



Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к изданию на английском языке	9
Информация, предоставленная факультетом непрерывного медицинского образования.	11
Цели	15
Введение	16
Глава 1. Болезнь Альцгеймера	17
Глава 2. Деменции с тельцами Леви и другие синуклеинопатии.	93
Глава 3. Лобно-височная дегенерация и таупатии	122
Глава 4. Другие виды деменций.	158
Глава 5. Лечение поведенческих симптомов деменции	173
Заключение	222
Список литературы	223
Предметный указатель	238



Цели

- Рассмотреть нейробиологические и молекулярные основы болезни Альцгеймера и других деменций.
- Овладеть методологией дифференциальной диагностики деменций.
- Научиться использовать доступные в настоящее время методы лечения деменции.
- Оценить результаты исследований по разработке новых лекарственных средств для лечения деменций.

Введение

Термин «деменция» описывает совокупность симптомов, включая когнитивную дисфункцию, потерю памяти (амнезию), нарушение разговорной речи и коммуникативные проблемы, а также поведенческие симптомы, например тревожное возбуждение (ажитацию). Существует множество причин, способствующих возникновению слабоумия (деменции), от нейродегенеративных расстройств до чрезмерного употребления алкоголя. Во всем мире более 35 млн человек имеют ту или иную форму деменции. На сегодняшний день болезнь Альцгеймера – наиболее распространенная причина деменции, за ней следуют сосудистая деменция и деменция с тельцами Леви. Однако у многих людей проявляются патологические признаки более чем одной деменции («смешанная» деменция).

Несмотря на то что риск развития деменции значительно увеличивается с возрастом, деменция не обязательно становится неизбежным следствием старения. Кроме того, в то время как многие формы деменции бывают необратимыми (болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация и деменция с тельцами Леви), приблизительно в 9% случаев деменция носит потенциально обратимый характер (например, при дефиците витаминов, депрессии).

На следующих страницах мы опишем наиболее распространенные причины деменции, рассмотрим наиболее эффективные подходы к ее дифференциальной диагностике, а также стратегии ведения пациентов, которые помогут улучшить качество жизни как их самих, так и их близких. В главах 1–4 описаны различные типы деменции, их патологический и молекулярный субстраты, которые часто бывают довольно сложными. Мы призываем всех читателей к ознакомлению с главой 5 («Лечение поведенческих симптомов деменции»), где изложены стратегии по устранению наиболее распространенных и часто вызывающих беспокойство симптомов, которые бывают общими для многих типов деменции (Alzheimer’s Association, 2017; Maloney, Lahiri, 2016; Torrisi et al., 2017; Goodman et al., 2017).

Глава 1

Болезнь Альцгеймера

Несмотря на то что до сих пор не найдено эффективного лечения болезни Альцгеймера¹ (БА), наше понимание генетических и нейробиологических особенностей заболевания существенно возросло за последние несколько десятилетий, как и наши возможности по выявлению патологических изменений при БА с использованием различных биомаркеров. В этой главе мы рассмотрим генетические, патологические и поведенческие особенности при БА и обсудим, как использование биомаркеров для выявления этой патологии потенциально открывает новые возможности для ее профилактики (или модификации течения). Учитывая отсутствие эффективного фармакологического лечения, мы также опишем, как образ жизни может повлиять на риск развития БА и рассмотрим потенциальные стратегии снижения риска этого заболевания, а также доступные в настоящее время методы лечения, направленные на нивелирование некоторых симптомов. В главе 5 вы сможете ознакомиться с подходами к терапии при некоторых поведенческих симптомах, часто связанных с БА и другими деменциями.

