

## НА ЗАКІНЧЕННЯ НОМЕРА

### НОВІ ПОГЛЯДИ НА ХВОРОБУ АЛЬЦГАЙМЕРА

J. M. Nash  
Time, липень, 2000 р.

*Уявіть собі ваш мозок як освітлений будинок. А тепер уявіть, що хтось вимикає лампи одну за одною. Саме це і робить хвороба Альцгаймера. Вона “вимикає світло”, сповільнюючи, а врешті-решт і припиняючи потік ідей, емоцій та пам'яті з однієї “кімнати” в іншу. Дуже сумно бачити батьків, рідних братів та сестер, чоловіка чи дружину, яких заповнює темрява, і знати, що неможливо припинити вимкнення світла, неможливо увімкнути його знову, якщо якимось воно вже згасло. Принаймні ще не тепер.*

Невролог Гарвардського університету Деніс Селкое передбачає, що скоріше, ніж хтось наважеться сподіватися, хвороба Альцгаймера втратить свою зовнішню непереможеність, яка нині ще навіює страх. Він вважає, що незабаром практичні лікарі матимуть кілька ліків, за допомогою яких можна буде сповільнити або й навіть зупинити розвиток хвороби. Мало того, ліпше розуміння генетичних та довоколишніх факторів ризику дасть можливість встановлювати ранній діагноз, тому пацієнти зможуть розпочати лікування ще до того, як мозкові клітини почнуть гинути.

Можливо, Селкое справді має рацію? Чи може бути так, що пацієнти і лікарі розглядатимуть хворобу Альцгаймера так само, як нині вони розглядають хвороби серця, — як серйозні захворювання, які можна лікувати або навіть запобігати їм? Приблизно 20 мільйонів людей у всьому світі страждають від хвороби Альцгаймера (лише у США 4 мільйони людей). Якщо взяти до уваги те, що кількість населення зростає, а люди живуть усе довше, то ця кількість, згідно з підрахунками, на 2050 рік стане втричі більшою. Ось що сказав віце-президент зі справ науки та медицини Асоціації Альцгаймера Біл Сіз: “Те, з чим ми стикаємося, є епідемією великих розмірів”.

Нещодавно вчені зробили крок уперед у дослідженні генів, які можуть підвищувати ризик виникнення хвороби Альцгаймера. Оприлюднено нові докази того, що інші фактори, наприклад, багате на жири харчування, можуть суттєво підвищити ризик захворювання. Але найважливішими були перші клінічні вивчення сполук, що, як вважають багато дослідників, впливають на причину хвороби Альцгаймера — клейку білкову сполуку, відому як бета-амілоїд. Суперечлива, але дуже цікава гіпотеза, яку довго відстоював Селкое, твердить, що надмірна кількість бета-амілоїду є токсичною для нейронів так само, як надмір холестерину є токсичним для ендотеліальних клітин кровоносних судин.

Справді, якщо ці клінічні дослідження дадуть переконливий результат, то довготривалі та гарячі дебати незабаром можуть скінчитися. Ось як висловився віце-президент Асоціації Альцгаймера Біл Сіз: “Є два варіанти: або гіпотеза бета-амілоїду є правильною, і тоді дуже швидко з'являться нові методи лікування, або ні, тоді дослідники основних лабораторій швидко спрямують свої зусилля у продуктивнішому напрямі”.

## Пошук генів

Близько століття вчені намагаються з'ясувати, яке пошкодження мозку при хворобі Альцгаймера є важливішим, — бляшки, що займають простір між нейронами, чи нейрофібрилярні перекрути всередині нейрона. Ця проблема стала актуальною з того моменту, коли німецький невропатолог Алоїс Альцгаймер уважно розглянув у мікроскоп тонкий зріз мозку та помітив ці дві ознаки хвороби. Він був першим, хто встановив цей діагноз. Сталося це 1906 року. Пацієнтка Августа Д. померла у віці 55 років. Останні роки свого життя вона провела як пацієнтка психіатричного інституту. За записами Альцгаймера, вона була схильна до спалахів агресивності та приступів роздратованості, а також до параної, іноді могла поплескати по обличчю інших, очевидно, сприймаючи їх обличчя за своє.

