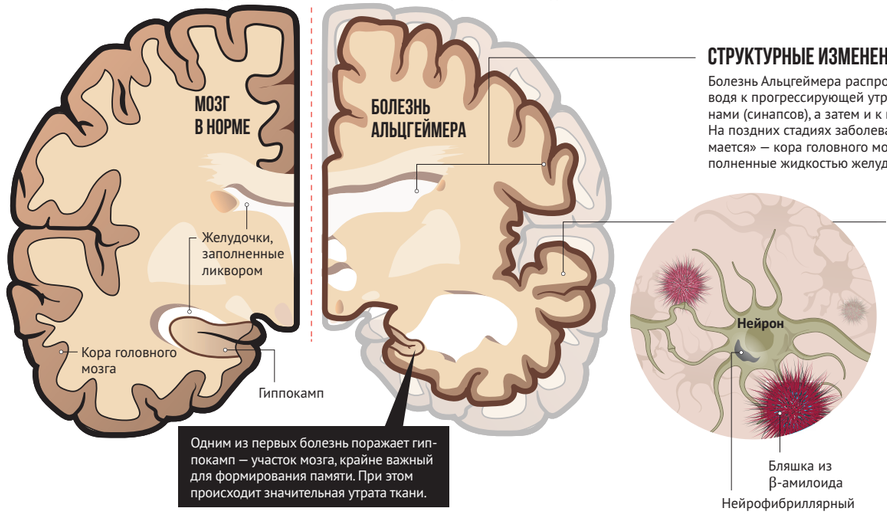
НЕЗАПАМЯТНАЯ ИСТОРИЯ

Болезнь Альцгеймера — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, которое обуславливает более чем две трети всех случаев деменции. Несмотря на прилагаемые усилия, этиология данного заболевания остаётся невыясненной, а эффективное лечение пока не разработано.

Автор — **Liam Drew**; *оформление* — **Mohamed Ashour**.

БОЛЕЗНЬ УПАДКА

Первыми явными признаками болезни Альцгеймера выступают незначительное ухудшение памяти или изменения поведения. Постепенно, но неотвратимо, ослабевают когнитивные функции, нарушается речь и усугубляется изменение поведения; человек всё в большей степени зависит от окружающих. Все эти изменения возникают из-за структурных изменений мозга, в т. ч. на микроскопическом уровне.



Одним из первых болезнь поражает гиппокамп — участок мозга, крайне важный для формирования памяти. При этом происходит значительная утрата ткани.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Болезнь Альцгеймера распространяется по мозгу, приводя к прогрессирующей утрате связей между нейронами (синапсов), а затем и к гибели самих нейронов. На поздних стадиях заболевания мозг заметно «сжимается» — кора головного мозга сморщивается, а заполненные жидкостью желудочки мозга расширяются.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

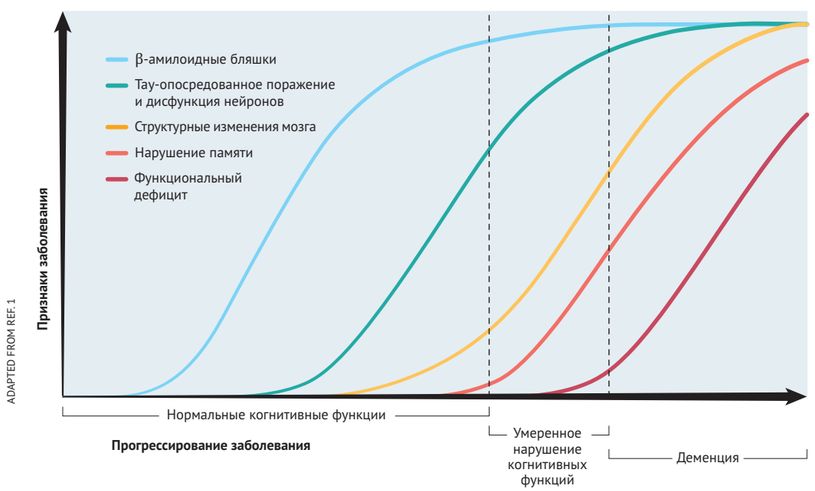
Два основных признака болезни Альцгеймера заметны только под микроскопом.

В межклеточном пространстве образуются бляшки (скопления) из белка β-амилоида. Внутри нейронов происходит агрегация связанного с микротрубочками тау-белка в нейрофибриллярные клубочки, которые сохраняются и после гибели нейронов.

