

Болезнь Альцгеймера

Южно-Уральский государственный медицинский университет

Кафедра нервных болезней

доцент, к.м.н. Маркова В.В.

Деменция

- Синдром, характеризующийся приобретенным, прогрессирующим снижением интеллекта, которое возникает в результате поражения головного мозга и приводит к нарушению социальной адаптации (неспособность к продолжению профессиональной деятельности, ограниченность возможностей самообслуживания, **потеря бытовой независимости**).

Распространенность деменции: систематический обзор и метаанализ 2020

Среди лиц в возрасте 50 лет и старше распространенность на 10 000 человек:

деменции в целом 697,
болезни Альцгеймера 324,
сосудистой деменции 116.

Распространенность любой деменции (этиологии) в возрасте **100 лет и старше** - 6592 на 10 000 случаев, что в 244 раза выше, чем среди людей в возрасте 50–59 лет (27 на 10000 случаев).

Число людей, живущих с деменцией, приблизительно удваивается каждые пять лет.

Cao Q. et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Alzheimer's Disease. 2020; 73 (3): 1157-1166. DOI: 10.3233/JAD-191092

Распространенность деменции: систематический обзор и метаанализ 2020

Распространенность деменции **выше у женщин**, чем у мужчин (788 случаев против 561 случая на 10 000 человек).

Среди лиц в возрасте от 60 до 69 лет

- распространенность **БА у женщин в 1,9 раза выше**, чем у мужчин (108 случаев против 56 случаев на 10000 человек),

- распространенность **сосудистой деменции у мужчин в 1,8 раза выше**, чем у женщин (56 случаев против 32 случаев на 10 000 человек).

Показатель распространенности выше в Европе и Северной Америке, чем в Азии, Африке и Южной Америке.

Cao Q. et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Alzheimer's Disease. 2020; 73 (3): 1157-1166. DOI: 10.3233/JAD-191092

Причины деменций

1. Первичные – преобладает болезнь Альцгеймера - 60% - 1 место,
2 место – деменция с тельцами Леви
2. Вторичные деменции
сосудистая 10-15%,
алкогольная 10%,
метаболические 1-2%,
нормотензивная гидроцефалия 1-3%,
посттравматическая 1-2%,
демиелинизирующие заболевания,
ВИЧ.
3. Смешанные деменции –20%.

Критерии деменции

(большое когнитивное расстройство, выраженное когнитивное расстройство)

1. Наличие множественного когнитивного дефицита (не только памяти).
2. Снижение от преморбидного уровня.
3. Причиной когнитивных нарушений является органическое поражение головного мозга (структурное или метаболическое).
4. На момент осмотра отсутствует расстройство сознания, которое могло бы затруднить оценку выраженности и стойкости когнитивных нарушений.
5. Когнитивные расстройства ограничивают повседневную жизнедеятельность (**утрата бытовой независимости**).

Функциональные нарушения

(способность самообслуживания)

- 1. Легкая деменция** – деградация профессиональных навыков, снижение социальной активности – снижение времени повседневного общения с родными, друзьями, ослабление интереса к внешнему миру – отказ от увлечений, привычных форм проведения досуга. Сохранены навыки самообслуживания, продолжает нормально ориентироваться в пределах собственного дома.
- 2. Умеренная деменция** – человек не может долго оставаться один, так как теряет навыки пользования техникой (телефон, плита, пульт телевизора), не может закрыть дверь на замок, сохраняет навыки личной гигиены и самообслуживания.
- 3. Тяжелая деменция** – полная дезадаптация и зависимость (одевание, прием пищи, гигиена), не узнает детей.

Нейропсихологическое тестирование

1. Краткая шкала оценки когнитивного статуса (MMSE) 24 балла и ниже.
2. Амнестический профиль при проведении других тестов:
 - дефект запоминания, нарушение узнавания, ложные узнавания, способность к запоминанию нельзя улучшить семантическим кодированием или тренировкой,
 - плохой результат в тесте рисования часов,
 - затруднено называние слов из закрытых семантических категорий, фонетическая активность сохранна (за минуту слов на определенную букву называет больше, чем растений).

	Число баллов за правильный ответ
I. ОРИЕНТАЦИЯ	
1. Назвать дату (год, время года, месяц, число, день недели).	0-5
2. Назвать местонахождение (страна, город, улица, учреждение, отделение).	0-5
II. ВОСПРИЯТИЕ.	
3. Повторить 3 слова, со скоростью одно слово в секунду. Максимум 3 попытки. 1 балл за каждый правильный ответ. КАРАНДАШ--ДЕРЕВО--КОШЕЛЕК (или АВТОБУС-ДВЕРЬ-РОЗА)	0-3
III. ВНИМАНИЕ И СЧЕТ.	
4. Серийное вычитание из 100 по 7 пять раз. 1 балл за каждый правильный ответ. 100---93---86---79---72---65---58---51---44---37---30---23---16---9---2	0-5
IV. ПАМЯТЬ.	
5. Припомнить 3 слова, названные инструктором во втором задании. 1 балл за каждый правильный ответ.	0-3
V. РЕЧЬ.	
6. Назвать два предмета (ручка и часы)	0-2
7. Повторить фразу « Одно нынче лучше двух завтра»	0-1
8. 3-х этапная команда: Возьмите бумагу правой рукой, сверните пополам обеими руками, положите на колени. 1 балл за каждый правильный ответ.	0-3
VI. ЧТЕНИЕ И ПИСЬМО.	
9. Прочитать и выполнить задание (допускается только одна попытка): «ЗАКРОЙТЕ ГЛАЗА»	0-1
10. Напишите на листе бумаги любое законченное предложение. Пример, « Я НАХОЖУСЬ В БОЛЬНИЦЕ»	0-1
11. Срисуйте рисунок. Считается правильным, если пятисторонние фигуры пересекаются с образованием четырехсторонней фигуры и если все углы в пятисторонней фигуре сохранены.	0-1

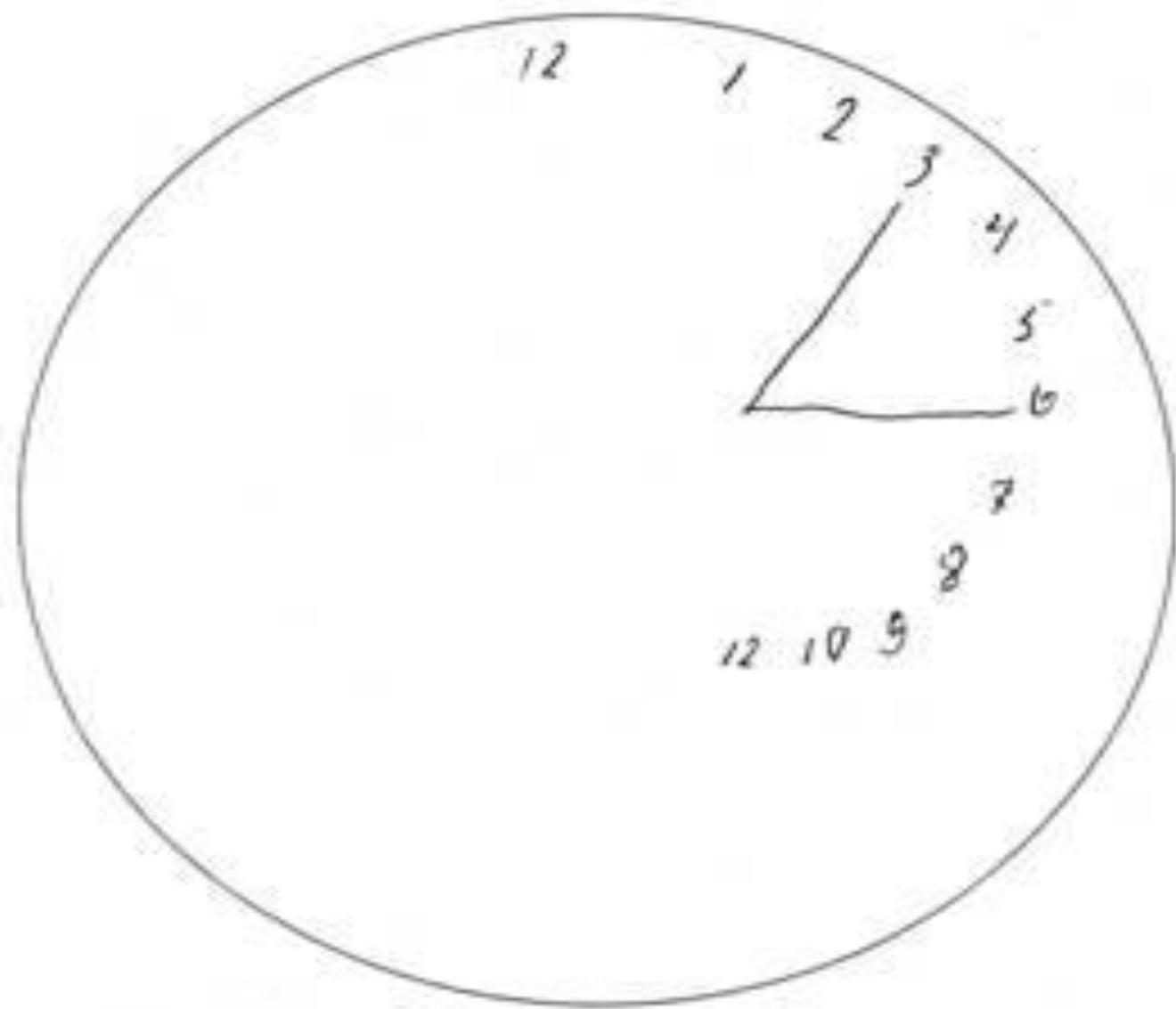
Повышение точности в оценке нейрокогнитивных нарушений: пересмотренная граница отсечения в тесте MoCA

