

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Реферат на тему:

**«Болезнь Альцгеймера: этиология, патогенез,
изменения в организме, подходы к лечению»**

Подготовила: студентка 3 курса
Лечебного факультета 11 группы
Духович Ирина Александровна

Преподаватель: Беяева Л.Е.

Витебск, 2023

Оглавление

Введение.....	3
Характеристика стадий.....	4
Предеменция	4
Ранняя деменция	5
Умеренная деменция	5
Тяжёлая деменция	6
Причины.....	6
Нейропатология	8
Патологический механизм.....	8
Генетика	9
Фармакотерапия.....	10
Список литературы.....	12

Введение

Болезнь Альцгеймера (также сенильная деменция альцгеймеровского типа) — наиболее распространённая форма деменции, нейродегенеративное заболевание, впервые описанное в 1907 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером. Как правило, она обнаруживается у людей старше 65 лет, но существует и ранняя болезнь Альцгеймера — редкая форма заболевания. Общемировая заболеваемость на 2006 год оценивалась в 26,6 млн человек, а к 2050 году число больных может вырасти вчетверо.

Как правило, болезнь начинается с малозаметных симптомов, но с течением времени прогрессирует. Наиболее часто на ранних стадиях распознаётся расстройство кратковременной памяти, например, неспособность вспомнить недавно заученную информацию. С развитием болезни происходит потеря долговременной памяти, возникают нарушения речи и когнитивных функций, пациент теряет способность ориентироваться в обстановке и ухаживать за собой. Постепенная потеря функций организма ведёт к смерти.

При обращении к врачу и подозрении на болезнь Альцгеймера для уточнения диагноза обычно анализируют поведение, проводят серию когнитивных испытаний, если возможно, проводится магнитно-резонансная томография (МРТ). Индивидуальный прогноз затруднён из-за вариаций в длительности течения болезни, которая может развиваться скрыто на протяжении длительного времени, прежде, чем станут заметны симптомы и будет поставлен диагноз. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет около семи лет, менее трёх процентов больных живут более четырнадцати лет.

В настоящее время не достигнуто полного понимания причин и хода болезни Альцгеймера. Ключевыми особенностями болезни являются накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в тканях мозга. Современные методы терапии лишь несколько смягчают симптомы, но пока не позволяют ни остановить, ни замедлить развитие заболевания. Множество перспективных методов терапии достигли этапа клинических испытаний, число которых на 2008 год составляло более пятисот, однако неясно, будет ли доказана их эффективность. В 2013 метод глубокой транскраниальной магнитной стимуляции (Deep TMS) получил знак одобрения CE Mark для лечения симптомов болезни Альцгеймера наряду с другими заболеваниями. Две американские компании прекратили разработку

некогда перспективного препарата для облегчения последствий потери памяти при болезни Альцгеймера после двух клинических исследований, в ходе которых средство не смогло помочь больным. Исследователи сообщили, что положительная динамика заболевания у пациентов в легкой или ранней стадии болезни Альцгеймера не отличалась от таковой в контрольной группе пациентов, которым давали плацебо. Компании Pfizer и Johnson & Johnson заявили, что все другие исследования в этой области были прекращены. В настоящее время лекарства от болезни Альцгеймера не существует. Предлагается множество способов предупредить болезнь Альцгеймера, но не отмечено их воздействия на ход заболевания и его тяжесть. Как для предупреждения, так и для борьбы с болезнью часто рекомендуют заниматься физическими упражнениями, стимулировать мышление и придерживаться сбалансированной диеты.

В 2016 году появились сообщения о том, что создаваемый израильскими учёными препарат привел к полному исчезновению симптомов болезни Альцгеймера у мышей.

Болезнь Альцгеймера принадлежит к заболеваниям, накладывающим самый тяжёлый финансовый груз на общество в развитых странах.

Характеристика стадий

Ход болезни подразделяют на четыре стадии, с прогрессирующей картиной когнитивных и функциональных нарушений.

Предеменция

Первые симптомы часто путают с проявлениями старения или реакцией на стресс. Наиболее ранние когнитивные затруднения выявляются у некоторых людей при детальном нейрокогнитивном тестировании за восемь лет до постановки диагноза. Эти изначальные симптомы могут отражаться на выполнении не самых сложных повседневных задач. Наиболее заметно расстройство памяти, проявляющееся в затруднении при попытке вспомнить недавно заученные факты и в неспособности усвоить новую информацию. Малозаметные проблемы исполнительных функций: сосредоточенности, планирования, когнитивной гибкости и абстрактного мышления либо нарушение семантической памяти (память о значении слов, о взаимоотношении концепций), также могут быть симптомом ранних стадий

болезни Альцгеймера. На этой стадии может отмечаться апатия, которая остаётся самым устойчивым нейропсихиатрическим симптомом на всём протяжении заболевания. Также преclinическую стадию называют, в зависимости от перевода разными авторами термина, «mild cognitive impairment» (MCI), «мягким когнитивным снижением»¹ или «умеренным когнитивным нарушением», но ведутся споры о том, использовать ли последнее название для обозначения первой ступени болезни Альцгеймера либо выделить в отдельную диагностическую единицу.