### Таблиця.

Як хвороба Альцгаймера розвивається у мозку та як можна зупинити її прогресування?

*Учені ще не можуть сказати точно, що спричинює хворобу Альцгаймера, але будь-яке пояснення повинно врахувати наявність клейких бляшок зовні нейронів та нейрофібрилярних перекрутів усередині їх. Чи одночасно виникають ці ушкодження? Або, що імовірніше, чи одне з них передує утворенню іншого? Чи ще щось ініціює утворення їх обох?*

#### **Бета-амілоїд**

◆ Навіть здорові клітини використовують поверхневі ферменти, яких називають секретазами, для утворення білка під назвою бета-амілоїд. Але в осіб із сімейною хворобою Альцгаймера утворюється надто багато амілоїду, особливо того типу, який є дуже клейким.

◆ Бета-амілоїд утворює бляшки на поверхні нейронів.

◆ Ці бляшки стають настільки великими, що ініціюють запальну реакцію імунної системи мозку, яка при цьому знищує здорові нейрони.

◆ Інгібітори секретаз теоретично можуть блокувати продукцію амілоїду, нині відбувається тестування в добровольців.

#### **АРОЕ**

◆ Інша молекула, яка може відігравати роль в "очищенні" амілоїдних бляшок. Є різні варіанти АРОЕ, деякі з яких, імовірно, діють ліпше.

◆ Вчені з'ясовують, як АРОЕ впливає на утворення бляшок та, імовірно, нейрофібрилярних перекрутів. Вони сподіваються визначити нові "мішені" для винайдення ліків.

#### **Tau**

◆ Подібно до залізничних шпал, ця молекула зв'язує нейрофібрили всередині клітини, що підтримує структуру нейрона.

◆ Хімічні зміни в нейроні призводять до того, що молекули tau змінюють форму, а тому вони більше не можуть утримати нейрофібрили в певному порядку. Нейрофібрили починають скручуватися та сплутуватися. Наслідком цього є зморщування клітини та її смерть.

◆ Якщо вчені зможуть винайти медикаменти, які допоможуть tau відновити їх нормальну функцію, то вони зможуть запобігти сплутуванню нейрофібрил та смерті нейронів.

Свого часу відкриття Альцгеймера викликало великий інтерес, але хворобу, названу його іменем, через деякий час почали вважати, казусом у медицині. Чому? Протягом багатьох років цей діагноз було встановлено дуже малій групі пацієнтів віком до 60 років. Незабаром ситуація змінилася через збільшення тривалості життя (від 55 років у 1906 році до 77 на нинішній день), що було досягнуто завдяки застосуванню вакцин та антибіотиків. У 1960-х роках кількість випадків так званої старечої деменції зросла, внаслідок чого неврологи зробили висновок: у більшості випадків хвороба Альцгеймера та стареча деменція є одним і тим самим захворюванням.

Власне тоді всерйоз постало питання про те, що спричинює хворобу Альцгеймера, — бляшки чи перекрути. У середині 1980-х дослідники виділили бета-амілоїд (загальна назва класу клейких протеїнів) з мозку пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Невдовзі чотири групи дослідників виявили ген, який кодує вироблення цього протеїну. Вони були дуже здивовані, коли з'ясували, що бета-амілоїд є фрагментом набагато більшого протеїну, тепер відомого як амілоїдний попередник (прекурсор) протеїну (скорочено АПП).

Вибухнув інтерес науковців до генетики бета-амілоїду. Дослідники давно знали, що досить рідкісна "рання" форма хвороби Альцгеймера часто перебігає у родинах. Вони замислились, чи може бути її причиною мутація гена АПП. У 1991 році вчені Медичної школи Лондонського шпиталю Св. Марії провели скринінг ДНК членів сім'ї з хворобою Альцгеймера і виявили те, що кожен генетик уперто шукав у цій ділянці. Мутаційний ген АПП містився у 21 хромосомі, а єдина зміна в послідовності цієї ДНК виникла поблизу бета-амілоїдного фрагменту.