¹ *Примечание редакции. Aloise Alzheimer (1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось не совсем верное написание «Альцгеймер».*

Стоимость лечения болезни Альцгеймера

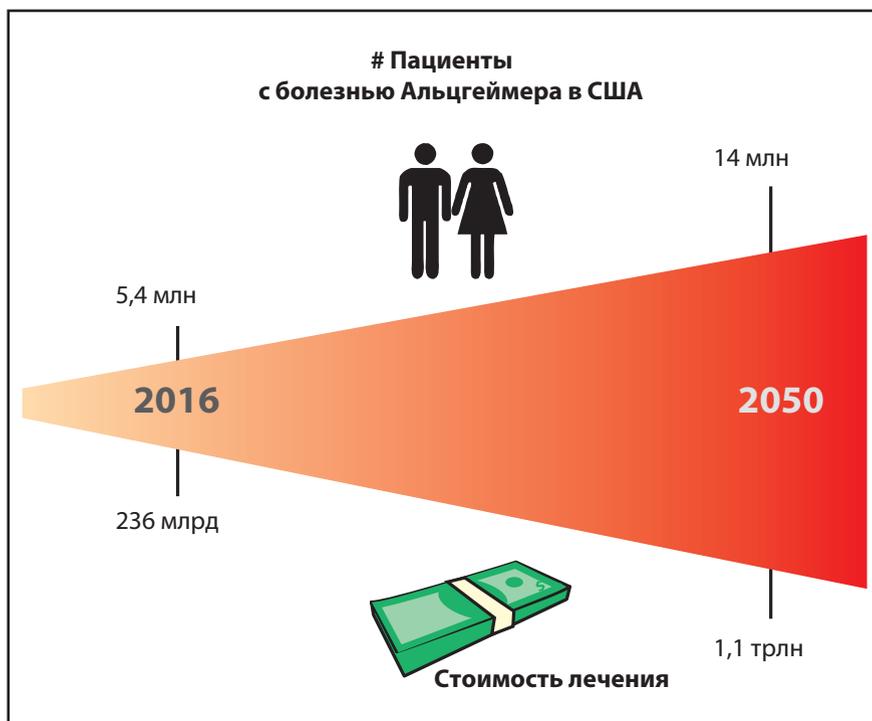


Рис. 1.1. Болезнь Альцгеймера (БА), как наиболее распространенная причина деменции (слабоумия), пожалуй, бывает самым разрушительным возрастным расстройством, имеющим глубокие последствия для пациентов, членов семьи, людей, обеспечивающих уход, и экономики. Последние данные, опубликованные Ассоциацией по борьбе с БА, показывают, что 5,4 млн американцев в настоящее время страдают БА, что обходится США приблизительно в 236 млрд долларов в год. На сегодняшний день эффективного лечения БА не существует, и если к 2050 г. оно не будет найдено, 14 млн человек будут страдать БА, что приведет к ежегодным затратам в размере 1,1 трлн долларов (Alzheimer's Association, 2017; Wimo et al., 2017)

