

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ.



Основные заболевания, сопровождающиеся когнитивными расстройствами

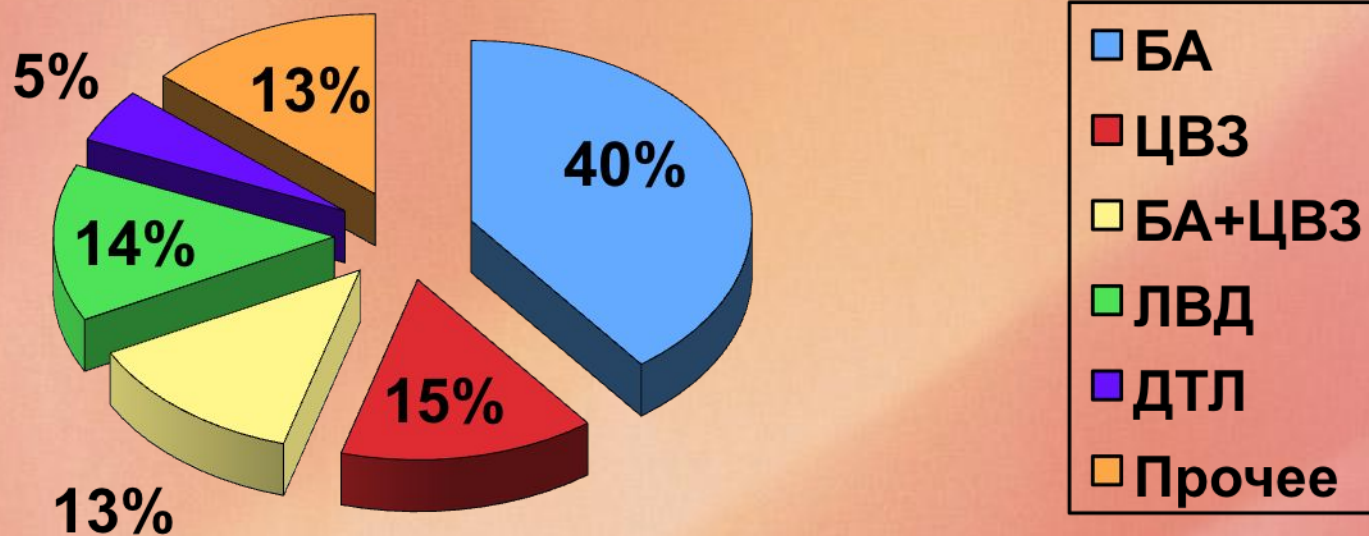
- Нейродегенеративные расстройства
 - Болезнь Альцгеймера
 - Фронтотемпоральная деменция
 - Болезнь диффузных телец Леви
 - Болезнь Паркинсона
 - Прогрессирующий надъядерный паралич
 - Мультисистемная атрофия
 - Болезнь Гентингтона
 - Гепато-церебральная дегенерация
 - Наследственные атаксии
 - Амиотрофический боковой склероз
 - Рассеянный склероз
- Цереброваскулярные расстройства
 - Дисциркуляторная энцефалопатия
 - Инсульты
 - Хронические гематомы
 - Церебральные васкулиты
- Инфекционные заболевания
 - Менингиты
 - Энцефалиты
 - СПИД
 - Лаймская болезнь
 - Болезнь Крейтцфельда-Якоба
- Онкологические заболевания
 - Внутримозговые опухоли
 - Паранеопластические синдромы
- Травматические повреждения головного мозга
 - Посттравматическая деменция
- Дисметаболические и токсические расстройства
 - Дисметаболические энцефалопатии
 - Постгипоксическая энцефалопатия
 - Алиментарные дефицитарные состояния
 - Токсические и лекарственные энцефалопатии
 - Эндокринные энцефалопатии
- Нормотензивная гидроцефалия
- Эпилепсии
- Другие

ЭТИОЛОГИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

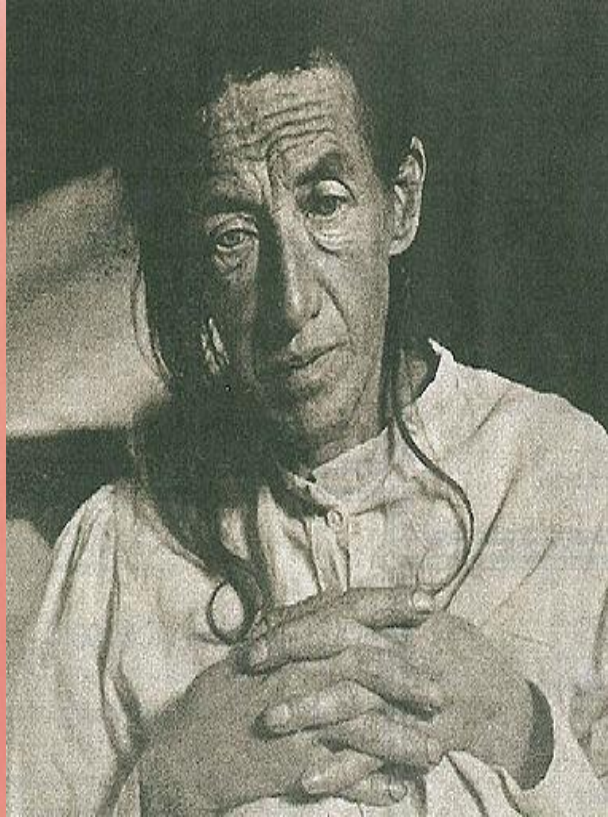
3



НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР ДЕМЕНЦИЙ



БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА



14.06.1864 – 19.12.1915 профессор Алоиз Альцгеймер

Образование получил в Вюрцбурге и Берлине, после защиты докторской диссертации в Вюрцбурге переехал во Франкфурт-на-Майне, где работал ассистентом в городской клинике нервных болезней под руководством Зиоли (Sioli); по приглашению Э. Крепелина переехал сначала в Гейдельберг, а затем в Мюнхен, где с 1904 по 1912 руководил анатомической лабораторией Психиатрической клиники (основанной Э.