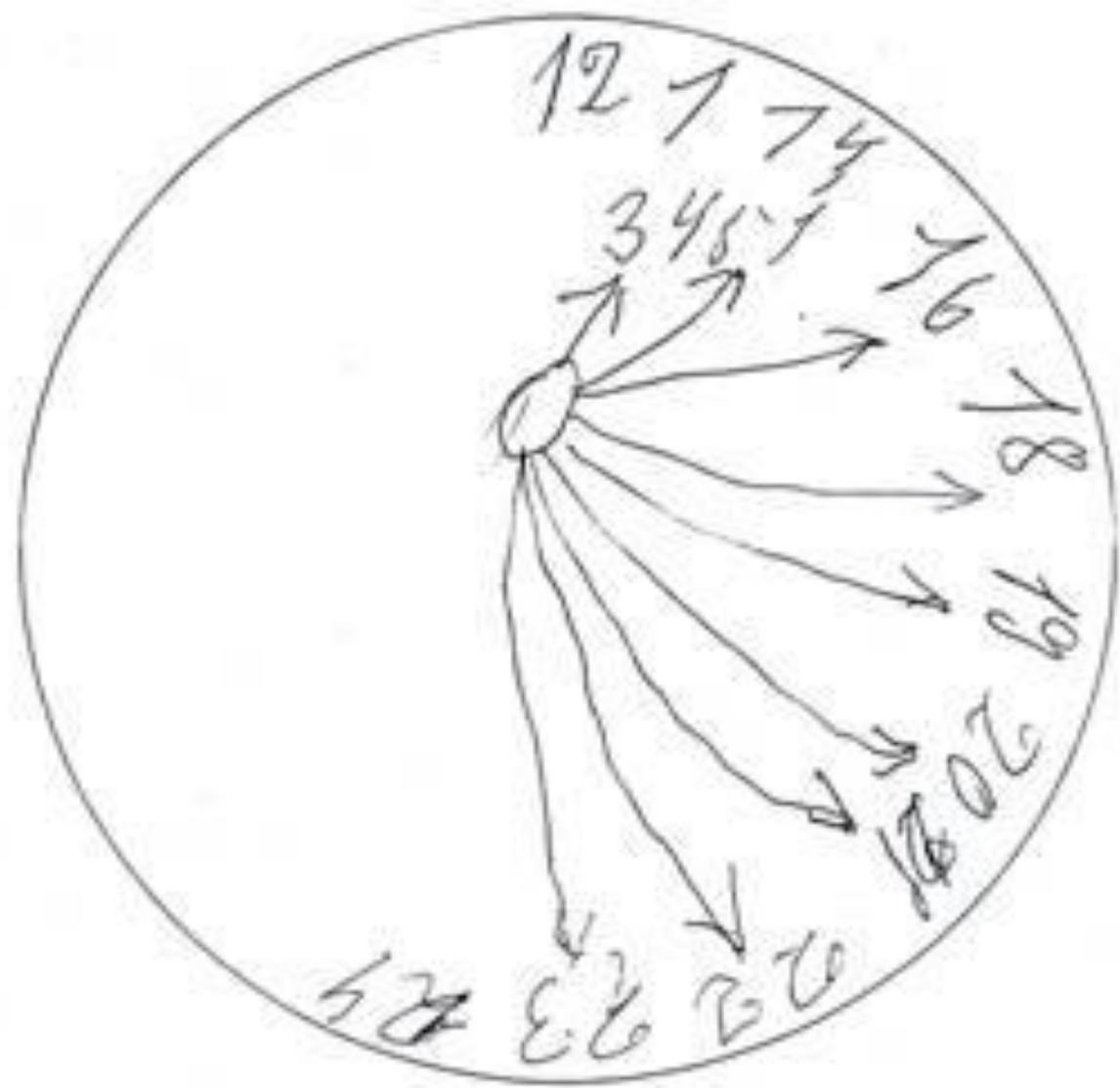
Тест MoCA имеет хорошую чувствительность к умеренным когнитивным расстройствам, но низкую специфичность при пороге отсечения, предлагаемой в оригинальной версии (25/26).

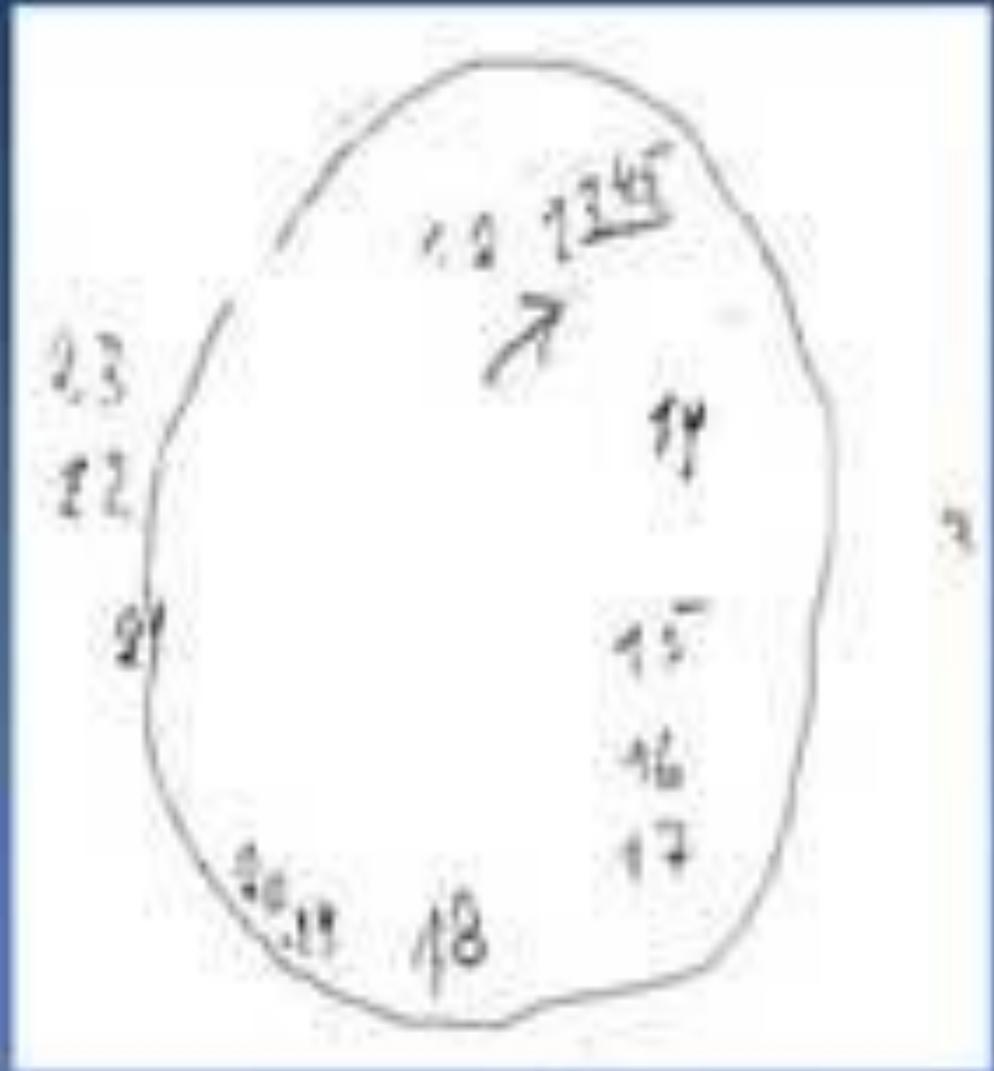
Установлено, что пороговое значение 23/24 по MoCA обеспечивает более точные классификационные показатели по сравнению с MMSE и исходным порогом, используемым в MoCA, имеет более высокую специфичность (92% против 63%), но и более низкую чувствительность (65% против 86%).

Введение двух отдельных точек отсечения увеличило точность диагностики: специфичность 92% (23/24 балла) и чувствительность 91% (26/27 баллов). Результаты в интервале между этими двумя порогами отсечения рассматривались как требующие дополнительного изучения.

Thomann A.E. et al. Enhanced diagnostic accuracy for neurocognitive disorders: a revised cut-off approach for the Montreal Cognitive Assessment. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020; 12: 39. DOI: 10.1186/s13195-020-00603-8.

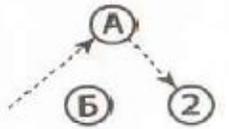
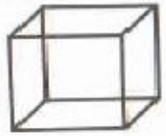
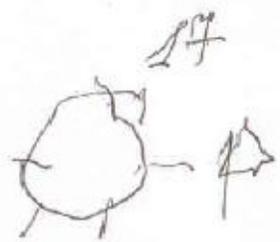
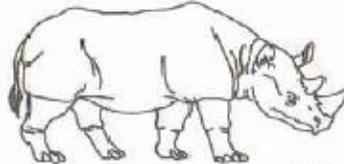
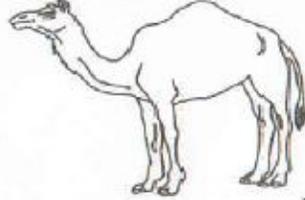


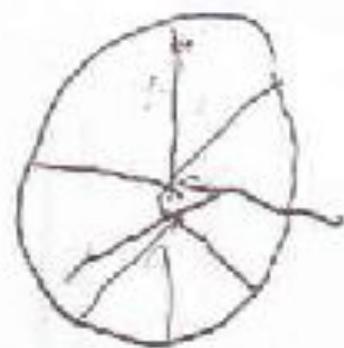
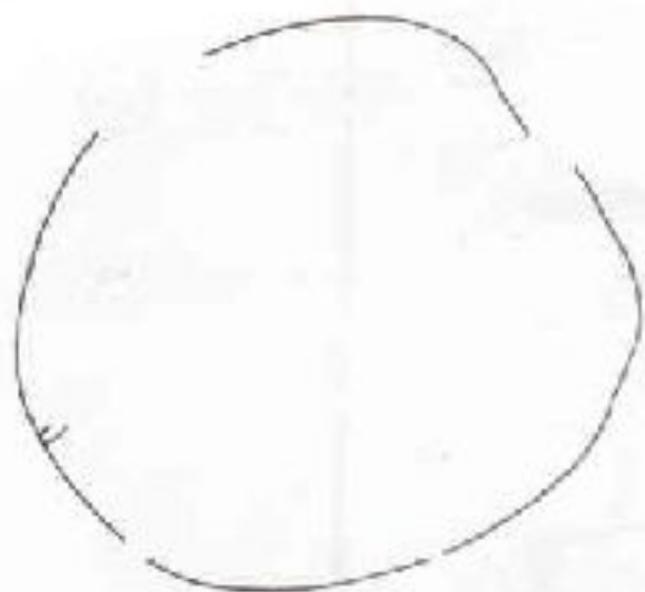




2016
Обр

Воспитатель
Елена Сергеевна
Дата рождения: 75лет
ДАТА:

Зрительно-конструктивные/исполнительные задачи			БАЛЛЫ
  [] []		 []	
НАЗЫВАНИЕ			
 []	 []	 []	
<p>Прочтите список слов, должны повторить их, пусть повторят слова.</p>			
<p>Веглость речи? за одну минуту назовите максимум.</p>			
<p>АБСТРАКЦИЯ Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты</p>			
<p>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</p>			
<p>ОРИЕНТАЦИЯ</p>	<p>Дата [] Месяц [] Год []</p>	<p>День недели []</p>	



Болезнь Альцгеймера

8,45 млн человек в Европе сейчас страдают болезнью Альцгеймера

Вероятное количество больных в России 1,2-1,9 миллионов человек

- Из 10 основных причин смертности только болезнь Альцгеймера не имеет профилактики или этиологического лечения. Снизилась смертность от ВИЧ, инсульта, сердечных заболеваний, рака простаты, рака молочной железы.
- Преодоление стигматизации в обществе

От болезни Альцгеймера смертность выросла на 66%, что связано со старением населения.



