Ассоциация гинекологов-эндокринологов России
Информационное письмо

№ 17 от 22 августа 2011

ДЕМЕНЦИЯ – НОВАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ ЭПИДЕМИЯ?

ГЕНЕТИКА И ГОРМОНЫ

В большинстве высокоразвитых стран мира комбинация демографического взрыва середины двадцатого века, совершенствование работы систем здравоохранения и прорывы в лечении некоторых заболеваний, особенно сердечно-сосудистых и онкологических, способствовали быстрому росту численности населения. Полагают, что средний возраст «дожития» населения составит к 2050 г. 96.4 года. Количество лиц в возрасте > 60 лет растет со скоростью 2.6% в год и к 2050 г. удвоится (с 10 % до 21 %), достигнув 2 млрд. человек, большинство из которых составят женщины.

Когнитивная (познавательная) сфера включает процессы восприятия и отождествления информации, концентрацию внимания, способности речи и письма и ряд других высших, интеллектуальных функций. С возрастом неизбежно появляются когнитивные ограничения, обусловленные структурными и функциональными изменениями в ЦНС, а также снижением энергетического обеспечения различных параметров психической активности. Легкое снижение когнитивных способностей обнаруживается уже в среднем возрасте и затем усиливается у пожилых людей, но при этом не рассматривается как патологический процесс, если отсутствует *социальная дезадаптация* вследствие развивающейся *деменции*. Появился относительно новый термин – синдром «умеренных когнитивных расстройств» (УКР), под которым понимают нарушения памяти и других высших мозговых функций, выходящие за рамки возрастной нормы, но при этом не достигающие стадии деменции. Риск развития УКР у лиц в возрасте > 65 лет в течение одного года составляет 5%, в большинстве случаев синдром прогрессирует и ≈ у 15% пациентов в течение одного года развивается деменция, что достоверно чаще, чем в общей популяции пожилых лиц.

Деменция – «седое цунами»

Деменция хорошо иллюстрирует эту быстро меняющуюся действительность, недаром ее называют «седое цунами» («silver tsunami»). Болезнь Алцгеймера (БА) является наиболее частой причиной деменции в пожилом/старческом возрасте, относится к первично-дегенеративным деменциям и характеризуется прогрессирующим снижением когнитивных функций, в первую очередь, памяти, а также развитием поведенческих расстройств. Связанные с БА медико-социальные затраты сопоставимы с суммарными затратами на онкологические и кардиологические заболевания. Заболевание представляет растущую угрозу для цивилизации, т.к. согласно данным Alzheimer's Disease Facts and Figures report (2011 г.), в США уже сейчас проживает до 5.4 млн. человек с БА и, как ожидают, их число возрастет ≈ до 16 млн. к 2050 г. В опубликованном недавно обновленном отчете Ассоциации по болезни Альцгеймера это заболевание является шестой по частоте главной причиной смертности в США и занимает первое место среди других быстро растущих расстройств (> 50% с 2000 до 2007 г.г.), а также единственным из 10 самых распространенных заболеваний, развитие которого, по большому счету, в

настоящее время не может быть предотвращено или существенно замедлено, а лечение в клинической стадии является малоэффективным.

В США затраты на лечение и уход за пациентами с БА составляют > 170 млрд. дол. ежегодно, а к 2050 г. эта цифра возрастет до1 трлн. дол. В своем годовом отчете Ассоциация по болезни Алцгеймера впервые уделила особое внимание влиянию БА на обслуживающий персонал, в настоящее время в США имеется ≈ 15 млн. сиделок, ухаживающих за пациентами с различными формами деменции, что соответствует 17 млрд./часам работы и оценивается в > 202 млрд. долларов. Согласно данным этой Ассоциации > 60 % сиделок отмечают эмоциональный стресс, 33 % – симптомы депрессии. Лица с БА ≥ 65 лет живут, в среднем, 4 - 8 лет после постановки диагноза (максимально – до 20 лет), что связано с огромными физическими, эмоциональными и финансовыми потерями. В развивающихся странах бремя БА часто полностью ложится на семью и эта проблема может стать особенно острой в ближайшие десятилетия для этих стран.