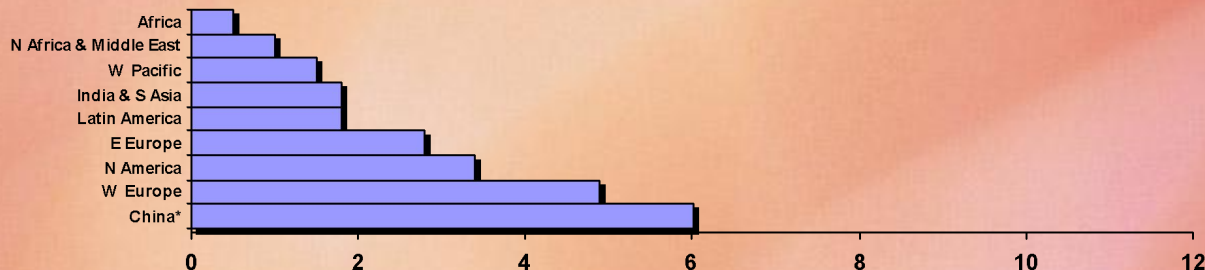
Крепелином), с 1912 до конца жизни — ординарный профессор психиатрии в Бреслау. Изучал течение прогрессивного паралича, шизофрении, эпилепсии. Известен по клиническому и анатомическому описанию дегенеративного заболевания мозга, названному по предложению Крепелина его именем (болезнь Альцгеймера).

Вместе с Ф. Нисслем считается основоположником научной гистологии психических заболеваний. Основал журнал "Общей неврологии и психиатрии" (Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie).

Распространённость БА: 2001 г.



24,3 миллиона

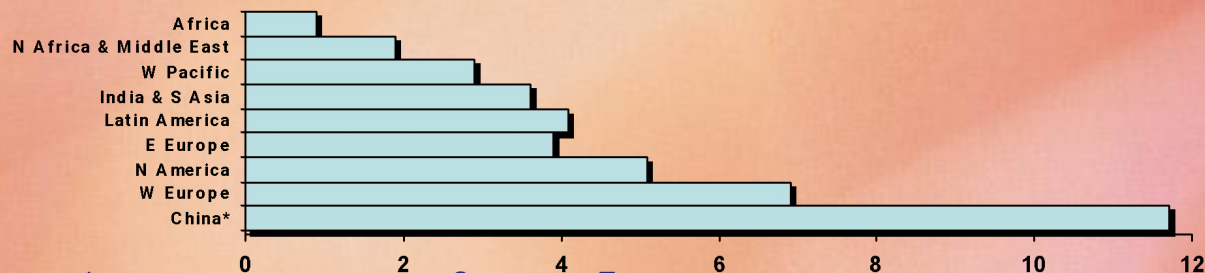


* и развивающиеся страны Западного Тихоокеанского региона.

Распространённость БА: 2020 г. (прогноз)



42,3 миллиона



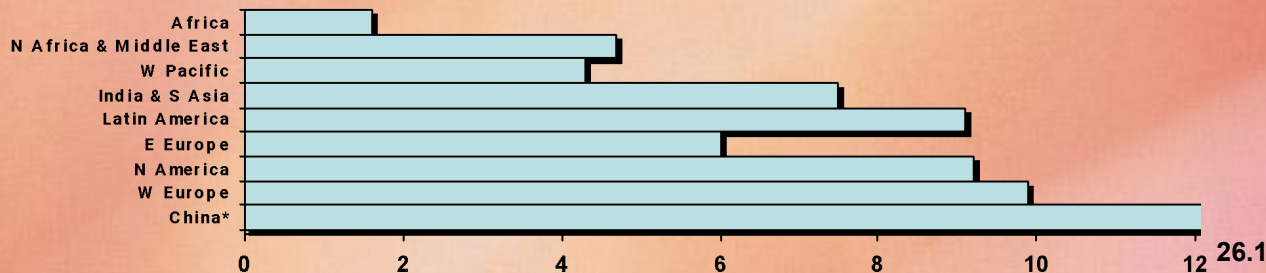
* и развивающиеся страны Западного Тихоокеанского региона.

Ferri et al, *Lancet* 2005;366:2112–2117.

Распространённость БА: 2040 г. (прогноз)



81,1 миллион



* и развивающиеся страны Западного Тихоокеанского региона.

ЭТИОЛОГИЯ БА

- **ген кодирующий АПП (21 хромосома)**
- **пресенелин 1 (14 хромосома)**
- **пресенилин 2 (1 хромосома)**
- **АПОЕ 4 (19 хромосома)**

Факторы риска БА

- **возраст**
- **сердечно-сосудистые заболевания**
- **Сахарный диабет**
- **Абдоминальное ожирение**
- **черепно-мозговая травма**
- **низкий уровень образования**
- **Низкий уровень физической активности**
- **Женский пол**

ПАТОГЕНЕЗ БА



БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

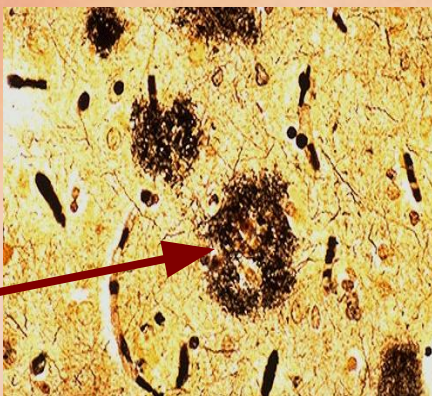


Патоморфология:

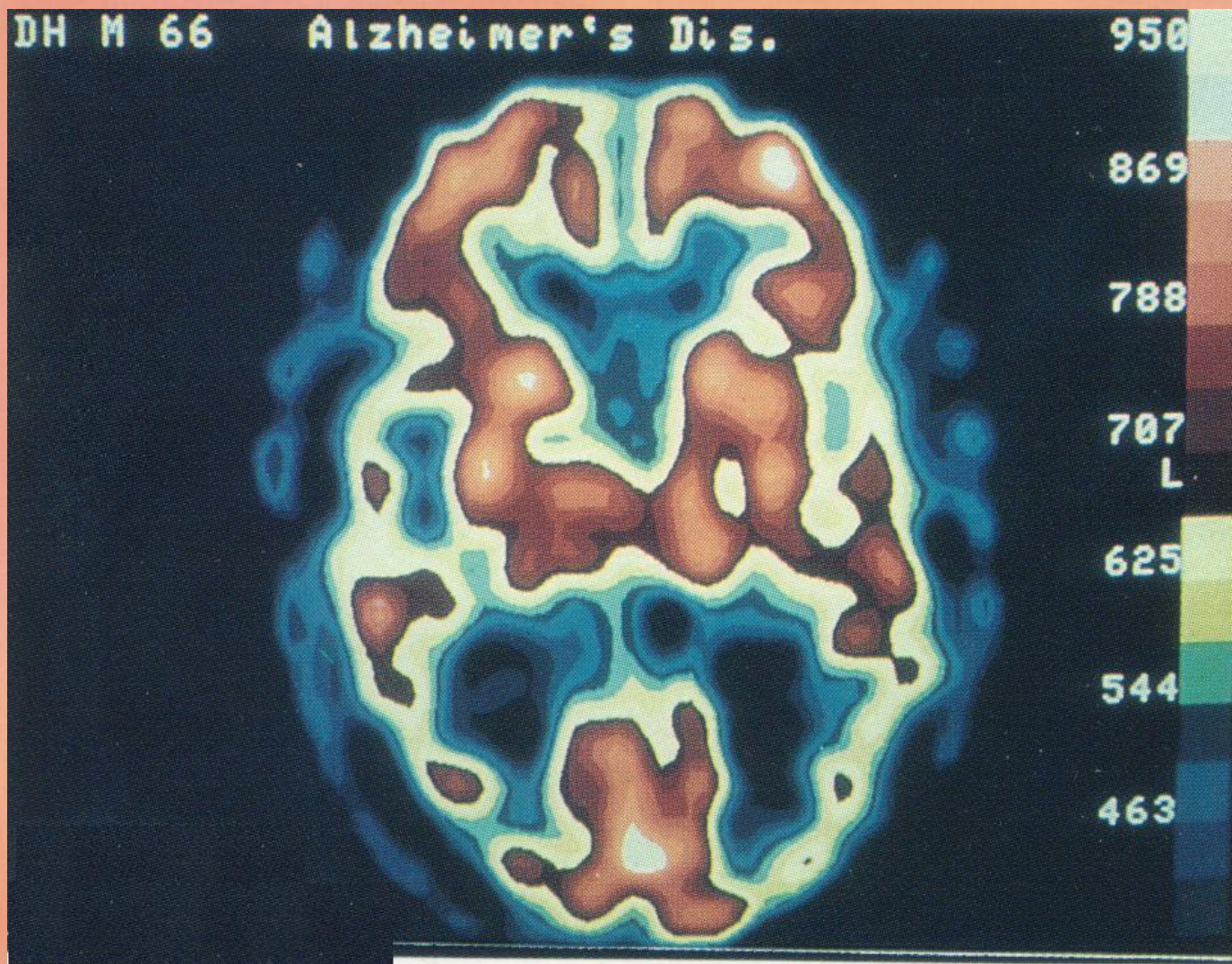
Нейрофибриллярные сплетения



Сенильные бляшки



ОДНОФОТОННО-ЭМИССИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ БА



БА: ТРАДИЦИОННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ



ЕСТЕСТВЕННАЯ ИСТОРИЯ БА



МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ



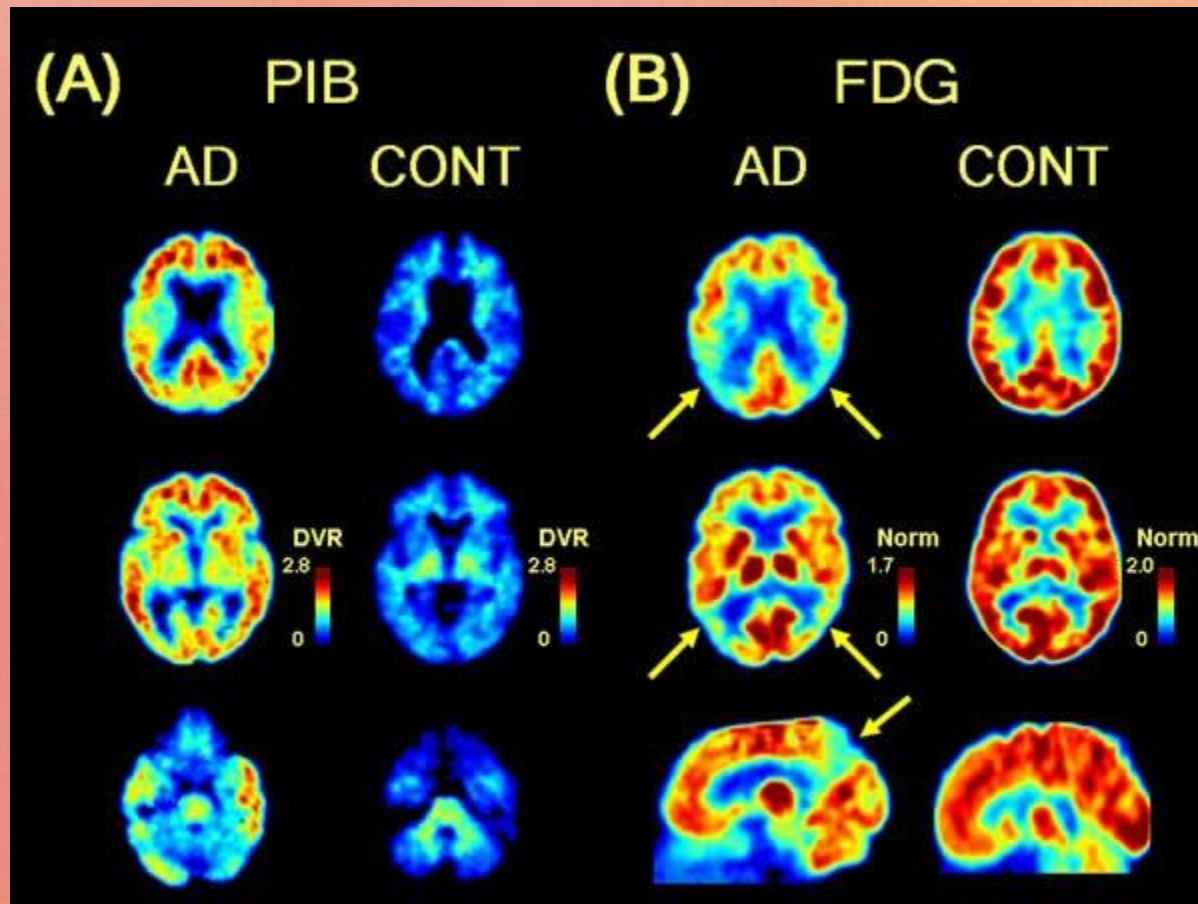
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БА