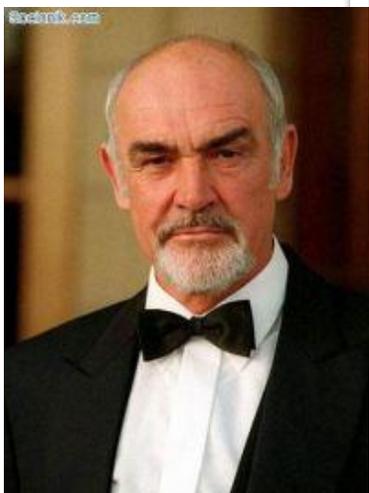
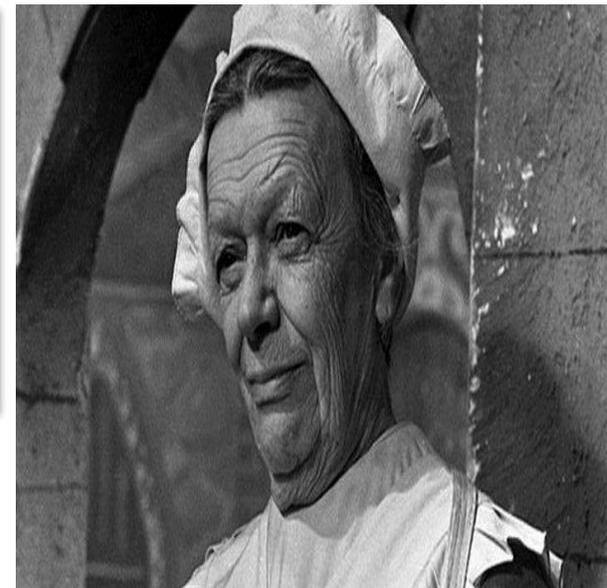
*Ференц Пушкаш,
венгерский футболист*



*Питер Фальк,
американский киноактер*



*Маргарет Тетчер,
премьер-министр
Великобритании*



*Терри Пратчетт,
английский писатель*



*Рональд Рейган,
американский президент*



*Анни Жирардо, французская актриса
театра и кино*

Иероним Босх Извлечение камня глупости (Операция глупости)

1475—1480



Художник Уильям Утермолен и его болезнь Альцгеймера

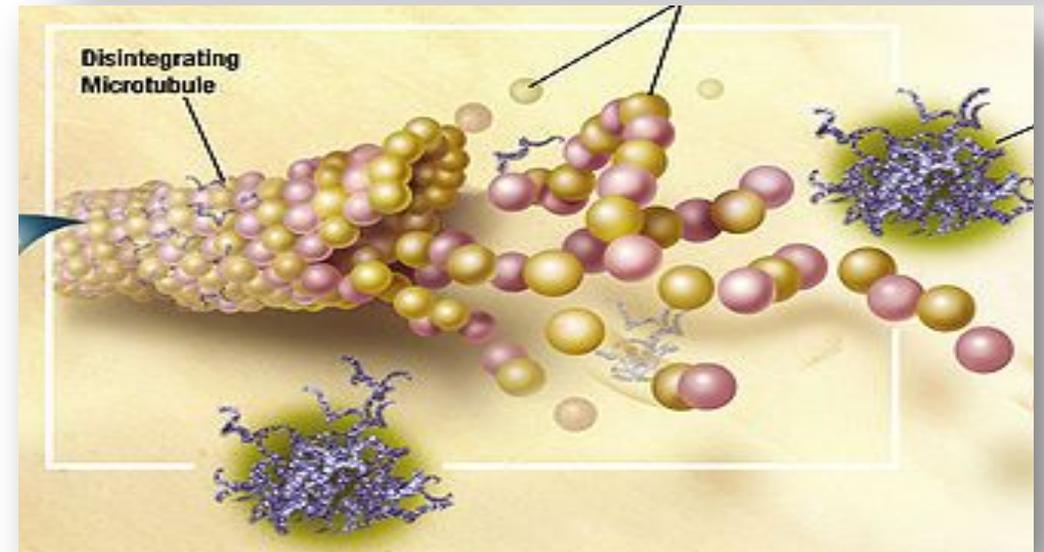
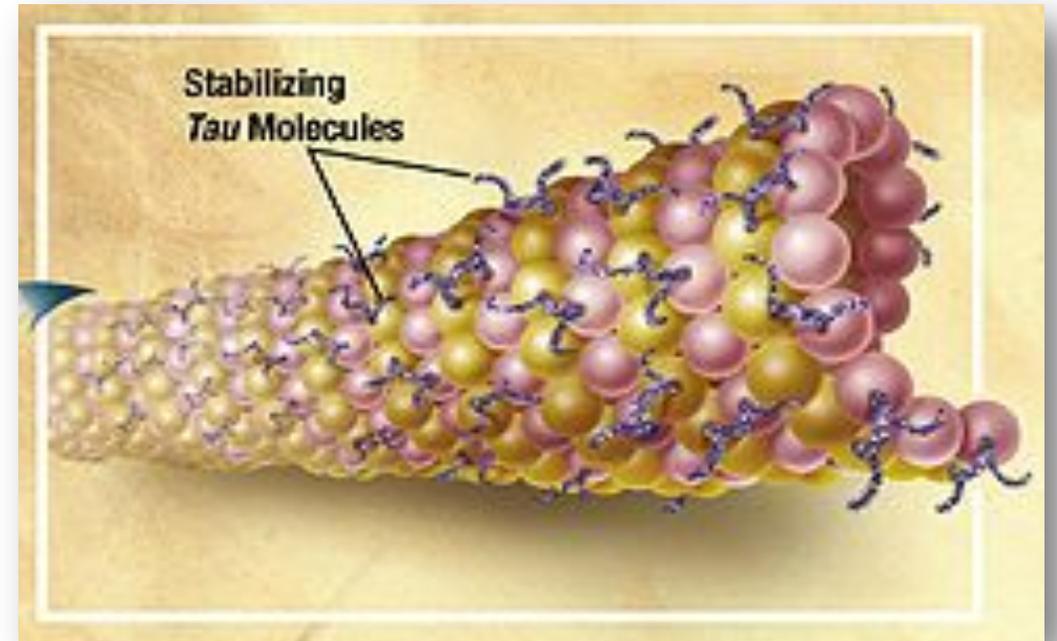


Тау-белок

- Каждый нейрон содержит цитоскелет из микротрубочек.
- Микротрубочки стабилизированы особым тау-белком.
- При болезни Альцгеймера тау-белок подвергается избыточному фосфорилированию и распадается.

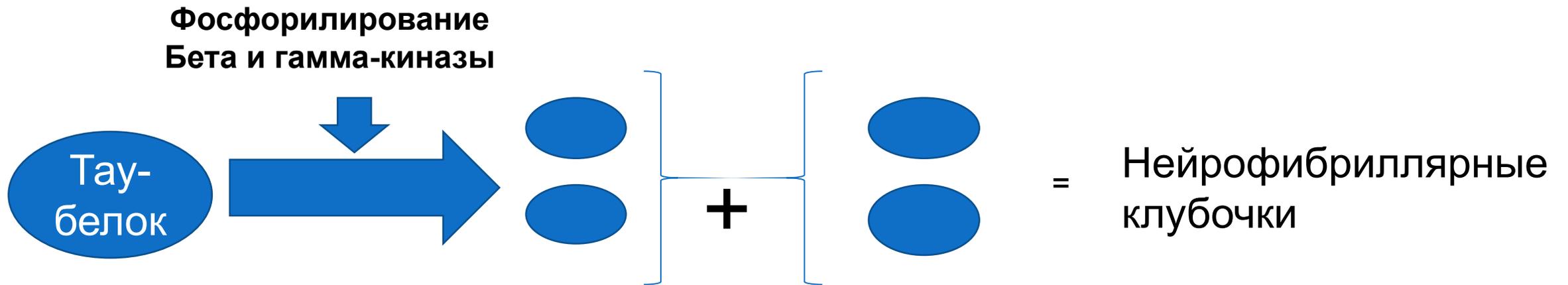
В результате избыточного фосфорилирования :

- нити белка начинают слипаться в нейрофибриллярные клубки,
 - разрушается транспортная система нейрона.
- Отложения тау-протеина в височной доле более важны, чем отложения амилоида. Их выраженность коррелирует с клиникой. Процесс начинается за 30 лет до дебюта заболевания.



Тау -белок

- Гиперфосфорилирование приводит к агрегации тау сначала попарно, затем в клубочки внутри нейрона, что приводит к ухудшению нейронального цитоскелета и ухудшению транспорта протеинов и органелл.

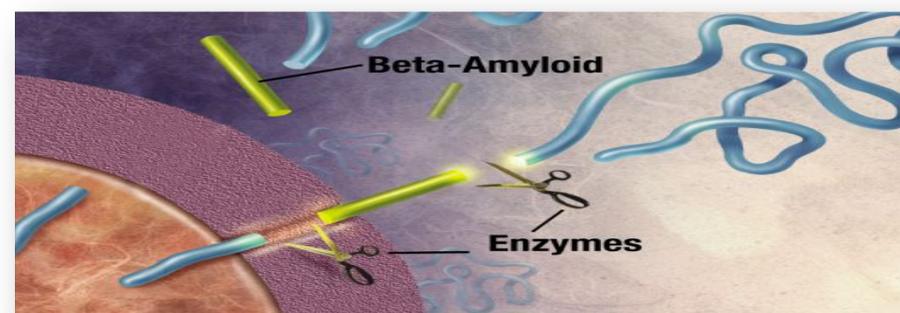
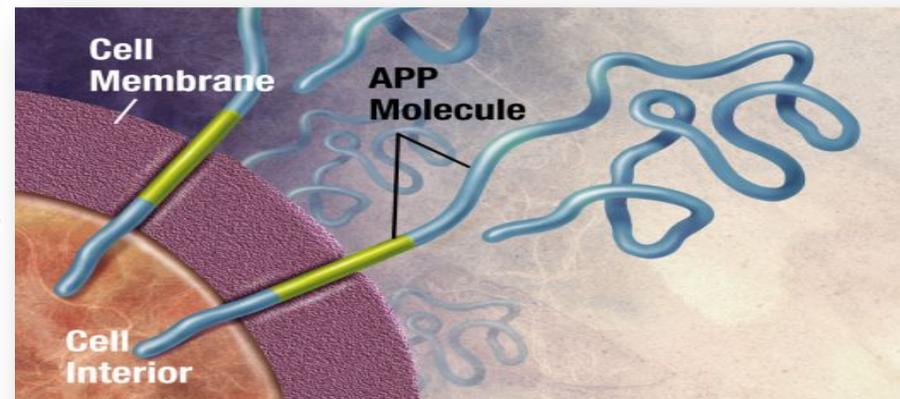


Бета-амилоид

- Трансмембранный белок APP¹ играет важную роль в росте нейрона, его выживании и восстановлении после повреждений.
- По неизвестным причинам APP подвергается протеолизу — разделяется на пептиды под воздействием ферментов.
- Бета-амилоидные нити слипаются в межклеточном пространстве в плотные образования - сенильные бляшки.

