


Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа)

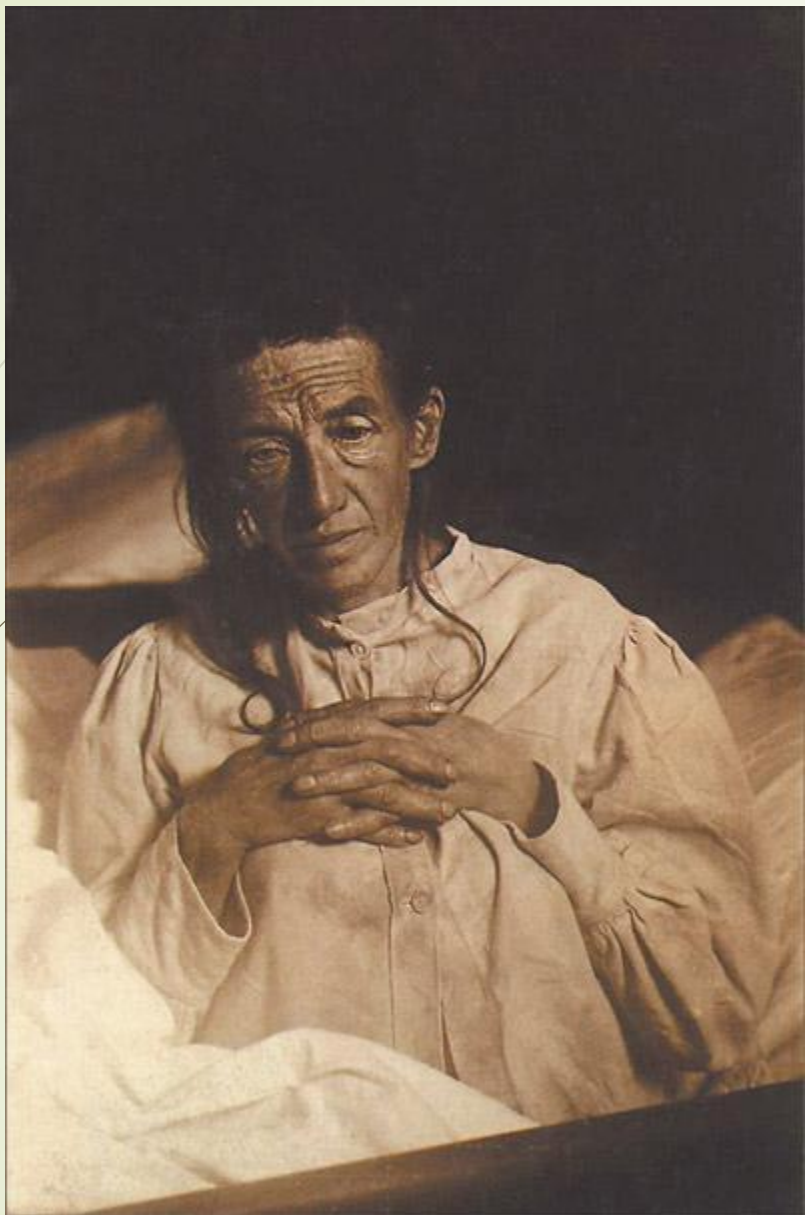
Выполнил студент группы ПС-31 Ольков О. В.



Болезнь Альцгеймера (деменция альцгеймеровского типа) – это наиболее распространенная форма первичных дегенеративных деменций позднего возраста, которая характеризуется постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом, а также типичным набором нейropатологических признаков.

Болезнь Альцгеймера впервые описана в 1906 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.

Августа Детер, пациентка Алоиса
Альцгеймера, 1901 г.



ЭТИОЛОГИЯ

- Объяснение возможных причин заболевания предложено в трёх основных конкурирующих гипотезах.
- Согласно старейшей «холинергической гипотезе», на которой основано большинство существующих методов терапии, болезнь Альцгеймера вызывается сниженным синтезом нейромедиатора ацетилхолина. Поддержка этой гипотезы ослабла, поскольку медикаменты, призванные скорректировать дефицит ацетилхолина, имеют невысокую эффективность. Предполагаются холинергические эффекты, например, инициация крупномасштабной амилоида, ведущая к генерализованному нейровоспалительному процессу.

