

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Горилловский Л.М. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / Л. М. Горилловский, М. Зингеренко // Лечащий врач. – 2003. – №7. – С. 32-34
- 2 Лопаткин Н.А. Урология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с.
- 3 Мирошников В.М. Урология. – М.: Феникс, 2006. – 272 с.
- 4 Мазо Е.Б. Достижения в медикаментозном лечении доброкачественной гиперплазии простаты. Материалы симпозиума Новый взгляд на патогенез и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Мировой опыт. – М., 2002

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**М.А. ШАРИПОВ, А.В. ЛИ, С.В. БУДЯКОВ,
Ю.А. ГЛЕБОВ, А.К. МУСАИПОВ,
С.М. САДЫКОВ, Д.У. САЙДАЗОВ**

Областық аурухана, Петропавловск қ.

АТАЛЫҚ БЕЗДІҢ (ШАРИПОВ) ҚАТЕРСІЗ ГИПЕРПЛАЗИЯСЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ОПЕРАЦИЯ АЛДЫ КЕЗЕҢДЕ ТАМСОЛ МЕН ПРОСТЕРИД ПРЕПАРАТТАРЫМЕН ҚҰРАМА ЕМДЕУГЕ ҚОЛДАНУДАҒЫ БІЗДІҢ ТӘЖІРИБЕМІЗ

Зерттеу мақсаты: аталық бездің қатерсіз гиперплазиясымен ауыратын науқастарда операция алды кезеңде тамсол мен простерид препараттарымен құрама емдеудің тиімділігін бағалау.

Материалдар мен әдістер. Бақылауда 12 емделуші (60-75 жастағы). Жеке басының факторларын ескере отырып, барлық емделушілер операциялық шара қолдануға дайындалды. Барлық науқастар тамсол мен простеридтің емдік дозаларын алды.

Нәтижелер. Операцияға дейінгі кезеңдегі құрама емдеу операция кезіндегі қан кетудің көлемін азайтып, операциялық шара қолдану ұзақтығын қысқартуға, инфекциялық қабыну генезінің асқынуларын болдырмауға септігін тигізді.

Тұжырымдар. Қуықбездің қатерсіз гиперплазиясымен ауыратын науқастарды тамсол + простерид дәрі-дәрмектерімен операцияға дейінгі кезеңде жүргізілген құрама емдеу нәтижесінде IPSS жиынтық баллын жақсартуға, операцияға дейінгі кезеңде өмір сапасын жақсартуға, операциялық және операциядан кейінгі асқынулар қатерін азайтуға және болдырмауға қол жеткізілді.

Негізгі сөздер: қуық бездің қатерсіз гиперплазиясы (ҚҚГ), төменгі несеп жолдарының симптомдары (ТНЖС), тамсол, простерид, IPSS халықаралық шәкілі.

S U M M A R Y

**M.A. SHARIPOV, A.V. LI, S.V. BUDYAKOV,
YU.A. GLEBOV, A.K. MUSAIPOV,
D.U. SAYDAZOV, S.M. SADYKOV.**

Regional Hospital, Petropavlovsk c.

OUR EXPERIENCE WITH COMBINED THERAPY WITH TAMSOL AND PROSTERID PREOPERATIVELY IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Objective: estimate the effectiveness of combination therapy tamsol prosterid and in patients with benign prostatic hyperplasia in the preoperative period .

Materials and methods. Under the supervision of the patients was 12 (60-75 years). Taking into account individual factors, all patients were getting ready for surgery . All patients received tamsol and prosterid at therapeutic doses.

Results and discussion. Combination therapy in the preoperative period has reduced the amount of bleeding during surgery, to reduce the duration of surgery, to avoid the complications of infectious and inflammatory origin.

Conclusions. As a result of the combination therapy in the preoperative preparations tamsol + prosterid in patients with benign prostatic hyperplasia managed to achieve an improvement in the total score of IPSS, quality of life in the preoperative period, to reduce the risk of intraoperative and postoperative complications avoided.

Key words: Benign prostatic hyperplasia (BPH), lower urinary tract symptoms (LUTS), tamsol, prosterid, international scale IPSS.

