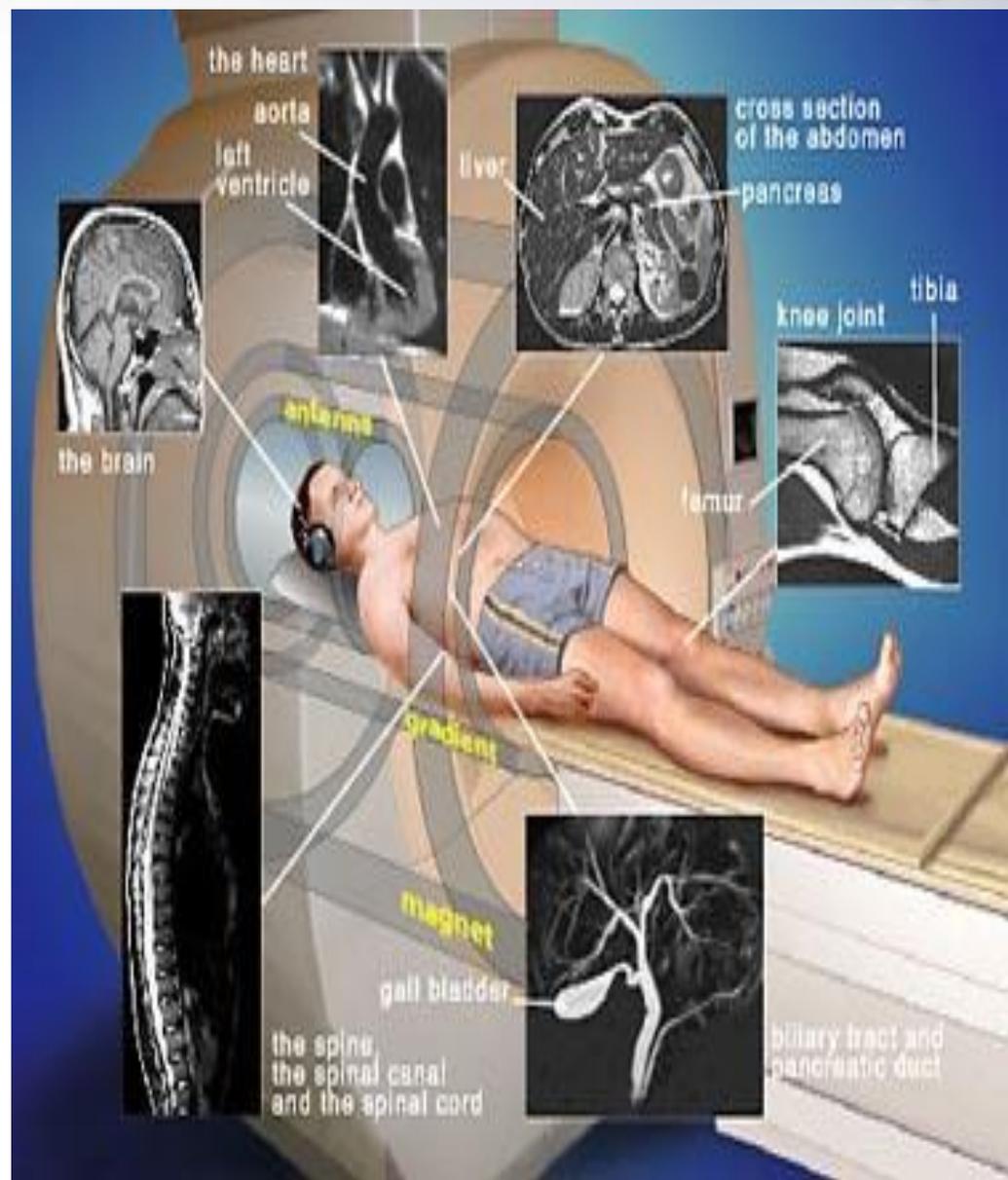


- **Неспособность следовать по ориентирам.** У больных наблюдаются трудности при понимании простых команд или ориентиров. Больной может легко потеряться, а также пуститься странствовать.
- **Нарушение речи и трудности в общении.** Человек, страдающий болезнью Альцгеймера, не может подобрать подходящие слова, вспомнить название предметов (даже если они ему очень хорошо знакомы – таких как, ручка), часто не понимает значение обычных широко распространенных слов.
- **Ухудшение зрительных и пространственных навыков.** У больного наблюдается утрата пространственных навыков (способность определить размеры и форму предмета, а также взаимоотношение объектов в пространстве), больной не может систематизировать, т. е. сложить детали в определенном логическом порядке или узнать форму предмета.
