Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему « Болезнь Альцгеймера»

Выполнила:

Ординатор 2 года обучения

Кафедры нервных болезней с курсом ПО

Специальности 31.08.42 неврология

Протасюк Екатерина Николаевна

Красноярск, 2022

Содержание

1)Введение

2) Этиология и патогенез

3)Классификация

4) Стадии и симптомы

5)Лечение

6)Список литературы

Введение

К настоящему времени описан ряд нейродегенеративных заболеваний, для которых характерно постепенно развивающееся разрушение различных структур мозга, вызванное массовой гибелью нейрональных и / или глиальных клеток, что сопровождается существенным нарушением всех сторон деятельности ЦНС. Среди таких заболеваний большого внимания заслуживает болезнь Альцгеймера (БА).

Заболевание описано еще в 1906 г. гистологом Алоисом Альцгеймером и позднее названо его именем. По данным американских исследователей, в США БА встречается у 2,0-2,5% населения в возрасте до 70 лет, в более старших возрастных группах частота заболевания увеличивается примерно вдвое на каждые пять лет. В нашей стране также отмечается БА у большого числа пожилых людей. Так, по данным Центра психического здоровья РАМН до 4,5-5,0% населения г. Москвы в возрасте 60-65 лет страдают деменцией альйгеймеровского типа. Болезнь поражает лиц всех рас и этнических групп; среди больных чуть больше женщин, чем мужчин, хотя это может быть связано с большей продолжительностью жизни женщин

Пожилой возраст - наиболее сильный фактор риска болезни Альцгеймера. К другим доказанным факторам риска этого заболевания относят следующие:  
• семейный анамнез по данному заболеванию, особенно при раннем начале деменции (до 60 лет);  
• неконтролируемая артериальная гипертензия в среднем и пожилом возрасте;  
• [атеросклероз](https://med-books.by/istorii_hirurgiya/836-istoriya-bolezni-obliteriruyuschiy-ateroskleroz-sosudov-nizhnih-konechnostey.html) магистральных артерий головы;  
• гиперлипидемия;  
• гипергомоцистеинемия;  
• сахарный диабет;  
• избыточная масса тела;  
• гиподинамия;  
• хроническая гипоксия;  
• ЧМТ в анамнезе;  
• низкий уровень образования и низкая интеллектуальная активность в течение жизни;  
• эпизоды депрессии в молодом и среднем возрасте;  
• женский пол.

Этиология и патогенез

Несмотря на огромный объём 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 эквифинальным 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, вовлеченнных в болезнь Альцгеймера (А.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 инициирующих развитие нейродегенеративных заболеваний до сих пор не утихают.

    Клеточные и молекулярные пути, лежащие в основе гипоксийной 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 антиоксидандов, 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 гидроксилирования 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 протеосомой. Стабильный белок оказывает проапоптическое действие на клетку, как это было показано рядом исследований (Acker 2002), посредством взаимодействия с белком p53, который является главным проапоптическим 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-АРР); на 14-й – ген-пресенилин-1 (PSN-1) и на 1-й хромосоме – пресенилин-2 (PSN-1).

Носители мутаций в гене АРР 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-амилоида (b-АРР) ответственны за увеличение продукции b-амилоида, 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-АРР. Однако лишь вызванная мутациями в гене b-АРР гиперпродукция b-амилоида 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 b-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. МсRае 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.В. Ваnati и соавт. приводят результаты, свидетельствующие о способности активированной микроглии при БА de novo синтезировать АП, что, соответственно, может обеспечить цикличность и прогредиентность патологического процесса. Таким образом, одним из звеньев патогенеза БА может быть развитие иммунного ответа или иммунного воспаления.

М.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 e4-изоморфный вариант гена аполипопротеина Е (АроЕ) 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 Е е4. Патологическая изоформа аполипопротеина Е е4 участвует в каскаде амилоидного белка, способствуя переходу растворимого предшественника в нерастворимый амилоидный белок. Помимо этого, АРОЕ, являющийся основным церебральным липопротеином и отвечающий за транспорт и выведение липопротеинов, в условиях изоформые4 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 АроЕ в компенсаторном холинергическом синаптогенезе (J.Porier и соавт., 1993). Показана взаимосвязь генотипа АроЕ и холинергического дефицита при болезни Альцгеймера: снижение активности ацетилхолинтрансферазы в гиппокампе и височной коре обратно пропорционально числу копий аллеля e4 гена АроЕ (J.Porier и соавт., 1998).

