

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ВОЗРАСТНОЙ
МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

В.В.ЕРМИЛОВ, А.А.НЕСТЕРОВА, О.В. МАХОНИНА

*Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1*

Аннотация: в статье проводятся клинико-морфологические и патогенетические параллели между болезнью Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерацией. Авторы указывают на то, что изучение изменений структурных элементов заднего отдела глаза и, прежде всего сетчатки у больных возрастной макулярной дегенерацией при болезни Альцгеймера, позволяет рассматривать их как содружественные нейродегенеративные процессы, в основе которых лежит патологическая агрегация белков.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, возрастная макулярная дегенерация, амилоидоз.

PATHOGENETIC CORRELATIONS BETWEEN THE ALZHEIMER'S DISEASE
AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

V.V.YERMILOV, A.A.NESTEROVA, O.V.MAKHONINA

Volgograd state medical university

Abstract: the paper presents the clinical, morphological and laboratory parallels between the Alzheimer's disease and age-related macular degeneration. The authors indicate that the study of structural elements of the eye and, above all the retina in the patients with age-related macular degeneration by the Alzheimer's disease allows to consider them as the general neurodegeneration processes, based on common pathological protein aggregation.

Key words: Alzheimer's disease, age-related macular degeneration, amyloidosis.

Болезнь Альцгеймера (БА), нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением интеллекта независимо от национальности или социально-экономического статуса. Сегодня БА признана одной из самых распространенных причин старческого слабоумия. От нее страдает в среднем 5% пожилых людей в возрасте 65-80 лет и около 25% в возрасте после 80 лет. С увеличением продолжительности жизни это количество постоянно растет. За последние годы оно увеличилось с 24 миллионов в 2001 г. до 36 миллионов в 2010, а к 2050 году диагноз «болезнь Альцгеймера» будет поставлен более чем 100 миллионам больных во всем мире [8, 9].

Морфологическим субстратом БА является гибель нейронов. Как отмечают авторы многочисленных исследований, в основе гибели нейронов при болезни Альцгеймера лежат процессы формирования внеклеточных сенильных бляшек, центральное место в которых занимают депозиты β -амилоида, и образование внутриклеточных нейрофибриллярных сплетений в результате гиперфосфорилирования τ -белка [8, 11, 12, 13]. Первостепенное значение в развитии этой патологии большинство авторов придают увеличивающемуся окислительному стрессу, в том числе и опосредованному ионами металлов; взаимодействию амилоидных пептидов с рецепторами *N-метил-D-аспартата* (NMDA), в результате чего возникает гибель нейронов; локальной агрегации Н фактора *системы комплемента* (CFH) и, как следствие, устойчивой воспалительной реакции, сопровождающейся отложением агрегатов внеклеточного β -амилоида [6].

Несмотря на значительный прогресс в понимании отдельных звеньев патогенеза БА до сих пор не было предложено ранних методов диагностики и лечения. В настоящее время точный диагноз БА требует гистологического исследования на предмет наличия амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков. Сегодня прижизненная постановка диагноза базируется только на оценке когнитивных нарушений и потери памяти и, как сообщается, является неточной в 10-15% случаев, вероятно, отчасти из-за сходства симптомов с другими заболеваниями, такими как депрессия и другие формы слабоумия. Кроме того, клинический диагноз часто является далеко не идеальным, потому что, во-первых, сложно на ранней стадии отличить БА от нормального старения, а во-вторых, клинические проявления когнитивных нарушений подразумевают существование уже значительного количества повреждений, что делает лечение вряд ли эффективным. Эти проблемы привели к значительным усилиям в определении биомаркеров, которые могут быть использованы для диагностики и мониторинга БА [5, 12, 14]. Кроме того, очевидно, что совершенствование методов скрининга и раннего выявления необходимо для пациентов, которые имеют высокий риск развития БА. Предложенные на сегодняшний день биомаркеры для диагностики БА включают структурные и функциональные методы нейровизуализации, а также биохимический анализ спинномозговой жидкости [14]. Неширокое их использование в практической медицине объясняется дороговизной и размытостью в интерпретации результатов.

