

Преображенская И.С., Сницкая Н.С.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Некоторые генетические аспекты развития и лечения болезни Альцгеймера

В статье представлены современные данные о возникновении и развитии болезни Альцгеймера (БА) – заболевания, проявляющегося неуклонным снижением памяти. БА широко распространена в современной популяции; согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в XXI в. следует ожидать эпидемии этого заболевания. Причиной роста заболеваемости являются особенности современной информационной сферы – рост объемов информации, ее низкое качество, сложность обработки, изменение паттернов обучения, низкая приспособленность человека к жизни в информационном пространстве, стрессы, тревожные расстройства, социальная изоляция. Крайне важны и генетические факторы, как непосредственно приводящие к развитию БА, так и опосредованно влияющие на возможность ее возникновения. В настоящее время генетический банк мутаций, так или иначе связанных с развитием БА, содержит сведения более чем о 300 вариантах различных мутаций. Генетическая предопределенность данного заболевания, согласно данным большинства исследователей, оказывает негативное влияние на прогноз и перспективу лечения пациентов. Нами проанализировано распределение наследственных форм БА в российской популяции. Исследование выполнено на базе клиники нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Оценена заболеваемость БА в зависимости от возраста, сопутствующей патологии, тяжести когнитивных нарушений, характера течения заболевания. В исследование были включены пациенты, удовлетворявшие международным критериям БА, все – с доказанным наследственным анамнезом заболевания. Оценка анамнеза проводилась методом анкетирования. Картирование генома не выполнялось. Проведенное исследование позволило выявить некоторые особенности течения и клинической картины как генетически детерминированной БА в целом, так и, в частности, сенильной и пресенильной ее форм.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера; генетические факторы; наследственная форма.

**Контакты:** Ирина Сергеевна Преображенская; [irinasp2@yandex.ru](mailto:irinasp2@yandex.ru)

**Для ссылки:** Преображенская ИС, Сницкая НС. Некоторые генетические аспекты развития и лечения болезни Альцгеймера. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(4):51–58.

### *The development and treatment of Alzheimer's disease: Some genetic aspects Preobrazhenskaya I.S., Snitskaya N.S.*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991*

The paper gives an update on the occurrence and development of Alzheimer's disease (AD), a condition manifesting itself as a steady reduction in memory. AD is common in the modern population. The reason for its higher incidence rate is the specific features of the current information sphere. Genetic factors that both directly lead to the development of AD and indirectly influence its occurrence are also imperative. At the present time, the genetic bank of mutations associated with the development of AD contains information on more than 300 different mutations. Genetic predetermination of this disease has a negative impact on prognosis and prospects for patient treatment.

**Patients and methods.** The distribution of hereditary forms of AD in a Russian population was analyzed at the Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. The investigation enrolled 46 patients (13 men and 33 women) who met the international criteria for AD; all had its proven hereditary history. The patients' mean age was  $73.7 \pm 8.3$  years in the men and  $73.4 \pm 8.5$  in the women; the mean disease duration was  $29.6 \pm 12.4$  and  $28.0 \pm 18.8$  months, respectively. The incidence of AD was estimated depending on age, comorbidity, degree of cognitive impairments, and pattern of the disease. Its history was rated using a questionnaire. No genome mapping was carried out.

**Results and discussion.** The patients were divided into two groups: 1) presenile AD (age at its onset less than 65 years;  $n=8$ ) and 2) senile AD (age at its onset more than 65 years;  $n=38$ ). There was a preponderance of patients with mild dementia in both groups; however, in the patients with senile AD, the latter was diagnosed at the stage of moderate cognitive impairments in 7.9% of cases. Comorbidity was mild in all the patients. Depression and behavioral disorders were noted in half of the patients with AD; at the same time, behavioral and emotional disorders were significantly more common in the presenile and senile AD groups, respectively. The prevalence of senile AD was shown to be 4.7 times greater than that of presenile AD, as shown by our data.

The performed investigation could reveal some features of the course and clinical presentation of both genetically determined AD as a whole and its senile and presenile forms in particular.

**Key words:** genetic factors of Alzheimer's disease; hereditary form of Alzheimer's disease; presenile Alzheimer's disease; senile Alzheimer's disease.

**Contact:** Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; [irinasp2@yandex.ru](mailto:irinasp2@yandex.ru)

**For reference:** Preobrazhenskaya IS, Snitskaya NS. The development and treatment of Alzheimer's disease: Some genetic aspects. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(4):51–58.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-4-51-58>

В последние годы болезнь Альцгеймера (БА) стала предметом пристального изучения врачей и исследователей многих специальностей. БА — одна из распространенных форм старческой деменции. В развитых странах ею страдают 2–5% лиц старше 60 лет и 11–20% лиц старше 70 лет [1]. К 2050 г. согласно математическому моделированию удельный вес БА среди всех случаев деменции будет составлять около 55% [2]. Важность этих значений невозможно переоценить — не случайно БА названа чумой XXI в.

Несмотря на огромный объем накопленных в последние десятилетия знаний о биологических основах БА, необходимо признать, что этиология подавляющего большинства случаев заболевания до сих пор остается неизвестной. Расшифровка патогенеза и особенностей нейрохимии приблизит человечество к решению глобальной проблемы продления полноценной жизни [3]. Следует отметить, что в последнее время начинает ставиться под сомнение правильность основной гипотезы происхождения заболевания, согласно которой развитие клинической симптоматики при БА является следствием отложения в веществе головного мозга нерастворимого амилоидного белка.

Важнейшим при анализе причин развития и особенностей клинического течения БА является генетический подход. Генетическая предрасположенность, неблагоприятные факторы и возраст являются наиболее четко определенными факторами риска развития БА.

В настоящее время известны четыре основные генные мутации, связанные с данным заболеванием [4]:

1. Мутация гена белка — предшественника амилоида (*APP*). Ген локализован на 21-й хромосоме. Тип наследования — аутомно-доминантный с полной пенетрантностью [5].

2. Мутация гена белка пресенилина 1 (*PSEN1*), локализующегося на 14-й хромосоме [6].