Эти цифры вынудили Конгресс США при единодушном голосовании и двухпартийной поддержке принять 7 декабря 2010 г. законопроект по разработке первого государственного плана по борьбе с БА (National Alzheimer's Project Act (NAPA). Принятие этого законопроекта поможет федеральному правительству лучше координировать исследования и клинические программы, касающиеся БА, поскольку предполагается увеличить ежегодное финансирование исследований в этой области в Национальных Институтах Здоровья (National Institutes of Health (NIH) до $ 2 млрд. (для примера, в 2009 г. эта сумма составляла только $ 457 млн.).

Факторы риска/ особенности БА у женщин

Несмотря на бурное развитие клинических и экспериментальных исследований различных аспектов БА и огромный объем накопленных за последние два десятилетия знаний о ее биологических основах, этиология заболевания, за исключением крайне редких ранних «семейных» форм остается до сих пор неизвестной. К факторам риска БА относят: генотип *АПОЕ ε 4* (см. ниже); старший возраст; женский пол; низкий уровень образования и интеллекта, депрессии; черепно-мозговые травмы (особенно с потерей сознания); длительный наркоз во время оперативных вмешательств; гипотиреоз, инфаркт миокарда (повышение риска БА в 5 раз); низкий уровень витамина В12 и фолатов в сыворотке крови высокий уровень психо-социального стресса и снижение эффективности защитных механизмов по его преодолению и др.

Действительно БА в 1.5-2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, однако, возможно, это обусловлено большей продолжительностью жизни женщин. Имеются данные, свидетельствующие о меньшей частоте встречаемости этого заболевания у лиц с более высоким уровнем образования. Полагают, что у данной категории лиц заболевание возникает ≈ на 5 лет позднее, что обусловлено, с одной стороны, большим нейрональным и синаптическим резервом, а, с другой стороны, хорошее образование, как правило, подразумевает и более высокий социальный статус, лучшие условия жизни, что в силу неизученных к настоящему времени причин может уменьшать риск возникновения этого заболевания. Однако исходный когнитивный резерв является «пассивным» и требует постоянного когнитивного тренинга по принципу «используй или потеряешь» (чтение с запоминанием отдельных параграфов текста, стихов и др.).

Отмеченный в некоторых исследованиях протективный эффект курения теоретически можно объяснить стимуляцией никотином корковых холинергических рецепторов (ацетилхолин – «медиатор памяти»), при БА число таких рецепторов резко снижается, а у курящих под воздействием никотина холинергические функции остаются сохранными более продолжительный период времени. С другой стороны, есть данные о более высоком риске возникновения БА у курящих, особенно в отсутствие генотипа *АПОЕε4,* возможно, причиной подобной взаимосвязи является присоединение к нейродегенеративным изменениям сосудистых нарушений под воздействием никотина. Выраженные сосудистые нарушения выявляются у половины пациентов с БА и, наоборот, в случае сосудистой деменции с той же частотой отмечаются характерные нейродегенеративные «маркеры» БА.

Ключевыми для БА нейропатологическими характеристиками является диффузное распространение «по коре» так называемых «*амилоидных бляшек»,* включающих патологический белок β -амилоид *и нейрофибриллярных отложений* белка тау, определяемых с помощью таких нейровизуализационных методик, как: магнитно-резонансная томогарфия (МРТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография и (SPECT), позитронная эмиссионная томография (PET). В современной клинической практике диагноз БА базируется на критериях McKhann и соавт. [McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. Journal of Alzheimers Diseases 2006;9:417–23]. Несмотря на пользу этих надежных критериев, клинические проявления БА могут быть вариабельными, а своевременная постановка точного диагноза проблематичной. В последние годы интенсивно ведется поиск высокочувствительных и специфичных критериев, минимально инвазивных и клинически значимых на самых ранних этапах, когда активное вмешательство теоретически может несколько отодвинуть клинические проявления заболевания.