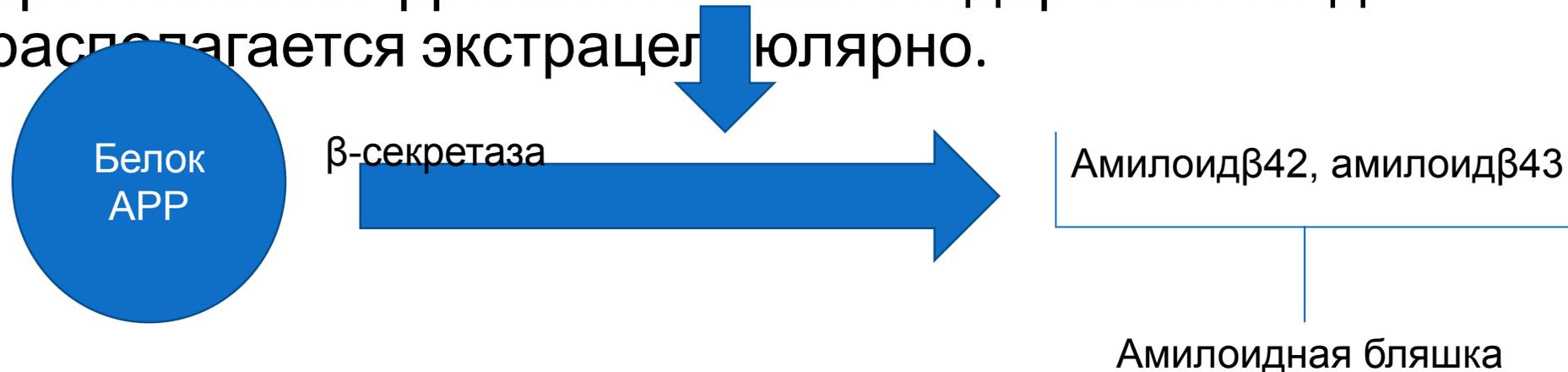
отложения бета-амилоида:

- нарушают гомеостаз ионов кальция в клетке и провоцируют апоптоз.
- ингибируют работу некоторых ферментов и влияет на использование глюкозы.



Патогенез болезни Альцгеймера с ранним началом

- Главное - накопление маленьких (около 0,1 мм) сферических структур, которые называются амилоидные бляшки. Эти бляшки сформированы из фибрилл протеиновых фрагментов амилоида β . Амилоид распадается экстрацеллюлярно.



Генетика болезни Альцгеймера с ранним началом

- 1-5% аутосомно-доминантное наследование
- Жизненный риск 100%
- Начало до 65 лет
- Гены APP, PSEN1, PSEN2 кодируют белки, которые включены в продукцию амилоида β , и большинство (но не все) мутаций этих генов приводят к его гиперпродукции. Описано 200 мутаций. Могут быть de novo.
- Гипотеза амилоидного каскада: амилоид β инициирует молекулярный каскад с токсическим эффектом, что приводит к дегенерации нейрона и клинической манифестации заболевания.
- Амилоид β 42 и β 43 считаются триггерными факторами.

Биологическое определение болезни Альцгеймера - Система АТ(N)

- **А**: агрегированный бета-амилоид (Ab) – биомаркер, демонстрирующий аномальные значения в ходе определяющих мутаций альцгеймеровского типа
 - Ab42 в ЦСЖ или соотношение Ab42/Ab40
 - Амилоид на ПЭТ

- **Т**: Агрегированный тау (нейрофибрилярные клубки)
 - Фосфорилированный тау (P-tau) в ЦСЖ
 - Тау на ПЭТ

Биологическое определение болезни Альцгеймера-Система АТ(N)

(N):

- Нейродегенерация или повреждения нейронов
- Анатомическая МРТ – атрофия гиппокампа
- ПЭТ с ФДГ (фтордезоксиглюкоза) -гипометаболизм
- Общий тау (T-tau) в ЦСЖ

(C): Когнитивные симптомы

Определение болезни Альцгеймера

A определяют принадлежность к альцгеймеровскому континууму.

T определяют наличие болезни Альцгеймера

Тяжесть (стадия) болезни

(N): Биомаркеры нейродегенерации/повреждения нейронов

(C): Когнитивные симптомы

(N) и **(C)** не специфичны для болезни Альцгеймера и используются для уточнения стадии заболевания, но не для определения принадлежности к альцгеймеровскому континууму.

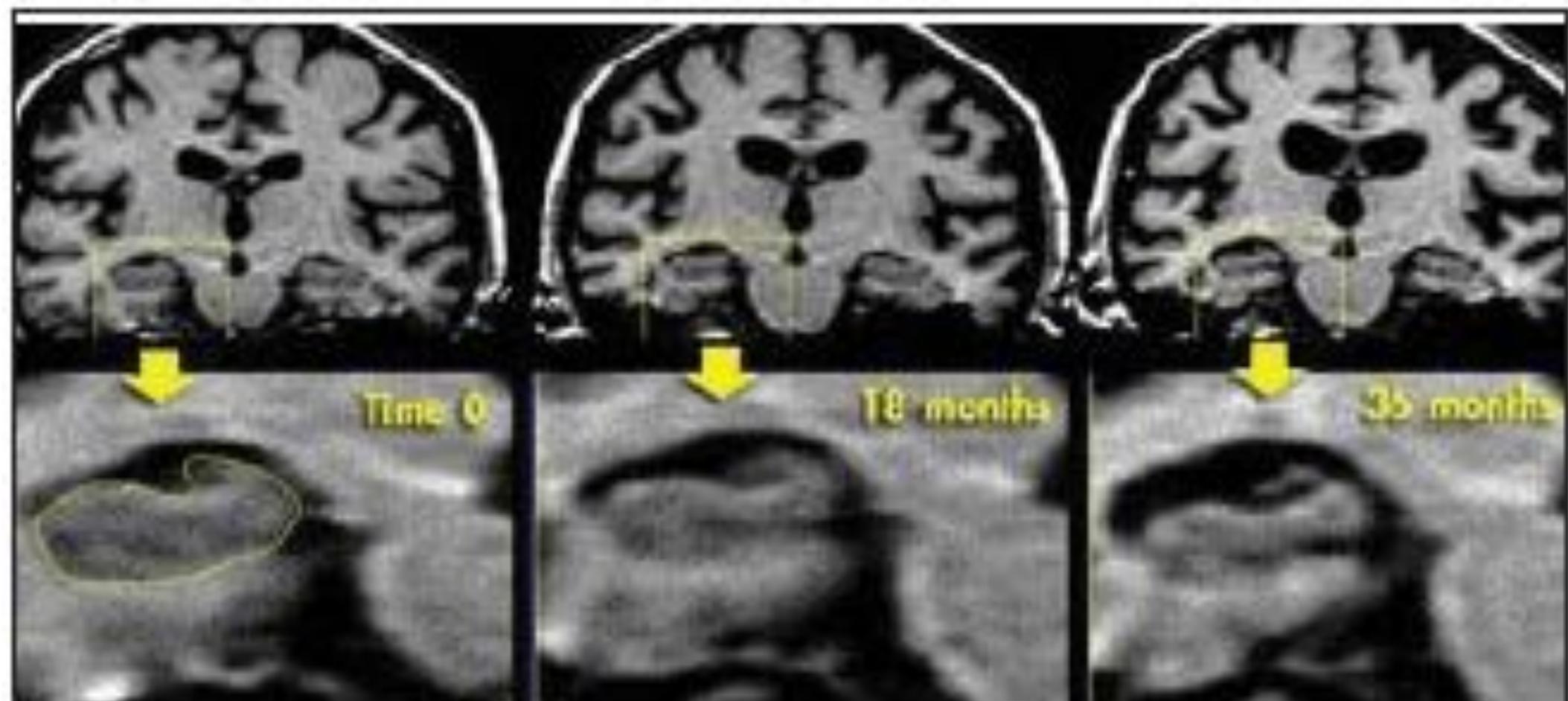
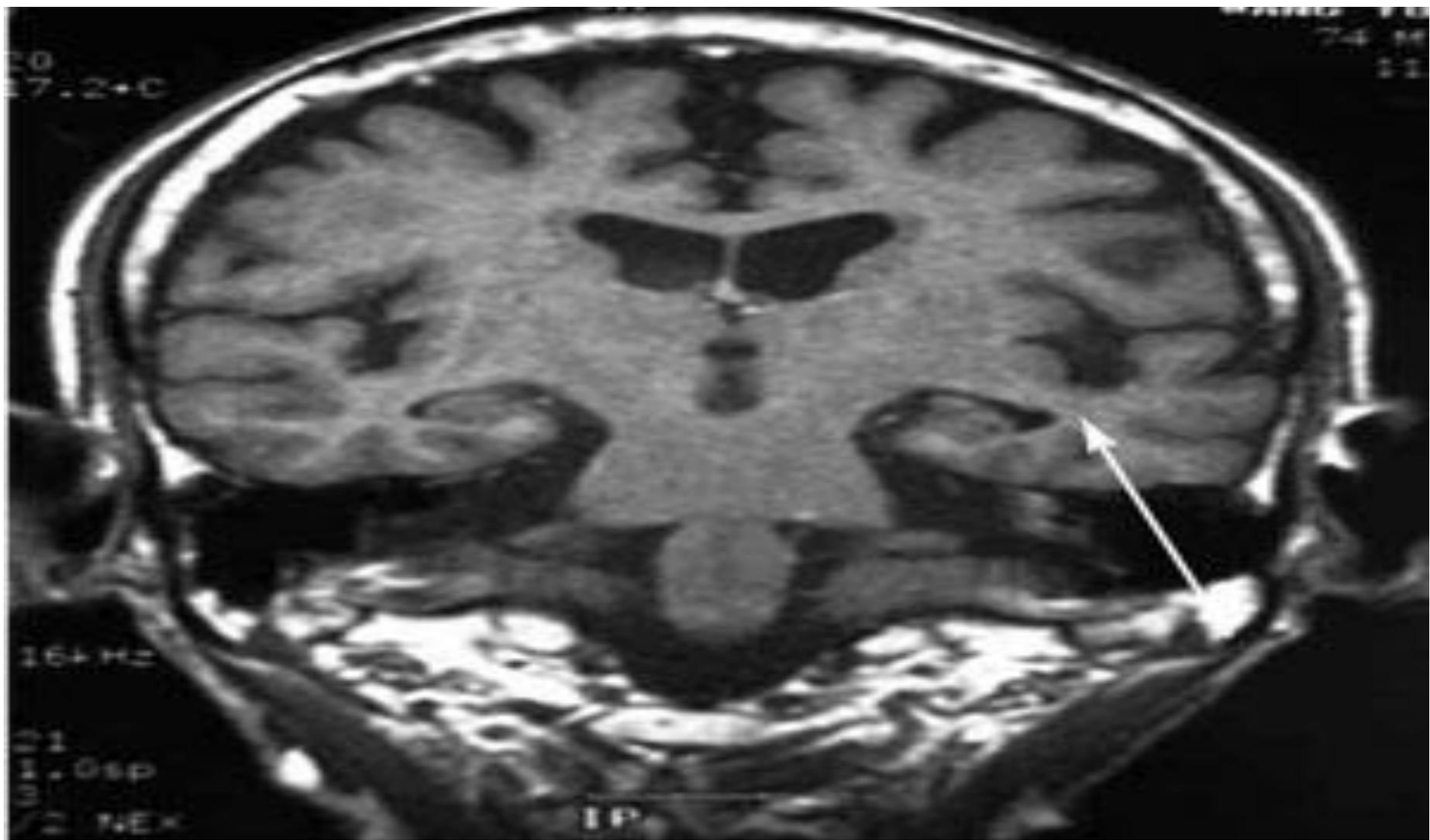
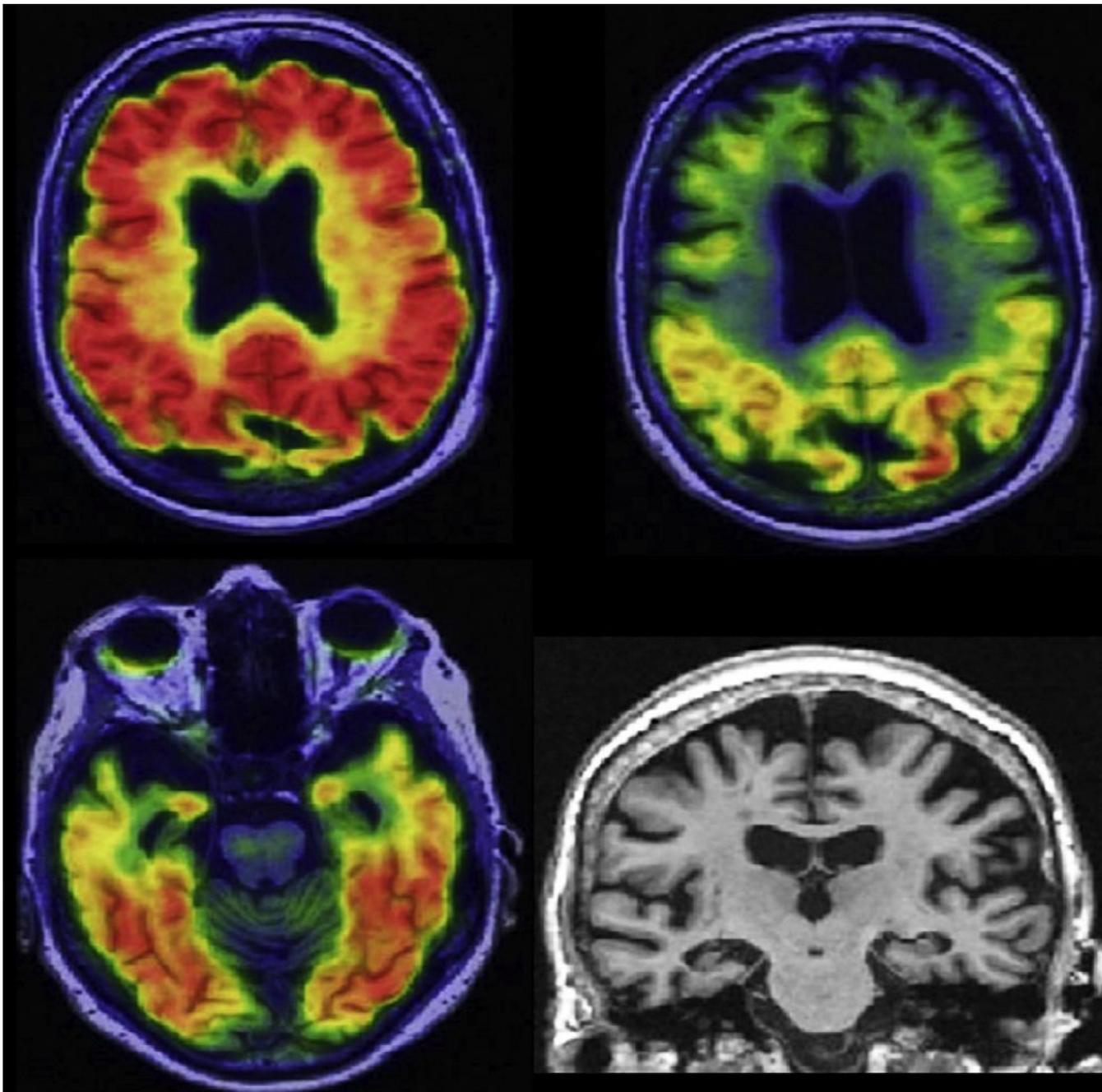