Через деякий час було визначено ще два гени "ранньої" форми хвороби Альцгеймера: пресенілін-1 та пресенілін-2. Як і ген АПП, ці гени були домінантними; дитині, яка отримала хоча б один ген від одного з батьків, неминуче передається і хвороба. Одним із трагічних прикладів є колумбійська родина з 3400 членів, яку протягом кількох поколінь переслідувала хвороба Альцгеймера. Проте ті випадки, про які дослідники добре знали, становили лише маленьку частку всіх випадків хвороби Альцгеймера. Можливо, що й інші гени залучено в переважній більшості випадків — тих, коли деменція виникає на сьомому, восьмому чи дев'ятому десятку років життя.

У 1992 році Ален Роузис заперечив ортодоксальну теорію про бета-амілоїд, заявивши, що він і його колеги знайшли основний ген схильності до хвороби Альцгеймера при "пізній" формі. Це був ген, який кодував АРОЕ4, поширений варіант ліпопротеїну АРОЕ, один з багатьох елементів системи транспортування холестерину в організмі. Усі здивувалися: яке має відношення цей ліпопротеїн, відомий фактор ризику захворювань серця, до хвороби Альцгеймера? Дуже скоро більшість дійшла висновку, що Роузис неправий.

Схильність Роузиса до прямолінійності дуже дратувала інших науковців і його нещадно критикували. Бляшки, як він переконував і досі переконує, були лише намогильними пам'ятниками, мітками місць, де клітини мозку відмерли, але не це є причиною захворювання.

Урешті-решт у дискусії про АРОЕ4 Роузис переміг. Нині кожен погоджується, що цей ген справді є головним фактором ризику виникнення хвороби Альцгеймера. Але, на відміну від АПП та пресенілінів, він є геном схильності. У носіїв цього гена не завжди розвивається хвороба Альцгеймера, але якщо вона розвивається, то в їхньому мозку є більше бляшок та нейрофібрилярних перекрутів, ніж у мозку носія дещо іншої версії гена АРОЕ. Однак інтригує те, що АРОЕ4, імовірно, має широкий вплив на нормальне функціонування нейронів. Крім того, носіям двох копій АРОЕ4 набагато важче одужати після інсультів та травм голови.

*Чи є генетичний тест на хворобу Альцгаймера? І так, і ні. Більшість випадків спричинена складною взаємодією факторів довкілля, наприклад, інфекцій або травм голови та комбінацією генів, які можуть робити людину більш схильною до хвороби. Винятком є “рання” форма хвороби Альцгаймера. Вчені ідентифікували три мутації, які є настільки ушкоджуючими, що успадкування лише однієї з них фактично гарантує появу деменції приблизно між віком 30 і 50 років. На щастя, такі мутації є рідкісними, і більшість людей, які їх мають, імовірно знають про це, бо мали батьків або родичів, які стали жертвами хвороби Альцгаймера в середньому віці. Тести є комерційно доступними тільки для однієї з мутацій “ранньої” форми хвороби Альцгаймера (пресенілін-1).*

Загалом APOE4 сприяє розвитку більш, ніж 60% всіх випадків “пізньої” форми хвороби Альцгаймера. Проте решта 40% поки що пояснення не мають. Нині багато вчених, у т. ч. Роузис, намагаються ідентифікувати інші гени схильності до хвороби Альцгаймера.

Рівень конкуренції серед дослідників хвороби Альцгаймера є надзвичайно високим, адже ставки фантастичні. За підрахунками, будь-який препарат, що зможе сповільнити, зупинити розвиток або запобігти їй за рік легко дасть прибутку кілька мільярдів доларів.

*Нині є 4 млн. людей, які хворіють на хворобу Альцгаймера лише у США, у 2050 році їх буде більш, ніж 14 млн.  
У світі на хворобу Альцгаймера хворіють 20 млн. людей.  
У США кожна десята людина, старша 65 років, і майже кожна друга після 85 років хворіють на хворобу Альцгаймера.  
Середня вартість лікування пацієнта з хворобою Альцгаймера становить 174 000 доларів*

### **Баптисти проти тауїстів**

У середині 1990-х років дискусія між баптистами (перші три літери означають бета-амілоїд протеїн) та тауїстами стала більш інтенсивною — протягом якогось часу тауїсти мали перевагу. Адже нормальна функція (якщо така є) бета-амілоїду залишалась загадковою. Усе, що вчені знали, це те, що його виробляє майже кожна клітина організму, є дві молекули бета-амілоїду різної довжини, причому, імовірно, саме з довгих молекул формуються бляшки.