Генетические маркеры

Вследствие сложной генетической природы БА (полиморфизма и мутации некоторых генов), наличия генетически гетерогенных форм заболевания, объединенных общим спектром клинических и гистопатологических черт, ведение пациентов с генетическими рисками БА может представлять значительные трудности.

Генетические факторы играют значительную роль в патогенезе БА как с ранним, так и поздним началом. К настоящему времени выявлено 4 основных гена, мутации или полиморфизм (вариации) которых бесспорно повышают риск БА. К ним относятся гены белков пресенелина 1 (*PSEN1)*, пресенелина 2 (*PSEN2)* и предшественника амилоида (*APP*), а также наличие ε 4 аллеля в гене аполипопротеина Е (Апо Е)(генотип *APOE4*). Точный механизм влияния Апо Е не ясен, но, по-видимому, проявляется его роль в транспорте холестерина, депонировании β -амилоида, играющего ключевую роль в формировании сенильной бляшки. Только *в 1-5% случаев* развитие БА может быть связано с наличием генов *PSEN1*, *PSEN2* и *APP,* по мнению ряда экспертов, этот показатель еще ниже и не превышает 0.1%. Такой тип наследования является более вероятным при ранних формах заболевания (т.е. до возраста 60 - 65 лет) или если > 1 члена семьи страдали этим заболеванием, особенно, в нескольких поколениях. Поскольку эти гены характеризуются высокой пенетрантностью (т.е. проявлением гена), 95%-ой в случае *PSEN2* и 100%-ой для *PSEN1* и *APP*, генетическое тестирование на эти мутации может быть полезным при такой неблагоприятной наследственности и наличии характерных симптомов с целью подтверждения/установления прогноза. Если у пациента получен положительный результат на мутацию гена *PSEN1*, он, скорее всего, встретится

с этим заболеванием при достаточной продолжительности жизни. Тестирование бессимптомных лиц для выяснения прогноза может проводиться для решения таких вопросов, как репродуктивный выбор, выбор своей профессии, финансовые вопросы (наследство) и др., однако, помимо решения этих вопросов, проведение тестирования, вероятно, не имеет никакой профилактической пользы.

Генотип *APOE4* выявляется у 50 -70 % пациентов с БА, однако не является *необходимым или достаточным условием* его развития, поэтому до сих пор обсуждается его клиническая значимость из-за достаточно низкой специфичности и чувствительности, а значит, недостаточной пользы для профилактики заболевания. Увеличение риска БА в случае обнаружения генотипа *APOE 4* значительно варьирует в зависимости от пола, возраста и, возможно, этнической принадлежности и в отличие от вышеприведенных мутаций, этот риск никогда не является *четко определенным*. Согласно мнению разработавших новейшие Руководящие принципы экспертов генетиков [Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: Joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors Goldman JS, Hahn SE, Catania JW et al. Genet Med 2011:13(6):597–605] , если пациенты настроены на то, чтобы пройти генотипирование на *APOE4,* будет лучше предоставить им эту возможность в ходе квалифицированного генетического консультирования. Кроме того, недавние результаты Risk Evaluation and Education for Alzheimer Disease (REVEAL study) показали, что раскрытие статуса *APOE4* взрослым детям пациентов с БА, которые часто чрезвычайно мотивированы на получение этой информации, не сопровождается значительным психологическим стрессом/риском, если выполняется входе профессионального генетического консультирования. Таким образом, хотя эксперты-генетики не рекомендуют проведение тестирования на предрасположенность к развитию БА по наличию генотипа *APOE4*, они оставляют решение этого вопроса на усмотрение врача.

Неблагоприятная наследственность по БА.

