

## ХВОРОБА АЛЬЦГАЙМЕРА: ЩО МИ НИНІ ЗНАЄМО І ЩО ВИ ТЕПЕР УЖЕ МОЖЕТЕ ЗРОБИТИ

Myron F. Weiner, M. D.

Alzheimer's Disease: What We Now Know — and What You Can Now Do. Consultant, March 1995: 313—318.

### Короткий зміст

*Ми поки що не можемо сповільнити прогресування цієї руйнівної хвороби, однак здатні впливати на певні її симптоми та поліпшувати якість життя пацієнтів з хворобою Альцгаймера та членів їхніх родин. Маємо ефективні препарати для лікування депресії та безсоння, а за допомогою антипсихотичних ліків можемо коригувати дратівливість, параноїдні думки та маячню. Такрин може бути препаратом вибору для тих хворих з помірною деменцією, які не є ізольованими від суспільства. Патологічні типи поведінки, такі як постійне нищпорення, накопичення запасів та волоцюжництво, найкраще коригувати, створюючи для хворого толерантне оточення.*

Хвороба Альцгаймера (ХА) — найпоширеніша хвороба літніх людей, наслідком якої є деменція. У США нею уражено близько 4 млн. осіб. Вважають, що їх число досягне 17 млн. на початку 21 століття, якщо демографічні тенденції останніх десятиріч утримуватимуться й надалі. Щорічні американські медико-соціальні витрати на опіку та лікування цих хворих тепер оцінюють на суму 100 млрд. \$. Хвороба не лише накладає на сім'ї таких пацієнтів великий фінансовий тягар, а й створює значні психологічні та соціальні труднощі.

В останні кілька років стало пріоритетним вивчення природи ХА, і відтоді досягнуто чималого прогресу у з'ясуванні патофізіології недуги та розвитку напрямків лікування. Наприклад, ХА уже почали розцінювати як фінальну стадію кількох патологічних процесів. Хоча ми ще не знаємо, як змінити перебіг основних патофізіологічних процесів, однак здатні тепер краще лікувати окремі симптоми і тим самим поліпшувати якість життя пацієнтів та людей, які їх обслуговують. Про це ще буде сказано.

### Клінічний перебіг

Для ХА є характерними швидка втрата інтелектуальних функцій та поступовий розвиток глибокої деменції. Ознаки хвороби, як звичайно, з'являються на 7 чи 8 десятилітті життя. При родинній формі хвороби із домінантним успадкуванням це може статися й після 30 років.

Клінічний перебіг захворювання є різноманітним. Глибока деменція розвивається у дехого вже через 2 роки від появи перших симптомів, а в інших аж через 10 років. Виникнен-

ня ХА суттєво зменшує очікувану тривалість життя. Ранніми ознаками захворювання є неуважність, знижена здатність зосереджуватися та порушена орієнтація, а також зниження пам'яті та здатності до абстрактного мислення.

Згодом на перший план висуваються порушення мови та труднощі в повсякденній діяльності. Мовні розлади починаються із забування назв, що переходить у наростаючу афазію та завершується мутизмом (німотою). На ранніх етапах хвороби часто утруднюється виконання повсякденних завдань. Хворі не можуть намалювати прості геометричні фігури, наприклад, багатокутники, що перетинаються (із тесту «Mini-Mental State Examination»). Пацієнти можуть втрачати здатність самостійно одягатися та харчуватися, виконувати банальні щоденні дії та виходити на прогулянку.

Психіатрична симптоматика є типовою і частіше трапляється на початкових чи проміжних етапах захворювання. Вона включає симптоми депресії, підозрливості, маячню, зорові галюцинації. Такі порушення поведінки, як блукання та агресивність, здебільшого трапляються на проміжних та пізніх стадіях недуги. Нетримання сечі та калу розвиваються на кінцевому етапі. Тоді ж можуть спостерігатися міоклонія, брадикінезія, ригідність та навіть корчі. Пацієнти на фінальній стадії хвороби стають німими та декортикованими; є тенденція до розвитку згинальних контрактур. Смерть, як звичайно, настає від сепсису внаслідок інфекцій легеневої чи сечо-статевої системи.

На початкових етапах хвороби дані клінічного неврологічного обстеження бувають нормальними. Згодом може з'явитися невелика симетрична гіперрефлексія та патологічні рефлекси. Це є посмикування іпсилатерального м'яза підборіддя при постукуванні по тенарній випуклості (симптом Марінеску-Родовича) та мимовільні хапальні рухи, що виникають при легенькому вдаренні по долоні та пальцях. Результати аналізів крові та спинно-мозкової рідини є нормальними. Електроенцефалографія не виявляє патологічних ознак на ранніх етапах хвороби, проте згодом починається симетричне дифузне сповільнення мозкової активності.