- **Утрата мотивации или инициативы.** Больной может стать очень пассивным и для вовлечения в какую-либо деятельность или взаимодействие с другими нуждается в стимуле.
- **Нарушение режима сна.** Больной может спать в течение дня и проснуться среди ночи.

# Диагностика



- Врач-специалист учитывает всю совокупность симптомов и может провести дополнительные тесты на память и логику, а также такое обследование, как магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.
- Впрочем, окончательный диагноз в Украине ставится чаще всего только посмертно на основе гистопатологического анализа тканей мозга.



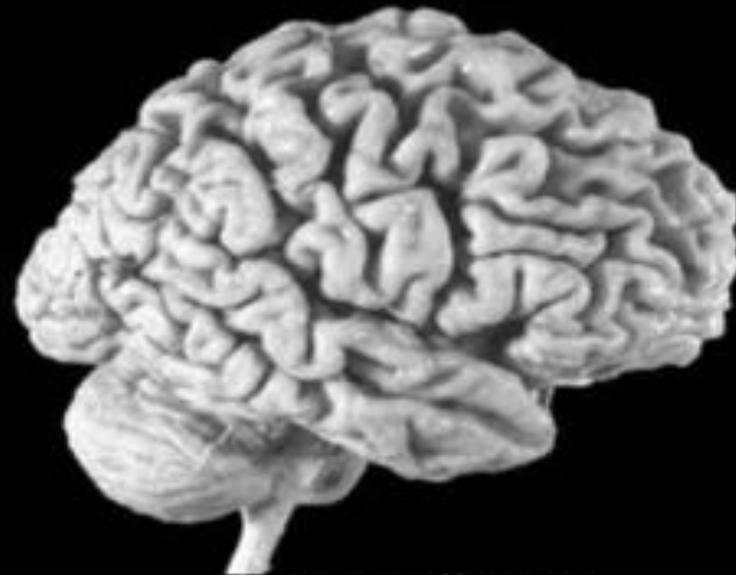
# Данные МРТ



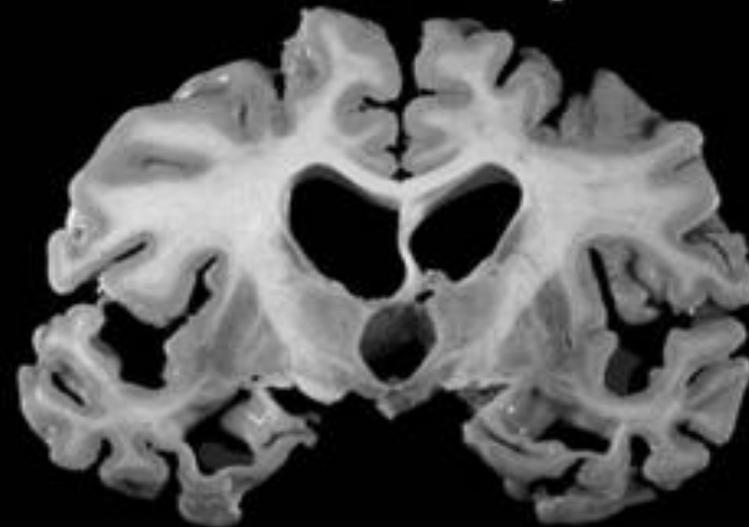
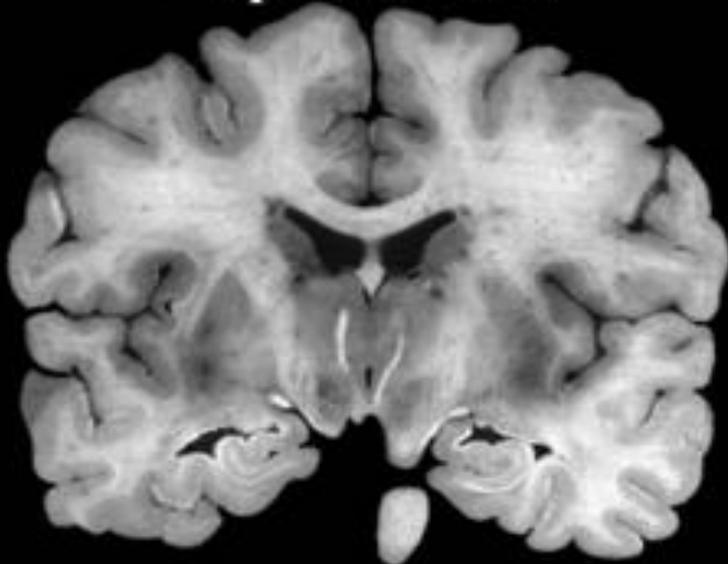
## Атрофия мозга при болезни Альцгеймера