Безусловно, неблагоприятная наследственность является наиболее значимым фактором риска БА после возраста, причем все больше данных за то, что наиболее значимым является наследование по материнской линии. Целью интересного лонгитудинального сравнительного исследования [Honea RA et al. Neurology 2011 76:822-829] явилось изучение различных характеристик региональной атрофии серого вещества, выявленной с помощью метода нейровизуализации у здоровых пожилых субъектов с неизмененной познавательной функцией в случае наличия неблагоприятной наследственности в отношении поздних форм БА и в отсутствии таковой. Результаты исследования показали, что лица, имеющие нормальную когнитивную функцию и неблагоприятную наследственность по БА отличались значимым повышением участков атрофии серого вещества головного мозга в целом и, как следствие, большим заполнением желудочков головного мозга спинномозговой жидкостью по сравнению с лицами, не имевшими неблагоприятной наследственности. Когда данные полученные у лиц с неблагоприятной наследственностью были рассмотрены отдельно в изучаемых группах, негативные изменения в динамике были получены только в группе лиц с неблагоприятной наследственностью по материнской линии. Авторы пришли к заключению, что в этой группе лиц даже в отсутствие клинических проявлений деменции, уже имеется прогрессирующее сокращение объема серого вещества в наиболее уязвимых специфических для БА отделах головного мозга, а именно в предклинье и в **парагиппокампальной извилине**. Полученные результаты согласуются с уже имеющимися данными о региональных мозговых метаболических различиях и увеличении количества β-амилоидных бляшек у лиц с неблагоприятной наследственностью по материнской линии, характеризующихся более высоким риском развития этого заболевания

Депрессия как фактор риска БА

L. Johansson и соавт. выявили корреляцию между психологическим стрессом у женщин средних лет и повышением риска развития деменции в последующем в ходе 35-летнего лонгитудинального популяционного исследования [Johansson L, Guo X, Waern M, et al. Brain 2010;133:2217-24] . Недавно проведенный анализ результатов Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) показал, что клинически значимые депрессивные симптомы у женщин в возрасте ≥ 65 лет независимо от других факторов связаны с более высоким уровнем УКР и вероятной деменции в будущем [Goveas JS et al. J Am Geriatr Soc 2011;59:57-66] .

Каковы возможные причины взаимосвязи между депрессивными проявлениями в различные периоды жизни женщин и деменцией в старшем возрасте? Согласно современным теориям чрезмерная выработка гормонов стресса во время депрессивного эпизода может способствовать нейротоксичному повреждению и атрофии мозговой ткани. Другой потенциальный механизм основан на взаимосвязи между наличием генотипа *АПОЕ ε4*, депрессивными симптомами и накоплением β -амилоида в мозге [Irie F et al. Arch Gen Psychiatry 2008;65:906-12]. В предыдущих исследованиях у пациенток с депрессией в анамнезе выявлялся меньший объем гиппокампа, который был обратно пропорционально связан с числом лет, прошедших после первого эпизода депрессии, в исследовании WHIMS авторы нашли изменения также в определенных участках лобных долей головного мозга [Goveas JS et al. J Affect Disord 2011 Feb 23. Epub ahead of print].

Эндо- и экзогенные эстрогены и когнитивная функция/БА

Нейропротективные эффекты эстрогенов

Точные механизмы воздействия эстрогенов на головной мозг до конца не ясны, но ключевыми являются эффекты на обмен нейротрансмиттеров, Апо Е, прямое воздействие на функцию нейронов и глиальных клеток, а также повышение мозгового кровотока. Если описать благоприятные эффекты эстрогенов более подробно, к ним можно отнести следующие:

– регуляция ионных каналов (снижение уровня свободного кальция в нейронах);
– повышение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в мембране митохондрий;
– выраженный противовоспалительный эффект;
– снижение образования свободные радикалы (антиоксидантное действие);
– повышение продукции важнейших ростовых факторов;
– увеличение транспорта глюкозы в головной мозг и усиление ее метаболизма;
– снижение нейротоксического действия нейротрансмиттера глутамата;
– подавление образования β -амилоида из белка предшественника;
– пластический эффект (формирование новых нейронов, нервных волокон и синапсов/ повышение синаптической «плотности»);
– усиление мозгового кровотока;
– влияние на важнейшие нейротрансмиттерные системы, особенно повышение образования ацетилхолина и ингибирование его разрушения;
– защита гиппокампа от неблагоприятного влияния глюкокортикоидов при стрессорных воздействиях/ ангиогенез в гиппокампе;
– улучшение биоэнергетических процессов в митохондриях нейронов;
– повышение устойчивости нейронов к гипоксии.