Рис. 6. Прогрессирование атрофии гиппокампа при болезни Альцгеймера (в течение 3 лет)





Болезнь Альцгеймера с деменцией.

Женщина, 75 лет, деменция амнестического типа.

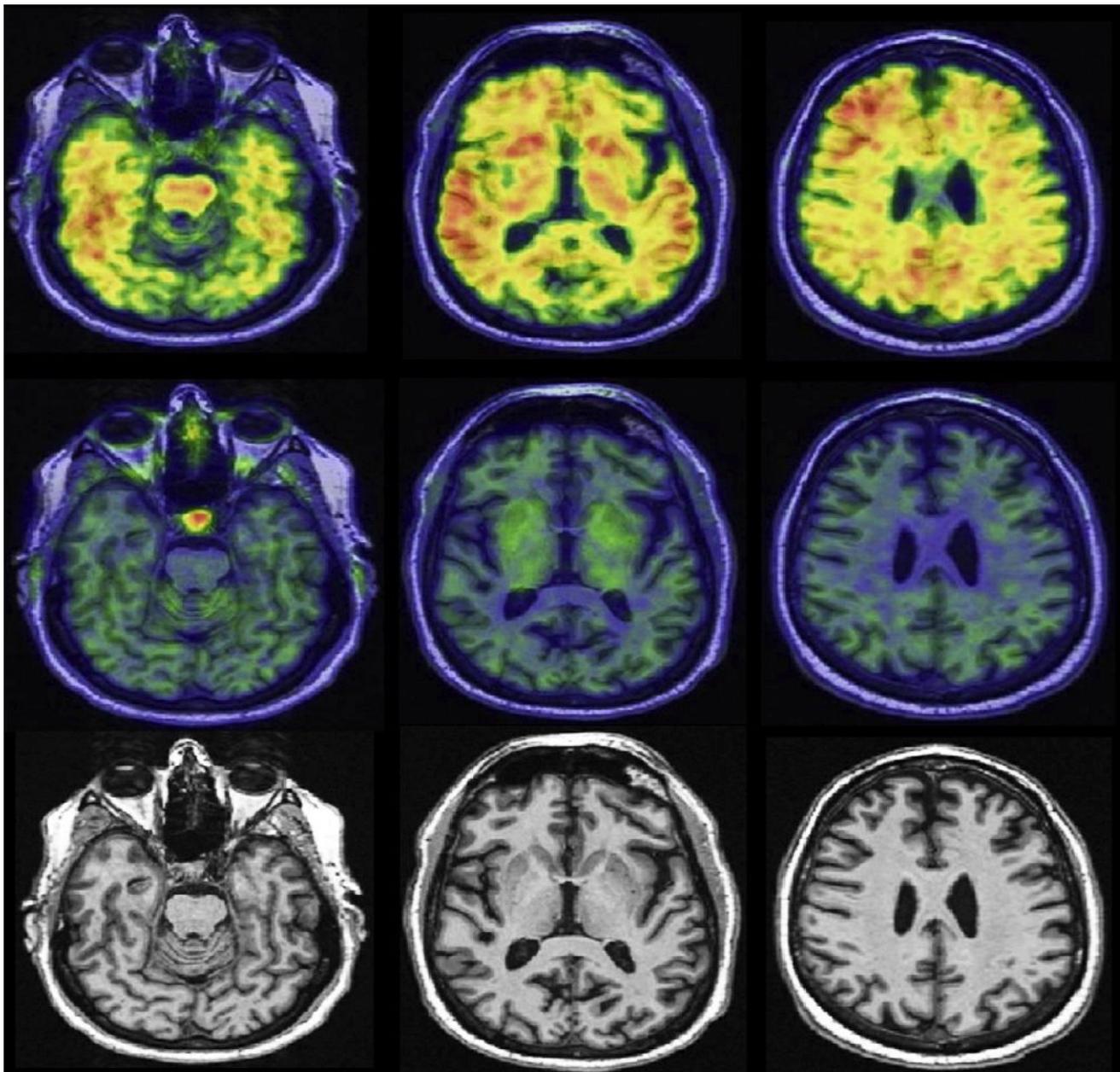
Амилоид на ПЭТ с питтсбургским лигандом В – отклонение от нормы (слева сверху).

Тау на ПЭТ с лигандом 18F – отклонение от нормы

(справа сверху и слева внизу).

Атрофия на МРТ (справа внизу).

**Профиль биомаркеров:
A+T+(N)+.**



**Доклинические
патологические изменения
альцгеймеровского типа.**

**Мужчина, 67 лет, без
когнитивных расстройств.**

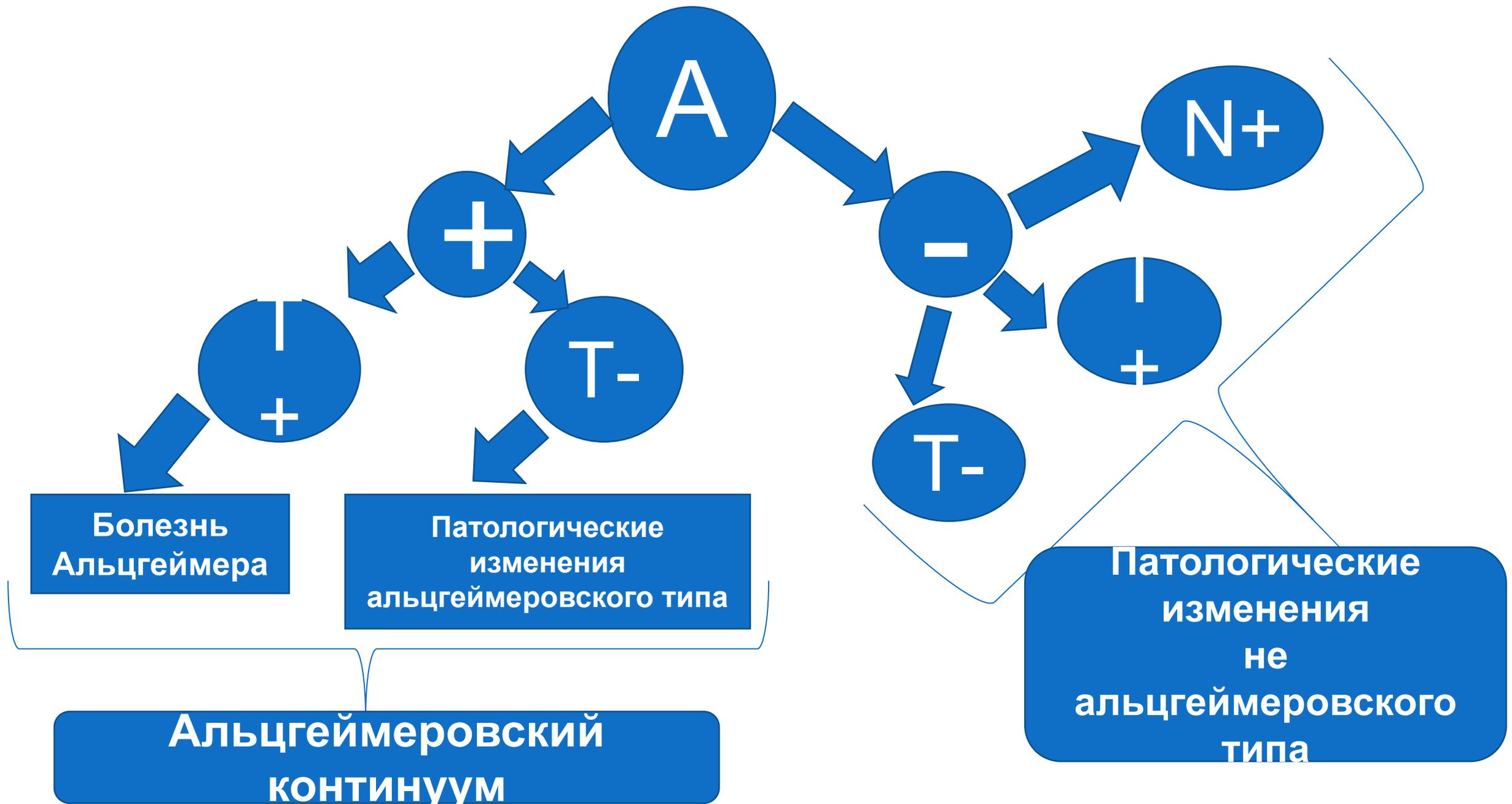
**Амилоид на ПЭТ с
питтсбургским лигандом В –
отклонение от нормы (верхний
ряд).**