- **Нарушения памяти:**
 - Наличие нарушений памяти по словам пациента и/или его родственников
 - Нейropsychологические особенности мнестических расстройств («гиппокампальный тип нарушений памяти»)
 - Прогрессирующий характер нарушений памяти
- **Одно из следующих:**
 - Атрофия медиальных отделов височных долей по данным КТ или МРТ головного мозга
 - Характерные изменения биомаркеров в спинномозговой жидкости
 - Нарушение церебрального метаболизма/кровообращения в теменно-височных отделах коры по данным ПЭТ/ОФЭКТ

12 СЛОВ

**ДИВАН
БЛЮДЦЕ
ТИГР
ПИДЖАК
АБРИКОС
ВЕРТОЛЁТ
РЯБИНА
РЕКА
ПАЛЕЦ
ГРОЗА
ТЕННИС
ФЛЕЙТА**

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



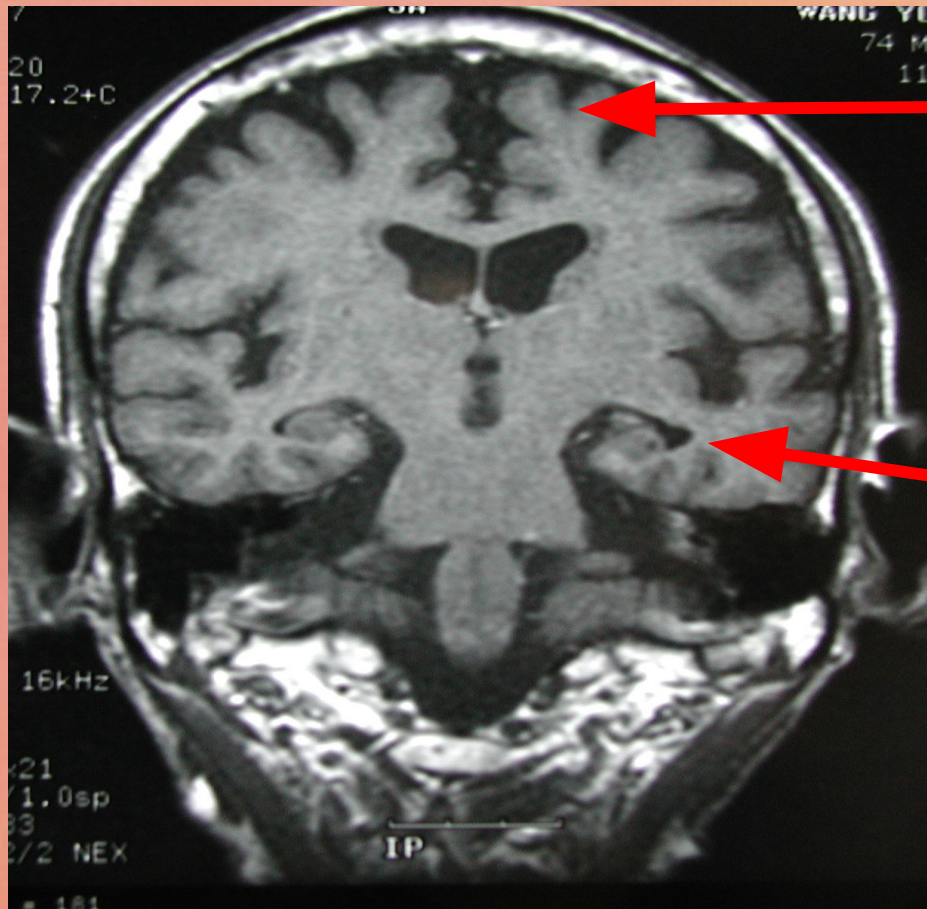
- Позитронно-эмиссионная томография:
- Исследование метаболизма питсбургской субстанции (PET-PIB)
- Исследования метаболизма глюкозы (PET-FDG)

БИОМАРКЕРЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ



- **Уменьшение содержания амилоидных мономеров («а-бета»-42)**
- **Увеличение содержания тау-протеина (общий тау-белок, фосфорилированный тау)**

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПРИ БА



Церебральная атрофия

Атрофия гиппокампа (!)