Эстрогены относят к числу *регуляторов апоптоза*, в связи с тем, что они различными путями «защищают» нервную ткань от неблагоприятных эндогенных и экзогенных воздействий, а при возникновении нарушений способствуют восстановлению структуры и функции нейронов, т.е. нормализуют баланс между процессами деструкции и регенерации. Поэтому закономерным представляется вопрос о возможной защитной роли ЗГТ в отношение когнитивной функции. О существовании «окна терапевтических возможностей» для защиты от деменции и БА, аналогичном таковому для профилактики атеросклероза, сообщается в большом количестве исследований. Как и в случае сердечно-сосудистых заболеваний, терапия эстрогенами, начатая в пери- и ранней постменопаузе или у женщин в возрасте < 60 лет обладает благоприятным эффектом. В проспективном исследовании случаев деменции среди 1357 мужчин и 1889 женщин (средний возраст приблизительно 73-74 года), уровень заболевания среди женщин увеличивался в возрасте > 80 лет и превышал таковой у мужчин-сверстников. У женщин, которые использовали ранее ЗГТ, отмечено ≈ 50%-ое сокращение риска (ОР: 0.59; 95%-ый ДИ: 0.36–0.96), при этом риск менялся в зависимости от длительности использования гормонов [Zandi PP et al. *JAMA* 2002;288:2123–2129]. Ясно, что «защитные» возможности эстрогенов ограничены и направлены, в основном, на *профилактику когнитивных нарушений.*

Проф. R.D. Brinton со своими коллегами из Центра Фармацевтических Наук Университета Южной Калифорнии, США (Pharmaceutical Sciences Center, University of Southern California, Los Angeles, California) уже в течение 20 лет занимается изучением фундаментальных механизмов хронобиологического старения – нарушения бионергетических процессов и гомеостаза головного мозга, включая изменения познавательной функции с помощью широкого спектра исследовательских стратегий (биохимических, геномных, морфологических на субклеточном уровне, электрофизиологических, визуализационных, поведенческих и др.). Цель этих исследований – поиск средств защиты отделов головного мозга, вовлеченных в

обеспечение интеллекта и памяти, особенно уязвимых для БА. За свои достижения в этой области она в 2010 г. получила из рук Президента США Б. Обамы вторую по значимости награду для гражданских лиц (после Президентской медали свободы) – Президентскую медаль граждан (Presidential Citizens Medal).

Эти исследователи ранее продемонстрировали, что репродуктивное старение связано с нарушением функции митохондрий, сравнимым с таковым у специально разработанной трансгенной модели самок мышей для изучения БА. Резкое снижение уровня половых гормонов после овариэктомии у нетрансгенных мышей приводило к значительному подавлению биоэнергетических процессов в головном мозге, вызывало митохондриальную дисфункцию и оксидантный стресс. Эти данные раскрывают вероятный механизм повышения риска БА у женщин в пременопаузе, подвергнутых овариэктомии, а также предлагают терапевтическую стратегию профилактики этих нарушений путем назначения ЗГТ.