Ранняя деменция

Прогрессирующее снижение памяти и агнозия при болезни Альцгеймера 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). Болезнь по-разному отражается на различных аспектах памяти. Старые воспоминания о собственной жизни (эпизодическая память), давно заученные факты (семантическая память), имплицитная память (неосознанная «память тела» о последовательности действий, например, о том, как использовать столовые приборы) в меньшей степени подвержены расстройству по сравнению с новыми фактами или воспоминаниями. Афазия в основном характеризуется оскудением 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. При рисовании, письме, надевании одежды и других задачах с использованием тонкой моторики человек может казаться неловким из-за определённых проблем с координацией и планированием движений. По мере развития болезни человек зачастую вполне способен выполнять многие задачи независимо, однако ему могут потребоваться помощь или присмотр при попытке провести манипуляции, требующие особенных когнитивных усилий.

Умеренная деменция

Способность к независимым действиям снижается из-за прогрессирующего ухудшения состояния. Расстройства речи становятся очевидными, так как с потерей доступа к словарному запасу человек все чаще подбирает неверные слова на замену забытым (парафазия). Также идет потеря навыков чтения и письма. Со временем всё более нарушается координация при выполнении сложных последовательностей движений, что снижает способность человека справляться с большинством повседневных задач¹. На этом этапе усиливаются проблемы с памятью, больной может не узнавать близких родственников. Прежде нетронутая долговременная память также нарушается и отклонения в поведении становятся более заметными. Обычными являются такие нейропсихиатрические проявления, как бродяжничество, вечернее обострение (англ. *sundowning*), 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. Может развиваться недержание мочи. У родственников больного и ухаживающих за ним лиц эти симптомы вызывают стресс, который может быть смягчен перемещением пациента из-под домашнего присмотра в стационарное заведение.

Тяжёлая деменция

На последней стадии болезни Альцгеймера пациент полностью зависит от посторонней помощи. Владение языком сокращается до использования единичных фраз и даже отдельных слов, и в итоге речь полностью теряется. Несмотря на утрату вербальных навыков, пациенты часто способны понимать и отвечать взаимностью на эмоциональные обращения к ним. Хотя на этом этапе всё ещё могут быть проявления агрессии, гораздо чаще состояние больного характеризуется апатией и истощением, 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 определённом этапе оказывается не в силах покинуть кровать, а затем и самостоятельно питаться. Смерть наступает обычно вследствие стороннего фактора, такого как пролежневая язва или пневмония, а не по вине собственно болезни Альцгеймера.

Причины

Для объяснения возможных причин заболевания предложены три основные конкурирующие гипотезы: холинергическая, амилоидная и тау-гипотеза.

Хронологически первой была предложена холинергическая гипотеза, согласно которой болезнь вызывается сниженным синтезом нейромедиатора ацетилхолина. В настоящее время эта гипотеза считается маловероятной, поскольку медикаменты, призванные скорректировать дефицит ацетилхолина, имеют невысокую эффективность, однако на её основе было создано большинство существующих методов поддерживающей терапии. Предполагаются иные холинергические эффекты, например, инициация крупномасштабной агрегации амилоида, ведущая к генерализованному нейровоспалительному процессу.

В 1991 году была предложена «амилоидная гипотеза», согласно которой базовой причиной заболевания являются отложения бета-амилоида ($A\beta$). Ген, кодирующий белок (APP), из которого образуется бета-амилоид, расположен на 21 хромосоме. Интересным фактом в поддержку амилоидной гипотезы является то, что практически у всех доживших до 40 лет людей, страдающих синдромом Дауна (дополнительная копия 21 хромосомы либо её участка), обнаруживается Альцгеймероподобная патология. К тому же APOE4, основной генетический фактор риска болезни Альцгеймера, приводит к избыточному накоплению амилоида в тканях мозга ещё до наступления симптомов. Более того, у трансгенных мышей, в организме которых вырабатывается мутантная форма человеческого гена APP, в мозге происходит отложение фибриллярных амилоидных бляшек и отмечаются другие патологические признаки, свойственные болезни Альцгеймера. Экспериментальная вакцина продемонстрировала способность очищать мозг от амилоидных бляшек в ранних испытаниях на людях, однако не оказала значительного воздействия на деменцию. Уверенной корреляции накопления бляшек с потерей нейронов не обнаружено. В настоящее время амилоидная гипотеза является основной, но и она не позволяет объяснить всё многообразие явлений при болезни Альцгеймера. Накопление бета-амилоида считается не непосредственной причиной болезни, а скорее триггером, запускающим последовательность нейродегенеративных изменений, многие из которых, включая таупатии и гибель нейронов, проявляются лишь спустя годы. Что именно запускает собственно накопление бета-амилоида, а также как именно оно влияет на тау-белок, и как это накопление можно предотвратить, остаётся неизвестным.