**Тау на ПЭТ с лигандом 18F –
норма (средний ряд).**

**Отсутствие атрофии на МРТ
(нижний ряд).**

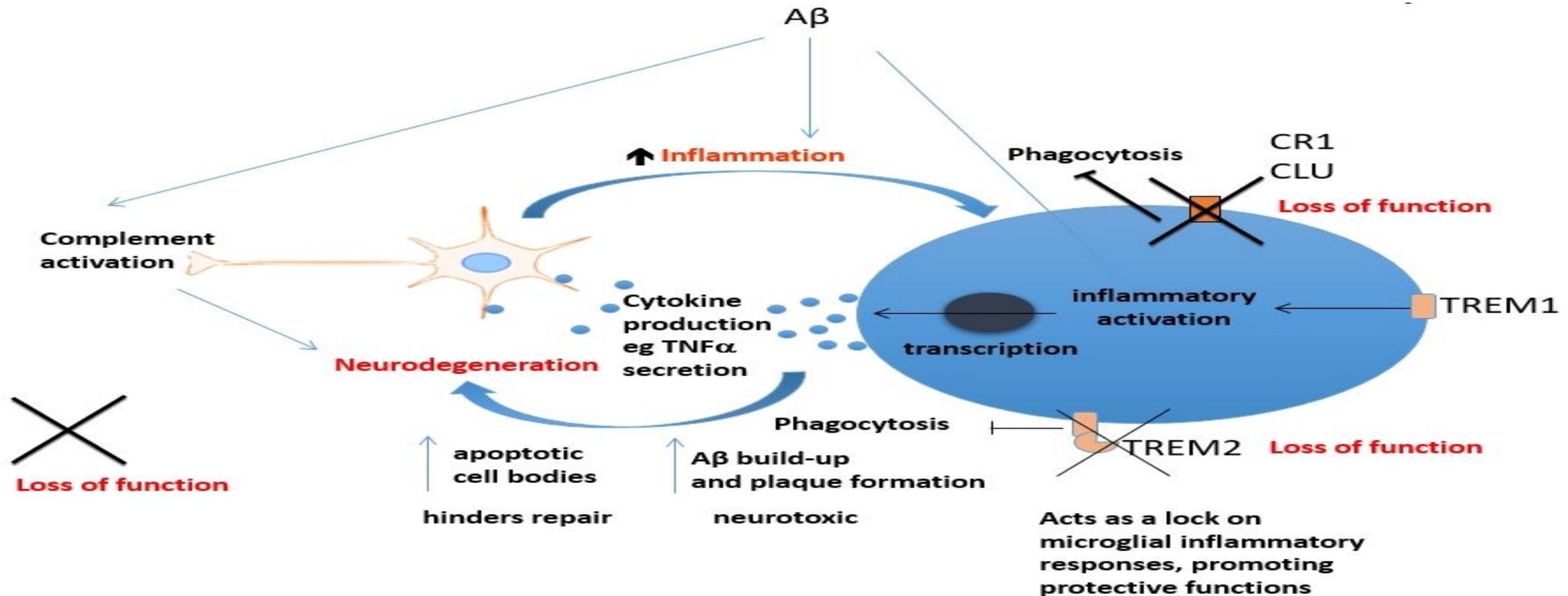
Профиль биомаркеров:

A+T-(N)-.



- TREM2 – это ген, который очень связан с БА triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (рецепторы глии)

Снижение функции TREM2 приводит к воспалению и нейротоксичности



Courtesy of J.Hardy

Патогенез болезни Альцгеймера

С ранним началом - наследственная

Отложение амилоида и тау

С поздним началом - спорадическая

Отложение амилоида и тау

Другие факторы

Генетика болезни Альцгеймера с поздним началом

- 98 % случаев в позднем возрасте.
- С 1995 до 2009 было открыто 500 генов высокой подверженности болезни Альцгеймера , но ни один не был утвержден.
- Сейчас описано 10 локусов, включая APOE4.
- Всего к 2015 году тотальное количество подтвержденных генетических эффектов 26, из них 14 еще валидируются, локализованы они в 39 различных локусах.

Генетика болезни Альцгеймера с поздним началом

- Аполипопротеин Е (Апо Е4) открыли в 1993 году на 19 хромосоме. Функции АпоЕ – модуляция синтеза и удаления амилоидаβ.

АпоЕ имеет три аллеля:

- эпсилон2 (8% населения) - защищает от болезни Альцгеймера
- эпсилон3 (75%)
- эпсилон4 (15%).
- В нормальной изоформе АРО Е3 в позиции 112 находится цистеин, а в изоформе АРОЕ 4 – аргинин.

Генетика болезни Альцгеймера с поздним началом

У АРОЕ 4:

- повышена афинность к связыванию липопротеидов очень низкой плотности, что потенцирует развитие атеросклероза,
- повышена глиальная активация, нейровоспаление и ответ на мозговое поражение, вторичное повреждение мозга после патологического воздействия

Генетика болезни Альцгеймера с поздним началом

- APOE оценивается как полудоминантный ген со средней пенетрантностью.

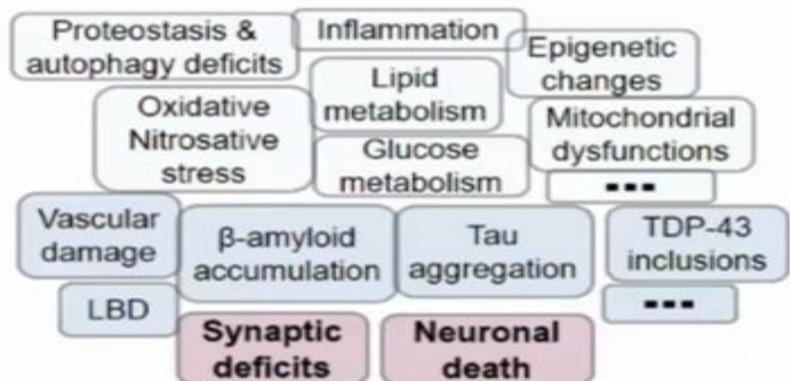
• не необходим и не достаточен для болезни Альцгеймера

- Для позднего начала действует мультифакториальность, взаимодействуют гены между собой и с окружающей средой.

Жизненный риск болезни Альцгеймера	Мужчины	Женщины
Без APOE4 в возрасте 85 лет	11%	14%
Гомозигота по APOE4	50%	60%
Гетерозигота APOE4 E3	23%	30%

Многофакторный патогенез болезни Альцгеймера

Kivipelto AAT/ AD-PD 2020



**Prevention potential
≈ 30% AD cases**
Norton et al, Lancet Neurol 2014

**Pure AD pathology
only ≈ 10-30% AD cases**
Abner et al. Ann Neurol 2017; Boyle et al. Ann Neurol 2018; James et al. Brain 2016



*Kivipelto, Mangialasche and Ngandu., Nature Neurology 2018
Hara et al., Neurology 2019*

Diabetes	Depression
Hypertension	Smoking
Obesity	Low education
Physical inactivity	...

Клиника болезни Альцгеймера

- пациент активно не рассказывает о своих проблемах,
- на приеме с родственниками,
- жалобы предъявляют родственники

«Альцгеймеровское удивление»

Своеобразное изменение мимики у больных: глаза широко раскрыты, на лице маска удивления, мигание редкое.



Когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера

- **Ухудшение памяти** – первой страдает повседневная кратковременная память. Память на отдаленные события остается сохранной или даже оживление воспоминаний – синдром «разматывания клубка», затем безвозвратно утрачивается
- **Акустико-мнестическая афазия** – речь сохранна, но появляются трудности понимания смысла длинного предложения, не может подобрать слово, иногда может говорить «книжно», высокопарно.
- **Зрительно-пространственные нарушения** – трудности ориентации, не находят палату, свой дом.

Эволюция анозогнозии при болезни Альцгеймера и её связь с амилоидом

- Неспособность осознавать собственные проблемы с памятью негативно влияет на безопасность пациента и возможности ухода за ним.
- Консенсус в оценке эволюции анозогнозии на доклинический и продромальной стадиях БА отсутствует.
- Осознание проблем с памятью оценивали у большой группы пациентов **(более тысячи человек) в долгосрочной перспективе.**
- Основой для оценки служила степень расхождения между ответами пациента и его партнера на вопросы шкалы повседневной когнитивной активности (ECog; раздел «Память»).
- Уровень отложений Аβ измерялся в начале исследования с использованием ПЭТ. Уровень Аβ предсказывал долгосрочные изменения в осознании состояния памяти: осознание снижалось быстрее у участников с повышенным бременем Аβ, достигая **анозогнозии за 3,2 года до начала деменции.**
- **Таким образом, бремя Аβ связано с прогрессирующим снижением осознания дефицита памяти.**

Hanseeuw B.J. et al. Evolution of anosognosia in Alzheimer's disease and its relationship to amyloid. *Annals of Neurology*. 2020; 87 (2): 267-280. DOI: 10.1002/ana.25649.

Когнитивные нарушения при болезни Альцгеймера

- **Относительная сохранность поведенческих стереотипов** – «образ благородной старушки», на поздних стадиях – бродяжничество, бред ущерба и преследования, агрессия
- **Относительная сохранность функции движения** – параличей нет.
- **Апраксия** – начало с теменной доли (конструктивная апраксия) – перестает шить, вязать, утрачивается хобби, далее поражается лобная доля (идеаторная апраксия) – готовит несъедобную еду
- **Эмоциональные нарушения** – тревога и депрессия, если есть тревожные нарушения пациент задает многочисленные вопросы.

Аффективные и поведенческие расстройства

Для ранней стадии характерно изменение личности (75%)

- чаще всего апатия (90%),
- тревога (выражается в задавании большого количества вопросов),
- возбуждение (90%),
- депрессия (30%),
- ригидность, сужение круга интересов, эгоцентризм, подозрительность, расторможенность.

Аффективные и поведенческие расстройства

- бред ущерба и преследования – чаще всего,
- бродяжничество,
- бесцельная двигательная активность, инверсия сна, сексуальная несдержанность, обжорство, речевая и физическая агрессия.

Родственники на поведенческие нарушения жалуются больше, чем на когнитивные.

Нет корреляции между нарушениями памяти и поведения, это «параллельные» синдромы.

Умеренные поведенческие расстройства как маркер КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ

Исследовали три группы по наличию поведенческих расстройств :

- отсутствие симптомов,
- промежуточная нейропсихиатрическая симптоматика
- умеренные поведенческие расстройства.

Вывод исследования: пациенты с УПР имели значительно более низкие когнитивные показатели, и сразу, и через год по четырем функциям:

- острота внимания,
 - удержание внимания,
 - переключение внимания
 - и рабочая память.
- Таким образом, УПР могут быть *более ранним маркером* нейродегенеративного заболевания, чем УКР, будучи выявленными на стадии субъективного когнитивного снижения.

