

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.894-053.8 : 616.892.3

С.К. Акишулаков (д.м.н.), Ж.Т. Такенов (к.м.н.), С.Д. Карибай

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

### БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В статье представлен обзор лечения больных страдающих Болезнью Альцгеймера. Освещена актуальность проблемы пациентов страдающих деменцией альцгеймеровского типа. Представлены результаты исследований ведущих мировых клиник. Особое внимание уделено четырем основным направлениям лечения больных с данной патологией. В настоящее время при БА применяются лекарственные препараты, блокирующие образование и отложение амилоидного белка, нейропротективные препараты. С учетом патогенеза болезни Альцгеймера, существует необходимость назначения иммуномодуляторов и холинергических препаратов. Описана эффективность терапии, улучшение когнитивных, интеллектуально-мнестических функции и прогрессирование заболевания, на фоне применяемого лечения.

**Ключевые слова:** деменция, терапия, нейропротекция, иммунный ответ, статины

#### Введение

Болезнь Альцгеймера (БА), по мнению Национального института старения США, в настоящее время как одно из наиболее частых заболеваний лиц пожилого и старческого возрастов. Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративное заболевание, с неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада, на отдаленных этапах течения болезни, интеллекта и психической деятельности в целом [1, 2, 5].

Количество больных с БА, по разным эпидемиологическим данным, варьирует от 4% в возрасте от 70 лет и старше до 32% в возрасте свыше 85 лет [3, 15, 21]. В последнее время, отмечается рост пациентов БА, и может быть результатом «постарения» населения планеты. Тем самым данное заболевание является серьезной социальной и медицинской проблемой. Разработка лекарственных препаратов для лечения БА являются одной из наиболее серьезных медицинских задач.

Целью настоящей статьи – освещение вопросов патогенеза, клинической картины и некоторых аспектов лечения данного заболевания. Современное лечение основывается исходя из знаний патогенеза. Терапия БА может осуществляться в нескольких направлениях. Возможно назначение лекарственных препаратов, блокирующих образование и отложение амилоидного белка. Целесообразно применение средств, оказывающих нейропротективный эффект, с учетом нейротоксического действия амилоида, и развития окислительного стресса при БА. Предполагаемый иммунный ответ с развитием микроглиальной реакции и вовлечением белка комплемента в патологический процесс, тем самым, диктует

необходимость назначения иммуномодуляторов. Холинергические препараты назначаются, вследствие дефицита ацетилхолина, лежащий в основе когнитивных нарушений при БА.

#### Патогенез БА

Исследования патогенеза и патоморфологии БА на сегодняшний момент с большой достоверностью свидетельствуют, что БА, скорее всего, гетерогенна в патогенетическом отношении [2, 20, 52]. Основная и наиболее широко обсуждаемая гипотеза базируется на интрацеребральном отложении амилоида. Интрацеребральное отложение патологического амилоидного белка, или бета-амилоид-протеина (АП) [2, 13, 14], помимо БА, возможно при синдроме Дауна, врожденных церебральных гематомах с амилоидозом типа Dutch и при нормальном старении [16]. АП является нерастворимым дериватом большого трансмембранного гликопротеина, или предшественника амилоидного белка (amyloidprecursorprotein, APP) [23, 12].

Фибриллярный амилоид откладывается в стенках церебральных сосудов и в паренхиме головного мозга в виде т.н. «сенильных бляшек». Отложение амилоида приводит к гибели нейронов, находящихся рядом с сенильными бляшками. [1, 2, 13]. Dolev и соавт. [5] предполагают, что нейрональная и ненейрональная гибель клеток при БА – результат экспрессии генов-индукторов апоптоза (c-jun) за счет воздействия APP и АП, что вполне согласуется с активацией NMDA-рецепторов с последующим увеличенным входом Ca<sup>2+</sup> в клетку и развитием свободнорадикального окисления.

Возможно также и прямое токсическое действие амилоида на глиальные структуры. А. McRae и соавт. [36] экспериментально было показано, что при БА макрофаги микроглии активируются в



результате предположительно прямого токсического действия амилоида.

Эти данные подтверждаются и другими исследователями [32]. Результатом активации микроглии может быть деструкция нейронов. R.B. Vanati и соавт. [7] приводят результаты, свидетельствующие о способности активированной микроглии при БА *de novo* синтезировать АП.