С этой точки зрения исследование глаза, как объекта заинтересованного в моделировании процессов, происходящих в головном мозге, нам представляется перспективным. Сетчатка имеет много общего с мозгом: эмбриональное происхождение, анатомические особенности, физиологические характеристики. В работах последних лет, посвященных изучению БА, высказано предположение, что сетчатка может служить легко доступным и неинвазивным методом изучения патологии, имеющей место в головном мозге [17, 18, 20]. Во время эмбриогенеза стенка глазного бокала, являясь анатомическим продолжением развивающегося головного мозга, дифференцируется на все слои сетчатой оболочки, включая *пигментный эпителий сетчатки* (ПЭС), что дает право проводить корреляцию между процессами, протекающими в головном мозге и сетчатке. К настоящему времени увеличилось количество данных, свидетельствующих о том, что морфологические признаки БА обнаруживаются как в головном мозге, так и в сетчатке больных БА, а также у животных при создании экспериментальных моделей БА и *возрастной макулярной дегенерации* (ВМД) [16].

С другой стороны, амилоидоз, являясь патологическим процессом всего организма, может проявляться в тканях глаза в различных формах с разнообразными клинико-морфологическими проявлениями: старческая катаракта, первичная глаукома, ВМД [5, 18]. ВМД является ведущей причиной значительной необратимой потери зрения стареющего населения в развитых странах и занимает третье место в структуре глазных болезней у лиц пожилого возраста после глаукомы и диабетической ретинопатии. Определено, что это инволюционный процесс, о чем свидетельствует прямая зависимость частоты возникновения заболевания от возраста. ВМД встречается в 40% случаев среди лиц старше 40 лет и в 58-100% случаев у людей старше 60 лет [2, 3, 7]. Одной из причин снижения центрального зрения при ВМД является накопление патологического белкового материала в мембране Бруха и в клетках ПЭС, что приводит к формированию друз [4, 6, 10]. Большинство исследователей в последнее время обращает внимание на доказанный факт присутствия патологического белка β -амилоида в друзах – морфологических спутниках ВМД. Предполагается, что увеличивающаяся с возрастом фагоцитарная и метаболическая нагрузка на клетки ПЭС в макулярной области, вызывает в них значительную аккумуляцию липофусцина и различных патологических белков, в том числе и β -амилоида [12, 15, 19, 20]. В этой связи особый интерес представляет изучение сочетания церебрального амилоидоза при БА и старческого локального амилоидоза глаза с преимущественным поражением заднего сегмента глазного яблока.

Цель исследования – выявление частоты сочетания ВМД с болезнью Альцгеймера.

Материалы и методы исследования. С помощью селективных методов выявления амилоида и его типов было исследовано 336 глаз и головной мозг, взятый у 171 трупа. В работе использован количественный метод оценки свечения амилоид-положительных структур глаза и головного мозга, для чего применяли фотометрическую насадку ФМЭЛ-1А. Оценку свечения окрашенных тиофлавином-Т препаратов проводили в условных единицах по методу Г.Г. Автандилова [1].

Результаты и их обсуждение. Сочетанная локальная форма амилоидоза глаза встретилась в 60,5% наблюдений. При сочетании ВМД с БА у женщин (средний возраст 77 лет) амилоид обнаружился в возрасте на 10 лет раньше и в 2 раза чаще, чем у мужчин (средний возраст – 72,3 года). Наши исследования показали, что по мере старения возрастает частота старческого амилоидоза глаза и головного мозга. Кроме того, проведенный нами анализ частоты встречаемости сенильных бляшек и ВМД позволил сделать вывод, что сочетание локальных форм амилоидоза характеризуется содружественным отложением β -амилоида в сосудах и веществе головного мозга и в сосудах хориоидеи и структурных элементах заднего отдела глаза с типичными для локальных форм старческого амилоидоза гистохимическими характеристиками. Интенсивность свечения амилоидных отложений в сосудах головного мозга была более выражена, чем в сосудах хориоидеи. β -амилоид обнаружен в супрахориоидальном слое, в стенках крупных, средних, мелких сосудов и сосудах хориокапиллярного слоя. В стенках крупных сосудов и хориокапилляров бета-амилоидные отложения встречались чаще и были более интенсивными. Реже поражались амилоидозом стенки средних и мелких сосудов. В стенках крупных сосудов хориоидеи интенсивное свечение амилоида при реакции с тиофлавином Т была более ярко выражена, чем в средних и мелких. Таким образом, старческий амилоидоз глаза в сочетании со старческим церебральным амилоидозом возникает на восьмом десятилетии жизни и их частота возрастает по мере старения. Процент больных со старческим локальным амилоидозом глаза наиболее высок у пациентов с БА.