Патологические изменения

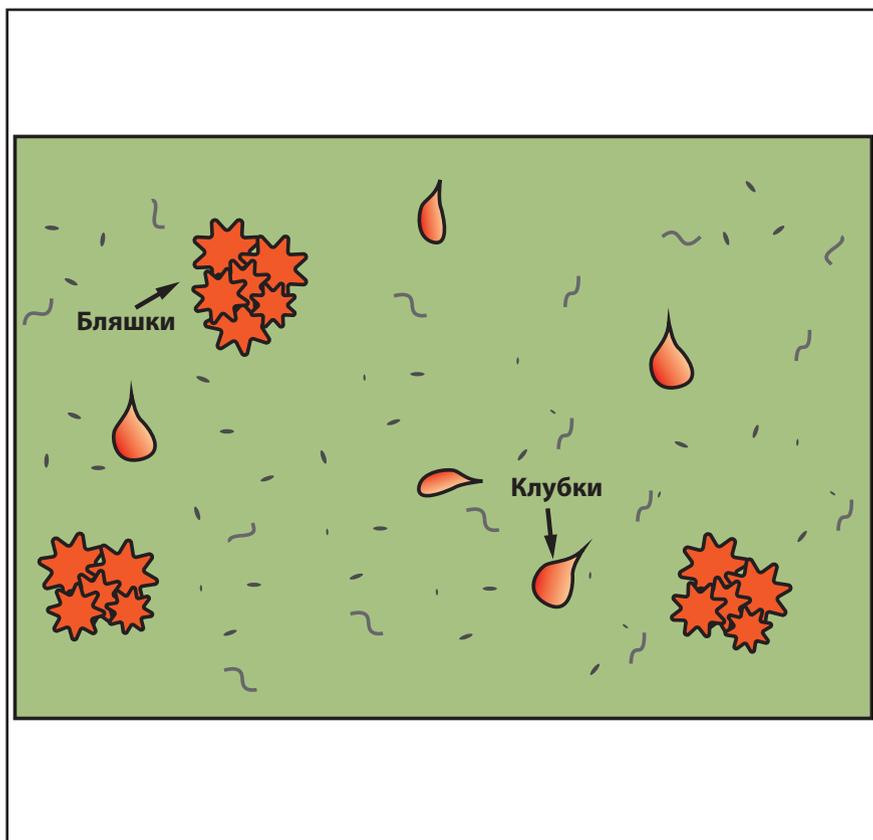


Рис. 1.2. Существует три основных морфологических признака болезни Альцгеймера: бляшки, состоящие из амилоидного β -амилоида ($A\beta$), нейрофибриллярные клубки (состоящие из гиперфосфорилированного тау-белка) и гибель нейронов (Dugger, Dickson, 2017)

Развитие патологических изменений при болезни Альцгеймера

Фаза/стадия	Фазы амилоидной патологии по Талю 	Фазы патологии тау-белка по Брааку 
1 и 2	Неокортекс и гиппокамп	Энторинальная кора
3	Стриатум	Гиппокамп
4	Ствол головного мозга	Лимбическая система
5/6	Мозжечок	Неокортекс

Рис. 1.3. При болезни Альцгеймера в головном мозге, как правило, патологические изменения β -амилоида и тау-белка, а также нейродегенерация прогрессируют в соответствии с определенными закономерностями. В соответствии с классификацией Талю, амилоидоз головного мозга обычно начинается в гиппокампе и неокортексе (гомогенетической коре головного мозга), а затем распространяется на другие отделы коры и в последнюю очередь захватывает ствол головного мозга и мозжечок. Отложения тау-белка обычно сначала возникают в трансэнторинальной коре головного мозга и распространяются (в соответствии со стадийностью болезни по Брааку) на третичные зоны головного мозга. Нейродегенерация развивается в коре головного мозга, гиппокампе, миндалине, базальных отделах переднего мозга и стволе головного мозга. Однако в части случаев (до 20%) выявляют существенное разнообразие развития патологических изменений (Dugger, Dickson, 2017; Hinz, Geschwind, 2017)