На отложение АП могут, помимо перечисленных выше, оказывать влияние и ряд других факторов. Так, одна из составляющих патогенеза БА – образование патологических форм апополипротеина Е. По данным ряда исследователей [27, 28, 30, 50], вероятность заболевания БА в 18 раз возрастает у лиц, носящих гетеро- или гомозиготные формы апополипротеина Е е4. Патологическая изоформа апополипротеина Е е4 участвует в каскаде амилоидного белка, способствуя переходу растворимого предшественника в нерастворимый амилоидный белок. Помимо этого, АРОЕ, являющийся основным церебральным липопротеином и отвечающий за транспорт и выведение липопротеинов, в условиях изоформы е4 вызывает нарушение дендритной и синаптической регенерации, происходящей в норме, и таким образом, даже без участия в каскаде АП приводит к снижению механизмов нормальной регенерации и, соответственно, ускоряет дегенерацию [26]. В настоящее время наличие гомо- или гетерозиготного носительства апополипротеина е4 считается основным фактором риска развития БА [15].

Не последним для развития БА представляется гиперлипидемия. По данным проведенных исследований, гиперлипидемия и изменение липидного спектра, в свою очередь, приводящие к изменению стенок церебральных сосудов, способствуют дальнейшему накоплению АП и прогрессии БА [34, 46].

Существуют генетические факторы БА. Доказано, что БА является полигенным заболеванием. Так, повышенное образование предшественника амилоидного белка связано с мутацией генов пресенилин 1, пресенилин 2 и мутацией гена, кодирующей предшественник амилоидного белка [22, 29, 38]. На сегодняшний день описано более 150 различных мутаций этих генов, связанных с семейными случаями БА. Повышенное отложение АП, помимо этого, связывается с мутацией генов протеолитических ферментов, в норме разрушающих АП [22, 25, 31].

Помимо классического патоморфологического варианта БА, можно обозначить и несколько иных морфологических типов этого заболевания. Так, описан «лимбический тип» БА, при котором патологические изменения локализуются только в структурах гиппокампового круга и смежных отделов височных долей головного мозга. В этом случае локализация патоморфологических изменений сходна с таковыми при нормальном старении, но качество и выраженность их гораздо значительней. Описаны варианты с диффузным

распространением характерных патологических изменений в коре полушарий головного мозга, с выраженным глиозом подкорковых структур, с преобладанием сенильных бляшек без выраженной церебральной атрофии и т.д. [20].

Доказана роль эстрогенов в развитии БА. Учитывая, что БА развивается преимущественно у женщин пожилого возраста, предполагается, что эстрогены оказывают протективную роль и предотвращают развитие данного заболевания. Экспериментально показано, что снижение уровня эстрогенов приводит к повышенному накоплению церебрального АП [23, 53].

#### Клинические проявления БА

Морфологические изменения, локализуемые в энторинальной коре, гиппокампе и медиальных отделах височных долей, соответствуют начальным клиническим проявлениям БА (чаще всего легким мнестическим нарушениям) [9, 10, 16, 19]. Наиболее типичным является повышенная забывчивость на текущие события. На начальных стадиях заболевания этот признак может выступать как моносимптом. Следует отметить, что легкие нарушения памяти, развиваются у пациентов с БА еще до развития стадии деменции, в среднем за 6–7 лет [15, 17, 31]. Таким образом, БА дебютирует задолго до того момента, когда врачи устанавливают этот диагноз. Попытки выделить доклинические симптомы БА показали, что наряду с повышенной забывчивостью симптомами-сигналами являются прогрессирующее снижение способности к обобщению, пониманию и усвоению прочитанного материала, зрительно-пространственные нарушения, дефицит внимания и нарушение исполнительных функций.

Частым ранним симптомом БА являются эмоционально-аффективные расстройства [24, 40, 42], что создает некоторые трудности для постановки правильного диагноза. Так, депрессия клинически проявляется нарушениями памяти, снижением внимания и нейродинамическими расстройствами. Таким образом, трудно определить, являются ли когнитивные нарушения у пациента с депрессией проявлением депрессии или депрессия является следствием осознания наличия когнитивных расстройств. В развитии БА и наличии депрессии есть дополнительная взаимосвязь, поскольку длительное лечение антидепрессантами является фактором риска развития БА. Таким образом в алгоритм диагностического поиска всегда следует включать возможность, что данные нарушения могут быть начальной стадией БА.