Непосредственные молекулярные механизмы, взаимодействующие с продуктами пресенилинов, АРР или АроЕ, еще ждут исследования на адекватных клеточных моделях или моделях трансгенных животных. Тем не менее несомненно, что все открытые генетические аномалии так или иначе влияют 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 нейрофибриллярным 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 нейрофибриллярных клубков и утратой синапсов (E.Masliah и соавт., 1994; E.Masliah, 1995).

По мнению H.Braak и Е.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 нейрофибриллярные клубки. Доказательством справедливости этой гипотезы служат данные об иерархическом распространении нейрофибриллярной 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 нейрофибриллярные сплетения не являются в строгом смысле морфологическим критерием БА; их наличие описано при различных церебральных дегенерациях (фронто-темпоральная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич и др.). Поэтому большинство исследователей на настоящий момент отрицают самостоятельную патогенетическую значимость тау-П; скорее всего, нейрофибриллярные сплетения являются следствием массивной и генерализованной смерти клеток мозга.

    Другим нейроморфологическим феноменом, который обнаруживает параллелизм с прогрессированием когнитивного снижения, 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 нейрогистологические 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 a-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 мембраносвязаных 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.

Современная классификация

Согласно МКБ - 10 выделяют пресенильную и сенильную формы болезни Альцгеймера. О пресенильной форме говорят при начале заболевания в возрасте до 65 лет, а о сенильной форме - при начале после 65 лет.

Такое разделение отражает представления прошлых лет, когда предполагали, что первичные дегенеративные деменции с началом в раннем и позднем возрасте представляют собой два разных заболевания. Пресенильную форму называли собственно болезнью Альцгеймера, а сенильную форму - сенильной деменцией альцгеймеровского типа или просто сенильной деменцией. Сегодня исходя из единства морфологии и пресенильную, и сенильную форму деменции рассматривают как одно заболевание и обозначают термином «болезнь Альцгеймера».

Тем не менее, нельзя отрицать существенных клинических различий между пресенильной и сенильной формами болезни Альцгеймера. Пресенильная форма характеризуется более быстрым прогрессированием и ранним присоединением афазии, апраксии и агнозии, в большинстве случаев можно проследить семейный анамнез заболевания. Сенильная болезнь Альцгеймера прогрессирует медленнее, нарушения памяти длительное время остаются главным симптомом, в то время как другие когнитивные нарушения представлены мягко, семейный анамнез обычно не прослеживается.

Стадии и симптомы

Болезнь Альцгеймера отличается длительным течением. Она развивается постепенно и долгое время практически не проявляет себя. По мере нарастания патологических изменений симптоматика становится более заметной. Врачи выделяют четыре стадии развития заболевания, каждая из которых отличается своей симптоматикой.

Предеменция

 Это начальная стадия болезни Альцгеймера, характеризующаяся стертыми симптомами. Большинство из них может быть выявлено только в процессе специального тестирования. Со временем больной и его родственники отмечают:

* ухудшение краткосрочной памяти: человек плохо запоминает события, произошедшие накануне, при этом более старые факты воспроизводятся прекрасно;
* проблемы с получением новых знаний и навыков;
* снижение способности к сосредоточенной работы;
* затрудненное вспоминание отдельных слов, не причиняющее значительного дискомфорта во время разговора;
* общая замедленность речи;
* незначительное ухудшение координации движений.

Одновременно с нарушениями когнитивных функций начинает развиваться апатия, которая сопровождает человека на всех стадиях болезни Альцгеймера.

Поскольку симптоматика слабо выражена, большинство людей не спешит обращаться к врачу, связывая проблемы с естественными процессами старения.  Стадия длится 7-8 лет.