3. Мутация гена белка пресенилина 2 (*PSEN2*), локализующегося на 1-й хромосоме. Мутация как пресенилина 1, так и пресенилина 2 наследуется по аутомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Первые три мутации чаще встречаются у пациентов с ранним (пресенильным) развитием БА.

4. Мутация гена, кодирующего четвертую изоформу аполипопротеина Е (*e4-APOE*), который локализуется на 19-й хромосоме. С ней связаны семейные случаи БА с поздним началом и большинство спорадических случаев. Наследование — аутомно-доминантное с неполной пенетрантностью [7].

Проведенные исследования показали, что мутации генов пресенилина 1 и пресенилина 2 встречаются у 30–70% пациентов с БА, мутации *APP* — менее чем в 5% случаев семейных форм БА с ранним началом. *APOE e4* является одним из факторов риска в 30–50% всех случаев БА. Естественно, в значительной части случаев БА отмечается несколько генетических факторов, которые потенциально могут лежать в основе развития заболевания.

Согласно существующей на настоящий момент версии патогенеза БА образование амилоидных бляшек является

результатом патологического процессинга *APP*, который в свою очередь состоит из 695–700 аминокислот и представляет собой нормальную составляющую мембран нейронов и клеток других тканей [8–11]. Биологическая функция *APP* состоит в регуляции синаптогенеза и нейрональной трансмиссии, а также в обеспечении внеклеточной адгезии и миграции. Показано, что *APP*-связывающие белки играют ведущую роль в регуляторных механизмах развития мозга. Так, Fe65-белки передают *APP*-зависимый сигнал о расположении нейронов в развивающейся коре головного мозга, mDab1 принимает участие в рилиновой сигнализации при развитии неокортекса. Другие белки модулируют синаптическую пластичность, стимулируют развитие дендритов, внося вклад в работу механизмов памяти и обучения.

Собственно *APP* (рис. 1) относится к семейству трансмембранных гликопротеинов 1-го типа. Этот белок состоит из гидрофильного N-терминального внеклеточного домена, гидрофобного трансмембранного домена и C-терминального цитоплазматического домена. N-терминальный богатый цистеином участок внеклеточного домена *APP* включает фрагмент, подобный фактору роста, и медь-связывающий фрагмент [12, 13].

Интересно, что нехватка амилоида в мозге может быть так же вредна для человека, как и его избыток. Если избыток белка грозит развитием БА, то его недостаток приводит к проблемам в усвоении новой информации и к забывчивости. Таким образом, вредоносным является не сам белок, а достижение его отложениями некоторой «критической» массы.

Большая часть *APP* деградирует в эндоплазматическом ретикулуме, и только небольшая доля этого белка подвергается неамилоидогенному или амилоидогенному процессингу с образованием активных фрагментов. При каталитическом действии протеазы, условно обозначенной как  $\gamma$ -секретеза, по неамилоидному пути происходит образование двух пептидов — р3 (3 кДа) и С7 (7 кДа), функции которых пока неизвестны. В условиях избыточной синтеза *APP* активируется патологический амилоидный путь. Патологический процессинг заключается в последовательной «нарезке» (клиппировании) *APP* с помощью ферментов  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретаз на отдельные фрагменты с карбоксильными концами (CTFs) — фрагменты  $\beta$ -амилоида. При этом состоящий из 42 аминокислот  $\beta$ -амилоид [14] склонен к быстрой агрегации; именно эта форма амилоидного белка является основной формой нейротоксичного  $\beta$ -амилоида, откладывающегося при БА как диффузно, так и в сенильных бляшках в межклеточном пространстве головного мозга [4, 15].

Оксидативный стресс — важная составляющая патогенеза нейродегенераций вообще и БА в частности. Он прямо связан с амилоидогенезом, поскольку при избыточной аккумуляции *APP* в митохондриях в виде трансмембранного белка последний вызывает митохондриальную дисфункцию и угнетение энергетического метаболизма [16]. В условиях гипоксии митохондрии клеток начинают производить боль-

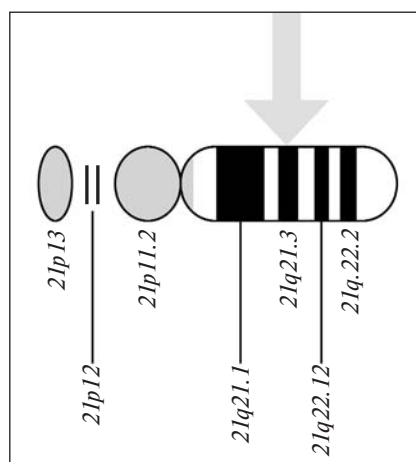


Рис. 1. Структура и функции *APP*



Рис. 2. Патогенез БА [25]

шое количество активных форм кислорода, что, собственно, и лежит в основе оксидативного стресса [17].

Гипоксия является субстратом для активации специфических факторов, таких как фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1, или индуцируемый гипоксией фактор-1). Этот белок является фактором транскрипции, вовлеченным в ответ клетки на гипоксический стресс. Субъединица  $\alpha$  белка HIF-1 чувствительна к содержанию в среде кислорода; в условиях гипоксии белок HIF-1 переходит в активное состояние. Хотя механизм биологической активности HIF-1 до конца еще не изучен, уже ясно, что этот белок опосредует запуск ряда адаптационных реакций ответа клетки на гипоксию, как повышающих ее жизнеспособность в стрессовых условиях, так и способных привести к гибели.

Последние исследования свидетельствуют также о том, что увеличение уровня экспрессии и активация HIF-1 при гипоксии усиливает продукцию  $\beta$ -амилоида [18].

Способность патологического амилоидного белка к агрегации зависит от наличия в среде ионов металла. Эти данные согласуются с исследованиями, согласно которым  $\beta$ -амилоид представляет собой металлопротеин, нейротоксичность которого связана со способностью белка взаимодействовать с ионами цинка, меди и, по некоторым данным, железа [19, 20]. Известны и другие факторы, способствующие повышенной агрегации амилоидного белка. Наиболее известный и широко изученный из них – это повышение содержания холестерина и собственно высокий уровень ацетилхолина в церебральных структурах [17, 21].