**Нормальный**



**Альцгеймер**



# Лечение



- Лечение болезни Альцгеймера состоит в подборе индивидуальной медикаментозной терапии в сочетании с внимательным уходом, желательно – в домашних условиях.
- Госпитализация показана только на период подбора оптимальной терапии, а также при опасных состояниях – антисоциальном поведении, психических проявлениях. В иных случаях госпитализация может наоборот усугубить течение болезни, очень подверженной внешним факторам. С другой стороны, в Украине и некуда госпитализировать таких больных, кроме как в психиатрические отделения, которые не всегда могут обеспечить должный уход.

# Лечение



1. Компенсаторная (заместительная) терапия
2. Протективная терапия
3. Противовоспалительная терапия
4. Психофармакотерапия продуктивных психопатологических расстройств
5. Психологическая коррекция

# Заместительная терапия



- Основана на попытках восполнения холинергической недостаточности
- Коррекция серотонинергической недостаточности
- Модуляция глутаматергической системы

# Заместительная терапия

- Ингибиторы ацетилхолинэстеразы:  
такрин (когнекс), амиридин, экселон (ривастигмин)
- Ингибиторы моноаминоксидазы типа В:  
юмекс (сележелин)
- Ингибиторы обратного захвата серотонина: циталопрам
- Модуляторы глутаматергической системы: акатинол мемантин



# Протективная терапия

- Направлена на сохранение и повышение жизнеспособности нейронов
- Коррекция нарушений свободно-радикальных процессов
- Коррекция обмена кальция
- Ноотропы: пирацетам (ноотропил)
- Вазоактивные средства: ницерголин (сермион)
- Препараты, обладающие нейротрофическими свойствами: церебролизин, актовегин, глиатиллин



# Протективная терапия



- Блокаторы кальциевых каналов
- Антиоксиданты
- Лазароиды (21-аминостероиды)
- Блокаторы ферментов
- Стабильные аналоги эндогенных нейротрофинов и факторов роста (метод рекомбинантных ДНК)
- Экстракт гинкго билоба (танакан)

# Психофармакотерапия



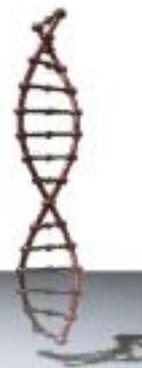
- Ингибиторы обратного захвата серотонина
- Нейролептики только у пациентов с тяжелыми поведенческими или психотическими симптомами, причем должны назначаться препараты, не имеющие холинергических эффектов
- Трициклические антидепрессанты противопоказаны, а бензодиазепиновые производные могут назначаться лишь кратковременно

# Психологическая коррекция



- Когнитивная поддержка на стадии мягкой деменции
- Обучение навыкам одновременно с повторным их воспроизведением
- Опора на сохраненные когнитивные функции
- Использование привычных навыков

# Антиамилоидные стратегии терапии



- Нейтрализация амилоидных отложений
- Снижение продукции  $\beta$ -амилоида путем иммунизации (активной, пассивной)

