

Роль генетичного чиннику у розвитку хвороби Альцгеймера



*Чиняк Ольга Сергіївна
викладач-стажист кафедри
нейрохірургії та неврології
Сумський державний університет
Медичний інститут*

Харків 2020

Хвороба Альцгеймера (ХА) – хронічне прогресуюче нейродегенеративне захворювання, клінічно характеризується прогресуючим порушенням когнітивних функцій (мови, письма, читання, праксису) та зниженням функціональних здібностей.

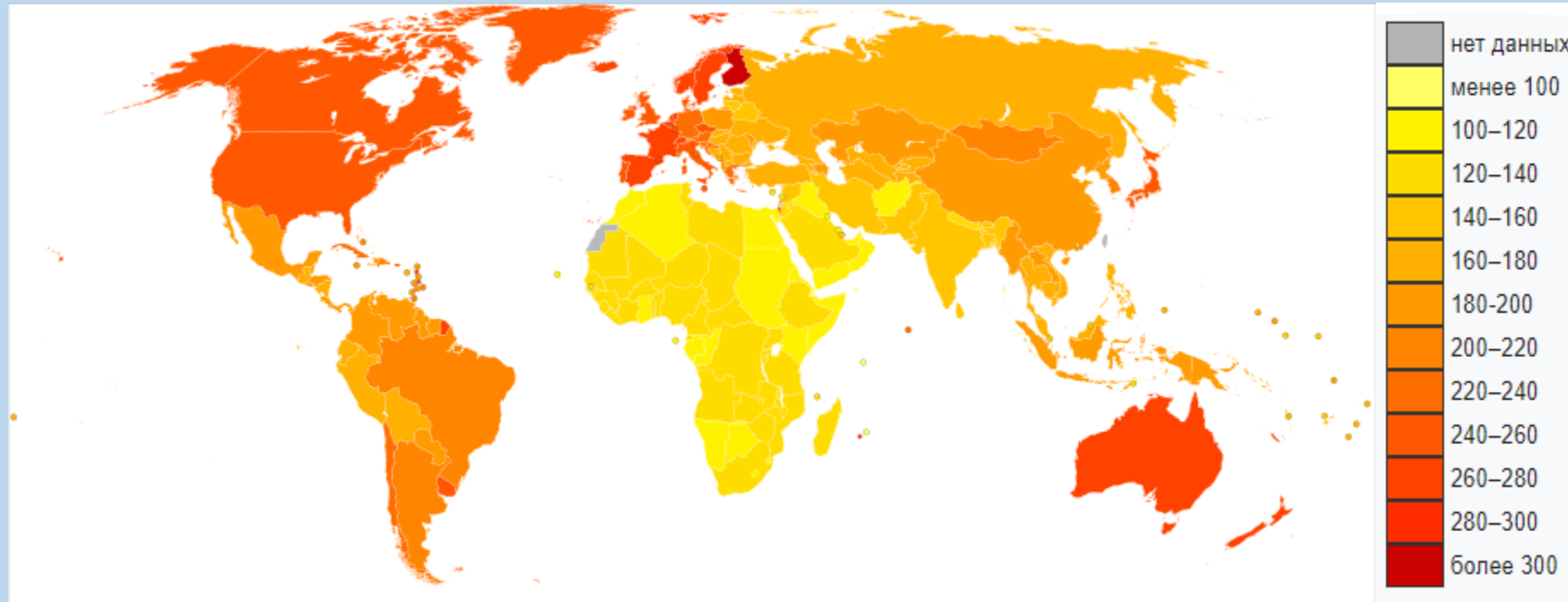
За інформацією ВОЗ, на даний час у світі на ХА страждають близько 35,6 мільйона осіб, і ця цифра подвоїться до 2030 року, досягнувши в цілому 131,8 мільйона чоловік у всьому світі, та збільшиться у тричі до 2050 року.

ВОЗ повідомляє, що більше 600 мільярдів доларів на рік витрачається на лікування і догляд за людьми зі слабоумством, і ця цифра зростатиме, адже старече слабоумство називають «бомбою сповільненої дії».

В Україні хворих з усіма формами деменції щорічно реєструється від 6000 до 7000 осіб, серед яких хворі на хворобу Альцгеймера – 500.