НЕВРОЛОГИЯ

УДК 616.899-053.9:577.212(048.8)

К.З. САДУАКАСОВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

ПЕРСПЕКТИВЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (обзор научных публикаций)

Абсолютное количество больных с деменцией пресенильного и сенильного возраста может возрасти в четыре раза к 2050 году. Из трех известных генов – предрасположенности к болезни Альцгеймера, наибольший генетический фактор риска имеет ген ApoE, его мутантная аллель e4. В центральной нервной системе ApoE экспрессируется в астроцитах и обнаружен в спинномозговой жидкости, а также является одним из компонентов нейрофибрилярных клубков и сенильных бляшек, которые образуются при болезни Альцгеймера. Однако генетическое тестирование известных генов так называемой предрасположенности к болезни Альцгеймера должно основываться только на строго доказанных и многократно подтвержденных положениях.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, генетическое тестирование, гены, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, ген ApoE, аллель e4.

В связи с возрастанием средней продолжительности жизни населения, в том числе и в Казахстане, увеличилось количество лиц с психическими расстройствами в позднем возрасте, о чем свидетельствует ежедневная врачебная практика. На данный момент в

клинической психиатрии почти все деменции, возникающие в пресенильном и сенильном возрасте, относятся к болезни Альцгеймера. Упомянутые обстоятельства привели к формированию взгляда на эти психические расстройства как на «эпидемию XXI века» и признанию

деменций, объединяемых в настоящее время под названием «болезнь Альцгеймера», одной из главных проблем, стоящих перед медициной сегодня.

История проблемы. Немецкий психиатр Алоис Альцгеймер в 1906 году описал дегенеративное заболевание (необратимая прогрессирующая сенильная деменция), впоследствии названное его именем. Эмиль Крепелин в 1910 году впервые назвал эту болезнь именем Альцгеймера, выделив её в качестве подтипа сенильной деменции в восьмом издании своего учебника по психиатрии. В течение последующих пяти лет в медицинской литературе появилось еще одиннадцать похожих описаний, причём авторы некоторых из них уже использовали термин «болезнь Альцгеймера».

Интересен тот факт, что диагноз болезни Альцгеймера (БА) на протяжении большей части двадцатого века ставили лишь относительно молодым пациентам, у которых первые симптомы деменции появились в возрасте от 45 до 65 лет. Терминология изменилась после проведённой в 1977 году конференции по болезни Альцгеймера, участники которой пришли к заключению, что клинические и патологические проявления пресенильной и сенильной деменций практически идентичны, хотя и не исключили существования этиологических различий [1]. Постепенно диагноз стали ставить независимо от возраста, хотя какое-то время для описания болезни у лиц старше 65 лет всё ещё использовали термин «сенильная деменция Альцгеймерского типа» (SDAT), прибегая к «классический» диагноз БА для более молодых [2].

В итоге термин «болезнь Альцгеймера» был формально принят в медицинскую номенклатуру как название заболевания, диагностируемого независимо от возраста при наличии соответствующих симптомов, развивающихся характерным образом и сопровождающихся появлением типичных нейропатологических признаков [3].

Эпидемиология. Распространённость БА в популяции зависит от различных факторов, в том числе от заболеваемости и смертности. Поскольку заболеваемость растёт с возрастом, необходимо непременно учитывать средний возраст населения в исследуемой местности. Так, например, в США по состоянию на 2000 год около 1,6% населения, как в целом, так и в группе 65-74 лет, имели болезнь Альцгеймера. В группе 75-84 лет этот показатель составлял уже 19%, а среди граждан, чей возраст превысил 84 года, распространённость болезни составляла 42% [4]. В менее развитых странах распространённость болезни ниже [5]. По данным ВОЗ, в 2005 году деменцией страдали 0,379% мирового населения, а прогноз на 2015 год достигает значения 0,441% и ещё больший процент населения, 0,556%, может быть поражён болезнью к 2030 году [5, 6]. Есть сведения о том, что в 2006 году распространённость болезни в мире составляла 0,40% (разброс 0,17-0,89%, абсолютное количество – 26,6 млн. человек, с разбросом 11,4-59,4 млн) и в перспективе долевым показателем может вырасти втрое, а абсолютное количество больных – в четыре раза к 2050 году [7]. Проведённые в НЦПЗ РАМН эпидемиологические исследования показали, что 4,5% (более 70 тыс. чел.) московского населения в возрасте 60 и старше лет страдают деменцией альцгеймеровского типа, причём у 1,8% обследованных (более 30 тыс. чел.) выявлены выраженные и тяжелые, т. е. требующие постороннего ухода и надзора, формы слабоумия (Калын Я.Б., Гаврилова С.И., 1997). Экстраполяция полученных данных на население старших возрастов России в целом позволяет говорить о том, что уже в настоящее время общая численность больных, страдающих болезнью Альцгеймера, в России приближается к 1,4 млн. человек [8].