# 1) Медикаментозная терапия



1) **Арисепт** - ингибитор холинэстеразы, самый распространенный лекарственный препарат для лечения симптомов болезни Альцгеймера. Ингибиторы холинэстеразы **останавливают распад ацетилхолина** в головном мозгу, химического вещества, которое задействовано в процессах памяти и других умственных процессах. Данный вид медицинских препаратов помогает повысить уровень ацетилхолина. При болезни Альцгеймера в некоторых участках головного мозга, которые и ответственны за проявление симптомов, наблюдается нехватка ацетилхолина. **Арисепт замедляет распад ацетилхолина**. **Арисепт одобрен Американским управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами для лечения симптомов болезни Альцгеймера на всех стадиях заболевания: легкой, средней и тяжелой.** **Арисепт не излечивает болезнь Альцгеймера, но исследования показали, что у некоторых пациентов он может улучшать умственную деятельность, в том числе память, способность выполнять элементарные действия и вести повседневную жизнь.**

**Побочные эффекты** обычно незначительны и могут проявляться в виде диареи, тошноты, рвоты, чрезмерной усталости, нарушений сна, потери веса.

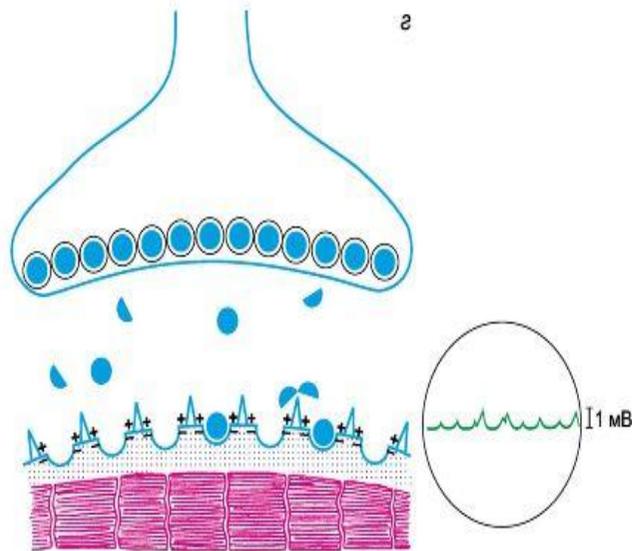
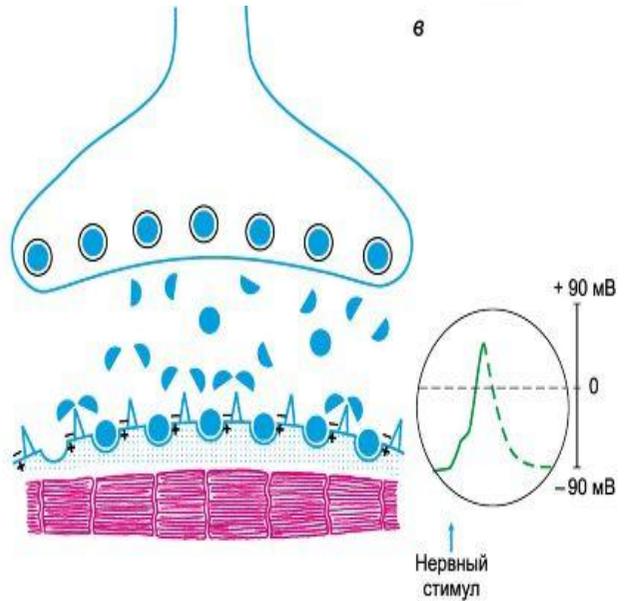


## 2) Медикаментозная терапия



2) *Экселон и Разадин (раннее Реминил)*. Эти новые лекарственные препараты также ингибируют распад ацетилхолина. Лечение данными препаратами наиболее эффективно на ранних стадиях болезни Альцгеймера. Побочные эффекты такие же, как и при лечении препаратом Арисепт. В апреле 2005 года название Реминил (сейчас препарат называется Разадин) было изменено, чтобы запечатлеть информацию о смерти 13 пациентов пожилого возраста, которые участвовали в исследованиях и принимали этот препарат. Смерть наступила по разным причинам, включая инфаркт миокарда и инсульт.