На развернутых стадиях БА в результате холинергической денервации нейрональная гибель и реактивный астроглиоз захватывают ассоциативные зоны височно-теменных и лобных отделов головного мозга. Клинически это проявляется прогрессирующей деменцией. Нарушения памяти значительны, носят первичный характер, то есть их выраженность не зависит от способа предъявления информации или

внешней стимуляции. Типично нарушение как долговременной, так и кратковременной памяти. Страдают все виды долговременной памяти: эпизодическая, семантическая и произвольная. Память на отдаленные события длительное время остается относительно сохранной. К мнестическим нарушениям присоединяются речевые расстройства, обычно по типу амнестической или/и сенсорной афазии, апракто-агностические нарушения в виде пространственной и соматотопической апраксии и агнозии. По мере прогрессирования заболевания и вовлечения в нейродегенеративный процесс передних отделов головного мозга нарастают симптомы дезориентации, затрудняется самообслуживание, снижается критика к своему состоянию. На этой стадии возможно присоединение тазовых нарушений.

На развернутых стадиях выраженность депрессивных нарушений постепенно уменьшается, и они могут пропасть вовсе. Типичным является присоединение повышенной раздражительности, агрессивности, бредовых идей [31, 42], что, по данным ряда авторов, является следствием сочетания распространенного нейродегенеративного процесса и дисциркуляторных расстройств [49].

Собственно неврологическая симптоматика при БА отсутствует или выражена минимально. Может отмечаться оживление рефлексов орального автоматизма, легкое повышение мышечного тонуса по пластическому типу; на поздних стадиях болезни могут развиваться миоклонические судороги. Отсутствие выраженной очаговой неврологической симптоматики при БА объясняется тем, что первичные моторные и сенсорные зоны коры головного мозга страдают при этом заболевании в наименьшей степени и в последнюю очередь. Таким образом, как морфологические, так и клинические проявления БА убедительно свидетельствуют, что данное заболевание развивается противоположно процессу миелинизации структур головного мозга в онтогенезе.

#### Лечение БА

Препараты, влияющие на амилоидогенез

Учитывая, что холестерин включается в метаболизм амилоида и формирование амилоидных бляшек, обсуждается назначение липостатинов для лечения БА. Последние научные исследования указывают на эффективность статинов в отношении амилоидогенеза. Снижение уровня холестерина может быть полезным для угнетения амилоидогенеза на этапе его отложения в веществе головного мозга. Статины получают все более широкое распространения как препараты второго ряда в лечении данного заболевания [25, 31, 32, 34, 43].

Иммуномодулирующие препараты

С учетом того, что при БА происходит формирование патологического иммунного ответа, в последнее время проводятся многочисленные

клинические испытания лекарственных средств, обладающих иммуномодуляторным эффектом. Применение стероидных и нестероидных противовоспалительных средств (индометацин, преднизолон, диклофенак) оказались неэффективными в лечении БА. Были исследованы такие препараты, как ингибиторы циклооксигеназы (рофекоксиб, напроксен), эти препараты при проведении клинических испытаний показали свою эффективность. Лечение пациентов с БА в течение длительного времени (1 год) значительно замедлило прогрессирование заболевания. Следует указать, что, влияя на скорость развития болезни, эти препараты не оказывали терапевтического действия на выраженность клинических проявлений БА [36, 44, 47].

В настоящее время очень перспективным терапевтическим направлением при БА, становится, активная и пассивная иммунизация. Разрабатывается новое поколение лекарственных средств, содержащих антитела непосредственно к амилоидному белку. Проведенное исследование показало достоверное снижение выраженности когнитивных нарушений у пациентов с БА. Таким образом, возможно, что через некоторое время патогенетическое лечение БА станет возможным.

Препараты, оказывающие нейропротективный эффект

В настоящее время существуют попытки использовать в лечении БА препараты самых различных фармакотерапевтических групп, обладающие нейропротективным эффектом. С нейропротективной целью применение ноотропов: пирацетам, пиридитол – препаратов, улучшающих церебральный метаболизм, не дало достоверных позитивных результатов при лечении больных, страдающих деменцией альцгеймеровского типа. Учитывая возможное влияние эстрогенов в развитии БА, обсуждается нейропротективный эффект эстрогенов. Данные последних клинических испытаний [4, 11, 14, 22] показали, что терапия эстрогенами может быть эффективно при ранних стадиях БА. Витамин Е, селегилин и препараты гинкго билоба, оказывают только некоторый эффект на прогрессирование БА. Можно говорить только лишь о некотором замедлении прогрессирования заболевания. Церебролизин – препарат, назначаемый в течение нескольких лет для лечения инсульта и других форм церебрально-сосудистой патологии. В последние годы вызвал новый интерес к себе, после того, как стал применяться для лечения деменций альцгеймеровского типа. Имеются результаты исследований о применении церебролизина в высоких дозах (20-30 мл внутривенно капельно 20-40 введений), при котором уменьшается выраженность когнитивных нарушений при БА. По последним данным [19, 25, 49] Церебролизин оказывает нейропротективный эффект и способствует уменьшению амилоидогенеза. Цере-