Результати комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-ядерного резонансу (МЯР) на початкових стадіях хвороби, як звичайно, не виявляють патології. Однак на пізніших етапах виявляють атрофію звивин, розширення борозен та компенсаторне збільшення шлуночків. Стоншення прошарку сірої речовини можна побачити при МЯР. Сканування методом позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) дає змогу виявити зменшене поглинання глюкози корою. Воно більш виражене у тім'яних частках, а менше — у скроневих та лобних. Однофотонна емісійна КТ (SPECT — single photon emission CT) часто показує одно- або двобічне зниження кровоплину в тім'яних та скроневих зонах мозку. Нейропсихологічне тестування є корисним для раннього виявлення, диференціальної діагностики та оцінки ступеня важкості хвороби.

КТ та МЯР повинні виконуватися як частина рутинного діагностичного процесу для виключення інших причин деменції, таких як інсульт або об'ємний утвір. ПЕТ використовується тільки в науково-дослідних центрах через її високу вартість. SPECT є загальнодоступним та корисним методом для диференціації ХА (при ній спостерігається патологія кровоплину в скроневих зонах) та хвороби Піка (при якій типовими є дефекти перфузії лобних часток).

## Етіологія

У невеликого числа родин із домінантним успадкуванням ХА вона пов'язана із заміною однієї простої амінокислоти в гені білкового попередника амілоїду. Спадкові фактори відіграють вирішальну роль, але їхня вагомість є різною у різних випадках. Схоже, що у більшості пацієнтів генетична схильність взаємодіє з іншими факторами. Це й зумовлює остаточну клінічну картину ХА. Хоча й не можна повністю знехтувати впливом токсинів з навколишнього середовища та інфекційних чинників, проте їх вважають малоістотними. Натомість все очевиднішою стає важлива роль аутоімунних процесів у розвитку хвороби. Тепер проводиться всенаціональне контрольоване вивчення дії протизапальних ліків (при ХА).

### **Варіант хвороби із тільцями Леві**

Нові патологоанатомічні методи забарвлення тканин мозку дали можливість ідентифікувати багато різних форм ХА. При деяких з них у кортикальних нейронах виявляють малі включення (тільця Леві). При цьому спостерігаються також нейрофібрилярні перекрути. Ця клінічна одиниця була названа «варіантом ХА з тільцями Леві».

Перебіг хвороби при цьому синдромі, який трапляється у 7—30% випадків, є набагато швидшим, аніж при типових формах ХА. Він відзначається наявністю переміжних станів делірії, зорових та слухових галюцинацій, а також маячні. Рано виникають екстрапірамідні симптоми, які мають тенденцію погано реагувати на антипаркінсонічні препарати. Хворі часто падають і є надзвичайно чутливими до побічних екстрапірамідних ефектів нейролептиків.

### **Епідеміологія**

ХА дуже поширена у США. Її частота зростає з віком людей. Вважають, що на неї хворіють від 2,3% до 10,3% осіб віком понад 64 роки та від 13% до 48% тих, хто має більше за 84 роки. Жінки хворіють частіше за чоловіків-ровесників.

Частота ХА є різною в різних культурних групах. Повідомляли про низьку поширеність (від 0,07% до 0,38%) серед мешканців китайських міст Вухань та Пекін. Дослідники не спостерігали жодного випадку захворювання в племенах Нігерії. Лише кілька хворих осіб старшого віку виявлено серед канадських індіанців племені крі (0,5% проти 3,5% серед англомовних мешканців Вінніпеґу). Невідомо, чи такі відмінності відображають різну генетичну схильність до ХА, чи вони залежать від впливу чинників навколишнього середовища або факторів, пов'язаних з формуванням груп обстеження та принципами діагностики.

### **Фактори ризику**

Факторами ризику ХА є: літній вік, наявність хворих серед близьких родичів, синдром Дауна (трисомія по 21 парі хромосом), травми голови, низький освітній рівень та наявність алелю  $E_4$  в аполіпропротеїні Е. Особи, які є близькими родичами (батьки — діти, брати — сестри) хоча би одного хворого, мають у 4 рази вищий ризик захворіти самим. Ризик зростає у 40 разів за наявності двох і більше хворих у близькій родині. Незважаючи на ці дані, хвороба не обов'язково розвивається в обох однойцевих близнюків.