- 3) *Когнекс*. Когнекс - ингибитор холинэстеразы, который также замедляет распад ацетилхолина. Вследствие лечения данным препаратом могут возникать такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, сыпь на коже, а также расстройство пищеварения.
- Кроме того, Когнекс может стать причиной нарушений печени, потому человеку, принимающему данный препарат, необходимо постоянно быть под наблюдением врача и регулярно сдавать анализы, чтобы проконтролировать функциональное состояние печени.



- свободный ацетилхолин
- ацетилхолин в синаптических пузырьках (везикулах)
- продукты гидролиза ацетилхолина
- ▲ ацетилхолинэстераза
- ∪ холинорецептор
- Ацх — ацетилхолин
- ХАц — холинацетилаза
- КоА — коэнзим А
- АцКоА — ацетилкоэнзим А



# 3) Медикаментозная терапия



4) *Наменда* – данный препарат назначают для лечения симптомов болезни Альцгеймера **средней и тяжелой стадии**. Наменда имеет **иной механизм действия**, чем другие препараты для лечения симптомов болезни Альцгеймера. **Наменда выполняет защитную функцию, регулируя уровень химического вещества, называемого глутамат, в головном мозгу**. Глутамат **задействован в процессах обучаемости и памяти**. Глутамат как «вахтер» активирует некоторые химические вещества в головном мозгу, вследствие чего определенное количество этих химических веществ (таких как кальций, который ответственен за хранение информации) проникает в нервные клетки головного мозга. Клетки головного мозга людей больных болезнью **Альцгеймера сжигают слишком много глутамата**. Наменда помогает регулировать активность глутамата. Что, в свою очередь, может улучшить способность мозга обрабатывать информацию и в некоторой степени вернуть память. **Наменда – это первый лекарственный препарат, который был одобрен для лечения симптомов болезни Альцгеймера тяжелой стадии**. Другие лекарственные препараты для лечения симптомов болезни Альцгеймера предназначены для лечения симптомов легкой и средней стадии. Лечение лекарственным препаратом Наменда в комплексе с Арисептом, Экселоном, Разадином или Когнексом может быть более эффективным. При лечении Наменда могут возникать такие **побочные эффекты** как повышенная утомляемость, головокружение, помутнением сознания и головная боль.

# Профилактика



- На данный момент какого-либо **конкретного, специального способа предотвратить болезнь Альцгеймера не существует.**
- Были проведены исследования, целью которых было изучить связь между физической активностью и риском развития болезни Альцгеймера, а также других заболеваний с симптомами деменции. Исследования показали, что люди пожилого возраста, которые **ведут физически активный образ жизни, менее подвержены развитию болезни Альцгеймера или деменции**, чем те, кто физически малоактивен. Умеренная физическая активность для большинства людей безопасна, но перед тем как заниматься какими-либо упражнениями или каким-либо видом спорта следует все-таки проконсультироваться с врачом.
- Существуют также доказательства, **что активная умственная деятельность** снижает риск развития болезни Альцгеймера у людей пожилого возраста. Регулярное чтение газет, книг и журналов, игра в карты и другие настольные игры, разгадывание кроссвордов и складывание пазлов, посещение музеев и другие виды социальной деятельности, даже просмотр телевизора или прослушивание радиопередач могут помочь избежать развития симптомов болезни Альцгеймера. Несмотря на то, что доказательств эффективности метода «использовать или потерять» нет, вреда от регулярной деятельности головного мозга не будет.
- Исследования также показали, что люди, **в пищевом рационе** которых больше фруктов и овощей, продуктов богатых клетчаткой, рыбы и продуктов, богатых на омега -3 жирные кислоты (иногда такую диету называют «средиземноморской диетой»), а также те, которые едят меньше красного мяса и молочных продуктов, менее подвержены деменции. Но данная теория все еще изучается.
- Чем больше информации мы будем знать о причинах болезни Альцгеймера, тем больше шансов предотвратить заболевание. На данный момент **ведутся разработки лекарственных препаратов**, которые предотвращают образование нейрофибриллярных «клубков» или амилоидных бляшек, которые повреждают нервные клетки головного мозга. Препараты будут предназначены для людей, которые относятся к группе риска возникновения болезни Альцгеймера.
- На сегодняшний день ведутся также **исследования относительно разработки вакцины** против болезни Альцгеймера.