бролизин, содержащий биологически активные нейропептиды с низкой молекулярной массой, обладает нейропротективными свойствами. Олигопептиды церебролизина легко преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают непосредственное воздействие на нейрональные и синаптические системы головного мозга. Рассматривается нейропротективный эффект антагонистов NMDA-рецепторов. Активация NMDA-рецепторов лежит в основе феномена эксайтотоксичности и, соответственно, нейродегенерации как при БА. Ярким представителем данной группы является Мемантин. Предполагается, что этот препарат оказывает опосредованное действие на медиаторные церебральные системы, изменяя уровень ацетилхолина, дофамина и серотонина. Нейропротективное действие Мемантина, является также важным аспектом. Этот эффект достигается непосредственным результатом блокады NMDA-рецепторов и, соответственно, стабилизации клеточной мембраны, что защищает клетки от гибели. Нейропротективное действие мемантина было доказано на моделях поражения головного мозга (церебральной ишемии в эксперименте) [39, 41, 43]. Назначение Мемантина уменьшало зону ишемической полутени, выраженность церебрального отека, а также уменьшало площадь самого очага ишемии. Обсуждается, что Мемантин может оказывать стимулирующий эффект на синтез ряда нейротрофических факторов, и приводит к стабилизации нейрональной мембраны и защите клетки от гибели. После применения Мемантина, было установлено позитивное действие препарата на память и другие интеллектуальные функции, и улучшение эмоциональных и моторных нарушений у больных с БА. Отмечено, улучшение концентрации внимания и увеличение темпа деятельности. Поведение больных становилось более мотивированным и организованным. Большинство экспериментаторов считают, что Мемантин наиболее эффективен на стадии выраженной и тяжелой деменции. Следует указать, что в настоящее время рассматривается назначение мемантина, на любых стадиях БА.

#### Холинергические препараты

Учитывая, что в основе когнитивных нарушений лежит дефицит ацетилхолина, тем самым основными фармакологическими препаратами, для симптоматической терапии БА, являются холинэргические препараты.

Эффективность АХЭС при БА обусловлена патогенезом данного заболевания. Как было указано выше, ранние изменения, развивающиеся еще до формирования деменции, затрагивают гибель холинергических нейронов медиобазальной лобной коры. Следствием этих процессов является снижение уровня церебрального ацетилхолина, наиболее отчетливо – в коре височных, затылочных и теменных долей [6, 8, 10, 12, 40]. В дальнейшем характерные морфологические изменения рас-

пространяются на область гиппокампа, амигдаллярного ядра и медиальных отделов височных долей.

Выявлены многочисленные взаимосвязи между отложением амилоида и ацетилхолинергической функцией мозга. Так, с одной стороны, АХЭС оказывает влияние на отложение амилоида, с другой стороны – амилоид оказывает влияние на гены АХЭС, и может, модифицируя их, дополнительно усиливать ацетилхолинергический дефицит.

Следует указать, что применение этих препаратов на ранних этапах заболевания могут оказывать и патогенетический эффект, так как изначальная гибель нейронов базального ядра Мейнерта и холинергический дефицит опосредуют деаферентационную дегенерацию нейронов коры височно-теменно-затылочных отделов. В последнее время в терапии БА используются ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Новое поколение этих лекарственных средств отличается пролонгированным эффектом и может назначаться один (донепезил) или два (ривастигмин, галантамин) раза в сутки.

Неоднократно обсуждалась экономическая целесообразность применения антихолинэстеразных (АХЭС) препаратов при деменциях. По данным ВОЗ, БА признана одной из четырех главных медико-социальных проблем современного общества. Деменции, и в частности БА, являются третьим наиболее дорогостоящим для общества заболеванием (после сердечно-сосудистых заболеваний и опухолей). Департамент здравоохранения Великобритании установил, что затраты на пациента с легкой деменцией составляют 2,344 фунта стерлингов в год, затраты на пациента с тяжелой деменцией – более 8,976 фунтов стерлингов в год. Следует указать, что высокая цена терапии пациентов с БА складывается в основном не из цены лекарственных препаратов, а из следствия потери пациентом трудоспособности, ограничения работоспособности его родственников, вынужденных осуществлять уход, стоимости сиделки, госпитализации пациентов в специфическом интернате где предоставлен круглосуточный уход. Таким образом стоимость АХЭС и необходимость их долгосрочного применения диктуют необходимость проведения фармакоэкономической оценки этого метода лечения [1, 11, 13, 34].