Выводы. Результаты проведенного исследования являются доказательством того, что развитие глаза и головного мозга из одного эмбрионального зачатка, анатомо-физиологическая общность и особенности микроциркуляции создают предпосылки для возникновения в глазу и головном мозге при БА содружественных процессов. Несомненным на наш взгляд является наличие общих этиопатогенетических и морфологических проявлений БА и ВМД. По очевидным причинам изучение структурных элементов заднего отдела глаза и, прежде всего сетчатки, у больных ВМД при БА является перспективной попыткой изучить механизмы возникновения и развития нейродегенеративных заболеваний, их маркеры, а также попыткой найти методы, останавливающие гибель нейронов.

Литература

2. Егоров, Е.А. Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения возрастной макулярной дегенерации / Е.А. Егоров, И.А. Романенко // Офтальмология.– 2009.– Том 6.– № 1.– С. 87–93.
3. Ермилов, В.В. Старческий локальный амилоидоз заднего отдела глаза / В.В. Ермилов, О.В. Трофименко // Тезисы докл. 7 съезда офтальмол.– Ч.1., 2000.– 433 с.
4. Ermilov, V. The role of retinal pigment epithelium cells in amiloidogenesis of senile local eye amiloidosis with age-related macular degeneration / V.Ermilov, O. Machonina// 23rd European Congress of Pathology. 27 August – 1 September 2011. Helsinki. // Virchow's Arch (20011)459 (Suppl 1): S1 – S329.– P.190
5. Зенков, Н.К. Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. – М., 2001.– 315 с.
6. Киселева, Т.Н. Современные аспекты патогенеза, клиники и медикаментозного лечения неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации / Т.Н. Киселева, Е.А. Кравчук, Ю.М. Лагутина// Клиническая офтальмология.– 2006.– Т. 7.– № 3.– С. 99–102.
7. Armstrong Richard, A. Alzheimer's Disease and the Eye / A. Armstrong Richard // J Ophthalmology.– 2009.– N2.– P.103–111.
8. Gass, J.D. Choroidal neovascular membranes their visualization and treatment / J.D. Gass // Trans. Am. Acad. Ophthal. Otolaryng.– 1973.– Vol. 77.– P. 310–320.
9. Holz, F. Age-related macular degeneration / F. Holz, D. Pauleikhoff, R.F. Spaide, A.S. Bird // Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.– 238 p.
10. Iseri, P.K. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease / P.K. Iseri, O. Altinas, T. Tokay, N. Yuksel // J Neuroophthalmol.– 2006.– Vol. 26(1).– P.18–24.
11. The Alzheimer's A β -peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration / L.V. Johnson [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A.– 2002.– Vol.99.– P. 11830–11835.
12. Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemoreology and endothelial dysfunction / P.L. Lip [et al.] // Ophthalmol.– 2001.– V.99(4).– P.705–710
13. Liu, B. Amyloid-peptide vaccinations reduce {beta}-amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice / B. Liu, S. Rasool, Z. Yang // The American Journal of Pathology.– 2009.– Vol.175(5).– P. 2099–2110.
14. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers / V. Luitl [et al.] // J Clin Invest.– 2006.– Vol.116.– P. 378–385.
15. Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease / A. Ning [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci.– Vol.49(11).– P. 5136–5143.
16. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients / V. Parisi [et al.] // Clin Neurophysiol.– 2001.– Vol. 112(10).– P.1860–1867.
17. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models / M. Parnell [et al.] // Int J Alzheimers Dis.– 2012.– P.187–204.
18. The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration / T. Yoshida [et al.]// J Clin Invest.– 2005.– Vol.115.– P.2793–2800.