Белок-предшественник амилоида

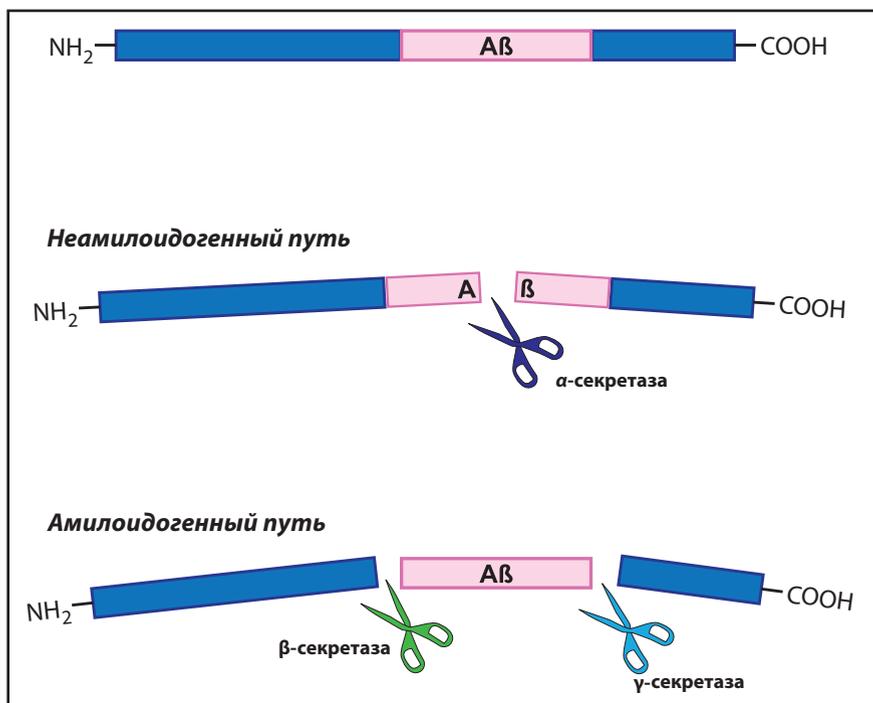


Рис. 1.4. Aβ-протеин (β-амилоид) образуется из более крупного белка, называемого белком-предшественником амилоида. Существуют два пути расщепления белка-предшественника амилоида: неамилоидогенный и амилоидогенный. При неамилоидогенном пути белок-предшественник амилоида расщепляется ферментом, называемым β-секретазой, непосредственно в той части, где находится Aβ-белок. Таким образом, процессинг белка-предшественника амилоида под воздействием β-секретазы препятствует синтезу β-амилоида. При амилоидогенном пути белок-предшественник амилоида сначала расщепляется β-секретазой на amino-(NH₂)-границе β-амилоида, а затем β-секретазой, ферментным комплексом, который включает пресенилин в качестве одного из своих основных компонентов. Генные мутации, связанные с болезнью Альцгеймера (APP, PS1 и PS2), приводят к увеличению процессинга белка-предшественника амилоида через амилоидогенный путь. Открытие этих генов (и их влияния на синтез β-амилоида), возможно, служит главным стимулом для гипотезы «амилоидного каскада» (Arbor et al., 2016; MacLeod et al., 2015)

β-амилоидные изоформы

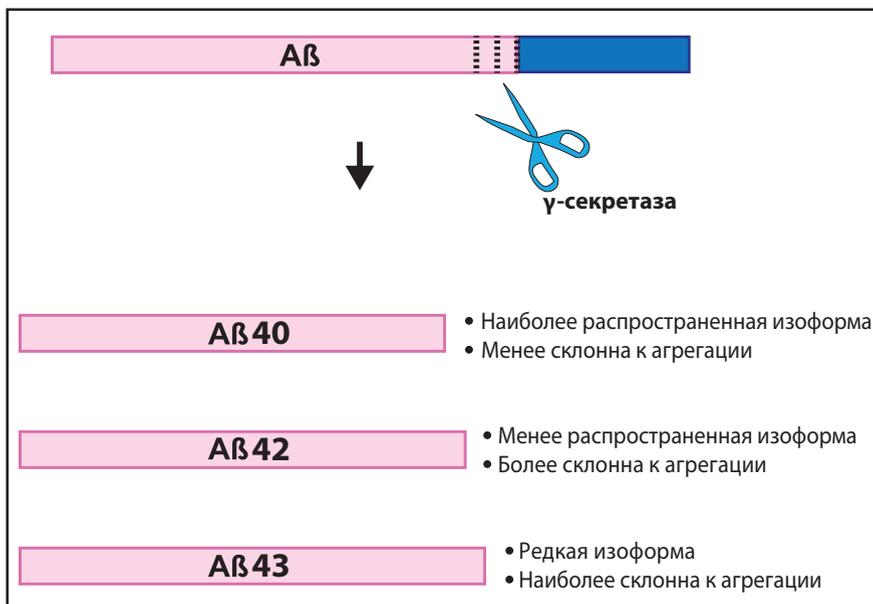


Рис. 1.5. Расщепление с помощью γ-секретазы приводит к образованию β-амилоида длиной от 39 до 43 аминокислот. Изоформа Aβ40 – наиболее распространенная форма; однако изоформа Aβ42 более склонна к объединению в олигомеры и считается более токсичной формой Aβ. Изоформа Aβ43 встречается относительно редко, но еще более склонна к накоплению, чем изоформа Aβ42 (Arbor et al., 2016; MacLeod et al., 2015)