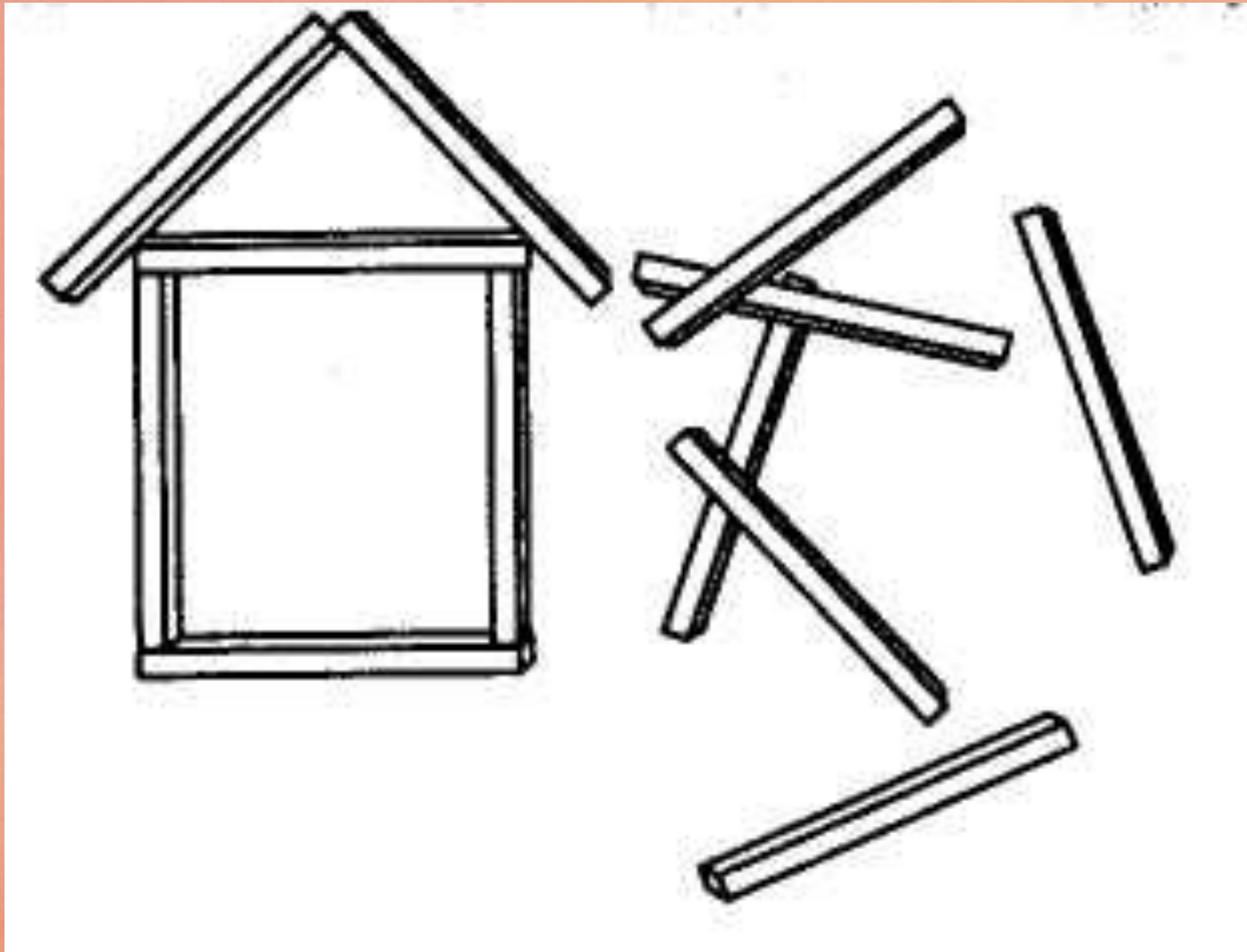
ЕСТЕСТВЕННАЯ ИСТОРИЯ БА



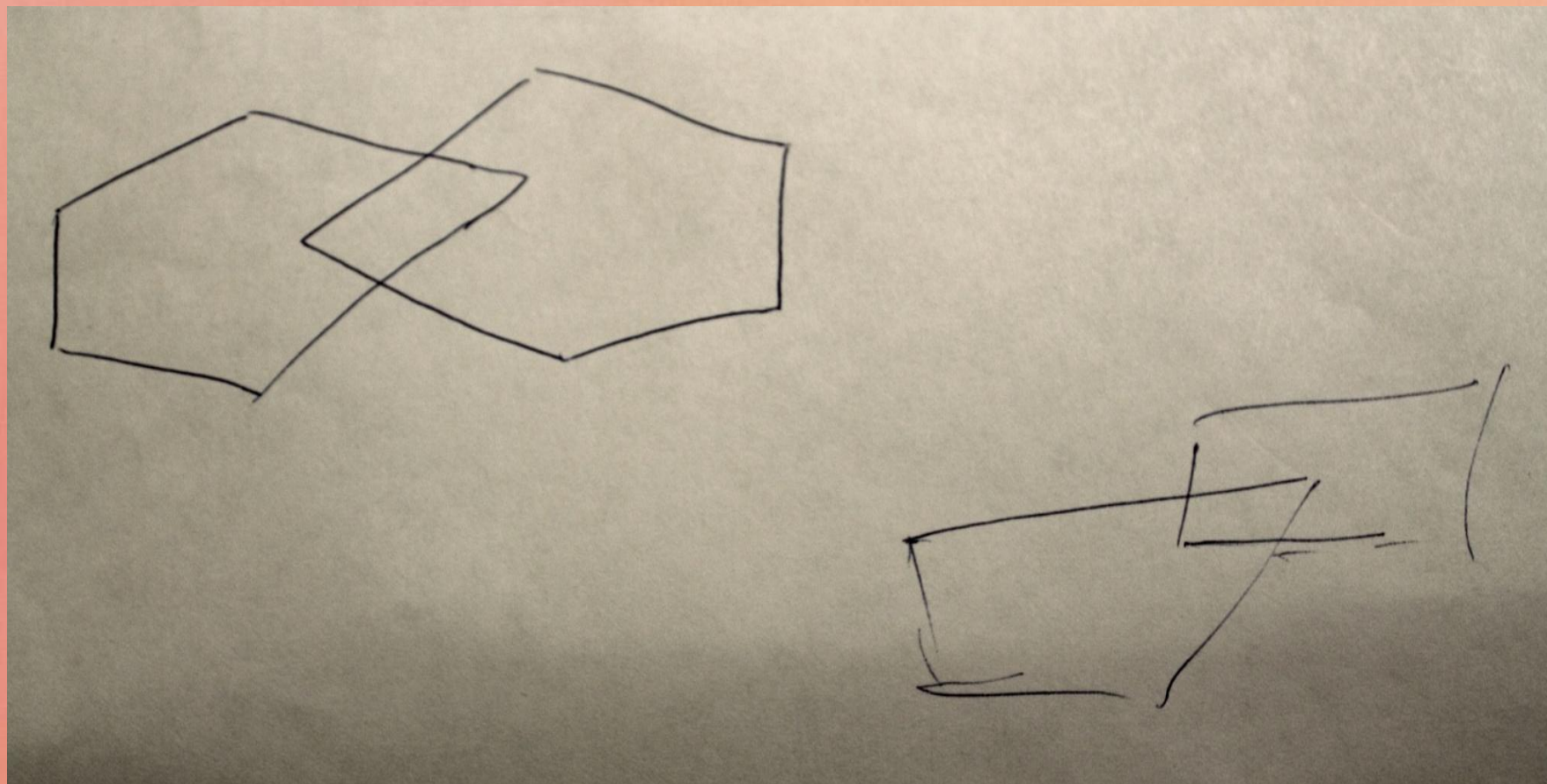
НАРУШЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ФУНКЦИЙ