Ранняя деменция

На этой стадии расстройства краткосрочной памяти становятся хорошо заметными, и списывать их на обычное старение становится невозможно. При этом человек прекрасно помнит события из своей молодости, какие-либо выученные факты, применяет старые навыки. У многих больных также появляются:

* апраксия: расстройство выполнения последовательных действий, например, расстегивать и застегивать пуговицы, шить, рисовать и т.п.;
* агнозия: нарушение узнавания предметов, может быть зрительной, слуховой, обонятельной, вкусовой или сенситивной (тактильной), а также тотальной;
* нарушения речи: снижение ее темпа, обеднение словарного запаса, проблемы с выражением конкретных мыслей.

Больной может выполнять простейшие действия по уходу за собой, но сложные задачи ему уже не под силу.

Умеренная деменция

При этой стадии болезни Альцгеймера больной теряет способность к самостоятельной жизнедеятельности. У него наблюдаются:

* выраженные агнозия и апраксия;
* парафазия: речь становится бессмысленной, поскольку человек неправильно подбирает слова;
* дисграфия и дислексия: утрата навыков письма и чтения.

В результате человек перестает выполнять ежедневные задачи: прием пищи, гигиенические процедуры, переодевание. Расстройства памяти продолжают прогрессировать, больной не помнит и не узнает даже близких людей.  Развивается психиатрическая симптоматика:

* эмоциональная нестабильность;
* агрессивность или плаксивость;
* отказ принять помощь;
* бродяжничество;
* бред.

Пациент на этой стадии требует постоянного контроля со стороны родственников, поскольку он может причинить вред себе или окружающим.

Тяжелая деменция

Последняя стадия болезни Альцгеймера неизбежно превращает человека в беспомощного инвалида:

* речь перестает быть связной, больной общается отдельными словами или короткими фразами;
* развивается сильная апатия, временами переходящая в агрессию;
* утрачивается способность выполнять простейшие действия;
* исчезает контроль над физиологическими отправлениями.

**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 коррекций (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, использующейся 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 – бутирилхолинестеразой. Поэтому следует ожидать боль¬шего эффекта от препаратов, обладающих двойным действием (ривастигмин), т.е. способных ингибировать и ацетилхолинестеразу, и бутирилхолинестеразу.

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, глютаматергической, а также нарушения активности моноаминооксидазы (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.

Cележелин – 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 глютаматергической 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. Превентивное 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: пирацетама, пиридитола – 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 нейротрансмиттерном 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.B. 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 b-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 антихолинестеразы 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 суперок-сиддисмутазу, 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 АРР в нерастворимый и токсичный для нейронов АП осуществляется с помощью двух ферментов - B-секретазы и затем у-секретазы. р-секретаза (англ. сокр. ВАСЕ) присутствует в организме человека в двух видах. ВАСЕ 1 типа выявляется только в веществе головного мозга, преимущественно в нейронах. ВАСЕ 2 типа, напротив, не проникает через гематоэнцефалический барьер и содержится в сердце, почках и плаценте. Таким образом, препараты, влияющие на амилоидогенез, должны селективно ингибировать ВАСЕ 1 типа, не влияя на ВАСЕ 2 типа, с целью уменьшения числа побочных эффектов. Это в значительной степени затрудняет создание специфического лекарственного препарата. Многочисленные полученные молекулы, ингибирующие ВАСЕ 1 типа в экспериментах, не показали соответствующей эффективности в клинических исследованиях. В настоящее время проводятся исследования ингибиторов у-секретазы. Экспериментальныеданные 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, соотвественно, 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 мышах, показаны ее способность предотвращать отложение амилоида в головном мозге мышей и отсутствие побочных эффектов.

Список литературы

Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н.Яхно. –М., 2007

Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача.– М.: МЕДпресс–информ, 2007

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

 Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). Т.1 (часть 1). -Женева: ВОЗ, 1995

Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогериатрии. /В сб.: Достижения в нейрогериатрии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. - М.: ММА, 1995

Яхно Н.Н., Жученко Т.Д., Подорольский В.А., Дамулин И.В. Клинико-стабилографическое исследование нарушений равновесия у больных пожилого возраста с хронической сосудистой мозговой недостаточностью. //Невролог. вестн. (Казань). - 1994