Поширеність хвороби Альцгеймера та інших деменцій серед людей непрацездатного віку на 100 000 населення у 2004 році



https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B0%D0%B9%D0%BB:Alzheimer_and_other_dementias_world_map_-_DALY_-_WHO2004.svg

Класифікація хвороби Альцгеймера

	Хвороба Альцгеймера з раннім початком (Сімейна форма)	Хвороба Альцгеймера з пізнім початком (Спорадична форма)
Початок	до 65 років	після 65 років
Частота	Рідко, < 10% всіх випадків	> 95% всіх випадків
Прогресування	Швидке	Повільне
Патологічні дані	Сенільні бляшки та нейрофібрилярні клубки	Сенільні бляшки та нейрофібрилярні клубки, з кращим збереженням гіпокампу
Гени	APP, PS-1, PS-2	APOE, VLDL-R, LRP, α 2M, BChE, BChE, CR1, BIN1, INPP5D, HLA-DRB1, TREM2, CD2AP, NYAP1, EPHA1, PTK2B, CLU, ECHDC3, SPI1, MS4A2, PICALM, SORL1, FERMT2, SLC24A4, ABCA7, CASS4, etc.

Генетичні чинники які впливають на розвиток хвороби Альцгеймера

Початок хвороби	Ген	Хромосома	Тип успадкування	Сімейна/Спорадична форма
ранній початок ХА	APP	21q21.1	Аутосомно- домінантний	Сімейна
	PS-1	14q24	Аутосомно-домінантний	Сімейна
	PS-2	1q31-42	Аутосомно-домінантний	Сімейна
	APOEε4	19q32.2	ε4 алель	Сімейна та спорадична
пізній початок ХА	VLDL-R	9	Тринуклеотид п'яти повторюваних алелей	Спорадична
	LRP	12	Генотип екзон 3 CC	Сімейна та спорадична
	α2M	12p	α2M-2 алель	Сімейна
	BChE	3q26.1-2	К алель	Сімейна
	ACT	14q32.1	А алель	Сімейна та спорадична

APP- амілоїдний білок-попередник; APOE – аполіпропротеїн Е; PS – пресенілін; АСТ-антихімотрипсин; A2M – α 2 макроглобулін; BChE – бутирилхолінестераза; LRP - білок, пов’язаний з рецептором ліпопротеїнів низької щільності; VLDL - рецептор ліпопротеїдів дуже низької щільності.

Мета дослідження: Виявити можливий зв'язок між rs63751071 PSEN1 у пацієнтів з МКР різної етіології та хворобою Альцгеймера.

Матеріали та методи дослідження.

Відповідно до поставлених завдань було обстежено 90 осіб, з них 39 чоловіків (43,3 %), 51 жінка (56,7%), розподілених на 3 групи.

- Основну групу склали 30 пацієнтів із “вірогідною” хворобою Альцгеймера.
- Групу порівняння – 30 хворих з малим когнітивними розладом.
- До групи контролю увійшли 30 практично здорових людей без когнітивних порушень та інших чинників ризику.

Всім було проведено комплексне нейропсихологічне обстеження з використанням наступних тестів та шкал:

- коротка шкала дослідження психічного статусу (MMSE);
- Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA);
- батарея лобної дисфункції (FAB).
- шкала оцінки хвороби Альцгеймера – Когнітивна субшкала Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive (ADAScog).

Всі пацієнти пройшли нейровізуалізаційне дослідження головного мозку, повне клінічне та лабораторне обстеження.

Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.) та схвалено Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету

Критерії включення:

- письмова згода на участь у дослідженні пацієнта або опікуна;
- наявність у хворого об'єктивного підтвердження когнітивного розладу за даними клініко-нейропсихологічного дослідження, які відповідав оновленим критеріям для клінічної практики, запропонованих для діагностики хвороби Альцгеймера при Асоціації хвороби Альцгеймера Національного інституту старіння 2013 року;
- наявність ознак цереброваскулярного та нейродегенеративного ураження головного мозку за даними клінічних та нейровізуалізаційних методів діагностики.

Критерії виключення:

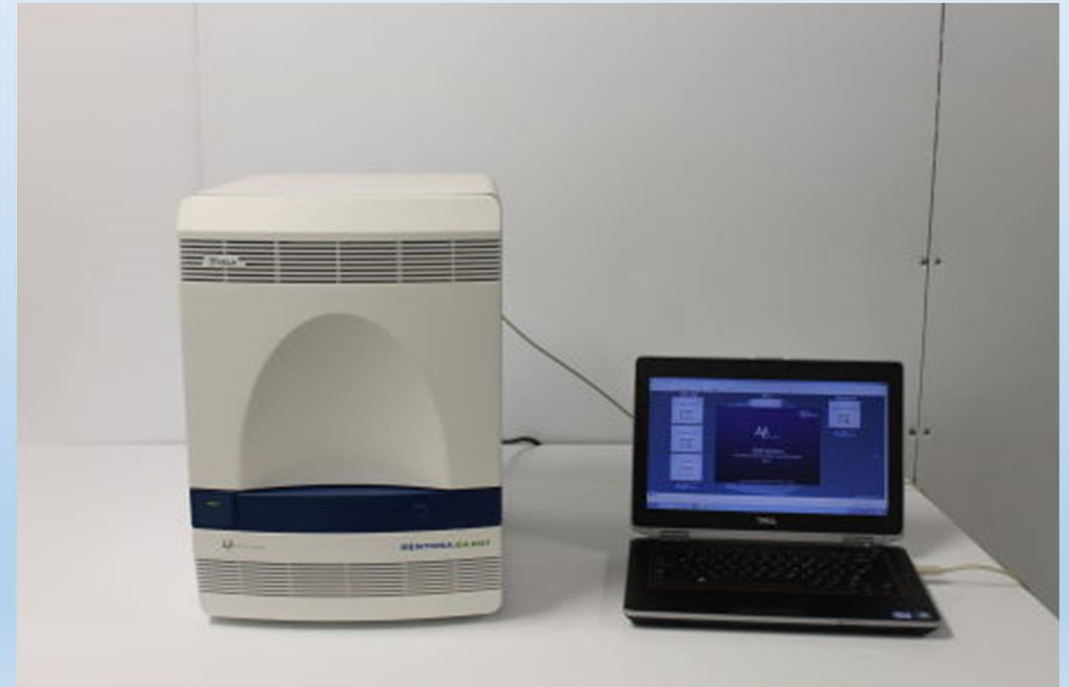
- відмова пацієнта від участі в дослідженні;
- неможливість достатнього вербального контакту;
- важка соматична патологія;
- психічні розлади;
- інші захворюваннями нервової системи (хвороба Паркінсона, лобно-темпоральна дегенерація, дизметаболічні енцефалопатії, демієлінізуючі захворювання, черепно-мозкові травми, пухлини головного мозку та його оболонок, нейроінфекції, інтоксикації, зловживання алкоголем та інші);
- прийом препаратів, що знижують когнітивні функції (нейролептики, бензодіазепіни, антидепресанти, барбітурати, протиепілептичні препарати);
- наявний розлад свідомості.

Загальна клінічна характеристика груп обстежених пацієнтів

ПОКАЗНИК		МКР (n=30)		ХА (n=30)		Контрольна група (n=30)
		аМКР (n=9)	нМКР (n=21)	ХА ранній початок (n=16)	ХА пізній початок (n=14)	
Середній вік (роки)		55,6±0,7	70±0,8	63,5±0,8	76,0±0,9	65,7±0,9
Стать	ч	4 (44,4%)	14 (66,7%)	6 (37,5 %)	5 (35,7%)	10 (33,3 %)
	ж	5 (55,6 %)	7 (33,3%)	10 (62,5%)	9 (64,3%)	20 (66,7 %)
Шкала MMSE (бали)		24,7±0,37	25,7±0,46	21,2±0,68	16,1±0,57	29,2±0,55
Шкала MoCA (бали)		23,1±0,33	24,7±0,43	18,1±0,71	14,5±0,51	28,1±0,54
Шкала FAB (бали)		15,3±0,51	13,7±0,45	13,3±0,47	11,4±0,51	17,2±0,4
Шкала ADAScog		16,2±0,83	11,4±0,6	25,5±1,0	42,7±1,1	-

Пацієнти основної та контрольної груп були співставними за віком, статтю та освітою, що мало важливе значення для проведення подальшого дослідження когнітивних функцій і порівняння отриманих результатів

- Визначення алельного поліморфізму PSEN1 rs63751071 проводили за допомогою 7500 системи швидкого ПЛР у реальному часі (Applied Biosystems, Фостер-Сіті, США) та Taq-Man Assays.



Частота алелів та генотипів с.429Т/Г гена PSEN1 у різних групах порівняння

	МКР (n=30)		ХА (n=30)		Контрольна група (n=30)
	аМКР (n=9)	нМКР (n=21)	ХА ранній початок (n=16)	ХА пізній початок (n=14)	
Гомозиготи Т/Т, n (%)	9 (100)	21 (100)	16 (100)	14 (100)	30 (100)
Гетерозиготи Т/Г, n (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Гомозиготи G/G, n(%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
G	0	0	0	0	0
T	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

Висновки:

У обстежених пацієнтів не було виявлено достовірної асоціації генотипу с.429Т /G гена PSEN1 з МКР різної етіології та ХА в українській популяції.

Однак зв'язок між більшістю поліморфізмів гена PSEN1 та ризиком розвитку ХА залишається й досі повністю не вивченим в різних етнічних групах.

Для кращого розуміння генетичних чинників ризику розвитку ХА потрібні подальші широкомасштабні дослідження для підтвердження асоціацій.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ !



21 вересня

Міжнародний день поширення інформації про хворобу Альцгеймера