ЭТИОЛОГИЯ

- 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 ее участка), обнаруживается Альцгеймер-подобная патология. К тому же APOE4, основной генетический фактор риска болезни Альцгеймера, приводит к избыточному накоплению амилоида в тканях мозга ещё до наступления симптомов.



ЭТИОЛОГИЯ

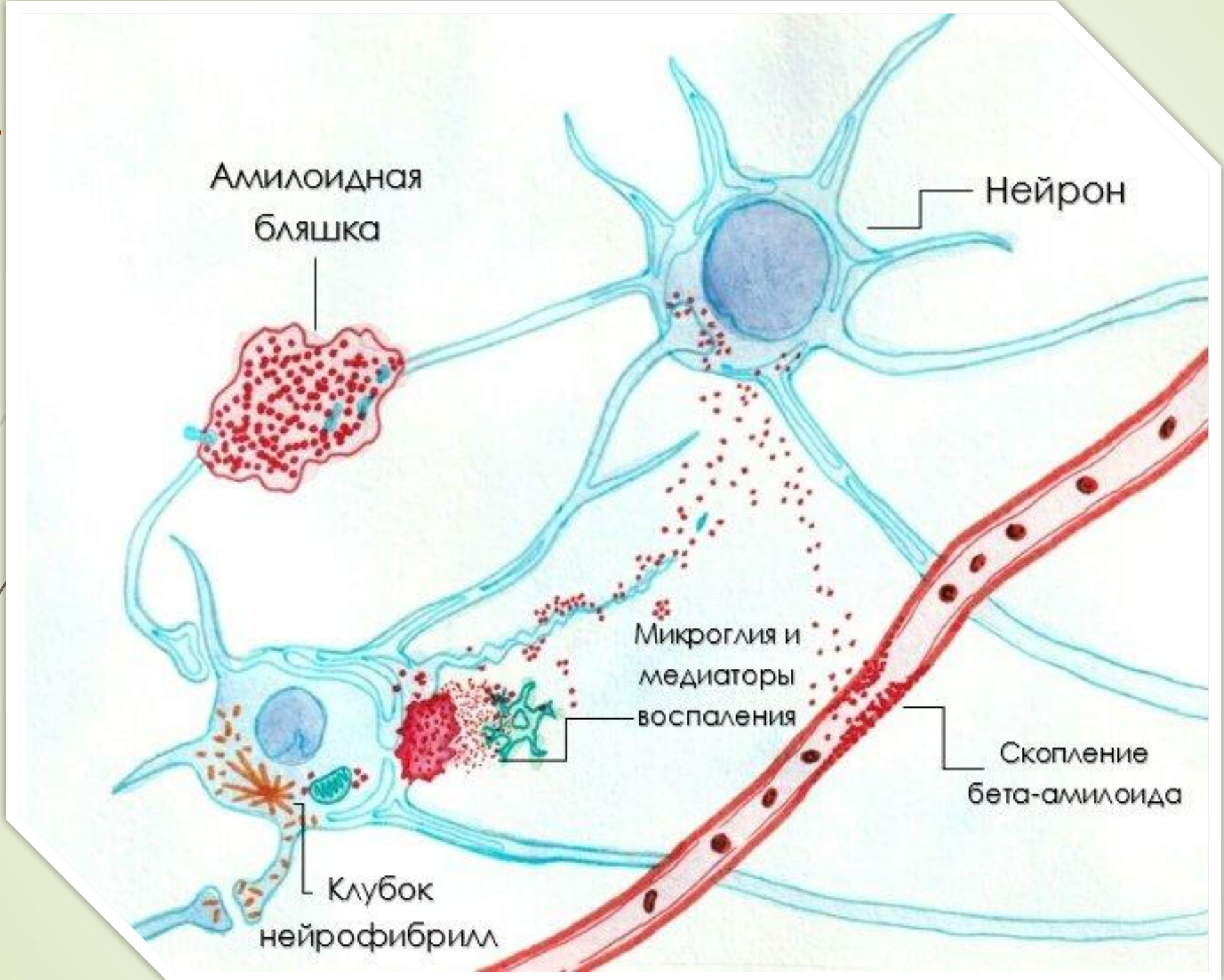
- Не обнаружено уверенной корреляции накопления бляшек с потерей нейронов. Это говорит в поддержку тау-гипотезы, согласно которой каскад нарушений запускается отклонениями в структуре тау-белка. Предположительно, нити гиперфосфорилированного тау-белка начинают объединяться между собой, образуя в итоге нейрофибрилярные клубки внутри нервных клеток. Это вызывает дезинтеграцию микротрубочек и коллапс транспортной системы внутри нейрона, приводя сначала к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками, а затем и к гибели самих клеток.