- Creese B. et al. Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019; 27 (8): 823–834. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.01.215.

Умеренные поведенческие расстройства (УПР) связаны с бета-амилоидом, но не с тау и не с уровнем нейродегенерации у пожилых людей без жалоб в когнитивной сфере

- Цель исследования - анализ возможной связи психоневрологических симптомов умеренной выраженности (УПР) с биомаркерами болезни Альцгеймера (БА) у пожилых людей без симптомов когнитивного снижения.
- Наличие УПР оценивалось по результатам использования **теста МВІ-С**.
- Выявлена положительная связь между результатами оценки УПР и глобальным уровнем бета-амилоида на ПЭТ.
- При этом не обнаружено значимой корреляции показателей тестирования на УПР ни с уровнем тау, ни с объемом серого вещества.

Может ли быть эпилепсия при болезни Альцгеймера?

Распространенность эпилепсии 1,82% для БА,

- 1,28% для поведенческого варианта лобно-височной деменции,
- 2,47% для деменции с тельцами Леви
- 12% для первичной прогрессирующей афазии.
- пациенты с БА более восприимчивы к противоэпилептическим лекарствам

Arnaldi D. et al. Epilepsy in Neurodegenerative Dementias: A Clinical, Epidemiological, and EEG Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 74 (3): 865–874. DOI: 10.3233/JAD-191315.

Обратная связь между болезнью Альцгеймера и раком

Имеются эпидемиологические данные об обратной связи между БА и раком.

- Гипотеза: при развитии рака растущие опухолевые клетки индуцируют иммунную толерантность, блокируя иммунную систему и не давая ей препятствовать росту опухоли. На этом механизме основано действие разрабатываемых лекарств, блокирующих различные иммунные контрольные точки, таких как Programmed Death 1 (PD-1) и его основной лиганд PD-L1, которые показали высокий потенциал в лечении различных типов рака.
- У людей, переживших рак, иммунная система после успешной попытки борьбы с раком остается в состоянии пониженной толерантности (провоспалительной системной среды), что служит защитой от развития БА.
- Rogers N.K. et al. Inverse Relationship Between Alzheimer's Disease and Cancer: How Immune Checkpoints Might Explain the Mechanisms Underlying Age-Related Diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 73 (2): 443-454. DOI: 10.3233/JAD-190839.

Диагностика болезни Альцгеймера

1. Диагноз клинический,
специфичность критериев – 86%

Типичная клиническая картина
данные неврологического осмотра,
МРТ – атрофия гиппокампа,
MMSE 24 балла и менее

контроль скорости походки к когнитивной оценке значительно повышает диагностическую точность прогноза когнитивного снижения.

2. Диагноз биологический.

Диагностика болезни Альцгеймера

Ранняя диагностика –

в ликворе снижение более чем на 50% уровня бета-амилоида (Абета42)

и повышение в 2-3 раза уровня тау-протеина.

Чувствительность 95%, специфичность – 83%

- Использование АРОЕ4 не рекомендовано для ранней диагностики в виду низкой чувствительности и специфичности.

Диагностика болезни Альцгеймера по плазме крови

Роттердамское исследование 4444 участника 14 лет

- Оценивали общий тау, цепи легких белков нейрофиламентов (NfL), бетаамилоид в начале и в течение периода наблюдения, и сопоставляли их с клиническими данными участников с поправкой на возраст, пол, образование, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и статус APOE ε4.
- **Более высокий** исходный уровень **бета-амилоида-42 в плазме** был связан с более **низким риском** развития деменции любого генеза, включая деменцию альцгеймеровского типа: риск в среднем был ниже на 40%.
- **Более высокий** исходный уровень **NfL в плазме** крови, напротив, был связан с более **высоким риском** развития деменции в целом (+59%) и болезни Альцгеймера (+50%).
- У участников из самой низкой квартили по уровню бета-амилоида-42 и вместе с этим из самой высокой по уровню NfL относительный риск деменции любого генеза вырос в 9,5 раз, а деменции альцгеймеровского типа — в 15,7 раз по сравнению с участниками из самой высокой квартили по уровню бета-амилоида-42 и самой низкой по уровню NfL.

Уровни общего тау и бета-амилоида-40 не были связаны с риском деменции.

Выводы могут быть использованы для оценки риска развития деменции, для мониторинга прогрессирования деменции при болезни Альцгеймера.

de Wolf F. et al. Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid-β levels and risk of dementia; a population-based cohort study. Brain. 2020; 143 (4): 1220–1232. DOI: 10.1093/brain/awaa054

Средства улучшения

- 1. Фармакологические средства.
- 2. Нефармакологические средства.
- 3. Ухаживающие люди - часть лечения, они объективны, являются группой риска по алкоголизму, так как имеют высокий стресс и расстройства настроения.
- Пациентам лучше находится дома, так происходит в бедных и среднедоходных странах : 94% больных живут дома, в богатых странах дома не более 66%.

Нефармакологические методы

- Исследования конфликтуют между собой, всего 11 исследований пациентов с болезнью Альцгеймера, только в трех получено улучшение.
- Самое большое двойное слепое исследование по когнитивной реабилитации: 69 человек с болезнью Альцгеймера и смешанной деменцией, средний показатель MMSE 18. Пациенты слепо делились, наблюдались 8 недель
- 1 группа 23 человека получали когнитивную реабилитацию,
- 2 группа 24 человека – это контроль, расслабление и стресс-менеджмент,
- 3 группа 22 человека - ничего.
- Результат: субъективно улучшились пациенты из 1-ой группы, но баллы не изменились.
- Вывод: нефармакологическое лечение не эффективно.

Лечение болезни Альцгеймера

Цель терапии – поддержать бытовую независимость, то есть отсрочить беспомощность.

Общие принципы:

- лечить сразу после установления диагноза,
- сформировать реальные ожидания,
- оценивать в динамике с помощью MMSE

Лечение болезни Альцгеймера

1. Базисная терапия:

1) ингибиторы холинэстеразы

- галантамин,

- донепезил,

- ривастигмин

2) блокатор глутаматных NMDA-рецепторов – мемантин.

Лечение болезни Альцгеймера

2. Лечение возбуждения и психоза.
3. Лечение депрессии: нельзя использовать трициклические (амитриптилин) и четырехциклические антидепрессанты.
4. Лечение тревоги

Базисная терапия

Ингибиторы холинэстеразы (ИХЭ) – выбрать самый доступный

- Основные побочные эффекты равны у всех препаратов – тошнота и брадикардия.
- Титровать все три.
- Общий план: любой препарат давать 3 месяца, снова оценить MMSE – если оценка не упала более чем на 1 балл – препарат действует.
- Общая длительность пробной терапии 6 месяцев, максимальная доза должна быть назначена только тем, кто дал хороший ответ на средние дозы.
- Ответ больных подчиняется правилу третей: у одной трети без тестов ясно, что лучше, у трети – не лучше и не хуже 2-3 года, одна треть продолжают ухудшаться.

- **Галантамин (Реминил)** – капсулы 4, 8, 12 мг, капсулы 16 мг пролонгированного действия – выше безопасность.
- Дженерики: галантамин, галантамин-Тева, гальнора СР
- Принимать по 4 мг 2 раза в день 2-4 недели,
- затем по 8 мг 2 раза в день - это средняя доза (16 мг в сутки),
- максимальная доза 12 мг 2 раза в день

- **Ривастигмин (экселон, альценорм)** – капсулы 1,5мг, раствор для приема внутрь (1мл=2мг), пластырь
- Начальная доза: 1,5 мг 2 раза в день или 5 кв см 1 раз (это 4,6мг) 4 недели.
- Титрование лучше проводить раствором для приема внутрь:
1 мг (0,5 мл) 2 раза – 1,5 мг 2 раза – 3 мг 2 раза – 6 мг 2 раза
Средняя доза 6 мг в сутки
- Средняя доза: 3 мг 2 раза в день или пластырь - 10 кв см 1 раз (это 9,5мг)
- Минимальные побочные эффекты – у пластыря экселон и у мемантина. Эффект пластыря в долгосрочной перспективе снижается, а капсул – нет, потому что при пластыре рецепторы заняты постоянно и их чувствительность снижается.

- **Донепезил** -5 мг 1 раз в день (№1 в США)
- Хорошо: прием 1 раз в день
- Плохо: то же самое, $T_{1/2}=70$ часов – больше побочных эффектов, в начале лечения чаще мышечные спазмы и анорексия.

- **Мемантин** таблетка 10 мг, 20мг
- Начинать с 5мг = это половина таблетки, по 5 мг в неделю увеличивать до средней дозы 20 мг в сутки. То есть:
- 1 неделя 5мг 1 раз в день
- 2 неделя 5мг 2 раза в день
- 3 неделя 10мг утром и 5 мг днем или 15 мг утром
- С 4 недели по 10 мг 2 раза в день или 20 мг утром
- Значительно снижает возбуждение и агрессию

- Как выбрать препарат:
- MMSE=24-22 – ИХЭ
- MMSE ниже 22 – ИХЭ и мемантин
- Если есть галлюцинации, колебания внимания, **имеется возможность контролировать пациента – ИХЭ**
- Если есть расстройство речи, брадикардия (СССУ), ХОБЛ, свежая язва ЖКТ, невозможность контролировать пациента – мемантин

Клинические испытания транскраниальной электромагнитной терапии при болезни Альцгеймера: когнитивные улучшения и связанные с ними изменения в цереброспинальной жидкости, крови и данных нейровизуализации

Механизм: ТЭМТ дезагрегирует олигомеры бета-амилоида и фосфорилированного тау и поддерживает работу митохондрий в клетках головного мозга - болезнь-модифицирующее воздействие.

- ТЭМТ предупреждает и обращает вспять нарушения памяти у трансгенных мышей с БА.
- Для оценки безопасности и первичной клинической эффективности ТЭМТ при БА у человека было проведено комплексное открытое клиническое исследование.
- Восемь пациентов с легкой до умеренной деменцией альцгеймеровского типа лечились с помощью надеваемого на голову устройства ТЭМТ на дому в течение 2 месяцев.
- Воздействие осуществлялось ежедневно в течение двух терапевтических сеансов продолжительностью 1 час каждый.
- Состояние участников исследования оценивалось в начале и в конце лечения, а также через 2 недели после его завершения.
- Arendash G. et al. A Clinical Trial of Transcranial Electromagnetic Treatment in Alzheimer's Disease: Cognitive Enhancement and Associated Changes in Cerebrospinal Fluid, Blood, and Brain Imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019; 71 (1): 57–82. DOI: 10.3233/JAD-190367

Клинические испытания транскраниальной электромагнитной терапии при болезни Альцгеймера: когнитивные улучшения и связанные с ними изменения в цереброспинальной жидкости, крови и данных нейровизуализации

- Не выявлено никаких отрицательных поведенческих реакций, дискомфорта или физиологических изменений, а также признаков опухоли или индуцированных микрокровоотечений.
- Зафиксированы положительные клинические изменения и статистически значимые улучшения в результатах ADAS-cog, а также в Rey AVLT.

В спинномозговой жидкости повысились уровни растворимых бета-амилоида-40 и -42, снизилось соотношение фосфорилированного тау и бета-амилоида-42 в ЦСЖ и снизился уровень олигомеров бета-амилоида в плазме.

