

Болезнь Альцгеймера

Эпидемиология

Среди всех заболеваний и патологических состояний, приводящих к нарушению когнитивных функций, болезнь Альцгеймера является наиболее распространенным [1]. Собственно, заболеваемость зависит от многих факторов, и в первую очередь от старшего возраста популяции. В развитых странах среди лиц в возрастной группе старше 65 лет более 5% страдают деменцией различной степени тяжести [2]. Каждые 5 лет после 65-летнего возраста распространенность болезни Альцгеймера удваивается. Пол также влияет на распространенность заболевания: женщины заболевают примерно в 2 раза чаще мужчин [3]. Расчетный риск развития болезни Альцгеймера у лиц в возрасте 85 лет — 10–11% для мужчин и 17% для женщин [4].

Факторы риска

Этиологические факторы развития болезни Альцгеймера можно разделить на генетические [мутации генов пресенилина-1, -2, гена белка — предшественника амилоида (APP — amyloid precursor protein), патологические изоформы гена ApoE], социально-демографические (возраст старше 60 лет, женский пол, низкий уровень образования), общие факторы риска (артериальная гипертензия и атеросклероз, заболевания сердечно-сосудистой системы, ортостатическая гипотензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиперомоцистеинемия, ожирение) [5].

Гистоморфология

Макроскопически болезнь Альцгеймера характеризуется атрофией гиппокампальной формации и церебральной коры, первично выражается височная и теменная ассоциативная кора в комбинации с расширением желудочков, особенно их задних рогов. Микроскопическими нейрпатологическими маркерами являются сочетание

внеклеточных сенильных бляшек, состоящих из β -амилоида, и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков (сплетений), содержащих гиперфосфорилированный τ -белок, а также утрата синапсов.

Амилоидные бляшки — внеклеточные отложения β -амилоида ($A\beta$), представляющего собой небольшой пептид размером в 40–42 аминокислотных остатка, образующийся в результате метаболизма белка — предшественника амилоида.

Нейрофибриллярные клубки состоят из парных спиральных филаментов, образованных гиперфосфорилированным τ -белком. В норме τ -протеин обеспечивает стабильность микротрубочек внутренней мембраны нейронов и везикулярного транспорта. Изменения τ -белка приводят к нарушению аксонального транспорта и повреждению внутриклеточных органелл, включая митохондрии. Нейрофибриллярные клубки являются маркером нейродегенерации и коррелируют с тяжестью болезни Альцгеймера.

Патогенез

Со времени начала изучения болезни Альцгеймера предложено более 15 гипотез ее возникновения. В настоящее время наиболее приемлемой является амилоидная гипотеза, связывающая патогенез заболевания с нарушением метаболизма β -амилоида, который накапливается в виде нерастворимых сенильных бляшек в тканях головного мозга, а также в стенках сосудов. Нарушение нормального метаболизма белка — предшественника амилоида (APP) может быть обусловлено как генетическими факторами, так и приобретенными.

Мутации в гене APP приводят к его избыточному синтезу, что создает условия для образования патологического β -амилоида. Одним из генетических факторов риска на данный момент считается наличие генотипа ApoE4 — носительство одного или двух аллелей $\epsilon 4$ гена ApoE, с которым связано до половины случаев поздней (с началом старше 65 лет) спорадической болезни Альцгеймера. Показано, что ApoE принимает участие в расщеплении APP совместно с рецептором липопротеинов низкой плотности. Белок ApoE4, в отличие от других изоформ, не может участвовать в образовании дисульфидных связей из-за отсутствия остатков цистеина и тем самым предупреждает агрегацию β -амилоида. Носительство ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ в 3,5 раз повышает риск болезни Альцгеймера, ApoE $\epsilon 3/\epsilon 4$ — в 4,2 раза для лиц в возрасте 60–69 лет.