Тау, навпаки, відіграє безсумнівно важливу роль у мозку. У нормальній формі він допомагає підтримувати аксони — довгі відростки, які передають сигнал від одного нейрона до іншого, тримаючи їх разом, наче шпали на залізниці. Коли тау патологічно змінюється і їх порядок порушується, аксони зморщуються і відмирають. Інтерес до тау ще більше зріс у 1998 році, коли дослідники відкрили форму деменції, пов'язану з мутацією гена, який кодує тау. В осіб із цією мутацією не

розвивались бляшки, характерні для хвороби Альцгеймера, але після їх смерті у мозку виявляли велику кількість нейрофібрилярних перекрутів.

Минулого року “амілоїдисти” підготували сюрприз. Перш за все дослідники фірми Elan Pharmaceuticals із Південного Сан-Франциско приголомшили своїх колег звісткою про те, що вони генетично вивели мишей, в яких розвивались бляшки, та ввели їм вакцину з фрагменту бета-амілоїду. Через рік у семи з дев’яти мишей бляшки зникли. Потім працівники Elan Pharmaceuticals ввели вакцину однорічним мишам, мозок яких був вкритий бляшками. Внаслідок цього бляшки почали зникати. Компанія Elan швидко запропонувала план дослідження вакцини на людях.

Того ж року інші групи дослідників, включаючи послідовників Селкое, теж викликали загальний інтерес. Вони виявили невловимий фермент, який відтинає фрагмент бета-амілоїду з протеїну-попередника. “Ми мали папір, а тепер ми маємо ножиці”, — сказав Селкое. Якщо він правий, то одними з цих ножиць, гамма-секретазою, справді може бути протеїн, який кодується пресеніліном-1. Яким би не був результат щодо гамма-секретази, фармацевтичні компанії поквапились створити ліки, які блокують її. Bristol-Myers Squibb уже розпочала дослідження безпечності одного з таких медикаментів і сподівається незабаром розширити його дослідження.

Залишається багато запитань. По-перше, дослідники непокояться, що гамма-секретаза може виконувати в мозку життєво важливу функцію і її блокування може викликати важкі побічні ефекти. Також ніхто не знає, чи ці методи зниження рівня бета-амілоїду будуть якимось впливати на перебіг хвороби Альцгеймера — якщо амілоїдна гіпотеза усе ж є правильною, то будуть. Селкое та інші “амілоїдисти” розглядають розвиток хвороби як біохімічний каскад; вони вважають, що етапом, який ініціює цей каскад, є акумуляція бета-амілоїду.

Суть каскаду: мозок сприймає мікроскопічні включення бета-амілоїду як сторонні тіла, і примітивні імунні клітини (мікроглія) намагаються безперервно очищувати мозок від цих сторонніх тіл. Результатом цього є хронічне запалення, яке прогресивно пошкоджує сусідні нейрони. Серед могутніх засобів імунної системи мозку є вільні радикали, тому багато хто вважає, що антиоксиданти (наприклад, вітамін Е) можуть бути корисними.

Проте багато моментів залишаються нез’ясовані. Наприклад, досі незрозуміло, коли tau включається в патогенез. Нині більшість дослідників вважає, що нейрофібрилярні перекрути формуються набагато пізніше, ніж бляшки.

### Майбутнє хвороби Альцгеймера

“Запитанням, відповідь на яке нам ще потрібно знайти, — розмірковує нейрогенетик Джон Харді, — є таке: який зв’язок між бета-амілоїдом і tau?” Ось чому Харді та інші так схвильовані новою породою трансгенних мишей, яких вони розводять. Унаслідок схрещування мишей, у яких розвиваються нейрофібрилярні перекрути, з мишами, у яких розвиваються бляшки, вони зможуть представити вчешнім модель, якої вони так потребували: лабораторних тварин з хворобою, достатньо наближеною до людської.