ПАТОГЕНЕЗ

□ 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 извилины.

Как амилоидные бляшки, так и нейрофибриллярные 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.



Амилоидная бляшка

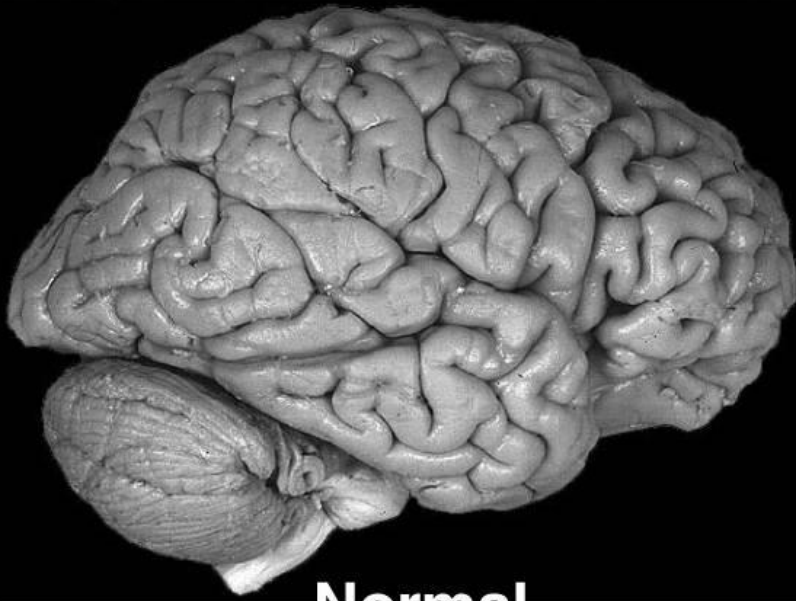
Нейрон

Микроглия и медиаторы воспаления

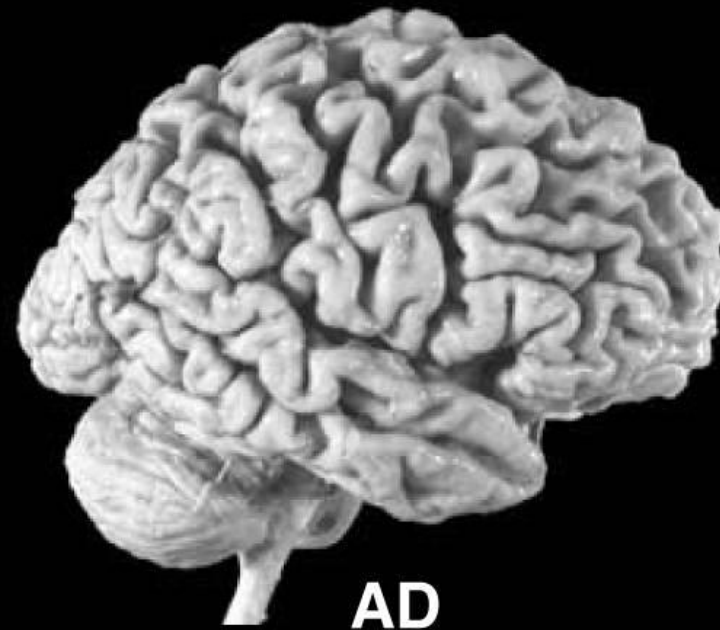
Скопление бета-амилоида

Клубок нейрофибрилл

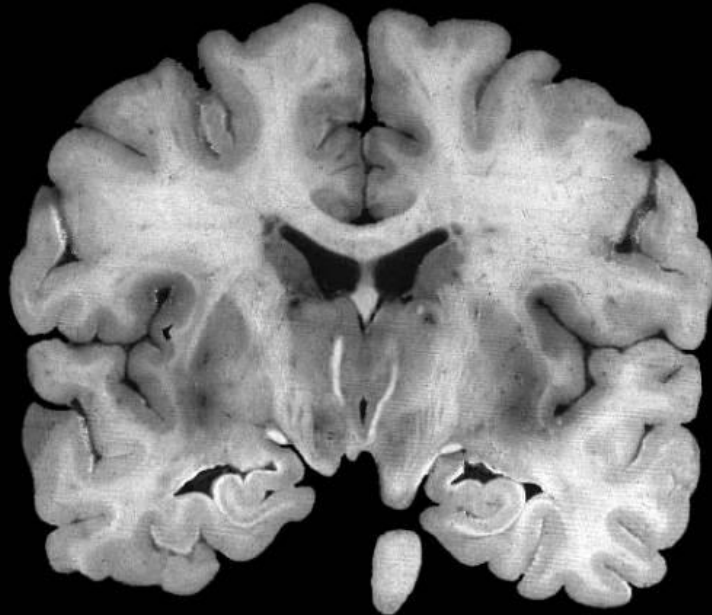
Brain Atrophy in Advanced Alzheimer's Disease



Normal



AD



ПАТОГЕНЕЗ

□ Биохимия

Установлено, что болезнь Альцгеймера является протеинопатией заболеванием, связанным с накоплением в тканях мозга ненормально свёрнутых белков — бета-амилоида и тау-белка. Бляшки образуются из малых пептидов длиной в 39-43 аминокислоты, именуемых бета-амилоидом (тж. A-beta, A β). Бета-амилоид является фрагментом более крупного белка-предшественника — APP. Этот трансмембранный белок играет важную роль в росте нейрона, его выживании и восстановлении после повреждений. При болезни Альцгеймера по неизвестным пока причинам APP подвергается протеолизу — разделяется на пептиды под воздействием ферментов. Бета-амилоидные нити, образованные одним из пептидов, слипаются в межклеточном пространстве в плотные образования, известные как сенильные бляшки.

ПАТОГЕНЕЗ

□ 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 Аβ 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.

ПАТОГЕНЕЗ

□ 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 001 %. Мутации обнаружены в генах APP, пресенилина 1 и пресенилина 2, большинство из них усиливают синтез малого белка Aβ₄₂, основного компонента сенильных бляшек.

КЛИНИКА