Белок — предшественник амилоида (APP) подвергается расщеплению различными протеазами: α -, β - и γ -секретазами. В норме секреция β -амилоида не приводит к каким бы то ни было проблемам, поскольку в здоровой ткани мозга есть баланс между продукцией пептида и его удалением. Физиологическая функция β -амилоида пока окончательно не установлена. Расщепление APP осуществляется секретазами — семейством металлопротеаз — трансмембранных протеолитических ферментов. Интересно, что α -секретаза расщепляет амилоидный пептид $A\beta$ почти посередине между сайтами секретаза β и γ . Расщепление α -секретазой внутренней части β -амилоидного пептида последовательно инициирует неамилоидогенный процесс. Амилоидогенный процесс инициируется β -секретазой, что приводит к высвобождению укороченных форм. В последующем физиологическая γ -секретаза расщепляет белок до патологического, склонного к агрегации β -амилоида. Далее β -амилоид спонтанно агрегируется во множественные сосуществующие формы. Одна форма содержит олигомеры (2–6 пептидов), которые объединяются в промежуточные блоки. β -Амилоид также может увеличиваться до фибрилл, которые самостоятельно упаковываются в бляшки. Растворимые олигомеры и промежуточные формы амилоида являются наиболее токсичными формами β -амилоида и, что важно, особенно токсичными для синапсов. Однако не менее важную роль в патогенезе заболевания играет и то, что аккумуляция β -амилоида способствует нарушению его удаления через гематоэнцефалический барьер, через периваскулярные пространства Вирхова–Робена и глимфатическую систему мозга. Последний механизм клиренса амилоида, как показали новейшие исследования, имеет определяющее значение и связан с физиологической дилатацией периваскулярных пространств в ночное время при снижении диастолического давления, что улучшает выведение амилоидного белка [13]. В дальнейшем с участием целевых контактов астроцитов, образованных белком аквапорином-4, β -амилоид перемещается по так называемой глимфатической системе из периваскулярного параартериального в периваскулярное венозное пространство и выводится через лимфатические сосуды в оболочках мозга в шейные лимфатические узлы.

Среди других гипотез развития болезни Альцгеймера на сегодняшний день представляют интерес инфекционная (вирусы герпетической группы и бактерии пищеварительного тракта), нейронального воспаления (активация микроглии), инсулинорезистентности («сахарный диабет 3-го типа») и др.

Классификация

Выделяют раннюю (пресенильный тип) и позднюю (сенильный тип) формы болезни Альцгеймера в зависимости от сроков появления первых клинических симптомов. Пресенильный вариант — это болезнь Альцгеймера с ранним началом (развитие заболевания до 65 лет), составляет примерно 6–7%, сенильный вариант, или болезнь Альцгеймера с поздним началом, — 93–94% (табл. 5.1).

Таблица 5.1. Сравнительная характеристика болезни Альцгеймера с ранним и поздним началом [41]

Пресенильный тип болезни Альцгеймера	Сенильный тип болезни Альцгеймера
Начало, как правило, в возрасте до 65 лет	Начало, как правило, в возрасте после 65 лет
Медленное развитие на начальном этапе и быстрое прогрессирование на этапе клинически выраженной деменции	Менее прогрессивное развитие болезни на всех этапах, за исключением конечного
Появление корковых дисфункций уже на ранних этапах	Нарушение высших корковых функций значительно проявляется на стадии умеренной деменции
Множественное тяжелое поражение высших корковых функций на этапе тяжелой деменции	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 этапах
Относительно гомогенная клиническая картина на развернутом этапе деменции (афато-апракто-агностическая деменция)	Гетерогенная клиническая картина

Клиническая картина

Наиболее ранним симптомом болезни Альцгеймера служит нарушение памяти по типу прогрессирующей амнезии: сначала появляется легкая забывчивость, ослабевают память на текущие события при относительной ее сохранности на отдаленные события, затем возникает фиксационная амнезия и далее постепенно развивается полная амнестическая дезориентировка, вплоть до забывания имен близких людей и собственного имени, названий предметов. Развитие нарушений памяти подчинено закону Рибо — «в нисходящем

направлении» (цит. по: [42]). Часто «провалы» в памяти являются ложными воспоминаниями. Способность к запоминанию не улучшается при использовании подсказок. Нарушения памяти остаются ведущим симптомом в течение всего заболевания. Одним из первых клинических симптомов также является утрата прежних жизненных интересов (хобби, увлечений).

Наряду с расстройствами памяти возникают и постепенно прогрессируют нарушения других когнитивных функций: внимания, восприятия, праксиса, снижается способность к анализу, синтезу и абстракции. Характерным признаком являются также зрительно-пространственные нарушения. Больным трудно ориентироваться в окружающей обстановке, они как бы теряются и испытывают сложности в ориентации даже в знакомой местности, не способны составить план передвижения, разбираться в картах и схемах.