Значимым для развития БА являются не только избыточное образование и агрегация, но и нарушение элиминации  $\beta$ -амилоида. В норме данный процесс осуществляется из периваскулярных пространств [20, 22]. С возрастом элиминация амилоида существенно замедляется. Интересны

данные, согласно которым клиренс амилоидного белка повышается во сне и, соответственно, нарушается у плохо спящих пациентов. Это открытие, сделанное в 2013 г., стало, по мнению многих нейрофизиологов, величайшим открытием нового века, которое, возможно, позволит более глубоко понять как роль сна, так и собственно развитие нейрональных дегенераций [23].

Важным и давно обсуждаемым в патогенезе БА является механизм эксайтотоксичности и нарушения глутаматной трансмиссии [24]. Так, при БА уровень глутамата в синаптической щели повышен, что приводит к вытеснению ионов  $Mg^{2+}$  из NMDA-рецепторов, повышенному вхождению ионов  $Ca^{2+}$  в нейрон с последующей гибелью клетки и развитием нейроденерации [8].

Активно изучается вопрос, как собственно патологический амилоидный белок повреждает церебральные нейроны. Данные, опубликованные исследователями из Мичиганского и Калифорнийского университетов, приближают нас к пониманию этого процесса. Целью настоящего исследования стало изучение механизмов, благодаря которым нарушается целостность нейрональной мембраны. Проведенные эксперименты показали, что типично образование пор, а не истощение клеточной мембраны. Эти данные вселяют надежду на дальнейшее создание патогенетических лекарственных средств. Так, если  $\beta$ -амилоид вызывал бы истончение клеточной мембраны, этот процесс трудно поддавался бы любому лечению.

Таким образом, патогенез БА является сложным, многофакторным и не до конца изученным процессом (рис. 2).

Возвращаясь к генетическим механизмам БА, следует особо обговорить роль пресенилинов в развитии данного заболевания. В норме белки PSEN1 и PSEN2 содержатся в основном в эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи. Пресенилины или их фрагменты обнаруживаются и в ядре, и в плазматической мембране [25, 26].

Пресенилины, так же как и APP, включаются в процесс активации генов, ответственных за клеточный рост и созревание. Помимо этого, PSEN1 играет ключевую роль в обработке белка – предшественника амилоида. Мутация гена, кодирующего PSEN1, приводит к созданию белка с неполной функцией, что, в свою очередь, будет нарушать катаболизм APP и приводить к перепроизводству  $\beta$ -амилоидного пептида. Как уже было сказано ранее, мутации PSEN1 чаще всего выявляются при БА (до 70% случаев с наследственным анамнезом; рис. 3).

Ген PSEN2, возможно, выполняет те же функции, что и PSEN1 [28] (рис. 4).

Важнейшую роль в развитии БА играет мутация гена, кодирующего APOE (рис. 5) – белок со множеством функций, экспрессируемый клетками глии. Данный белок участвует в процессах нейрональной регенерации, повышая спо-

способность к аксональному росту и синаптогенезу. Показана взаимосвязь между генотипом APOE и холинергическим дефицитом при БА: снижение активности ацетилхолинтрансферазы в гиппокампе и височной коре обратно пропорционально числу изоформы 4 гена APOE [29].

Существует три разновидности гена APOE: APOE2, APOE3, APOE4. Поскольку все гены в организме человека представлены однородными парами, экземпляров каждого гена два – по одному от каждого из родителей. Если человек получил от обоих родителей генотип APOE2, его генотип будет кратко обозначаться как e2/2. Патологическими в отношении развития БА являются e4/2, e4/3 и e4/4. Лишь 5% населения имеют ге-

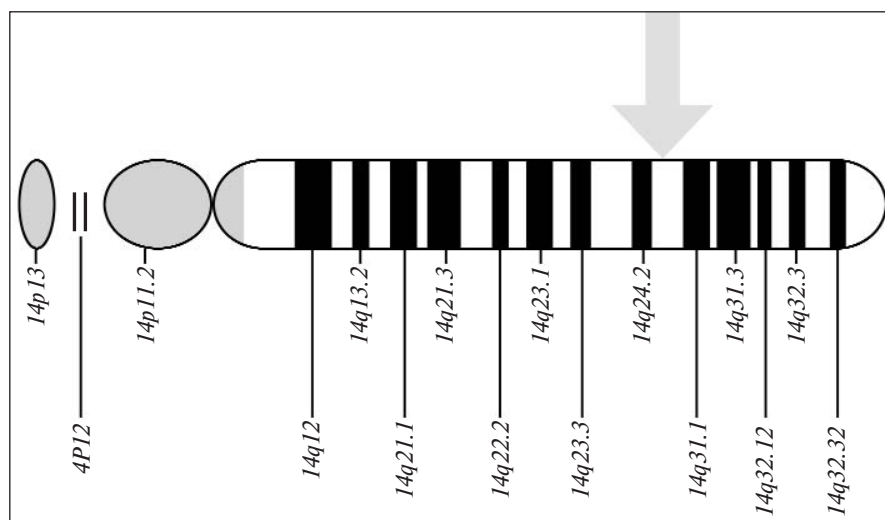


Рис. 3. Ген PSEN1 (расположен на длинном плече 14-й хромосомы в позиции 24.3) [27]