- У каждого человека болезнь протекает по-своему, но при этом наблюдается ряд общих симптомов. Первые заметные проявления обычно по ошибке связывают с преклонным возрастом или объясняют влиянием стресса. Наиболее часто на ранних стадиях распознаётся расстройство памяти, этот симптом может проявляться, например, неспособностью вспомнить недавно заученную информацию.
- При обращении к врачу и подозрении на болезнь Альцгеймера, для уточнения диагноза обычно анализируют поведение, проводят серию когнитивных тестов, если возможно, проводится магнитно-резонансная томография (МРТ). С развитием болезни проявляются такие симптомы как спутанность, раздражительность и агрессивность, колебания настроения, нарушается способность говорить и понимать сказанное (афазия), происходит потеря долговременной памяти и общее самоустранение больного от дел по мере затухания сознания. Постепенная потеря функций организма ведёт к смерти.



КЛИНИКА

Клинические стадии

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 самых сложных повседневных задач.

Наиболее заметно расстройство памяти, проявляющееся в затруднении при попытке вспомнить недавно заученные факты и в неспособности усвоить новую информацию.



КЛИНИКА

□ 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).

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.



КЛИНИКА

□ 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 (парафразия). 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 задач. На этом этапе усиливаются проблемы с памятью, и больной может не узнавать близких родственников. Прежде нетронутая долговременная память также нарушается и отклонения в поведении становятся более заметными.



КЛИНИКА

□ Тяжелая 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.