Протягом кількох наступних років дослідники очікують з’ясувати надзвичайно складний молекулярний патогенез, у якому бета-амілоїд і tau є лише видимими ознаками, і таким чином, імовірно, вчені відкриють багато нових лікувальних можливостей. Наприклад, зміна форми, імовірно, є тим, що робить tau неповноцінною. Минулого року д-р Кан Пінг Лю засвідчив, що він виявив фермент, який має здатність відновлювати tau до її нормальної форми.

Дослідники Медичної школи в Маунт Сінаї сконцентрували свою увагу на протеїні, відомому як ЦОГ2 (циклооксигеназа), концентрація якого збільшується у мозку пацієнта на дуже ранній стадії хвороби. Клітини виробляють ЦОГ2 у від-

## Тести на хворобу Альцгаймера

### Тест на орієнтацію, пам'ять та концентрацію

**Інструкція:** 1 бал за кожну помилку; помножте число помилок на коефіцієнт, потім додайте для отримання остаточного результату

	Запитання	Максимальне число помилок	Помилки	Коефіцієнт	Результат
1.	Який зараз рік?	1		×4	
2.	Який зараз місяць?	1		×3	
Повторіть цю фразу після мене: Петро Стельмах, вул. Квіткова, 42, Тернопіль					
1.	Котра зараз година? (в межах одної години)	1		×3	
2.	Полічіть від 20 до 1	2		×2	
3.	Назвіть місяці у зворотному порядку	2		×2	
4.	Повторіть фразу ще раз	5		×2	
Остаточний результат може бути від 0 (без помилок) до 28 (зроблено всі помилки). Результат більше від 10 свідчить, як звичайно, про деменцію.					

### Тест щоденної активності та суспільної незалежності (самостійності)

**Пояснення:** тест визначає, наскільки особа є функціонально залежна від інших. Чим більший результат, тим вища залежність.

**Як визначати результат.** Виберіть відповідь, яка найліпше описує теперішню ситуацію, і поставте відповідну кількість балів: 3 бали — залежний; 2 бали — потребує допомоги; 1 бал — може (або міг би) робити сам, але з труднощами; 0 балів — може (або міг би) робити сам без труднощів

### Активність

1.	Виписування чеків, оплата рахунків, ведення балансу чекової книжки	
2.	Групування податкових записів, керування бізнесовими справами	
3.	Самостійне купування одягу, побутових необхідних речей або бакалії	
4.	Участь в іграх, які потребують спритності, зайняття хобі	
5.	Кип'ятіння води, приготування кави, виключення газової плитки	
6.	Приготування збалансованої їжі	
7.	Ведення щоденника подій	
8.	Утримування уваги, розуміння та обговорення програм телебачення, книжок, журналів	
9.	Пам'ятання призначених зустрічей, сімейних подій, свят, приймання ліків	
10.	Подорожування по околицях, водіння машини, користування автобусом	
Остаточний результат може бути від 0 (повністю незалежний) до 30 (повністю залежний). Результат більше від 9 вказує, як звичайно, на деменцію.		

## Поради для опікунів

### Три стадії хвороби Альцгеймера

**Стадія 1.**  
Легка  
Від 2 до 4 років

**Стадія 2.**  
Середньої важкості  
Від 2 до 8 років

**Стадія 3.**  
Важка  
Від 1 до 3 років

Симптоми	Симптоми	Симптоми
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Посилена забудькуватість, яка перешкоджає у праці та виконанні домашньої роботи</li> <li>◆ Забуває назви простих речей, наприклад, хліба або масла</li> <li>◆ Труднощі в розумінні значення чисел</li> <li>◆ Втрата ініціативності та зацікавленості до улюбленого заняття або хобі</li> <li>◆ Знижена розсудливість, що призводить, наприклад, до одягання халата перед прогулянкою в парку</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Неможливість упізнати близьких друзів і родичів</li> <li>◆ Хворий блукає, губиться</li> <li>◆ Підвищене збентеження, неспокій та зміни особистості</li> <li>◆ Забуває, як закінчувати звичайні щоденні завдання, наприклад, одягання або чищення зубів</li> <li>◆ Манії</li> <li>◆ Безсоння</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Неможливість запам'ятати будь-що або сприйняти нову інформацію. Не впізнає родичів</li> <li>◆ Не може вживати та розуміти слова, але все ще реагує на музику, дотик і відповідає на зоровий контакт</li> <li>◆ Утруднене приймання їжі та ковтання</li> <li>◆ Неможливість одягнутися, прийняти ванну чи доглянути за собою; неможливість контролю за дефекацією та сечовипусканням</li> </ul>