Пресенильная деменция, или болезнь Альцгеймера, – это первичная дегенеративная деменция, развивающаяся в пресенильном возрасте, сопровождающаяся неуклонным прогрессированием расстройств памяти, интеллекта и корковых функций, приводящих к тотальному слабоумию с выраженными расстройствами речи, праксиса, оптико-пространственной деятельности в виде афато-апракто-агностической деменции. В большинстве случаев болезнь Альцгеймера (пресенильная деменция) развивается в возрасте 45-65 лет, средний возраст к началу болезни – 54-56 лет. Продолжительность болезни 8-10 лет. Сама болезнь развивается исподволь, имея в своем течении инициальную, умеренную и тяжелую степени.

За основу верификации диагноза БА принимаются критерии МКБ-10 раздела «Органические, включая симптоматические, психические расстройства», код F-00.0-F-00.9 (МКБ 10-й пересмотр. Классификация психических и поведенческих расстройств, 1994).

Поиск генетических предикторов БА в основном был сконцентрирован на бета-амилоидных белках, скопления которых образуют в головном мозге больных так называемые «амилоидные бляшки». Деменция – это частое исходное состояние при разных по своему происхождению заболеваниях, в том числе и при шизофрении, эпилепсии. Национальный институт неврологических и коммуникативных расстройств и инсульта (NINDS) и Ассоциация болезни Альцгеймера составили наиболее часто используемый набор критериев для диагностики БА [9]. Согласно критериям, для постановки клинического диагноза возможной БА требуется подтвердить наличие когнитивных нарушений и предположительного синдрома деменции в ходе нейропсихологического тестирования. Но для окончательного подтверждения диагноза необходимо гистопатологический анализ тканей мозга, что дает хорошую статистическую надёжность и точность [10].

Чаще всего нарушения при БА затрагивают восемь доменов: память, языковые навыки, способность воспринимать окружающее, конструктивные способности, ориентирование в пространстве, времени и собственной личности, навыки решения проблем, функционирования, самообеспечения. Эти домены эквивалентны критериям NINCDS-ADRDA, перечисленным в DSM-IV-TR [11, 12]. Были разработаны специальные тесты для диагностики деменции при БА.

Генотипирование при БА. Потребность в ранней диагностике этого заболевания, поиски предикторов и бурное развитие молекулярной генетики способствовали изучению генетической основы БА. Длительное время диагноз БА можно было считать верифицированным только после постмортального исследования головного мозга, когда находили т.н. «амилоидные бляшки», т.е. β-амилоид-пептид. Всего на ассоциацию с БА было проверено более 400 генов [13]. Из них ассоциированные с БА, известны три гена. Мутации этих трех генов в основном позволяют объяснить происхождение редкой ранней формы, однако распространенная форма БА пока не укладывается в рамки исключительно генетической модели. Наиболее выраженным генетическим фактором риска на данный момент из них, т.н. «мажорным», считается ген апополипротеина E (ApoE). Но, как было показано в ряде исследований, вариации этого гена были ассоциированы лишь с некоторыми случаями болезни, и не все носители мутантного аллеля e4 могли заболеть БА.