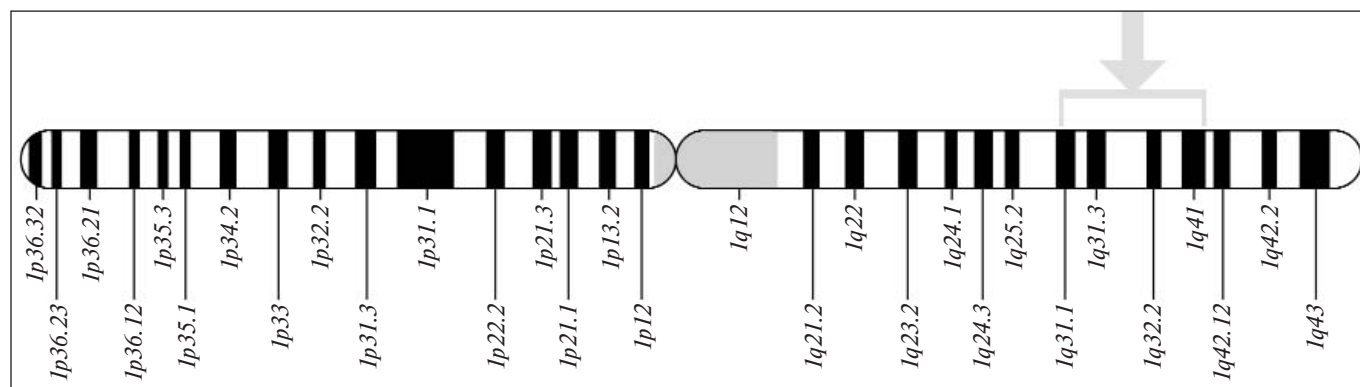


Рис. 4. Ген PSEN2 расположен на длинном (q) плече 1-й хромосомы между позициями 31 и 42

нотип APOE e4/4 и 20% (суммарно) – генотипы APOE e4/3 и APOE e4/2 [30].

Изоформа e4 гена APOE увеличивает риск развития БА как при гомо-, так и при гетерозиготном ее носительстве. На настоящий момент не вполне понятно, какие механизмы используются в данном случае, однако доказано, что количество церебрального амилоидного белка у людей с носительством изоформы 4 достоверно возрастает [31].

Важно отметить, что люди с аллелью APOE e4 наследуют повышенный риск развития БА, а не саму болезнь. Не все люди с БА имеют аллель APOE e4, и не у всякого человека, имеющего этот ген, развивается БА [3].

Примерно у 1/3 больных с БА перечисленные выше генные мутации не найдены; очевидно, существуют и другие гены, ответственные за возникновение болезни.

Относительно недавно была подтверждена роль в развитии так называемой поздней, или сенильной, БА еще нескольких генов – CRI, CLU, BIN1, CD2AP, CD33, EPHA и ABCA7 [32].

В настоящее время все больше исследователей высказывают предположение, что патологический процесс при БА не является следствием накопления амилоидного белка, а связан с отложением гиперфосфорилированного нерастворимого  $\tau$ -протеина, являющегося основным белком

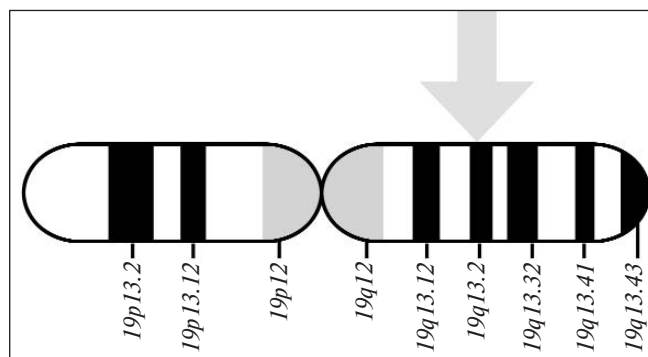


Рис. 5. Ген APOE расположен на длинном (q) плече 19-й хромосомы в позиции 13.2

нейрофибрилярных сплетений [3]. Гиперфосфорилирование  $\tau$ -протеина, являющегося белком цитоскелета нейронов, приводит к нарушению строения микротрубочек и вследствие этого – к нарушению аксоплазматического тока, снижению доставки трофических факторов и отсутствию нейротрофической стимуляции. Нейротрофические факторы, в свою очередь, регулируют не только выживаемость нейронов и ветвление отростков нервных клеток, но и выработку нейротрансмиттеров [3].

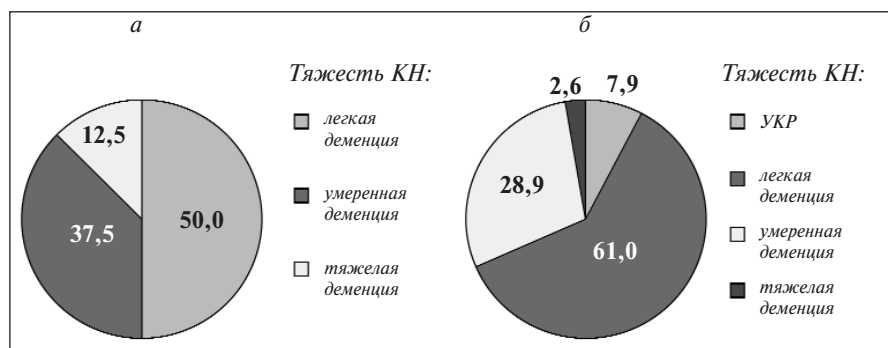


Рис. 6. Распределение пациентов (%) по тяжести КН в группах ПБА (а) и СБА (б)

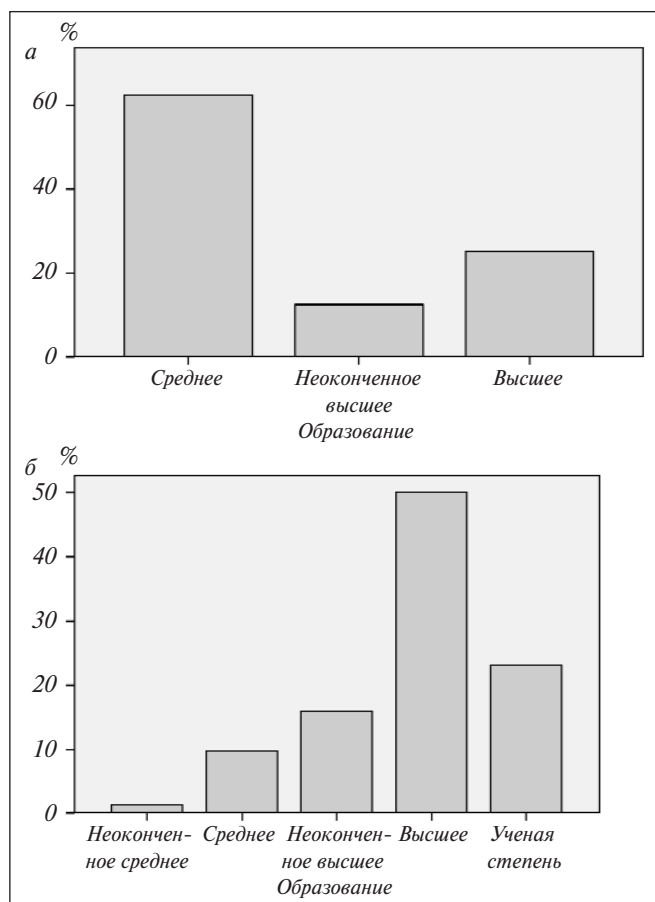


Рис. 7. Распределение больных по уровню образования в группах ПБА (а) и СБА (б). Наблюдения взвешены по возрасту дебюта заболевания