Патологические изменения при болезни Альцгеймера: β -амилоид

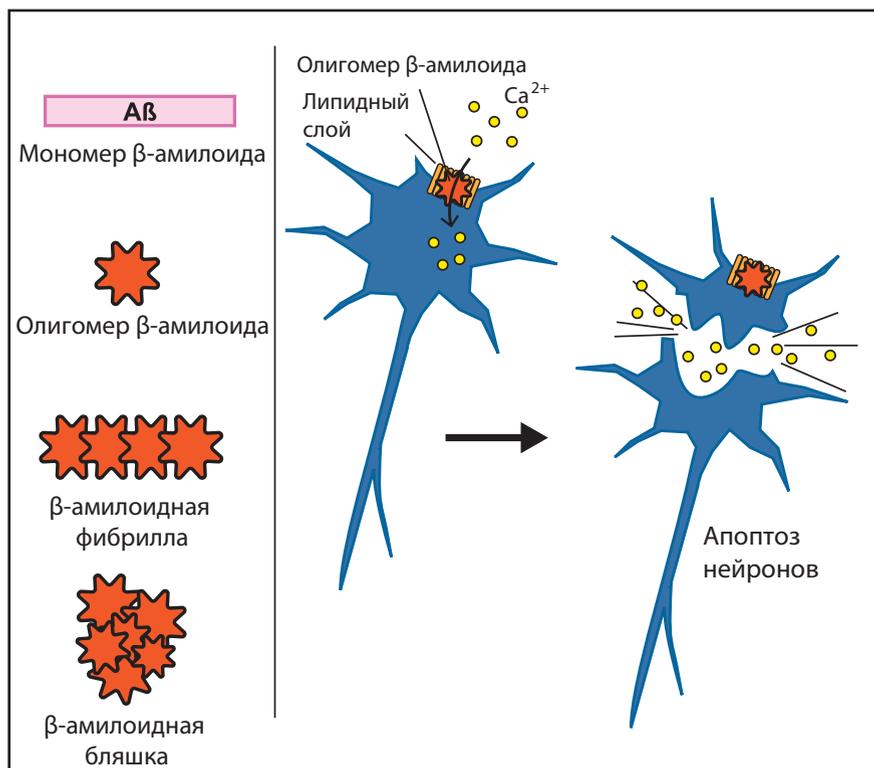


Рис. 1.6. Хотя накопление β -амилоид ($\text{A}\beta$) в амилоидных бляшках — характерный признак болезни Альцгеймера, самые последние данные указывают на то, что именно олигомерная форма $\text{A}\beta$ (полученная при накоплении мономерного $\text{A}\beta$) и амилоидные фибриллы $\text{A}\beta$ (цепочки олигомеров $\text{A}\beta$) могут быть наиболее токсичными для головного мозга. Одна из причин токсичности олигомеров $\text{A}\beta$ для нейронов — их воздействие на гомеостаз Ca^{2+} в нейронах. Доказано, что $\text{A}\beta$ формирует Ca^{2+} -каналы в мембране нейрона, в частности в доменах липидного слоя клеточной мембраны. Суммарное увеличение притока Ca^{2+} через $\text{A}\beta$ -каналы может в конечном итоге привести к гибели нейронов вследствие апоптоза (запрограммированной гибели клеток) (Arbor et al., 2016; MacLeod et al., 2015)