ADAPTED FROM ILLUSTRATION BY STACY JANNIS/ALZHEIMER'S ASSOCIATION

МЕДЛЕННЫЙ МАРШ

К тому времени, когда у человека начинают проявляться симптомы болезни Альцгеймера, его мозг уже глубоко поражён этим заболеванием. Накопление β-амилоида, считающееся первой стадией заболевания, может на 10–15 лет опережать начало клинической симптоматики. Накопление тау-белка происходит значительно позже, ближе к началу нейродегенерации.



ADAPTED FROM REF. 1

Ежегодно у

10–15%

человек с умеренным нарушением когнитивных функций* развивается деменция.

*Умеренное нарушение когнитивных функций, в отличие от болезни Альцгеймера, не влияет на повседневную жизнь человека. Такое состояние считается предшественником болезни Альцгеймера.

8-10 ЛЕТ

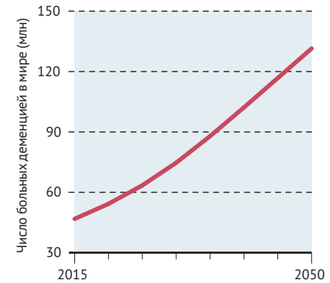
Среднее время жизни человека с болезнью Альцгеймера после постановки диагноза

© 2018 Springer Nature Limited. All rights reserved.

МИРОВАЯ ПРОБЛЕМА

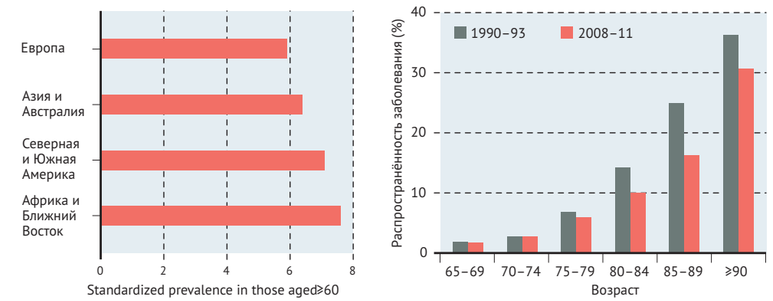
СТАРЕНИЕ И РОСТ

В 2015 году деменция наблюдалась почти у 50 млн человек во всем мире [2]. По мере нарастания численности и старения населения ожидается, что к 2050 году число больных деменцией превысит 130 млн.



РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Распространенность болезни Альцгеймера (слева) среди людей старше 60 лет выше в Северной Африке и на Ближнем Востоке, и относительно низка в Центральной Европе [2]. В богатых странах Запада, таких как Соединенное Королевство, наблюдается снижение частоты болезни Альцгеймера у пожилых людей (справа) [3]. Это указывает на то, что изменения образа жизни в некоторой степени могли способствовать профилактике деменции.



ФАКТОРЫ РИСКА

ГЕНЕТИКА

Примерно в 1% случаев причиной болезни Альцгеймера являются мутации в генах *APP*, *PSEN1* или *PSEN2*, нарушающие процессинг β-амилоида. Определенные мутации в генах *APOE* и *TREM2* могут повышать риск развития более распространенной спорадической формы заболевания.

ПОЛ

В целом, частота встречаемости болезни Альцгеймера у женщин в два раза выше, чем у мужчин [4]. Эти различия нельзя объяснить большей продолжительностью жизни женщин, однако определённую роль могут играть гормоны и образ жизни.

ОБРАЗ ЖИЗНИ

Определены некоторые факторы риска болезни Альцгеймера, поддающиеся регуляции. К ним относятся диабет, ожирение, депрессия, курение и низкий уровень образования.