Отложение β-амилоида и фосфорилирование τ-протеина взаимосвязано. β-Амилоид повышает активность киназы гликогенсинтетазы-3 (GSK-3) – фермента, усиливающего фосфорилирование τ-протеина. В результате образуются аномальные сдвоенные филаменты τ-протеина – основной компонент патологических нейрофибриллярных сплетений. Наличие внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений свидетельствует о необратимом повреждении клетки и ее скорой гибели, после которой они выходят в межклеточное пространство. Таким образом, первыми страдают именно нейроны, окружающие сенильные бляшки. Предполагают также, что *e4-APOE* может усиливать фосфорили-

рование τ-протеина, повреждая его структуру [27].

Значительной проблемой БА является отсутствие эффекта симптоматической терапии у ряда пациентов. Пациенты, у которых ответ на лечение не получен, могут иметь генетически детерминированную недостаточность лекарственного эффекта некоторых препаратов. Так, известно, что больные с некоторыми генотипами системы цитохрома P450 (CYP) чаще не отвечают на лечение, чем пациенты с иным генотипом [17,

33–36]. Предполагается, что генетические изменения в системе цитохрома P450 также могут быть непосредственно связаны с большей прогрессией болезни – в экспериментах было показано, что CYP450-редуктаза индуцирует образование амилоида при БА [35, 37].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы – класс препаратов, считающихся основными симптоматическими лекарственными средствами в лечении БА, – метаболизируются с помощью CYP-связанных ферментов (P450), наиболее часто – с помощью CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2. В зависимости от генотипа человека скорость работы ферментов может быть различной. Выделяют четыре основные категории генотипа P450:

I – обширный метаболизм (EM; 51,61% людей в популяции);

II – промежуточный метаболизм (IM; 32,26%);

III – бедный метаболизм (PM; 9,03%);

IV – ультрабыстрый метаболизм (UM; 7,10%).

Пациенты с генотипом I и II типа лучше реагируют на лечение, чем III и IV типа [35]. Кроме того, наличие гетероили гомозиготного носительства *APOE4* дополнительно снижает показатели терапевтической эффективности у пациентов групп с бедным и ультрабыстрым метаболизмом. Согласно существующим данным, фармакогеномные факторы лежат в основе 75–85% случаев отсутствия терапевтического ответа у пациентов с БА [21, 35].

**Пациенты и методы.** В Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова было проведено исследование особенностей клинических проявлений заболевания у пациентов с предположительно наследственной БА. Исследование проводилось на базе специализированного амбулаторного приема. Критериями отбора были диагноз БА в соответствии с критериями NINCDS-ADRDA [38]; БА в анамнезе не менее чем у одного родственника первой степени родства. В исследование были включены 46 пациентов с БА (13 мужчин и 33 женщины). Средний возраст пациентов составил 73,7±8,3 года у мужчин и 73,4±8,5 года у женщин, средняя длительность заболевания – 29,6±12,4 у мужчин и 28,0±18,8 мес у женщин. Всем пациентам выполнялось количественное нейропсихологическое тестирование по стандартному протоколу, оценивались наличие и выраженность сопутствующей соматической патологии и сосудистых факторов риска, проводилось неврологическое исследование. Дальнейший анализ данных осуществлялся с помощью методов математической статистики с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 19.0. Использовались методы непараметрической статистики, оценка частот, средних величин, корреляционный анализ.

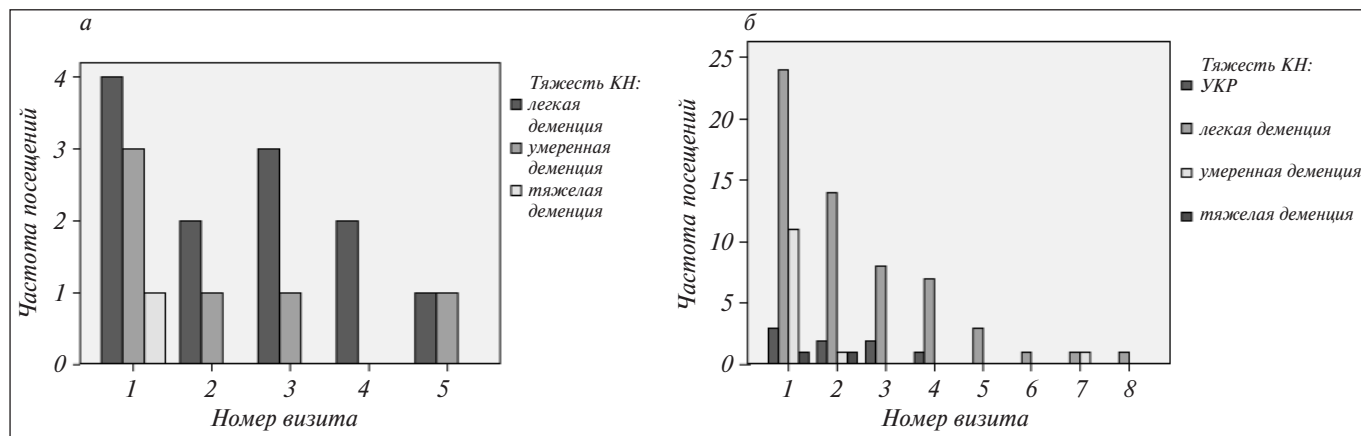


Рис. 8. Длительность посещения в зависимости от тяжести КН в группах ПБА (а) и СБА (б)

**Результаты и обсуждение.** Все пациенты в зависимости от возраста, в котором дебютировало заболевание, были разделены на две группы – пресенильной БА (ПБА, дебют до 65 лет, n=8) и сенильной БА (СБА, дебют после 65 лет, n=38). Средний возраст пациентов с ПБА составил  $58,8 \pm 3,0$  года у мужчин и  $57,4 \pm 5,3$  года у женщин, в группе СБА –  $77,5 \pm 5,3$  года у мужчин и  $75,3 \pm 5,5$  года у женщин. Женский пол преобладал в обеих группах (соотношение мужчин и женщин составило 3:5 в группе ПБА и 10:28 – в группе СБА).