- ФДГ-ПЭТ продемонстрировала стабильность церебрального метаболизма, а у некоторых пациентов – его активизацию.
- Таким образом, назначение ТЭМТ пациентам с БА показало безопасность этого метода, обеспечило когнитивное улучшение, оказало положительное влияние на маркеры в ЦСЖ/крови и обеспечило стабильность/улучшение в работе головного мозга.

• Arendash G. et al. A Clinical Trial of Transcranial Electromagnetic Treatment in Alzheimer's Disease: Cognitive Enhancement and Associated Changes in Cerebrospinal Fluid, Blood, and Brain Imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019; 71 (1): 57–82. DOI: 10.3233/JAD-190367

Лечение возбуждения и психоза

Снять возбуждение немедикаментозно:

- спокойная обстановка,
- режим дня,
- убрать раздражающие факторы (зеркала),
- не спорить (учить родственников),
- устранить обезвоживание.

Антидепрессанты

Антиконвульсанты (нормотимик): карбамазепин (финлепсин ретард 400 мг) – назначение ограничивают побочные эффекты.

Лечение возбуждения и психоза

- Нейролептики: польза=риску.
- Польза: лечение психоза, бреда, галлюцинаций.
- Что плохого: усиливают когнитивные нарушения, повышают риск инсульта, экстрапирамидных расстройств, вызывают нарушения сердечного ритма, увеличивают риск падений, увеличивают смертность.
- При болезни Альцгеймера дозы могут быть большие, при ДТЛ – только в случае крайней необходимости и минимальные дозы.

Лечение возбуждения и психоза

- **При болезни Альцгеймера:**
- Кветиапин (сероквель, квентиакс) 50-200 мг, начинать от 12,5 мг
- Рисполепт 0,5-2 мг в сутки
- Хлорпротиксен (труксап) 5-30 мг в сутки – у пожилых пациентов хорошо, быстро и безопасно снимает возбуждение и тревогу.
- Нежелательны у пациентов пожилого возраста сонапакс и неулептил (ухудшают проводимость сердца)
- **При ДТЛ только: кветиапин (сероквель) 12,5мг**
- **При болезни Паркинсона с деменцией кветиапина max 50 мг**

Пимавансерин (нуплазид) и психозы при деменции: остался последний шаг

В конце 2018 года был опубликован экспертный консенсус по переходу с атипичных нейролептиков, используемых вне показаний, на пимавансерин, который успешно прошел испытания и был рекомендован для лечения психозов при болезни Паркинсона.

- В отличие от других антипсихотиков, пимавансерин не является антагонистом дофаминовых рецепторов, он действует на уровне серотонинэргической системы. Альтернативный механизм обеспечивает не только высокую эффективность, но и гораздо более высокий профиль безопасности по сравнению с существующими атипичными нейролептиками.
- В июне 2020 года, после успешного завершения испытаний препарата у пациентов с деменцией разных этиологий Acadia Pharmaceuticals Inc., производитель препарата, объявила о подаче заявки в Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) на новые показания для нуплазида (торговое наименование пимавансерина): галлюцинации, бредовые состояния, психозы при деменции.
- пимавансерин почти втрое снижает риск рецидива психоза по сравнению с плацебо.
- Поскольку пимавансерину присвоен статус прорывного лекарственного средства, можно ожидать, что утверждение пройдет в кратчайшие сроки и до конца года новые показания будут одобрены FDA.

Лечение нарушений сна

- Z- группа – золпидем 2,5 мг, зопиклон 3,75 мг, залеплон 2,5 мг,
- тразодон (триттико) 50-100-150 мг по 1-2 недели,
- мелаксен 3-6-12 мг, до 2 лет при болезни Альцгеймера,
- кветиапин 12,5 мг

Лечение депрессии

- Нежелательно три- и четырехциклические антидепрессанты.
- **Эсциталопрам 10 мг в сутки**
- **Циталопрам (ципрамил) 10-40 мг в сутки**
- Флувоксамин (феварин) 50-200 мг в сутки седативный
- Сертралин (золофт, асентра) 50-100 мг в сутки сбалансированный

- Паксил у пожилых пациентов нежелательно, часто вызывает тошноту.
- Ингибиторы обратного захвата сератонина и норадреналина показаны при ортостатической гипотензии, т. е. при ДТЛ и бП+Д:
 - велафакс 37,5 мг 2 раза
 - милнаципрам (иксел) 50-100 мг в сутки

Комбинированная терапия мемантином и эсциталопрамом у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством и субъективными когнитивными нарушениями

- Гериатрическая депрессия трудно поддается лечению и часто сопровождается когнитивными нарушениями, которые увеличивают риск развития деменции.
- Было проведено 6-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки эффективности и переносимости комбинированной терапии эсциталопрамом и мемантином (ESC/MEM) по сравнению с эсциталопрамом и плацебо (ESC/PBO) для улучшения психоэмоционального состояния и когнитивного статуса у пожилых людей с депрессией и субъективными жалобами на память.
- Среднесуточная доза эсциталопрама составляла 10 мг.
- Среднесуточная доза мемантина составила 20 мг.
- Коэффициент ремиссии в группе ESC/MEM через 3 и 6 месяцев составлял 45,8% и 47,9% соответственно по сравнению с 38,3% и 31,9% в группе ESC/PBO.
- Комбинированная терапия была значительно более эффективной, чем эсциталопрам и плацебо, в улучшении когнитивных результатов через 12 месяцев.
- Lavretsky H. et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Combined Escitalopram and Memantine for Older Adults With Major Depression and Subjective Memory Complaints. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020; 28 (2): 178-190. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.08.011.

Лечение тревоги

- Антидепрессанты с седативным эффектом
- тразодон (триттико) 75-150 мг в сутки – самый безопасный.
- флувоксамин
- Бензодиазепины короткого действия: тазепам (оксазепам) 5-10 мг в сутки, лоразепам 0,5-2 мг в сутки. Увеличивают риск падений.
- атаракс+фенибут (Tab. Acidi Aminophenylbutyrici 0.25 D.t.d.N 20)

Прогноз

- От постановки диагноза болезни Альцгеймера живут 3-9 лет, редко – 20 лет.
- Первые 1-2 года: забывчивость, трудности речи, изменения настроения.
- Далее от 2 до 4-5 лет: выраженная забывчивость, трудности речи, трудности ухода за собой.
- Далее – тяжелая деменция.
- Частота тяжелой деменции при различной продолжительности болезни:
 - после 3 лет – 48%,
 - после 7 лет – 78%

Инструмент прогнозирования времени жизни пациента с деменцией для планирования ухода за ним

Инструмент создан на основе данных шведского общенационального исследования, в котором участвовали все клиники памяти и около 75% учреждений первичной медицинской помощи по всей Швеции.

50 076 человек с диагнозом деменции в возрасте от 65 лет, которые были зарегистрированы в шведском регистре деменции в 2007–2015 гг. и наблюдались до 2016 г.

К августу 2016 года в обозначенной группе умерло 20 828 (41,6%) пациентов.

Медиана выживаемости после постановки диагноза деменции составила 5,1 лет для женщин и 4,3 года для мужчин.

Предикторы смертности

высокий возраст,

мужской пол,

повышенное бремя сопутствующих заболеваний,

более низкий когнитивный статус при постановке диагноза,

диагноз деменции неальцгеймеровского типа,

одинокость и использование большего количества лекарств.

Haaksma M.L. et al. Survival 3me tool to guide care planning in people with dementia. Neurology. 2020; 94 (5): e538-e548. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008745.

Charlson comorbidity index для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения

- При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла, и т.д.).
- Гемодиализ - изначально имеют значения индекса «2».
- 1 балл – ИМ, СН, заболевания периферических сосудов, ПНМК, ОНМК без гемиплегии, деменция, бронхиальная астма, ХНЗЛ, коллагенозы, ЯБ, СД, цирроз без портальной гипертензии
- 2 балла – ОНМК с гемиплегией, ХПН, тяжелый СД, опухоли без метастазов, лейкоз
- 3 балла – цирроз с портальной гипертензией, опухоль с метастазами
- 6 баллов - СПИД

таблицы оценки трехлетней выживаемости

A. Men

		AD			VaD/mixed/other			FTD/LBD/PDD		
Age 85	MMSE = 15									
	MMSE = 20									
	MMSE = 25									
Age 75	MMSE = 15									
	MMSE = 20									
	MMSE = 25									
Age 65	MMSE = 15									
	MMSE = 20									
	MMSE = 25									
		0	3	6	0	3	6	0	3	6
		Charlson Comorbidity Index								

0.90-1.00

0.80-0.89

0.70-0.79

0.60-0.69

0.40-0.59

<0.40

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

перевести

TREM 2 programs which attempt to switch off the pro-inflammatory state of mikroglia caused by amyloid deposition and eventually vascular damage have already been initiated

The identification of novel therapeutic targets for Alzheimer's disease is necessary to reach the goal of the National Alzheimer's Project Act (NAPA) of having an effective treatment in place by 2025. Despite numerous promising therapeutic approaches identified pre-clinically to treat Alzheimer's disease, the translation of these therapies to the clinic have been incredibly disappointing. The vast number of population genetic studies that have been performed for AD present an opportunity to identify disease pathways what could be targeted therapeutically. One gene that has a strong effect on AD risk is the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2). As the name implies, TREM2, is an innate immune receptor expressed on microglia, known to signal through DAP12 to trigger phagocytosis. TREM2 SNPs have been identified as significantly increasing risk of AD in GWAS studies. The hypothesis for this increased risk is that there is a loss of function, impairing the innate immune system to clear amyloid deposition efficiently. We hypothesize that targeting TREM2 to activate the receptor will modulate the neuroinflammatory response and stimulate microglia to phagocytose and clear the amyloid deposits. Furthermore, we hypothesize that activating the TREM2 receptor to modulate the neuroinflammatory response will ameliorate tau pathology, provide neuroprotection, and avoid cerebrovascular adverse events associated with A β targeted therapies. To activate the TREM2 receptor, we are using an antibody developed by Alector, LLC, Alector-002a, that recognizes TREM2 and activates the receptor. We have found that the antibody show immune modulation, clearance of amyloid deposits, and cognitive improvement in amyloid depositing mice. We propose three specific aims to test our hypothesis:

Specific Aim 1 : Determine the neuroinflammatory, amyloid lowering and cognitive effects of A-002a.

Specific Aim 2 : Determine the tau modifying, neuroprotective and cognitive effects of A-002a.

Specific Aim 3 : Determine the potential for cerebrovascular adverse events of A-002a.

Therapeutic targeting of TREM2 for Alzheimer's disease

[Wilcock, Donna M.](#)

[University of Kentucky, Lexington, KY, United States](#)

Примеры симптоматической терапии болезни Альцгеймера

- Депрессия, эмоциональная лабильность – психотерапия, антидепрессанты (СИОЗС, включая эсциталопрам, СИОЗСиН, другие)
- Апатия, абулия - поощрение активности, мемантин, ИХЭ, антидепрессанты со стимулирующим действием.
- Возбуждение – удаление раздражающих факторов, своевременное купирование боли, кветиапин, антидепрессанты с седативным действием, антиконвульсанты и др.
- Агрессия, бред, галлюцинации- рисперидон