Майже всі особи із синдромом Дауна, які досягли 40-річного віку, мають зміни в мозку, типові для ХА, і у багатьох настає істотне зниження здатності до пізнання.

Важкі травми голови, як було встановлено, викликають відкладання амілоїдних бляшок у мозку протягом кількох днів від моменту пошкодження.

Дослідження в Китаї, Франції, Італії, Швеції та інших країнах засвідчили, що в осіб з низьким освітнім рівнем поширеність деменції у віці понад 75 років є значно вищою. Це пояснюють тим, що у них низький інтелектуальний резерв, і тому навіть незначна мозкова патологія зумовлює клінічно значущу деменцію.

Найважливішим фактором ризику пізнього початку ХА є успадкування одного з трьох алелів апо-ліпопротеїну Е. Успадкування алелів  $E_4$ , схоже, зумовлює більш ранній дебют хвороби. Середній вік її виникнення в осіб з двома алелями  $E_4$  є на 15 років меншим, ніж у тих, хто має два алелі  $E_3$ .

Натомість наявність алелю  $E_2$  зменшує ризик ХА, сповільнюючи її початок. Куріння та високий освітній рівень мають певний захисний вплив. Значення куріння пояснюють різними механізмами: стимуляцією нікотинових рецепторів і зменшенням невритного розростання.

Високий освітній рівень збільшує функціональні резерви синапсів. Високі професійні досягнення поєднуються з меншим ризиком виникнення ХА.

## Лікування

При лікуванні ХА намагаються вплинути як на симптоми хвороби, так і на сам патологічний процес. Симптоматична терапія має на меті подолання емоційних і поведінкових наслідків ХА і, насамперед, її основного прояву — втрати пам'яті.

Емоційними симптомами, які піддаються лікуванню, є депресія, безсоння, дратівливість, параноїдні ідеї та маячня. Депресію коригують за допомогою антидепресантів. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) є ліками вибору, оскільки вони мають мало побічних ефектів. Препарати, які найчастіше використовують, як звичайно, призначають у половинній дорослій дозі (флуоксетин 10 мг на день, сертралін 25 мг на день та пароксетин 10 мг на день).

Пацієнти з розладами сну добре реагують на тразодон (від 25 до 100 мг перед сном). Цей препарат можна також призначати з метою седації увечері одночасно з якимось СІЗЗС. Проте потрібно пам'ятати, що надмірне використання СІЗЗС може спричинити збудження і неспокій.

Важче піддаються коригуванню дратівливість, параноїдні думки та маячня. Вважають, що найефективнішим методом є призначення антипсихотичних ліків. Ефективними препаратами є галоперидол (починають з 0,5 мг 2 рази на день) або тіорідазин (починають з 10 мг 2 рази на день). Дози обох медикаментів треба обережно збільшувати аж до виникнення терапевтичного ефекту чи небажаної побічної дії.

На жаль, багато пацієнтів з ХА є чутливими до екстрапірамідних ефектів антипсихотичних ліків і з часом у них розвивається сповільнена дискінезія. Сповільнена дискінезія виникає приблизно у 3% пацієнтів протягом року нейролептичної терапії. Через це слід намагатися знизити дозування або відмінити ці ліки після зменшення симптоматики.

У пацієнтів, які незадовільно реагують на антипсихотичні засоби, може бути ефективним призначення низьких доз тразодону (від 25 до 50 мг 3 рази на день) або лоразепаму (0,5 мг 1—2 рази на день). Карбамазепін (дозою 100 мг 2—3 рази на день) також може зменшувати збудження та дратівливість; треба контролювати рівень цього препарату в крові (повинен бути між 5 і 8 мкг/мл).

Певні типи поведінки, такі як постійне нищпорення, накопичення запасів, волоцюжництво погано піддаються фармакологічному лікуванню. Єдиним виходом з цієї ситуації є створення цим хворим толерантного оточення.

Симптоматичне лікування дефіциту пам'яті базується на використанні ролі холінергічної системи мозку, яку вона відіграє у процесі навчання та запам'ятовування. Функція пам'яті у здорових осіб погіршується під впливом ліків, які блокують дію ацетилхоліну, і поліпшується ліками, які полегшують холінергічну передачу. Подібне спостерігається при ХА, при якій знижується холінергічна активність кори мозку. Це пояснюють загибеллю нейронів у 3 перед-мозкових ядрах, які роблять основний холінергічний внесок у функціонування кори.