- **Нарушение ориентировки на местности**
- **Нарушение пространственного гнозиса (часы, правая и левая стороны, географические карты и др.)**
- **Конструктивная апраксия**

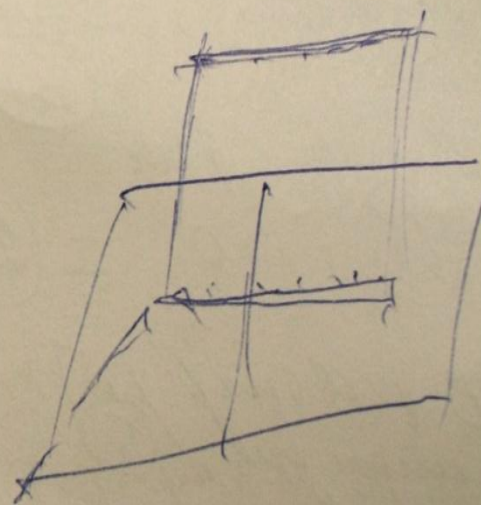
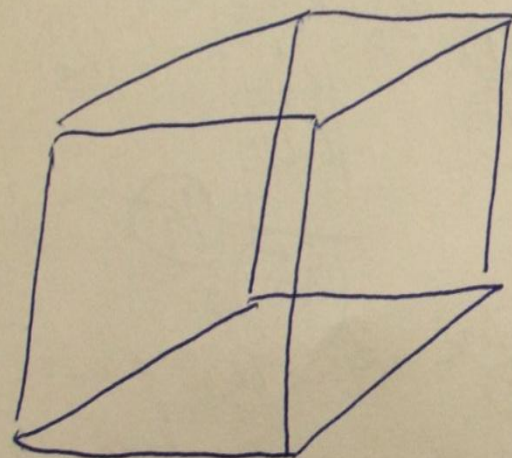
КОНСТРУКТИВНАЯ АПРАКСИЯ ПРИ БА



Конструктивная апраксия:



Конструктивная аппроксия: Рисование куба



НАРУШЕНИЯ РЕЧИ

- **Недостаточность номинативной функции речи**
- **Обеднение существительными, замена их на местоимения**
- **Поиск слов в разговоре, логопения**