Фармакоэкономические исследования оценивают не эффективность, а целесообразность применения противодементных препаратов. Так, при клиническом подходе показано, что препаратами «первого ряда» при БА легкой и умеренной степени являются АХЭС. С фармакоэкономической позиции этот вопрос не столь очевиден, в частности в тех случаях, когда пациент, несмотря на лечение, остается дементным, или тогда, когда выраженность нежелательных явлений слишком велика.

Единственный вариант, когда совпадает фармакологический и фармакоэкономический под-

ход к пациенту, – это трансформация деменции в умеренные когнитивные расстройства на фоне лечения. В этом случае как терапевтическая, так и экономическая эффективность очевидны.

Давать оценку фармакоэкономики на клинических данных часто невозможно. Так как типы таких исследований отличаются от исследований эффективности. Вследствие того, что клинические исследования, имеют изначально заданные переменные (наличие ухаживающего лица, выраженность деменции и так далее). Точками фармакоэкономического анализа служат степень деменции, адаптация, поведение, качество жизни, нагрузка ухаживающего лица, расходы на стационар и оценка смертности. Очень важна оценка качества жизни, и при этом следует учитывать качество жизни ухаживающего лица. Существует фармакоэкономическая целесообразность применения АХЭС при БА, когда снижаются прямые и непрямые расходы. Следует отметить, что применение АХЭС целесообразно как с терапевтической, так и с экономической точки зрения [2, 24, 25, 41].

Выбор того или иного холинэргического препарата, должен учитывать эффект на симптомы, сопутствующие когнитивным нарушениям. По данным проведенных клинических испытаний, положительная динамика когнитивных расстройств у больных БА отмечается при приеме всех препаратов группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Была оценена эффективность терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы [33, 37, 45] (Экселон) у пациентов с БА. Пациенты не отличались по длительности заболевания и тяжести заболевания. Экселон назначали в дозе 1,5 мг дважды в день, и постепенный подъем дозы на 3 мг в сутки через 2 недели до максимальной переносимой дозы (максимальная доза составила 12 мг в сутки). При этом проводилось нейропсихологическое тестирование до начала приема Экселона и через 2, 4, 6 месяцев от начала лечения. Общая длительность лечения составила 6 месяцев. Полученные результаты оказались чрезвычайно обнадеживающими как в отношении терапевтической эффективности, так и клинической безопасности длительного (6 мес.) применения препарата. Результаты исследования [48, 49, 51] показали, об эффективности Экселона в лечении когнитивных нарушений при БА, что отмечалось достоверным уменьшением общего балла когнитивных шкал на фоне лечения (краткая шкала оценки психического статуса, КШОПС, Mini-mental-state examination, шкала деменции Маттиса). При БА максимальный терапевтический эффект отмечался через два месяца от начала терапии. В дальнейшем было зарегистрировано некоторое нарастание выраженности когнитивных нарушений, что было расценено нами, как следствие прогрессирования

болезни. На фоне лечения Экселоном отмечалось снижение выраженности мнестических нарушений, речевых и диспрактических расстройств, улучшалась ориентация в пространстве и времени.

При лечении БА следует учитывать особенности дозирования холинэргических препаратов. Следует назначать с минимальной терапевтической дозы, с постепенным подъемом по схеме, до максимально переносимой. Необходимо учитывать не максимально эффективную, а максимально переносимую дозу. Так как побочные эффекты на фоне терапевтических доз развиваются в среднем у 50% пациентов, обусловленные холинэргическим действием препаратов.

Следует указать, что несмотря на прогрессирование заболевания, позитивный эффект препарата, сохраняется длительное время. Внезапная отмена препарата может ухудшить состояние пациента, поэтому терапия холинэргическими препаратами должно осуществляться постоянно. Следует отметить, что в среднем терапевтический эффект отмечается у 40–50% пациентов, и на лечение холинэргическими препаратами отвечают не все пациенты БА. Предполагается, что отсутствие эффекта от назначения холинэргических препаратов обусловлено генетической гетерогенностью БА [35, 37, 41].