Нарушается ориентировка во времени, появляются трудности при выполнении профессиональной и повседневной деятельности. По мере прогрессирования апраксии утрачиваются бытовые навыки, больным трудно надеть на себя одежду, выполнить простые бытовые задачи, расположить предметы при сервировке стола. Позднее появляются расстройства восприятия, которые приводят к нарушению узнавания лиц, в том числе собственного, идентификации предметов. Обязательной составной частью клинической картины болезни Альцгеймера является наличие речевых нарушений. Речь больных становится прерывистой, что связано с затруднением подбора слов и сохранения единой линии мышления. Пациенты забывают названия предметов, с трудом понимают чужую речь, сначала нечетко произносят слова, появляются стереотипные обороты, позднее возникают выраженные нарушения экспрессивной речи — многократное повторение начальной буквы слова, наполняющее заикание, а затем и отдельных слогов, автоматическое произвольное повторение услышанных слов. На поздних этапах болезни пациенты полностью перестают понимать чужую речь, а их собственная связная речь распадается. Наряду с афазией развиваются нарушения чтения, письма, счета.

Уже на ранних этапах болезни наблюдаются общая слабость, снижение работоспособности, появляются тревожность, подозрительность, сужение круга интересов, безразличие, апатия, эгоцентризм, поведение становится шаблонным, стереотипным. Аффективные нарушения встречаются почти у трети пациентов с болезнью Альцгеймера, проявляются неустойчивостью настроения, снижением

интереса к работе, окружающей обстановке, родным и близким. На более поздних этапах заболевания появляются поведенческие и психотические расстройства: немотивированная раздражительность, вспыльчивость, гневливость, эпизоды психомоторного возбуждения, расторможенность. Возможно развитие галлюцинаций и бреда (чаще преследования, ущерб).

К неврологическим проявлениям поздних стадий болезни Альцгеймера относят акинезию, ригидность и миоклонии, реже встречаются эпилептические припадки [11]. На более поздних стадиях почти у всех пациентов развивается прогрессирующее нарушение позы и походки, тонуса мышц, появляется так называемая параническая ригидность. Возникает состояние полной «апрактической обездвиженности» или «моторной растерянности», проявляющаяся невозможностью любого целенаправленного действия; больные молча лежат, не меняя позы.

Стадии болезни Альцгеймера

Расширение представлений о патогенезе болезни Альцгеймера привело к пониманию последовательности и продолжительности патологических изменений, которые присутствуют до появления самых первых клинических симптомов. На сегодняшний день очевидно, что заболевание не начинается одномоментно, а видимые клинические проявления (синдром умеренных когнитивных нарушений амнестического типа или деменция) являются следствием длительно прогрессирующих (15–25 лет) церебральных изменений (рис. 5.1) [12].

На сегодняшний день существует несколько классификаций стадийности заболевания, однако на наш взгляд наиболее полной и в то же время удобной является классификация болезни Альцгеймера по семи стадиям.



Рис. 5.1. Стадии болезни Альцгеймера. УКН — умеренные когнитивные нарушения (модифицировано авторами из [43, 44])

I стадия — нормальное когнитивное функционирование, отсутствие жалоб и внешних симптомов. Активный процесс амилоидного обмена в головном мозге, не имеющий клинических проявлений. Верификация I стадии возможна только с помощью биомаркеров амилоидоза (исследования ЦСЖ, функциональная нейровизуализация с лигандами амилоидного белка).

II стадия — начальные признаки когнитивных нарушений, субъективное когнитивное снижение, легкие когнитивные нарушения. Стадия II характеризуется наличием периодически возникающих жалоб, прежде всего на забывчивость. Морфологически стадия проявляется постепенно прогрессирующей нейродегенерацией без значительных клинических проявлений. Верификация возможна с помощью нейropsихологических биомаркеров, функциональной нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -глюкозой, скантинтография с $^{99\text{m}}$ -технецием и т.д.), высокоточной структурной нейровизуализацией (морфометрия, трактография).

III стадия — умеренное когнитивное расстройство. Отличительными признаками III стадии являются возможность объективизации имеющихся нарушений и подтверждение информатором (заинтересованность нарушений для окружающих). Морфологически стадия характеризуется более значительной нейродегенерацией с развитием атрофических изменений височных отделов мозга.