Наряду с амилоидной гипотезой изучается тау-гипотеза, согласно которой каскад нарушений запускается отклонениями в структуре тау-белка.

Предположительно, нити гиперфосфорилированного тау-белка начинают объединяться между собой, образуя в итоге нейрофибрилярные клубки внутри нервных клеток. Это вызывает дезинтеграцию микротрубочек и коллапс транспортной системы внутри нейронов, приводя сначала к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками, а затем и к гибели самих клеток¹.

Также, исследователи отмечают, что люди, употребляющие ежедневно большое количество сахара, имеют повышенный риск появления симптомов болезни Альцгеймера. Учёные из University of Bath выяснили, что переизбыток глюкозы нарушает выработку энзима, который помогает бороться с развитием дегенеративного неврологического заболевания

Нейропатология

Болезнь характеризуется потерей нейронов и синаптических связей в коре головного мозга и определённых субкортикальных областях. Гибель клеток приводит к выраженной атрофии поражённых участков, в том числе к дегенерации височных и теменной долей, участков фронтальной коры и поясной извилины¹.

Как амилоидные бляшки, так и нейрофибрилярные клубки хорошо заметны под микроскопом при посмертном анализе образцов мозга больных. Бляшки представляют собой плотные, в большинстве случаев нерастворимые отложения бета-амилоида и клеточного материала внутри и снаружи нейронов. Внутри нервных клеток они растут, образуя нерастворимые закрученные сплетения волокон, часто называемые клубками. У многих пожилых людей в мозге образуется некоторое количество бляшек и клубков, однако при болезни Альцгеймера их больше в определённых участках мозга, таких как височные доли.

Патологический механизм

Неизвестно, как именно нарушение синтеза и последующее скопление бета-амилоидных пептидов вызывает патологические отклонения при болезни Альцгеймера. Амилоидная гипотеза традиционно указывала на скопление

бета-амилоида как на основное событие, запускающее процесс нейрональной дегенерации. Считается, что отложения нарушают гомеостаз ионов кальция в клетке и провоцируют апоптоз. Известно, что местом скопления A β в нейронах пациентов являются митохондрии, также этот пептид ингибирует работу некоторых ферментов и влияет на использование глюкозы.

Воспалительные процессы и цитокины могут играть роль в патофизиологии. Поскольку воспаление является признаком повреждения тканей при любом заболевании, при болезни Альцгеймера оно может играть вторичную роль по отношению к основной патологии либо представлять собой маркер иммунной реакции.

Генетика

Известны три гена, мутации которых в основном позволяют объяснить происхождение редкой ранней формы, однако распространенная форма болезни Альцгеймера пока не укладывается в рамки исключительно генетической модели. Наиболее выраженным генетическим фактором риска на данный момент считается APOE, но вариации этого гена ассоциированы лишь с некоторыми случаями болезни.

Менее 10 % случаев болезни в возрасте до 60 лет связаны с аутосомно-доминантными (семейными) мутациями, которые в общем массиве составляют менее 0,01 %. Мутации обнаружены в генах APP, пресенилина 1 и пресенилина 2, большинство из них усиливают синтез малого белка Abeta42, основного компонента сенильных бляшек.

В роду большинства больных не отмечается предрасположенности к заболеванию, однако гены могут отчасти обуславливать риск. Самый известный генетический фактор риска — наследуемая аллель E4 гена APOE, с которой может быть связано до половины случаев поздней спорадической болезни Альцгеймера. Генетики сходятся в мнении о том, что многие другие гены могут в какой-то степени способствовать либо препятствовать развитию поздней болезни Альцгеймер. Всего на ассоциацию с этим распространенным типом болезни проверено более 400 генов¹. Один из недавних примеров — вариация гена RELN, связанная с повышенной заболеваемостью у женщин.

Фармакотерапия

Молекулярная структура мемантина, средства, одобренного к применению при болезни Альцгеймера.