Амиридин – лекарственный препарат – ингибитор ацетилхолинэстеразы, прошедший клинические испытания в нескольких гериатрических клиниках мира и рекомендован для клинического применения при лечении БА. Амиридин способствует улучшению мнестико-интеллектуальных функций пациентов и отмечено также уменьшение явлений спутанности. Длительность курса терапии составляет не менее 2 месяцев. Стоит отметить, что препарат малоэффективен или неэффективен в стадии тяжелой деменции. Препарат отличается хорошей переносимостью и не вызывает серьезных побочных проявлений.

Положительный терапевтический эффект достигался при длительном (14 мес.) применении амиридина у больных с умеренной тяжестью сенильной деменции альцгеймеровского типа [18, 20, 22, 51].

### **Заключение**

В последнее время мы обладаем множеством сведений о патогенезе и клинических проявлениях БА. С целью оказания влияния на прогрессирование заболевания, следует проводить комплексную терапию этого заболевания. Была научно доказана эффективность разработанных лекарственных препаратов, для симптоматического лечения деменции. В связи с этим существующие результаты создают основу для оптимистического прогноза. Следует отметить, что эффективное лечение БА может быть доступным, возможно, уже в самом недалеком будущем.



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гаврилова С.И. Практическое руководство по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. – Москва, 2012. – 42 с.
2. Alvarez X.A., Ruether E., Moessler H. Efficacy of cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease. In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2009. – P. 179–186.
3. Bullock R. New drugs for Alzheimer's disease and other dementias. *Br. J. Psychiatry*. – 2002. – V. 180. – P. 135–139.
4. Danysz W., Parsons C.G., Quack G. NMDA channel blockers: memantine and amino-alkylcyclohexanes – in vitro characterisation. *Amino Acids*. – 2000 – V. 19. – P. 167–172.
5. Dolev I., Michaelson D.M. A nontransgenic mouse model shows inducible amyloid- $\beta$  (Ab) peptide deposition and elucidates the role of apolipoprotein E in the amyloid cascade. *Neuroscience*. – 2004. – V. 10. – N. 38. – P. 13909–13914.
6. Galasko D. New approaches to diagnose and treat Alzheimer's disease: a glimpse of the future. *Clin. Geriatr. Med.* – 2001. – V. 17. – N. 2. – P. 393–410.
7. Grundman M. Current therapeutic advances in Alzheimer's disease. In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 172–177.
8. Hirono N., Mega M.S., Dinov I.D., et al. Neuroimaging correlates of aggressive behavior in dementia patients. In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 17–23.
9. Jacobsen JS, Reinhart P, Pangalos MN. Current Concepts in Therapeutic Strategies Targeting Cognitive Decline and Disease Modification in Alzheimer's Disease. *NeuroRx*. – 2012. – V. 2. – P. 612–626.
10. Janssen JC, Hall M, Fox NC, et al. Alzheimer's disease due to an intronic presenilin-1 (PSEN1 intron 4) mutation. A clinicopathological study. *Brain* – 2000. – V. 123. – N. 5. – P. 894–907.
11. Jones M.W., McClean M., Parsons C.G., et al. The in vivo relevance of the varied channel-blocking properties of uncompetitive NMDA antagonists: tests on spinal neurones. *Neuropharmacology*. – 2008. – V. 41. – N. 1. – P. 50–61.
12. Jorm A.F. Depression as a risk factor for dementia. In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 139–143.
13. Lane RM, Farlow MR. Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimer's disease. *Journal of Lipid Research*. – V. 46. – P. 949–968.
14. Love S. Contribution of cerebral amyloid angiopathy to Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. – 2004. – V. 75. – P. 1–4.
15. Lyketsos C.G., Breitner J.C.S. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County study on memory in aging. In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 144–150.
16. Masse I, Bordet R, Deplanque D, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2013. – V. 76. – P. 1624–1629.
17. Shi J, Zhang S, Tang M, et al. Mutation Screening and Association Study of the Nprilysin Gene in Sporadic Alzheimer's Disease in Chinese Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2012. – V. 60. – P. 301–306.
18. Small B.J., Fratiglioni L., Viitanen M. et al. Time course of preclinical cognitive deficits in Alzheimer's disease. In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 29–34.
19. Sodeyama N, Mizusawa H. Lack of association of neprilysin polymorphism with Alzheimer's disease and Alzheimer's disease-type neuropathological changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2010. – V. 71. – P. 817–818.
20. Su J.H., Anderson A.J., Cummings B.J., et al. Immunohistochemical evidence for apoptosis in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. – 2011. – V. 5. – N. 18. – P. 2529–2533.
21. Vellas B., Messina J., Hartman R., et al. Multi-dimensionality of treatment benefits in Alzheimer's disease: investigating the correlation between activities of daily living and cognition in patients treated with rivastigmine. In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2011. – P. 193–204.
22. Wilkinson D. Drugs for treatment of Alzheimer's disease. *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – V. 55. – N. 2. – P. 129–134.
23. Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, et al. Association of neprilysin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. – 2003. – V. 74. – P. 749–751.
24. Jorm A.F. Depression as a risk factor for dementia. In: Research and practice in Alzheimer's disease. – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 139–143.
25. Ksiazak-Reding H., Tracz E., Yang L.S., et al. Ultrastructural instability of paired helical filaments from corticobasal degeneration as examined by scanning transmission electron microscopy. *Am. J. Pathol.* – 2001. – V. 149. – N. 2. – P. 639–651.
26. Lane RM, Farlow MR. Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimer's disease. *Journal of Lipid Research*. – V. 46. – P. 949–968.
27. Lannfelt L., Basun H., Vigo-Pelfrey C., et al. *Neurosci. Lett.* – 1999. – V. 199. – N. 3. – P. 203–206.