Амнестическая афазия

ТЕСТ НАЗЫВАНИЯ

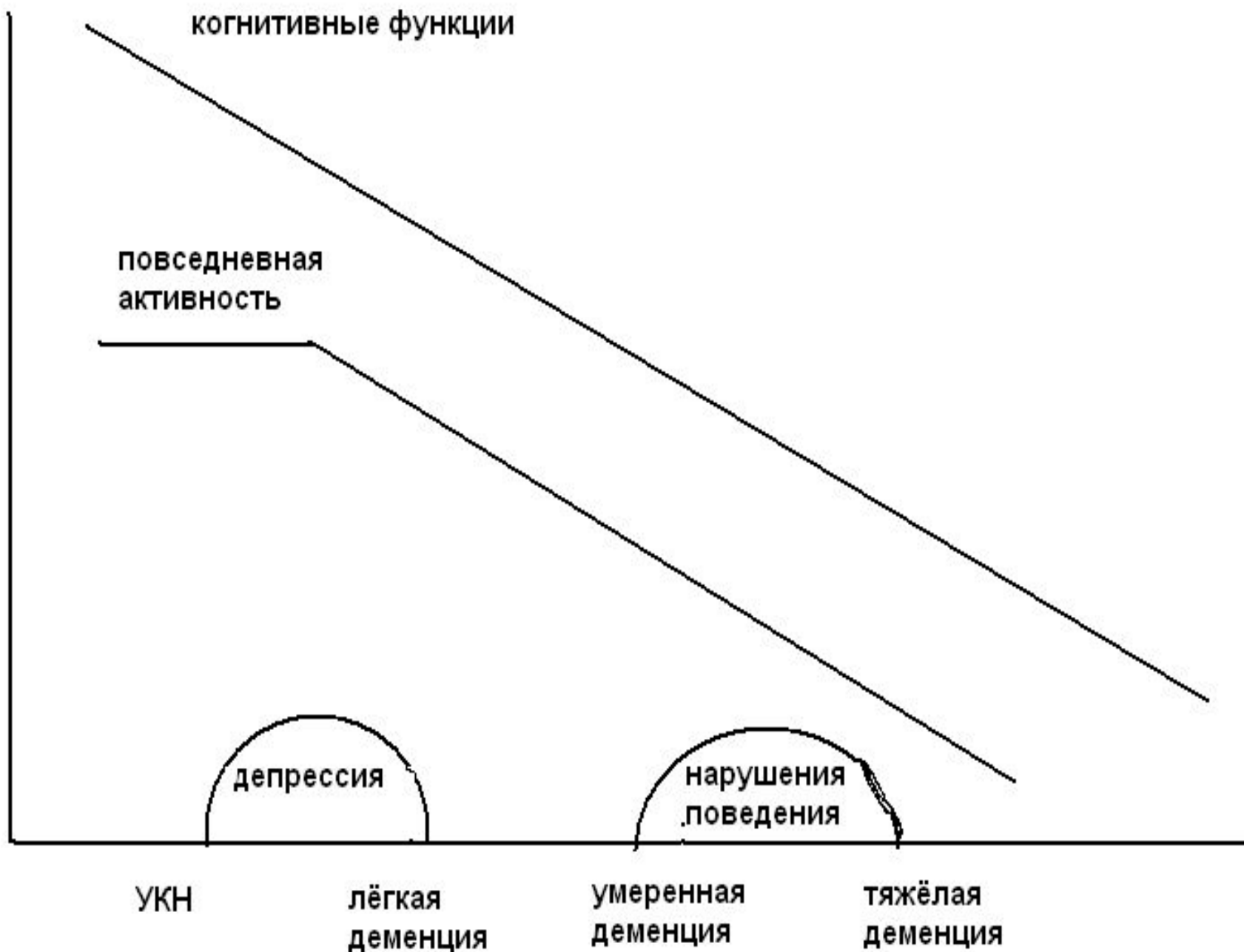


НАРУШЕНИЯ ПАМЯТИ ПРИ БА С ДЕМЕНЦИЕЙ УМЕРЕННОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ

- **Правило Рибо**
- **Нарушены эпизодическая, семантическая и процедурная память**

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ:

- **Бред**
 - **Малого ущерба**
 - **Двойников**
 - **«Чужого дома»**
- **Галлюцинации**
- **Неадекватное двигательное поведение**
- **Нарушение цикла сон-бодрствование**
- **Нарушение пищевого поведения**
- **Нарушение сексуального поведения**
- **Раздражительность, агрессивность**
- **Снижение критики, неопрятность**



БА С СИНДРОМОМ ТЯЖЁЛОЙ ДЕМЕНЦИИ

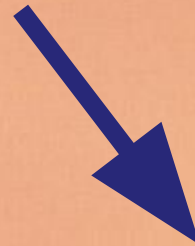
- **Воспоминания только о наиболее важных событиях жизни (собственное имя, имя супруга, профессия)**
- **Выраженная идеомоторная и конструктивная апраксия**
- **Грубые нарушения понимания речи и способности вербально выражать свои мысли**
- **Регресс бреда и других поведенческих расстройств**
- **Нарушение самообслуживания: необходимость в постоянном постороннем уходе.**

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА: формы



Пресенильный тип

**Семейные
формы
быстрое
прогрессирова
ние
афазия,
апраксия,
агнозия**



Сенильный тип

**Спорадические
формы
медленное
прогрессирование
доминирование
нарушений памяти**

ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

- **Деменция**
- **Генетическое подтверждение (или семейный анамнез)**
- **Прогрессирующие нарушения памяти и, по крайней мере, ещё одной когнитивной функции**
- **Непрерывное прогрессирование когнитивных нарушений**
- **Отсутствие признаков другого дементирующего заболевания (например, цереброваскулярной патологии)**

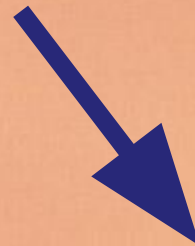
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА



**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ
(НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ)**



**ЗАМЕДЛЕНИЕ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**



СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ



**УМЕНЬШЕНИЕ
ВЫРАЖЕННОСТИ
СИМПТОМОВ**

ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- **Ингибиторы гамма- и бета-секретаз**
- **Стимуляторы альфа-секретазы**
- **Ингибиторы фосфорилирования тау-протеина**
- **Активная и пассивная вакцинация**
- **Противовоспалительные препараты**
- **Антиоксиданты**

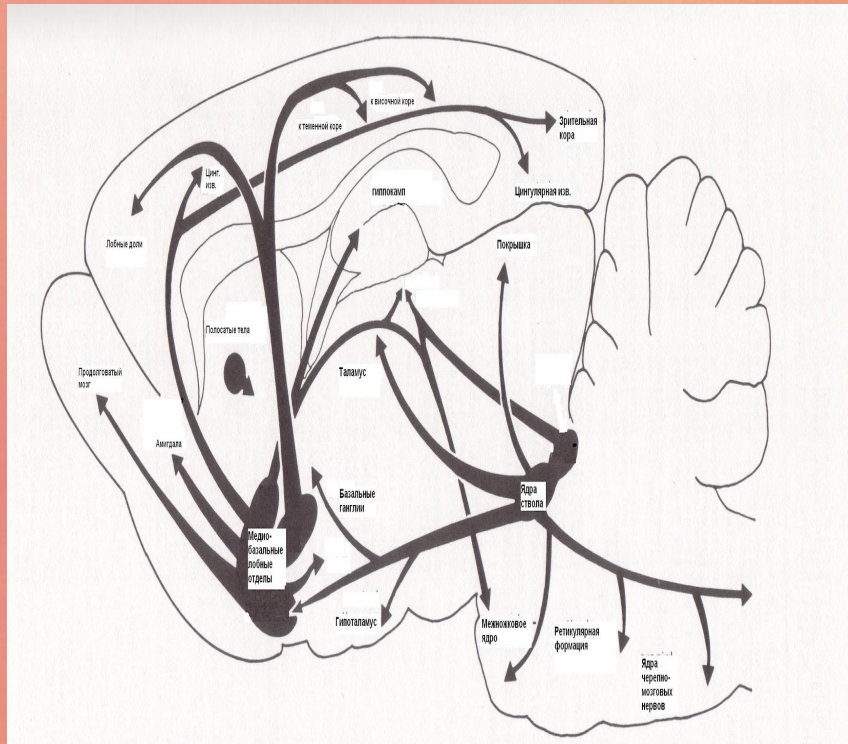
БА И ВАКЦИНАЦИЯ: ПРИВИВКА ОТ ДЕМЕНЦИИ

- **AN1792 (Фаза II)**
- **Прекращено из-за угрожающих жизни нежелательных явлений (подострый аутоиммунный менигоэнцефалит - 6% пациентов);**
- **Уменьшение числа амилоидных бляшек**
- **Отсутствие эффекта в отношении нейрофибриллярных сплетений и амилоидной ангиопатии**
- **Улучшение когнитивных функций**
- **Нет эффекта на продолжительность относительной самостоятельности**