IV стадия — умеренная (легкая) деменция. Прогрессирующие нарушения памяти дополняются временной и пространственной дезориентировкой, нарушением названия предметов, счета и рисования. Отличительная особенность — появление функциональных нарушений, затрудняющих полноценное ежедневное функционирование больного. Нередко развивается депрессия, так как понимание собственного дефекта все еще сохранено. Больной может становиться агрессивным или раздражительным.

V стадия — умеренная (умеренно тяжелая) деменция. Нарушения памяти и других высших мозговых функций становятся очевидными для окружающих, возникает необходимость в повседневной помощи даже при выполнении бытовых задач (приготовлении пищи, стирке, уборке и т.д.).

VI стадия — тяжелая деменция. Выраженные когнитивные нарушения дополняются утратой простейших бытовых навыков (одевание, гигиенические процедуры), появляются поведенческие нарушения, возникают подозрительность, иногда иллюзии и галлюцинации.

VII стадия — поздняя (терминальная). Утрачиваются функции тазовых органов, эмоциональные реакции, способность к самостоятельному передвижению. Больной становится полностью несамостоятелен, возможно развитие эпилептических приступов и нарушений глотания.

Однако до сегодняшнего дня классификация по степени тяжести заболевания в клинической практике не нашла широкого применения.

Атипичные формы болезни

Заболевание может иметь **атипичные варианты** течения, обусловленные повреждением на начальных стадиях заболевания областей мозга, реже вовлекаемых в патологический процесс.

Задняя кортикальная атрофия проявляется дисфункцией зрительно-пространственных зон затылочной и теменной коры. Данный синдром характеризуется ранним развитием (до 60 лет) алексии с аграфией (наиболее частые симптомы, которые существуют без значимого ухудшения других, связанных с речью функций), прозопагнозией, появлением синдрома Балинта (оптическая атаксия, окулярная апраксия, симультанная и зрительная агнозия), синдрома Герстманна (акалькулия, пальцевая агнозия, нарушения пространственной ориентации).

Как атипичное проявление болезни Альцгеймера рассматривается так называемый **логопенический вариант ППА**. Трудности в диагностике нозологической принадлежности обусловлены тем, что речевые нарушения могут длительно оставаться, по сути, единственным проявлением заболевания. Как основу развития речевых нарушений рассматривают расстройства краткосрочной оперативной памяти, что приводит к затруднению поиска слов и, соответственно, замедлению речи, частым паузам, незавершенности слов и предложений, трудностям при повторении предложений, особенно длинных и сложных по построению. При этом понимание смысла предложений и слов, их категориальной принадлежности, грамматически правильное построение речи, артикуляция остаются сохранными. Паузы не заполняются высказываниями, не подходящими по смыслу.

Также описан **лобный вариант болезни Альцгеймера**, который проявляется преимущественно регуляторными и поведенческими нарушениями, напоминая вариант фронтотемпоральной дегенерации. Может также наблюдаться клиническая картина **кортико-базальной дегенерации** (феномен «чужой» конечности, апраксия и др.).

По некоторым данным, атипичные варианты могут встречаться в 14% случаев.

Критерии диагностики

Для диагностики болезни Альцгеймера применяют диагностические критерии, разработанные рабочей группой Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS) и Ассоциацией по изучению болезни Альцгеймера и относящихся к ней нарушений (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA).

Критерии болезни Альцгеймера NINCDS-ADRDA [6]

Критерии вероятной болезни Альцгеймера:

- 1 деменция, установленная в результате клинического обследования и документированная нейропсихологическим обследованием;
- 2 дефицит в двух и более областях когнитивной сферы;
- 3 прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций;
- 4 отсутствие нарушений сознания;
- 5 начало в возрасте от 40 до 90 лет, преимущественно после 65 лет;
- 6 отсутствие системных заболеваний или болезней головного мозга, которые сами по себе могут быть причиной прогрессирующего ухудшения памяти и когнитивных функций.

Диагноз вероятной болезни Альцгеймера подтверждается следующими данными:

- 1 прогрессирующее ухудшение специфических когнитивных функций, таких как речь (афазия), двигательные навыки (апраксия) и восприятие (агнозия);
- 2 нарушение повседневной деятельности и изменение стереотипов;
- 3 семейный анамнез;
- 4 лабораторно-инструментальные исследования:
 - нормальные результаты люмбальной пункции;
 - нормальные или неспецифические изменения при электроэнцефалографии (ЭЭГ);
 - признаки церебральной атрофии с тенденцией к прогрессированию.