Больной теряет мышечную массу, передвигается с трудом и на определенном 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.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Современная классификация болезни Альцгеймера основана на возрастном принципе. Выделяются две ее формы:

- 1) болезнь Альцгеймера с ранним, т. е. до 65 лет, началом (синонимы: тип 2 болезни Альцгеймера, пресенильная деменция альцгеймеровского типа). Эта форма соответствует классической болезни Альцгеймера и в литературе иногда обозначается как "чистая" (pure) болезнь Альцгеймера.
- 2) болезнь Альцгеймера с поздним, т. е. после 65 лет, началом (синонимы: тип 1 болезни Альцгеймера, сенильная деменция альцгеймеровского типа).

Предусмотрено, кроме того, выделение атипичной болезни Альцгеймера или деменции смешанного типа, т. е. сочетание проявлений, характерных для болезни Альцгеймера и сосудистой деменции.

Параметры, применяемые в дифференциации основных клинических форм болезни Альцгеймера

Пресенильный тип болезни Альцгеймера (синоним: пресенильная деменция альцгеймеровского типа)	Сенильный тип болезни Альцгеймера (синоним: сенильная деменция альцгеймеровского типа)
Начало преимущественно в пресенильном возрасте	Начало преимущественно в старческом возрасте
Медленное развитие болезни на инициальном этапе и быстрое прогрессирование на этапе клинически выраженной деменции	Менее прогрессивное развитие болезни на всех этапах ее течения, за исключением конечного
Появление корковых дисфункций уже на ранних этапах болезни	Нарушение высших корковых функций на этапе далеко зашедшей деменции
Множественное тяжелое поражение высших корковых функций на этапе тяжелой деменции, вплоть до "неврологизации" расстройств	Общее ухудшение высших корковых функций, которое редко достигает степени явных очаговых расстройств
Длительная сохранность реакции пациента на болезнь и основных его личностных особенностей	Выраженные изменения личности и утрата критики к болезни уже на ранних ее этапах
Относительно гомогенная клиническая картина на развернутом этапе деменции (афато-апракто-агностическая деменция)	Гетерогенная клиническая картина (различные клинические формы) деменции