В настоящее время не существует лекарств, способных обратить или хотя бы замедлить развитие болезни Альцгеймера. Регулирующими агентствами, такими как FDA и EMEA, одобрены четыре препарата для терапии когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера — три ингибитора холинэстеразы центрального действия и мемантин, NMDA-антагонист.

Известным признаком болезни Альцгеймера является снижение активности холинергических нейронов. Ингибиторы холинэстеразы центрального действия снижают скорость разрушения ацетилхолина (ACh), повышая его концентрацию в мозге и компенсируя потерю ACh, вызванную гибелью холинергических нейронов. Первым таким ингибитором, одобренным для применения при болезни Альцгеймера, был такрин^[en], однако в 2012 году его применение в США было запрещено из-за гепатотоксических и других побочных эффектов. По состоянию на 2008 год, врачами использовались такие ACh-ингибиторы, как донепезил, галантамин, и ривастигмин. Есть свидетельства эффективности этих препаратов на начальной и умеренной стадиях¹, а также некоторые основания к их применению на поздней стадии. Только донепезил одобрен к применению при наступлении тяжелой деменции. Использование этих препаратов при мягком когнитивном нарушении не замедляет наступление болезни Альцгеймера. Среди побочных действий препаратов самыми распространёнными являются чувство тошноты и рвота, связанные с избытком холинергической активности, они возникают у 1—10 % пациентов и могут быть слабо- либо умеренно выраженными. Реже встречаются спазмы мышц, брадикардия, снижение аппетита, потеря веса, увеличение кислотности желудочного сока.

В настоящее время проводятся исследования ещё одного ингибитора холинэстеразы — гуперцина^[en], который является также антагонистом к NMDA-рецепторам и может смягчать когнитивные нарушения у пациентов, но пока не прошёл полноценных клинических испытаний^[159].

Возбудительный нейротрансмиттер глутамат играет важную роль в работе нервной системы, но его избыток ведет к чрезмерной активации глутаматных рецепторов и может вызывать гибель клеток. Этот процесс, называемый эксайтотоксичностью, отмечается не только при болезни Альцгеймера, но и при других состояниях, например, при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе. Препарат под названием Мемантин, изначально применявшийся при лечении гриппа, ингибирует активацию глутаматных NMDA-рецепторов. Показана умеренная эффективность мемантина при болезни Альцгеймера умеренной и сильной тяжести, но неизвестно, как он действует на ранней стадии. Редко отмечаются слабовыраженные побочные эффекты, среди них — галлюцинации, замешательство, головокружение, головная боль и утомление. В комбинации с донепезилом мемантин демонстрирует «статистически значимую, но клинически едва заметную эффективность» в действии на когнитивные показатели.

У пациентов, чье поведение представляет проблему, антипсихотики могут в умеренной степени снизить агрессию и воздействовать на психоз. В то же время эти препараты вызывают серьезные побочные эффекты, в частности, цереброваскулярные осложнения, двигательные нарушения и снижение когнитивных способностей, что исключает их повседневное использование. При длительном назначении антипсихотиков при болезни Альцгеймера отмечается повышенная смертность.

В настоящее время клинические испытания проходит ещё один новый препарат — верубецестат, который относится к ингибиторам фермента бета-секретазы, участвующего в образовании бета-амилоида, основного элемента амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера. В тестах на животных верубецестат успешно снизил уровень бета-амилоида в крови и спинномозговой жидкости крыс и обезьян. На первом этапе испытаний на людях препарат понизил содержание бета-амилоида без серьезных побочных эффектов у 32 участников эксперимента с умеренно выраженной деменцией и более чем у 100 здоровых. Сейчас он проходит сразу два клинических исследования. В одном участвуют около 2000 пациентов с легкими и умеренными симптомами болезни Альцгеймера, и оно продлится 18 месяцев. В другом, двухгодичном, принимают участие примерно 1500 пациентов с ранними признаками болезни, заметными только на томографии. Об итогах исследований специалисты сообщат в 2017 и 2019 году

Список литературы

1. *Н. Романов. Болезнь Альцгеймера. Все о нейродегенеративных заболеваниях.*
2. *Мийа Кивипелто, Кристиер Хоканссон Редкий успех в борьбе с болезнью Альцгеймера // В мире науки. — 2017.*
3. *Stephen C. Cunnane, Alexandre Courchesne-Loyer, Camille Vandenberghe, Valérie St-Pierre, Mélanie Fortier Can Ketones Help Rescue Brain Fuel Supply in Later Life? Implications for Cognitive Health during Aging and the Treatment of Alzheimer's Disease // Frontiers in Molecular Neuroscience.*