Були спроби посилити холінергічну функцію мозку. Призначення попередників ацетилхоліну (лецитину) або холіноміметиків не дало ефекту. Позитивні результати було отримано при застосуванні інгібіторів холінестерази, наприклад, такрину. Цей препарат продемонстрував помірну ефективність у хворих, які ще не мали вираженої деменції і ще були активними членами суспільства. Він підвищує жвавість, ініціативність та здатність до самообслуговування. Починають із 10 мг 4 рази на день, збільшуючи дозування через кожні 6 тижнів до 20, 30 і врешті 40 мг 4 рази на день, якщо пацієнт добре переносить препарат.

Застосування такрину обмежується досить частими побічними антихолінестеразними ефектами та гепатотоксичністю. Протягом перших 6 місяців лікування треба щотижня контр-

оловати рівень ферменту АЛТ. Коли він починає істотно зростати, слід припинити прийом препарату. Після нормалізації рівня ензиму можна повторно призначити препарат. Призначення такрину протипоказане хворим на астму та виразкову хворобу.

Експериментальними видами лікування, які мають на меті сповільнити перебіг хвороби, є призначення протизапальних препаратів, естрогенів та антиоксидантів.

## Потенційні діагностичні методи

Діагноз ХА неважко встановити через 3—4 роки від початку захворювання. Однак, зрозуміло, що це доцільно робити якомога раніше. Рання діагностика дала б змогу краще спланувати життя пацієнта (вчасно написати заповіт, призначити йому опікуна), а також своєчасно розпочати лікування (якщо воно є можливим). Терапія інколи могла б зупинити чи сповільнити розвиток хвороби, яка призводить до руйнування особистості. Нині є три методи ранньої діагностики ХА.

Порівняно зі здоровими особами, ці хворі мають знижену концентрацію розчинного  $\beta$ -амілоїду в спинномозковій рідині. Отже, визначення цього показника могло би використовуватися як діагностичний тест (зокрема й тому, що на випадок неальцгеймерівської деменції рівень  $\beta$ -амілоїду не змінюється).

Хворих на ХА також можна відрізнити від здорових людей та осіб з іншими типами деменції за чутливістю до мідріатичного ефекту розчиненого тропікамідю (холіноблокатора), який капають безпосередньо на слизову ока. У пацієнтів з альцгеймерівською деменцією виникає більший мідріаз порівняно з двома іншими групами.

Метод ПЕТ дає можливість виявити гіпометаболізм кори при ХА на тій стадії захворювання, коли єдиним симптомом є розлади пам'яті.

## Механізм хвороби Альцгеймера. Що ми про нього знаємо

Мозок при ХА зменшується значно більше, аніж це відбувається внаслідок природного старіння. Патологічними ознаками ХА є численні позаклітинні невритичні бляшки та нейрофібрилярні перекрути у клітинах кори, особливо в гіпокампі. А це саме та частина скроневої долі, яка відповідає за кодування пам'яті. При фізіологічному старінні також відбувається загибель нейронів, утворення бляшок та перекрутів, однак значно меншою мірою, ніж при ХА. Нейрофібрилярні перекрути виникають із нормального мозкового мікротубулярного білка, який патологічно фосфорилується та стає нерозчинним.

Невритичні бляшки складаються з  $\beta$ -амілоїду. Невелика кількість його виявляється і в здорових осіб, цей білок також міститься у нормальній спинномозковій рідині.

Невідомо, чим є амілоїдні відкладення у мозку пацієнта, — причиною чи наслідком хвороби. Накопичення  $\beta$ -амілоїда при ХА у мозку (як у бляшках, так і в стінках судин) може бути наслідком надмірного утворення або патологічної трансформації амілоїдного попередника білка.

При синдромі Дауна альцгеймерівські зміни в мозку завжди з'являються у 40-річному віці. При цій патології подвоюється та частина 21-ї хромосоми, яка містить ген, що контролює утворення амілоїдного попередника білка. Тому гіперпродукція цього попередника призводить до надмірного утворення  $\beta$ -амілоїда, який є токсичним для мозкових клітин.

Іншими змінами, які виявляють у мозку при ХА, є порушення концентрації нейротрансмітуючих речовин (ацетилхоліну, норадреналіну та соматостатину) в різних відділах. Ці порушення пояснюють загибель клітин у тих ядрах, у яких виробляються згадані речовини.