Средняя длительность заболевания на момент начала наблюдения составила  $25,5 \pm 16,4$  мес у пациентов с ПБА и  $30,3 \pm 17,1$  мес в группе СБА. Средний балл краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) составил  $18,7 \pm 4,7$  у пациентов с ПБА и  $21,4 \pm 4,1$  при СБА. По длительности заболевания и выраженности деменции пациенты исследуемых групп достоверно не различались.

Распределение пациентов в зависимости от тяжести когнитивных нарушений (КН) представлено на рис. 6. Как следует из представленных данных, в обеих подгруппах преобладали пациенты с легкой деменцией. Однако у пациентов с СБА в 7,9% случаев диагноз заболевания выставлялся на стадии умеренных когнитивных расстройств (УКР), что заставляет предположить несколько более раннюю обращаемость этих пациентов к врачу или, возможно, несколько менее быстрое прогрессирование заболевания.

Согласно большинству представленных в мировой литературе данных, одним из факторов, влияющих на развитие БА, является низкий уровень образования. В настоящем исследовании в обеих группах преобладали пациенты с высшим образованием (рис. 7). Мы предполагаем, что эти результаты, скорее всего, являются

следствием низкой осведомленности о БА в Российской Федерации, вследствие чего пациенты с низким уровнем образования просто не обращаются в медицинские учреждения для получения помощи. Наше предположение косвенно подтверждается проведенным нами математическим анализом полученных данных.

Так, корреляционный анализ подтвердил обратную взаимосвязь между выраженностью КН и уровнем образования пациентов – 0,655 в группе ПБА и 0,391 в группе СБА (в обоих случаях корреляция значима на уровне 0,01). Таким образом, выраженность КН при одинаковой дли-

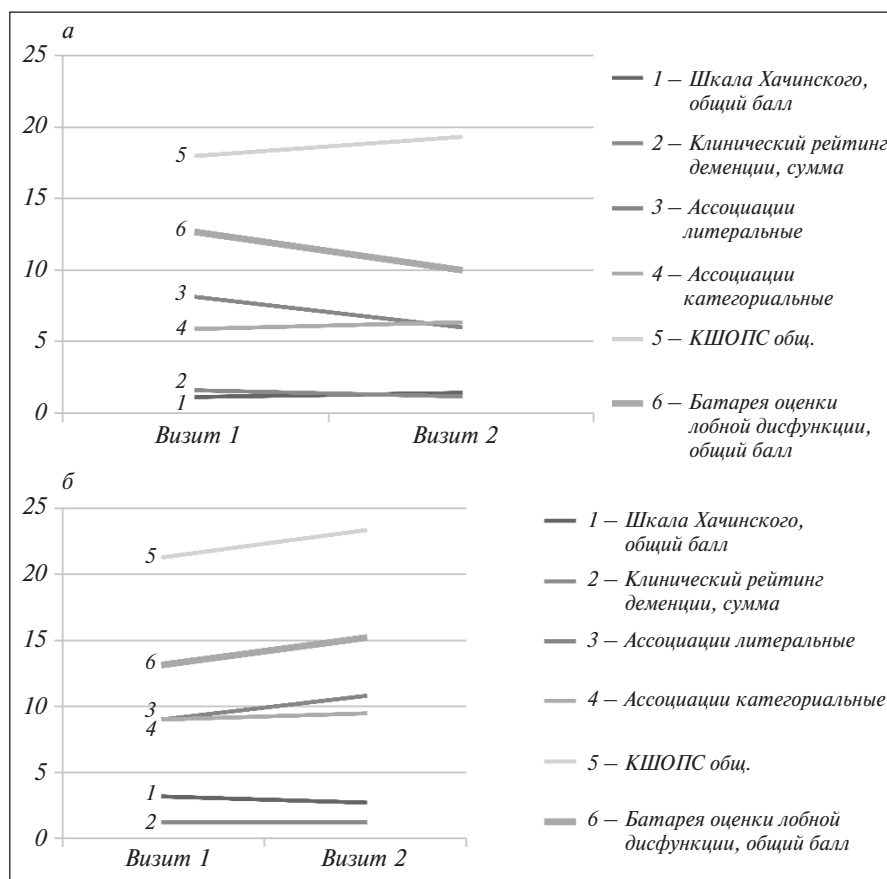


Рис. 9. Динамика нейропсихологических показателей у пациентов с ПБА (а) и СБА (б)

тельности заболевания была выше у пациентов с низким уровнем образования.

Сопутствующая патология была выражена неярко в обеих группах. Наиболее часто представленными заболеваниями и сосудистыми факторами риска были: курение в анамнезе (12,5%), язвенная болезнь (12,5%), онкологические заболевания с доброкачественным течением (12,5%), компенсированная патология щитовидной железы (37,5%), инфаркт миокарда в анамнезе (7,9%), артериальная гипертензия (компенсированная препаратами или без них, 52,6%). Выявленность сосудистых факторов риска была достоверно выше у пациентов с СБА ( $p < 0,05$ ).

Интересные результаты были получены при анализе длительности наблюдения пациентов. Так, общее число пациентов, пришедших в следующий раз, уменьшается и в той, и в другой группе. При этом отмечается взаимосвязь с выраженностью деменции: пациенты с легкой стадией посещают врача дольше, а с тяжелой — практически сразу прекращают наблюдение (рис. 8).