В 1991 г. были получены предварительные данные о возможном сцеплении гена ApoE на 19-й хромосоме с поздними семейными формами БА [14]. Прямой анализ генов-кандидатов показал, что аллель e4 гена апополи-

протеина E (ApoE) из локуса на 19-й хромосоме встречается чаще в группе больных с поздними формами БА, чем в контрольной группе людей соответствующего возраста без признаков деменции [15]. У человека встречаются три аллеля гена ApoE: e2, e3 и e4, которые различаются аминокислотными остатками в двух позициях белка. Аллель e3 является наиболее распространенным и в большинстве популяций встречается с частотой от 60-70-80% по данным разных авторов [16, 17]. В присутствии аллеля e4 наблюдается снижение антиоксидантной клеточной активности и пониженный метаболизм глюкозы в мозге [17]. Люди с фенотипом E 2/3 (встречается у 12–15% людей) менее подвержены развитию атеросклероза, чем люди с фенотипом E 3/3 и E 4/3, благодаря тому, что экзогенные липопротеины, содержащие E 2/3, в меньшей степени блокируют клеточные рецепторы, удаляющие из крови атерогенные эндогенные ЛП. Аллель E4 связана с высоким уровнем холестерина в плазме крови и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а именно ApoE4 является фактором риска атеросклероза с повышенным содержанием ЛПНП в крови [18]. Последовавшие исследования подтвердили ассоциацию БА с аллелем E4 гена ApoE, независимо от спорадического или семейного варианта заболевания [19].

Для аллеля e4 гена ApoE был показан дозозависимый эффект: у носителей генотипа e4e4 риск заболеть БА составляет более 90%, тогда как у носителей e3e4 или e2e4 – менее 20-50%, кроме того, возраст начала заболевания снижается при увеличении числа копий аллеля e4 в генотипе [20, 21, 22]. При БА была отмечена корреляция между генотипом ApoE и плотностью амилоидных бляшек. У носителей генотипа e4e4 количество амилоидных отложений на 20-30% выше, чем у носителей генотипов e3e4 и e3e3. Это позволило предположить, что ApoE e4 нарушает агрегацию белка амилоидного предшественника [23]. Комплекс с e3 изоформой ApoE белка ингибирует фосфорилирование тау-белков из семейства микротубулин-связывающих белков (в отличие от изоформы e4), предотвращая этим их участие в формировании нейрофибриллярных ганглий в нейронах при болезни Альцгеймера.

Известно, что ген ApoE является одним из ключевых белков метаболизма липопротеинов и холестерина и участвует в образовании и секреции липопротеинов [16, 24]. Кроме того, предполагается, что он участвует в клеточном росте и дифференцировке, а также в репарации и регенерации поврежденных тканей. В центральной нервной системе ApoE экспрессируется в астроцитах и обнаружен в спинномозговой жидкости, а также является одним из компонентов нейрофибриллярных клубков и сенильных бляшек, которые образуются при БА. Активность ApoE белка зависит от аллельного состояния его гена.

Хотя во многих независимых исследованиях было подтверждено, что аллель e4 гена ApoE у больных с поздней формой БА встречается чаще, чем у людей пожилого возраста без признаков деменций, в то же время было отмечено, что в ряде этнических групп такая ассоциация выражена слабо (в испано-латиноамериканских популяциях) или вовсе отсутствует (в афро-американских и восточно-африканских популяциях) [25, 26]. В североамериканской популяции частота встречаемости аллеля e4 и генотипа e4e4 снижается в возрасте от 60 до 90 лет [17]. Три аллели e2, e3 и e4 гена Apo E наследуются кодоминантно. Встречаемость этих аллелей различается в популяциях, например, частота наиболее распространенной аллели e3 гена Apo E колеблется от 0,88 среди сингапурских индусов до 0,77 у кавказского населения [27]. Относительная частота аллели e2 минимальна в Японии (0,02) и максимальна во Франции (0,13). Аллель

e4 наиболее редко встречается среди китайцев (0,06), но у финнов относительная частота достигает значения 0,23. У людей, страдающих спорадической (в 90% случаев) или семейной формами болезни Альцгеймера, чаще находят аллель ApoE4, поэтому его считают существенным фактором риска [28]. Напротив, аллель ApoE2 у таких больных встречается реже, чем у здоровых. Таким образом не исключено, что этот аллель обладает т.н. “защитным” действием.