28. Lannfelt L., Basun H., Wahlund L.O., et al./*Nat. Med.* – 1995. – V. 1. – N. 8. – P. 829–832.
29. Love S. Contribution of cerebral amyloid angiopathy to Alzheimer's disease.//*Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* – 2004. – V. 75. – P.1–4.
30. Lehtimäki T., Pirttilä T., Mehta P.D., et al./*Hum. Genet.* – 1995. – V. 95. – N. 1. – P. 39–42.
31. Lyketsos C.G., Breitner J.C.S.. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache county study on memory in aging. In: *Research and practice in Alzheimer's disease.* – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 144–150.
32. Maat-Schieman M.L., Rozemuller A.J., van-Duinen S.G., et al./*Microglia in diffuse plaques in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). An immunohistochemical study.*//*J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1994. – V. 53. – N. 5. – P. 483–491.
33. Marvanova M., Lakso M., Pirhonen J., et al. E. The neuroprotective agent memantine induces brain-derived neurotrophic factor and trkB receptor expression in rat brain.//*Mol. Cell. Neurosci.* – 2007. – V. 18. – N. 3. – P. 247–258.
34. Masse I, Bordet R, Deplanque D, et al. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease.//*Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* – 2005. – V. 76. – P. 1624–1629.
35. McKenzie J.E., Edwards R.J., Gentleman S.M., et al./*A quantitative comparison of plaque types in Alzheimer's disease and senile dementia of the Lewy body type.*//*Acta Neuropathol. Berl.* – 1999. – V. 91. – N. 5. – P. 526–529.
36. McRae A., Ling E.A., Polinsky R., et al./*Neuroscience.* – 1995. – V. 41. – NN. 2–3. – P. 739–752.
37. Moran M.A., Mufson E.J., Gomez-Ramos P./*Cholinesterases colocalize with sites of neurofibrillary degeneration in aged and Alzheimer's brains.*//*Acta Neuropathol. Berl.* – 1994. – V. 87. – N. 3. – P. 284–292.
38. Mori H. Hosoda K., Matsubara E., et al./*Neurosci. Lett.* – 1995. – V. 186. – NN. 2–3. – P. 181–183.
39. Parsons C.G., Danysz W., Quack G.. Memantine and amino-alkylcyclohexanes MRZ-2579 are moderate affinity uncompetitive NMDA receptor antagonists – in vitro characterisation.//*Amino Acids.* – 2011 – V. 19. – P. 157–166.
40. Perlick D., Mattis S./*Neuropsychological assessment in chronic care settings: potential utility and special considerations for evaluating dementia in the elderly.*//*Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 1994. – V. 8. – Suppl 1. – S 209–213.
41. Selden N., Geula C., Hersh L., et al./*Human striatum: chemoarchitecture of the caudate nucleus, putamen and ventral striatum in health and Alzheimer's disease.*//*Neuroscience.* – 1994. – V. 60. – N. 3. – P. 621–636.
42. Shi J, Zhang S, Tang M, et al. Mutation Screening and Association Study of the Nephilysin Gene in Sporadic Alzheimer's Disease in Chinese Persons.//*The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2005. – V. 60. – P. 301–306.
43. Small B.J., Fratiglioni L., Viitanen M. et al. Time course of preclinical cognitive deficits in Alzheimer's disease. In: *Research and practice in Alzheimer's disease.* – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 29–34.
44. Smyth M.D., Cribbs D.H., Tenner A.J., et al./*Neurobiol. Aging.* – 1994. – V. 15. – N. 5. – P. 609–614.
45. Sodeyama N, Mizusawa H. Lack of association of neprilysin polymorphism with Alzheimer's disease and Alzheimer's disease-type neuropathological changes.//*J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2001. – V. 71. – P. 817–818.
46. Southwick P.C., Yamagata S.K., Echols C.L., et al./*J. Neurochem.* – 1996. – V. 66. – N. 1. – P. 259–265.
47. Su J.H., Anderson A.J., Cummings B.J., et al./*Immunohistochemical evidence for apoptosis in Alzheimer's disease.*//*Neuroreport.* – 1994. – V. 5. – N. 18. – P. 2529–2533.
48. Vellas B., Messina J., Hartman R., et al. Multi-dimensionality of treatment benefits in Alzheimer's disease: investigating the correlation between activities of daily living and cognition in patients treated with rivastigmine. In: *Research and practice in Alzheimer's disease.* – Volume 5. – Serdi Publishing (Paris). – Springer Publishing Company (NY). – 2001. – P. 193–204.
49. Wilkinson D. Drugs for treatment of Alzheimer's disease.//*Int. J. Clin. Pract.* – 2008. – V. 55. – N. 2. – P. 129–134.
50. Williams K.R., Pye V., Saunders A.M., et al./*Apolipoprotein E uptake and low-density lipoprotein receptor-related protein expression by the NTERA2/D1 cell line: a cell culture model of relevance for late-onset Alzheimer's disease.*//*Neurobiol. Dis.* – 1997. – V. 4. – N. 1. – P. 58–67.
51. Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, et al. Association of neprilysin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy.// *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* – 2003. – V. 74. – P. 749–751.
52. Yanagisawa K, Ihara Y, Miyatake T./*Neurosci. Lett.* – 1992. – V. 144. – NN. 1–2. 43–45.
53. Yue X, Lu M, Lancaster T, et al. Brain estrogen deficiency accelerates A plaque formation in an Alzheimer's disease animal model.//*Neuroscience.* – 2005. – V. 102. – N 52. – P. 19198–19203.