#### Чим опікун може допомогти

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Бути впевненим у правильності діагнозу. Багато хвороб можуть уражати пам'ять</li> <li>◆ Створити просту систему орієнтації вдома, коли легко знайти необхідні речі, наприклад, ключі, окуляри, годинник і календар</li> <li>◆ Заохочуйте пацієнта до підтримування розмов з товаришами, слухання музики, виконання фізичних вправ</li> <li>◆ Перевіряйте навички водіння машини</li> <li>◆ Плануйте майбутнє; вирішіть, коли фінансову відповідальність треба передати іншим; оптимізуйте лікування</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Позначити шухляди, туалет, кімнати та різні прилади фотографіями родичів, друзів та домашніх тварин</li> <li>◆ Підтримувати звичну обстановку (оточення)</li> <li>◆ Переконатися, що коридор та ванна кімната добре освітлені вночі. Встановіть підтримувальні перила та неслизьку підлогу в ванній. Позначте крани з теплою та холодною водою</li> <li>◆ Сховайте ключі від авто</li> <li>◆ Встановіть засув зовні дверей</li> <li>◆ Розкладіть окремо предмети одягу</li> <li>◆ Чистіть зуби в один і той же час для демонстрації, як це робиться</li> <li>◆ Час розпочати пошук спеціальних установ для опіки над такими хворими</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Часто спілкуйтеся з пацієнтами, які переведені в лікувальний заклад</li> <li>◆ Спробуйте навести контакт іншим шляхом, наприклад, через обмін старими фотографіями або через музику</li> <li>◆ Обмежте непотрібні аналізи крові та інші болючі процедури</li> <li>◆ Можливо, недоцільно лікувати певну патологію (наприклад, пневмонію або перелом стегна) настільки інтенсивно, як в осіб без хвороби Альцгеймера</li> </ul>
---	---	--

повідь на uszkodження, отже, саме ЦОГ2, а не бета-амілоїд може спричинити характерне для хвороби запалення. Іншими словами, незабаром протизапальні ліки можна буде застосувати не тільки для лікування, а й для запобігання хворобі.

Селкое сподівається, що APOE4 та інші ще не відкриті гени схильності будуть ключами для відкриття інших потенційних препаратів. На його думку, хвороба Альцгаймера, як і хвороби серця чи діабет, може мати багато причин. Наприклад, гени, залучені в "ранній" формі хвороби Альцгаймера, спричинюють надпродукцію бета-амілоїду. Селкое підозрює, що гени, які мають відношення до переважної більшості випадків, імовірно, призводять до пошкодження механізму очищення мозку від бляшок. Він наводить приклад, що раковина може бути переповненою з двох причин — або водопровідний кран дуже широкий, або каналізаційна труба дуже вузька.

Учені хочуть визначити фактори довкілля, які можуть допомогти захистити тих, хто є носієм певних генів, наприклад, APOE4. Зрозуміло, що лише цих генів недостатньо для виникнення хвороби Альцгаймера. Як і при старінні, вони є факторами ризику, а це означає, що вибір способу життя може бути однаково важливим. Наприклад, дехто з дослідників вважає, що підвищення рівня холестерину може сприяти не лише захворюванню серця, а й хворобі Альцгаймера. Дослідники Інституту імені Натана Клайна при Нью-Йоркському університеті перевели трансгенних мишей на дієту, багату на жири, і помітили зростання темпу накопичення бета-амілоїду в мозку. Коли вони дали мишам ліки, які знижують рівень холестерину, то акумуляція бета-амілоїду сповільнилась.

Оптимісти вважають, що через 10 років вдасться здолати хворобу Альцгаймера, проте реалісти розтягують цей термін до 20—30 років.

Підготував *Федір Юрочко*