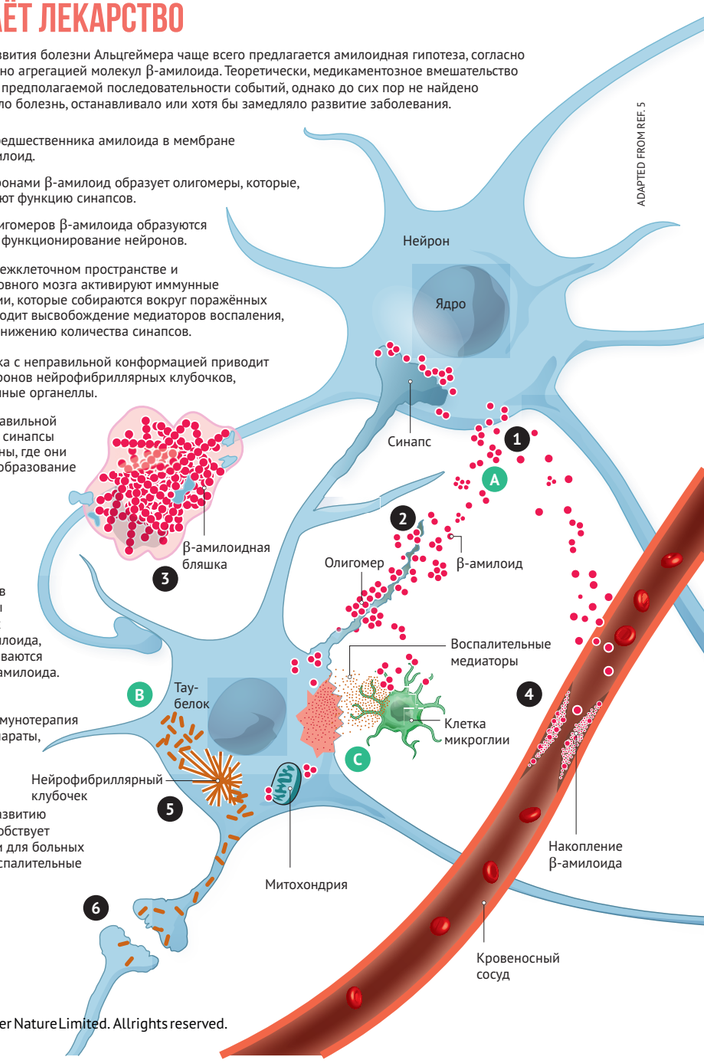
ПОНИМАНИЕ ДАЁТ ЛЕКАРСТВО

Для объяснения механизмов развития болезни Альцгеймера чаще всего предлагается амилоидная гипотеза, согласно которой заболевание обусловлено агрегацией молекул β-амилоида. Теоретически, медикаментозное вмешательство возможно на нескольких этапах предполагаемой последовательности событий, однако до сих пор не найдено лекарство, которое бы излечивало болезнь, останавливало или хотя бы замедляло развитие заболевания.

1. При расщеплении белка-предшественника амилоида в мембране нейронов образуется β-амилоид.
2. В пространстве между нейронами β-амилоид образует олигомеры, которые, предположительно, нарушают функцию синапсов.
3. При агрегации фибрилл олигомеров β-амилоида образуются бляшки, которые нарушают функционирование нейронов.
4. Отложения β-амилоида в межклеточном пространстве и в кровеносных сосудах головного мозга активируют иммунные клетки, т. е. клетки микроглии, которые собираются вокруг поражённых нейронов. При этом происходит высвобождение медиаторов воспаления, что может способствовать снижению количества синапсов.
5. Агрегация молекул тау-белка с неправильной конформацией приводит к образованию внутри нейронов нейрофибриллярных клубочков, вытесняющих внутриклеточные органеллы.
6. Молекулы тау-белка с неправильной конформацией могут через синапсы переходить в другие нейроны, где они катализируют дальнейшее образование молекул с неправильной конформацией.

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

- **A** Положительных результатов не показали ни ингибиторы ферментов, расщепляющих белок-предшественник амилоида, ни антитела, которые связываются с различными формами β-амилоида.
- **B** Также разрабатываются иммунотерапия и низкомолекулярные препараты, ингибирующие агрегацию и распространение тау-белка.
- **C** Если будет показано, что развитию болезни Альцгеймера способствует воспаление, эффективными для больных могут оказаться противовоспалительные препараты.



ADAPTED FROM REF. 5

Sources: 1. Jack. C. R. Jr *et al. Lancet Neurol.* **12**, 207–216 (2013); 2. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia* (Alzheimer's Disease International, 2015); 3. Matthews, F. E. *et al. Lancet* **382**, 1405–1412 (2013); 4. Chêne, G. *et al. Alzheimers Dement.* **11**, 310–320 (2015); 5. L. Mucke. *Nature* **461**, 895–897 (2009).

MEDACH

© 2018 Springer Nature Limited. All rights reserved.