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БА

- **Ингибиторы ацетилхолинэстеразы**
 - **Донепизил**
 - **Галантамин**
 - **Ривастигмин**
- **Антагонисты НМДА-рецепторов к глутамату**
 - **мемантин**

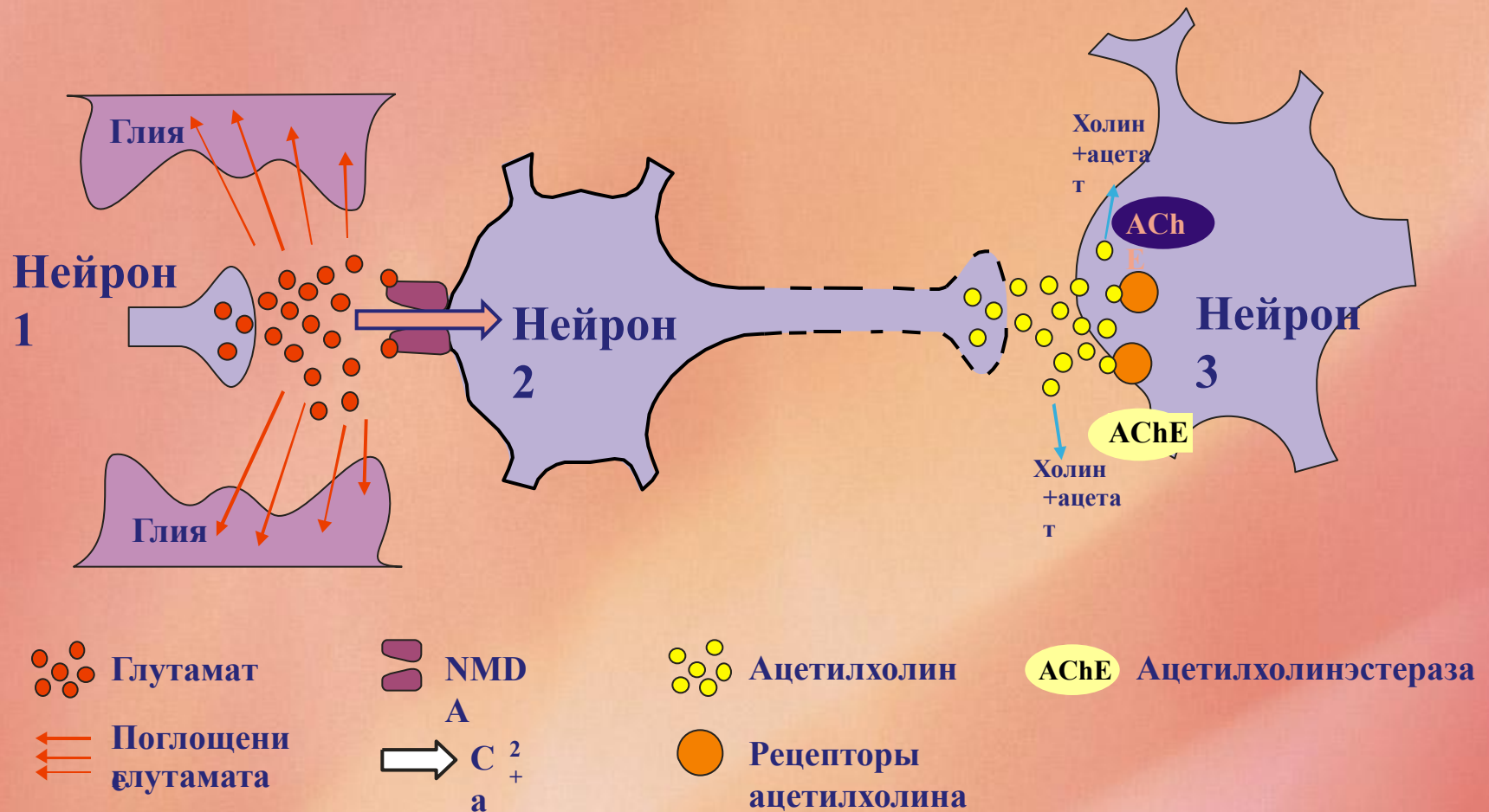
ВОЗДЕЙСТВИЕ НА АЦЕТИЛХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ



ИНГИБИТОРЫ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

- **I поколение:**
 - физостигмин
 - тетрааминоакридин (такрин, когнекс)
 - амиридин (нейромидин)
- **II поколение:**
 - ривастигмин (экселон)
 - донепилцин (арицепт)
 - галантамин (реминил)

Взаимосвязь глутаматергической и холинергической передачи



Рекомендации специалистов Alzheimer's Disease Management Council (ADMC) по терапии БА

БА с синдромом лёгкой или умеренной деменции

Первая линия терапии — ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Недостаточная эффективность/снижение («истощение») клинического эффекта/непереносимость

Замена на другой ингибитор ацетилхолинэстеразы

**Недостаточный/слабый клинический ответ
на все ингибиторы ацетилхолинэстеразы**

При умеренной БА может быть оправданным добавление мемантина или замена на мемантин

Недостаточная эффективность/снижение («истощение») клинического эффекта/непереносимость

**Прекращение терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы
и/или мемантином**