Пациентам исследуемых групп проводился анализ сопутствующих заболеванию эмоциональных и поведенческих расстройств. Проведенный анализ показал, что депрессия и нарушения поведения отмечаются у половин пациентов с БА; при этом нарушения поведения достоверно чаще отмечались у пациентов группы ПБА, а эмоциональные расстройства — у пациентов группы СБА ( $p < 0,05$ ).

Анализ течения заболевания показал, что в целом для БА характерно постепенное нарастание выраженности симптоматики, вне зависимости от наличия или отсутствия симптоматического лечения. Однако отмечались и некоторые различия в прогрессировании заболевания при СБА и ПБА. Так, у 9,7% пациентов группы СБА отмечалось уменьшение выраженности КН на фоне лечения препаратами базовой симптоматической терапии (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов), в то время как у пациентов группы ПБА отмечалось стационарное течение заболевания во время периода наблюдения (36,8%) либо прогрессирование КН (63,2%).

Анализ скорости динамики симптомов показал, что для пациентов с СБА в большей степени типична медленная (37,8%) или умеренная (31,7%) скорость прогрессирования КН, в то время как у 15,8% пациентов группы ПБА отмечается быстрое развитие симптоматики.

Анализ динамики отдельных клинических симптомов показал, что у пациентов группы ПБА на фоне стабильного когнитивного дефекта отмечается постепенное, неуклонное нарастание выраженности лобной дисфункции, в то время как пациенты с СБА такой динамики симптомов не обнаруживают. Возможно, нарастание выраженности лобной дисфункции вместе с большей выраженностью поведенческих расстройств у пациентов с ПБА является нейропсихологическим эквивалентом постепенного прогрессирования заболевания (рис. 9).

Проведенный линейный регрессионный анализ позволил выявить еще несколько факторов, оказывающих влияние на развитие БА у исследуемых пациентов. Так, исследование показало, что сосудистые факторы риска не только влияют на скорость прогрессии у пациентов с СБА, но и ускоряют течение ПБА. Пациенты с СБА наблюдались дольше, и это позволило выявить ряд закономерностей развития заболевания в группе с поздним дебютом болезни. Проведенный анализ показал, что, несмотря на постоянный прием базовых симптоматических лекарственных препаратов и коррекцию сосудистых факторов риска, у пациентов этой группы с течением времени нарастает выраженность как сердечно-сосудистой патологии, так и КН.

Таким образом, наше исследование, так же как и исследования, выполненные ранее, показало, что по распространенности СБА значительно превосходит ПБА (согласно нашим данным, в 4,75 раза). Вне зависимости от возраста дебюта женщины болеют чаще, чем мужчины. Пациенты с СБА обращаются в клинику раньше, заболевание у них протекает мягче и лучше реагирует на лечение средствами базовой симптоматической терапии БА. Мы предполагаем, что обращаемость пациентов с БА за помощью в Российской Федерации хуже, чем в других европейских странах, что, скорее всего, обусловлено недостаточной осведомленностью населения о симптомах заболевания и возможностях помощи пациентам с БА. Наряду с этим, так же как и в предыдущих исследованиях, мы получили данные, согласно которым низкий уровень образования прогностически неблагоприятен в отношении дальнейшего течения болезни.

Сосудистые факторы достоверно чаще выявляются у пациентов с СБА. Полученные данные косвенно подтверждают результаты других исследований, согласно которым прогрессия при СБА в значительной степени определяется выраженностью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Однако неблагоприятное действие сосудистых факторов риска отмечается и у пациентов с ПБА.

В целом наблюдается более прогрессивное течение ПБА по сравнению с СБА. Вероятно, данный феномен можно связать с большей экспрессией генов у пациентов этой группы, большим числом генов, участвующих в патогенезе. Полученные данные диктуют необходимость проведения дальнейших исследований с целью оценки сравнительной скорости прогрессии наследственных и не наследственных форм, особенностей течения заболевания в зависимости от генотипа, факторов, определяющих потенциально неблагоприятное или, напротив, благоприятное течение болезни. Вместе с тем очевидна необходимость широкой просветительской работы, повышения осведомленности населения Российской Федерации о симптомах заболевания, что делает проблему БА интересной не только для ученых, но и для широкого круга врачей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский ЮИ. Роль аутоиммунных механизмов в инициации болезни Альцгеймера. Иммунология. 2011;32(4):216–21. [Arshavskii YuI. The role of autoimmune mechanisms in the initiation of Alzheimer disease. *Immunologiya*. 2011;32(4):216–21. (In Russ.)]

2. Преображенская ИС. Десятый международный конгресс «Болезни Альцгеймера и Паркинсона: достижения, концепции и новые вызовы» (Барселона, Испания, 09.03.2011–13.03.2011). Неврологический журнал. 2011;16(4):60–4. [Preobrazhenskaya IS.

The 10<sup>th</sup> international congress «Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Advances, Concepts and New Challenges» (Barcelona, Spain, 09.03.2011–13.03.2011). *Neurologicheskii zhurnal*. 2011;16(4):60–4. (In Russ.)]

3. Гаврилова СИ. Болезнь Альцгеймера:

- современные подходы к диагностике и лечению. Клиническая фармакология и терапия. 2002;11(4):1–8. [Gavrilova SI. Alzheimer's disease: modern approaches to diagnostics and treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2002;11(4):1–8. (In Russ.)]
4. Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med*. 2008 Apr;10(4):231–9. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31816b64dc.
5. Farrer LA, Bowirrat A, Friedland RP, et al. Identification of multiple loci for Alzheimer disease in a consanguineous Israeli–Arab community. *Hum Mol Genet*. 2003;12(4):415–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddg037>.
6. Суханов АВ, Короленко ЦП, Виноградова ТЕ и др. Молекулярно-генетические факторы риска болезни Альцгеймера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;101(1):65–8. [Sukhanov AV, Korolenko TsP, Vinogradova TE, et al. Molecular and genetic risk factors of Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;101(1):65–8. (In Russ.)]
7. Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, et al. Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics. Chichester: J Willey and Sons Ltd; 1997. 831 p.
8. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81(2):741–66.
9. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/349704a0>.
10. Hardy J. Towards Alzheimer's therapy based on genetic knowledge. *Annu Rev Med*. 2004;55:15–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.55.091902.103607>.
11. Li Y, Grupe A. Genetics of late-onset Alzheimer's disease: progress and prospect. *Pharmacogenomics*. 2007 Dec;8(12):1747–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/14622416.8.12.1747>.
12. Соколик ВВ. Биохимия В-амилоидного пептида и болезнь Альцгеймера. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2010;(3):3–8. [Sokolik VV. Biochemistry of  $\beta$ -amyloid protein and Alzheimer's disease (a review). *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*. 2010;(3):3–8. (In Russ.)]
13. Lott IT, Head E. Down syndrome and Alzheimer's disease: a link between development and aging. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2001;7(3):172–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.1025>.
14. Cardenas AM, Ardiles AO, Barraza N, et al. Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and down syndrome. *Arch Med Res*. 2012;43(8):645–54. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.10.012. Epub 2012 Nov 7.
15. Haass C. Take five – BACE and the gamma-secretase quartet conduct Alzheimer's amyloid beta-peptide generation. *EMBO J*. 2004;23(3):483–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.emboj.7600061>.
16. Успенская ОА, Захаров ВВ. Патогенетические и нейрохимические основы развития болезни Альцгеймера. Врач. 2010;(4):72–4. [Uspenskaya OA, Zakharov VV. Alzheimer's disease: pathogenetic and neurochemical bases of its development. *Vrach*. 2010;(4):72–4. (In Russ.)]
17. Su B, Wang X, Zheng L, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2010 Jan;1802(1):135–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.09.013>. Epub 2009 Sep 30.
18. Smith MA, Zhu X, Tabaton M, et al. Increased iron and free radical generation in preclinical Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2010 Jan;19(1):363–72.
19. Carvalho C, Correia SC, Santos RX, et al. Role of mitochondrial-mediated signaling pathways in Alzheimer disease and hypoxia. *J Bioenerg Biomembr*. 2009; 41(5):433–40. DOI: 10.1007/s10863-009-9247-1.
20. Opazo C, Huang X, Cherny RA, et al. Metalloenzyme-like activity of Alzheimer's disease beta-amyloid. Cu-dependent catalytic conversion of dopamine, cholesterol, and biological reducing agents to neurotoxic H(2)O(2). *J Biol Chem*. 2002 Oct 25;277(43):40302–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M206428200>. Epub 2002 Aug 20.
21. Макдональд П. Генетическая диета ApoE. Решение проблем веса, повышенного холестерина, сердечно-сосудистых заболеваний. Серия: Медицина намерения. Санкт-Петербург: Издательство «Весь»; 2011. 560 с. [Makdonal'd P. *Geneticheskaya dieta ApoE. Reshenie problem vesa, povyshennogo kholesterina, serdechno-sosudistykh zabolevanii*. Seriya: Meditsina namereniya. Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo «Ves»; 2011. 560 p.]
22. Sensi SL, Paoletti P, Bush AI, Sekler I. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Nov;10(11):780–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2734>. Epub 2009 Oct 14.
23. Xie L, Hongyi K, Qiwu X, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):342–73.
24. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect*. 1998;11(9):523–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1358/dnp.1998.11.9.863689>.
25. Яхно НН, Захаров ВВ, Локшина АБ и др. Деменции: Руководство для врачей. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: Rukovodstvo dlya vrachei* [Dementias: the management for doctors]. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2011. 272 p.]
26. Thinakaran G. The role of presenilins in Alzheimer's disease. *J Clin Invest*. 1999;104(10):1321–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI8728>.
27. Ashford JW. APOE genotype effects on Alzheimer's disease onset and epidemiology. *J Mol Neurosci*. 2004;23(3):157–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1385/JMN:23:3:157>.
28. Papassotiropoulos A, Fountoulakis M, Duncley T, et al. Genetics, transcriptomics, and proteomics of Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2006 Apr;67(4):652–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v67n0418>.
29. Alonso Vilatela ME, Lopez-Lopez M, Yescas Gomez P. Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2012;43(8):622–31. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.10.017.
30. Wahlster L, Arimon M, Nasser-Ghods N, et al. Presenilin-1 adopts pathogenic conformation in normal aging and in sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2013 Feb;125(2):187–99. DOI: 10.1007/s00401-012-1065-6. Epub 2012 Nov 9.
31. Oh SY, Ellenstein A, Chen CD, et al. Amyloid precursor protein interacts with notch receptors. *J Neurosci Res*. 2005;82(1):32–42.
32. Hoe HS, Tran TS, Matsuoka Y, et al. DAB1 and Reelin effects on amyloid precursor protein and ApoE receptor 2 trafficking and processing. *J Biol Chem*. 2006;281(46):35176–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M602162200>. Epub 2006 Sep 1.
33. Гаврилова СИ, Жариков ГА, Селезнева НВ. ApoE генотип и терапевтический ответ при болезни Альцгеймера. Врач. 2006;(5):8–13. [Gavrilova SI, Zharikov GA, Selezneva NV. ApoE a genotype and the therapeutic answer at Alzheimer's disease. *Vrach*. 2006;(5):8–13. (In Russ.)]
34. Гаврилова СИ. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. Москва: Пульс; 2003. 320 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapiya bolezni Al'tsgeimera* [Alzheimer's disease pharmacotherapy]. Moscow: Pul's; 2003. 320 p.]
35. Lott IT, Head E. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 2005 Mar;26(3):383–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.005>.
36. Cacabelos R. Pharmacogenetic basis for therapeutic optimization in Alzheimer's disease. *Mol Diagn Ther*. 2007;11(6):385–405. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03256262>.
37. Chace C, Pang D, Weng C, et al. Variants in CYP17 and CYP19 cytochrome P450 genes are associated with onset of Alzheimer's disease in women with Down syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;28(3):601–12. DOI: 10.3233/JAD-2011-110860.
38. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising of the NINCDS-ADRDR criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):734–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.