Эти экспериментальные данные согласуются с результатами когортного исследования Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging (n=1 274 с односторонней овариэктомией; n=1 091 после билатеральной овариэктомии; n= 2 383 - контрольная группа), направленного на выявление взаимосвязи овариэктомии с повышением риска аффективных, когнитивных нарушений, ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Оперативное вмешательство производилось у женщин до 45 лет, а наблюдение продолжалось в течение 38 лет (в среднем, 25 лет) [Rocca W.A et al. Neurology 2007:69(11):1074-1083; Rocca W.A et al. Neurology 2008;70:200-209] . Авторы убедительно подтвердили наличие взаимосвязи между возрастом женщины на момент операции и возникновением когнитивных нарушений/деменции (ОР=1,46 (1,13-1,90) p<0,0001) и симптомов паркинсонизма ((ОР=1,68 (1,06-2,67). p<0,01). Среди женщин, перенесших овариэктомию до 45 лет, но получавших заместительную терапию эстрогенами до 50 лет, не отмечено повышения риска когнитивных нарушений и деменции. На 13-ом Международном Конгрессе по менопаузе, который состоялся 8-11 июня 2011 в Риме в рамках Pre-Congress Course «Menopause, hormone therapies and the central nervous system» проф. W. Rocca в своей очень интересной презентации «Early menopause and brain disease», что называется «с цифрами в руках», еще раз привел эти данные. Проф. R.Brinton в презентации "Sex steroids as fundamental regulators of the brain" подчеркнула несколько ключевых моментов: (1) наследование БА по материнской линии; (2) важность своевременной оценки риска когнитивных расстройств/БА и необходимость назначения когнитивной терапии с 45 лет (начало гипометаболических процессов в головном мозге !); (3) окно терапевтических возможностей для ЗГТ – с 45 до 51 года (улучшение нейрогенеза, профилактика нарушения гликолиза – ферментативного процесса последовательного расщепления **глюкозы** в митохондриях, сопровождающегося синтезом АТФ и т.д.). Эти ученые на специально разработанной модели животных, позволяющей провести хронобиологическое соответствие с женщинами определенного возраста, установили, что после 51 года у женщин с риском БА наступает продром заболевания, характеризующийся развитием необратимых метаболических и энергетических расстройств в головном мозге и какое либо вмешательство будет уже запоздалым. Эти авторы изучают также и влияние прогестинов, используемых в препаратах КОК и ЗГТ, на метаболические процессы в головном мозге. В своих предыдущих исследованиях они показали, что не только 17β-эстрадиол, но и прогестерон способствует улучшению процесса биологического окисления в «энергетических установках» клеток – митохондриях, где образуются макроэргические фосфатные связи АТФ. Результаты недавнего исследования показали, что не все прогестины одинаковы и эффекты медроксипрогестерона ацетата (МПА) значительно отличаются от биоэнергичного профиля прогестерона, т.к. в целом, МПА негативно влиял на процессы гликолиза и окислительного фосфорилирования в митохондриях [**Irwin RW Yao J**, **Ahmed SS**, **Brinton RD**.Endocrinology 2011 Feb;152(2):556-67] .

Заключение.

Переходный период в жизни женщины представляет значительный потенциал для профилактики болезней старения, который совершенно не используется, хотя иногда врачу для начала требуется только дать совет по изменению образа жизни и питания. Есть данные о благоприятном влиянии средиземноморской диеты, кофе и зеленого чая (вследствие антиоксидантного влияния кофеина и других веществ), физических занятий, регулярной ходьбы, методик по формированию стрессоустойчивости организма на риск снижения когнитивной функции. Некоторые исследователи полагают, что сохранение хорошего сердечно-сосудистого здоровья, может быть полезным для снижения риска или для отсрочки манифестации БА. Хотя ЗГТ не назначается для профилактики когнитивных расстройств ее применение по поводу вазомоторных, урогенитальных расстройств или остеопении/остеопороза может быть полезным в отношении сохранения когнитивной функции.

Информационное письмо подготовлено секретарем АГЭ, к.м.н. Ильиной Л.М. на основе следующих материалов:

1. Bendlin B.B., Carlsson C.M., Gleason C.E. et al. Midlife predictors of Alzheimer's disease: Review. Maturitas 2010;65:131–137
2. Hogervorst E., Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: A meta-analyses of treatment trials. Maturitas 2010;66:56–71
3. Allan Ch.L., Sexton C.E., Welchew D, Ebmeier Klaus P. Imaging and biomarkers for Alzheimer's disease:Review. Maturitas 2010; 65: 138–142
4. Материалы Alzheimer's Association International Conference 2011 (AAIC 2011), 16 – 21 июля, 2011, Париж, Франция
5. Материалы Pre-Congress Course «Menopause, hormone therapies and the central nervous system». 13th World Congress on Menopause, Rome, Italy, June 8-11 2011