## ТҮЙІНДЕМЕ

С.К. Ақшулаков (м.ғ.д.), Ж.Т. Такенов (м.ғ.к.), С.Д. Карибай

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

### **АЛЬЦГЕЙМЕР АУРУЫ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, КЛИНИКАЛЫҚ БІЛІНУ ЖӘНЕ ОНЫ ҚАЗІРГІ ЕМДЕУ**

Мақалада Альцгеймер ауруынан зардап шегетін науқастарды емдеуге шолу ұсынылады. Альцгеймер типіндегі деменциядан зардап шегетін науқастар мәселелерінің өзектілігі баяндалады. Әлемдегі жетекші клиникалардың зерттеу нәтижелері көрсетіледі. Ерекше назар осы патологиясы бар науқастарды емдеудің төрт негізгі бағытына аударылады. Қазіргі уақытта АА кезінде амилоидты ақуыздың пайда болуы мен қабаттануын шектейтін дәрі-дәрмектер,

нейропротективті дәрмектер пайдаланылады. Альцгеймер ауруының патогенезін ескеретін болсақ, иммуномодулятор және холинергетикалық дәрмектерді белгілеу қажеттілігі бар. Терапия тиімділігі, когнитивті, интеллектуалды-мнестикалық функциялардың жақсаруы және қолданылатын ем жағдайындағы аурудың шырқауы сипатталады.

**Негізгі сөздер:** деменция, терапия, нейропротекция, иммунды жауап, статиндер.

## SUMMARY

S.K. Akshulakov (D.Med.Sci.), Zh.T. Takenov (Ph.D.), S.D. Karibay

«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan

### **ALZHEIMER'S DISEASE, MODERN TREATMENT**

The article provides an overview of the treatment of patients suffering from Alzheimer's disease. In addition, there was an outlined relevance of the problem of patients suffering from Alzheimer's type of dementia. The research results of world leading clinics were presented. Particular attention was given to four main directions of treatment of patients with this pathology. Currently in AD drugs that block formation and deposition of amyloid protein, and neuroprotective drugs are

used. Considering the pathogenesis of Alzheimer's disease, there is a need to prescribe immunomodulators and cholinergic drugs. Here we describe the effectiveness of the therapy, improvement of cognitive, intellectually-mnestic function and disease progression, associated with the applied treatment.

**Key words:** dementia, therapy, neuroprotection, immune response, statins.