ДИАГНОСТИКА

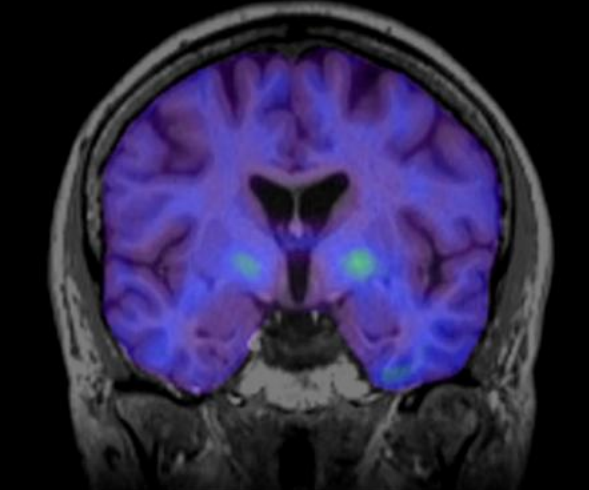
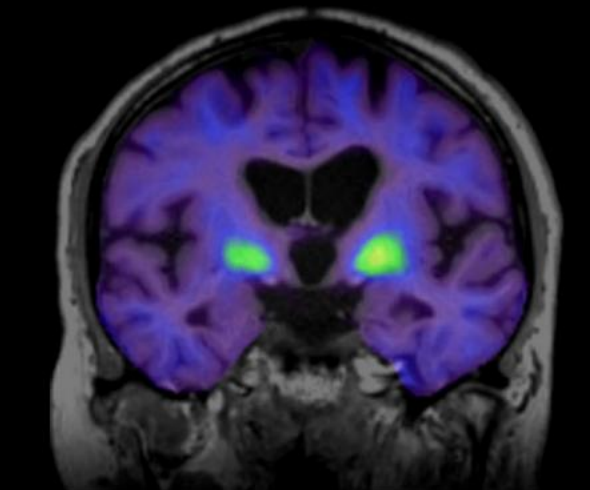
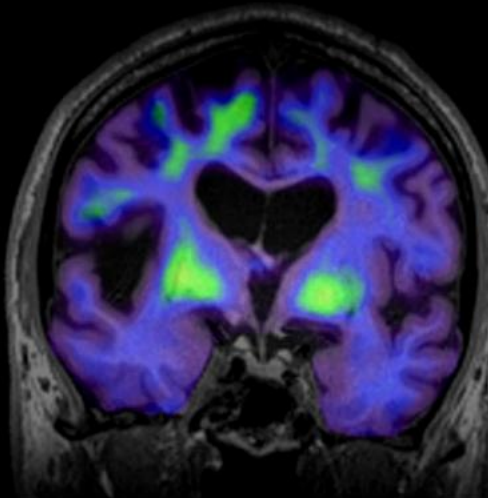
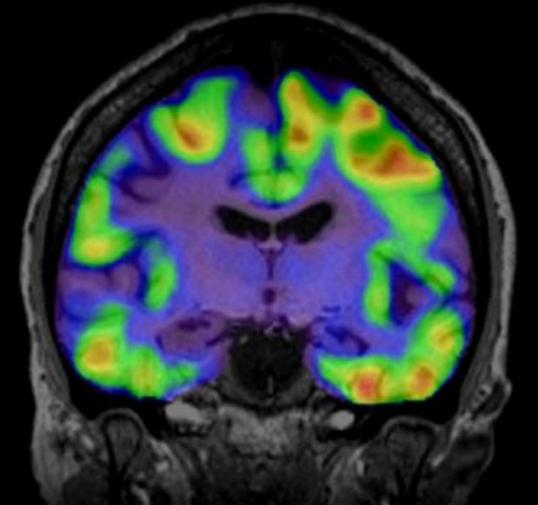
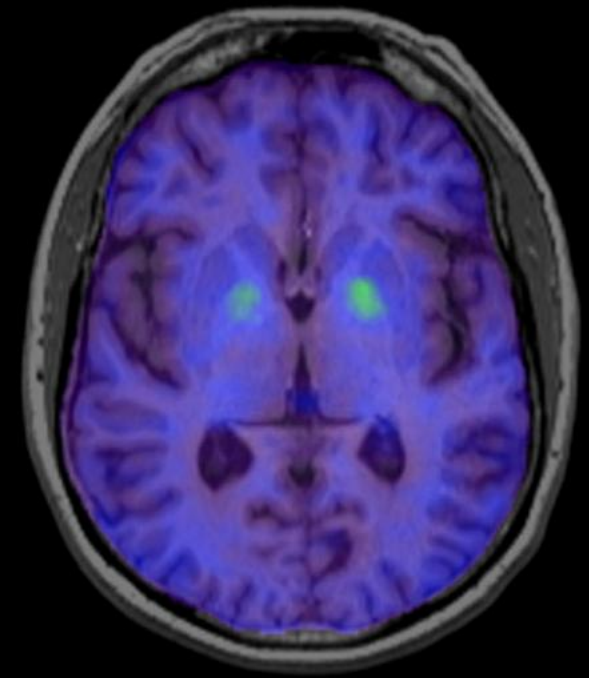
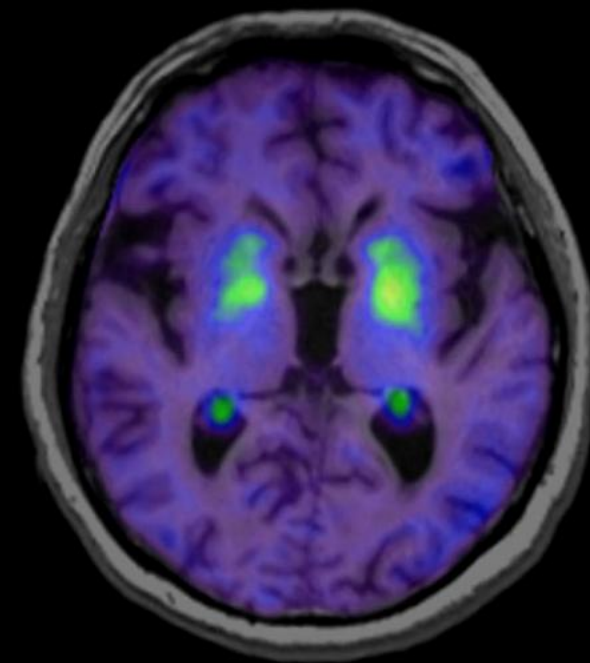
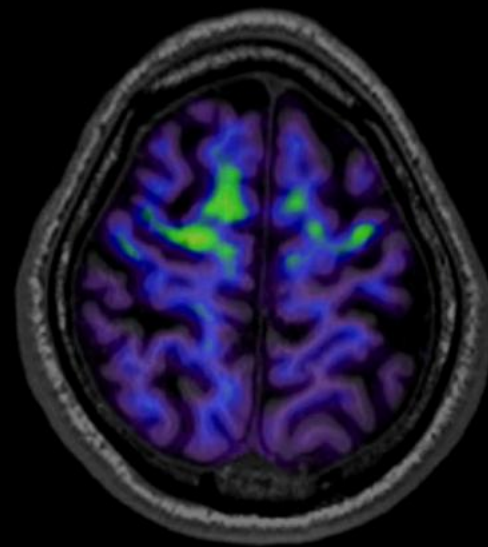
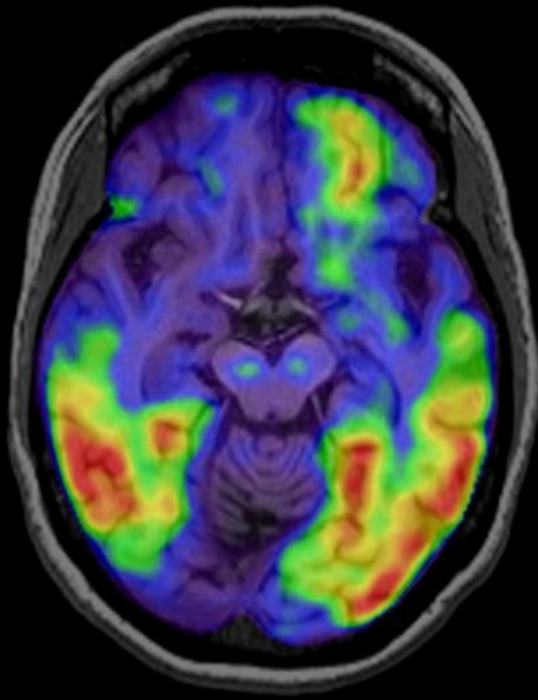
- Для того, чтобы отличить болезнь от других патологий и разновидностей деменции, могут быть использованы сложные методы медицинской визуализации - компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, фотонно эмиссионная компьютерная томография или позитронно-эмиссионная томография. Для более точной оценки состояния проводится тестирование интеллектуальных функций, в том числе памяти. Медицинские организации вырабатывают диагностические критерии с целью облегчить диагностику практикующему врачу и стандартизировать процесс постановки диагноза. Иногда диагноз подтверждается либо устанавливается посмертно при гистологическом анализе тканей мозга.
- ПЭТ-сканирование: При болезни Альцгеймера, введённый в организм Питтсбургский состав В скапливается в мозге, закрепляясь за отложения бета-амилоида.
- Нейропсихологические тесты, например, MMSE, широко применяются для оценки когнитивных нарушений, которые должны присутствовать при заболевании. Для получения надёжных результатов требуются более развёрнутые наборы тестов, особенно на ранних стадиях болезни.

AD

CBD

PSP

Control



ЛЕЧЕНИЕ

Фармакотерапия

Регулирующими агентствами, такими как FDA и EMEA, в настоящее время одобрены четыре препарата для терапии когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера — три ингибитора холинэстеразы и мемантин, NMDA-антагонист. При этом нет таких лекарств, среди действий которых было бы указано замедление либо остановка развития болезни Альцгеймера.

Психосоциальное вмешательство

Психосоциальное вмешательство дополняет фармакологическое и может быть подразделено на следующие подходы:

- поведенческие;
- эмоциональные;
- когнитивные;
- стимуляторно-ориентированные.