Измерение уровня холестерина показывает, что наличие e2-аллели определяет более низкие, по сравнению с лицами с «нормальной» e3-аллелью, средние значения холестерина сыворотки, в то время как противоположный эффект наблюдается у имеющих аллель e4. Различия в частоте e2 и e4 аллелей приводят к отличиям в уровнях холестерина в разных странах, но для отдельно взятого фенотипа соответствующая концентрация холестерина у финнов выше по сравнению с японцами, что отражает наложение влияния диеты.

Также возможно, что аллель e4 является возрастным и ползависимым фактором, ассоциированным с повышенным риском болезней пожилого возраста (БА, сердечно-сосудистые заболевания). Также предполагается, что аллель e2 обладает протектирующими свойствами. В ряде популяций показано, что он ассоциирован с пониженным риском развития БА и более поздним возрастом начала заболевания, но эти данные, как уже было показано выше, были подтверждены не во всех исследованиях [25, 26].

Поскольку основная задача дифференциальной диагностики – выявление излечимых форм деменции, а генотипирование по ApoE не решает этой задачи, то считается, что нет смысла его широкого использования, и поскольку профилактики БА не существует, многие врачи считают такое тестирование (генотипирование) неэтичным, так как в некоторых популяциях эта ассоциация выражена слабо или вовсе отсутствует [25, 26], поэтому использование ApoE-генотипирования для возможного предсказания риска БА остается спорным.

На данный момент механизм влияния ApoE генотипа на развитие БА пока неясен. В связи с корреляцией генотипа ApoE4/4 с БА предлагают использовать генотипирование по ApoE в дифференциальной диагностике деменции. Известно, например, что примерно две трети случаев поздней деменции обусловлены болезнью Альцгеймера, то есть априорная вероятность этого диагноза у пожилого больного около 0,66. Предварительные исследования показывают, что при генотипе ApoE4/4 эта вероятность составляет 0,94, а при генотипе ApoE3/4 – 0,81.

Генотипирование по ApoE может сыграть роль в расшифровке нейробиологических механизмов БА, а также использоваться как критерий формирования групп больных для клинических исследований. Однако, до настоящего времени нет широкомасштабных эпидемиологических исследований в отдельных возрастных группах (как следует из известных научных данных, лица с генотипом ApoE4/E4 составляют 2% всего населения, причем болезнь обычно начинается в возрасте 50 лет и старше), также мал охват молекулярно-генетическими исследованиями в разных популяциях, и если генотип e4 свидетельствует о высокой вероятности БА, это не исключает наличия другой формы деменции, поддающейся лечению. В Казахстане таких исследований до настоящего времени не проводилось. Все перечисленное и является существенным поводом для ряда исследователей, считающих, что пока еще нет достаточных оснований рекомендовать этот метод для практической медицины.

Таким образом, для выяснения роли ApoE в развитии БА необходимо изучение различных популяций человека,

отличающихся друг от друга по социальным и экономическим условиям.

Тем не менее, все увеличивающееся количество больных с БА требует широкомасштабных научных исследований на выявление т.н. «мажорных генов», ассоциированных с БА. В этой связи со временем результаты генотипирования наряду с другими показателями, например, содержанием бета-амилоидного белка или тау-белка в спинномозговой жидкости (СМЖ), могут составить достаточно чувствительней и специфичный диагностический комплекс. Обсуждается также прогностическое использование генотипирования по ApoE в бессимптомных случаях.

В роду большинства больных не отмечается предрасположенности к заболеванию, однако нельзя отрицать весьма очевидный факт, что определенные мутантные формы генов могут отчасти обуславливать риск развития БА. Согласно имеющимся исследованиям, самый известный генетический фактор риска – наследуемая аллель e4 гена ApoE, с которой может быть связано до половины случаев поздней спорадической БА [28]. Менее 10% случаев болезни в возрасте до 60 лет связаны с аутосомно-доминантными (семейными) мутациями, которые в общем массиве составляют менее 0,01% [30, 31, 32]. Генетики сходятся в мнении о том, что многие другие гены могут в какой-то степени способствовать либо препятствовать развитию поздней БА [30].

Возможность наблюдать отложения бета-амилоида в мозге живых людей появилась благодаря созданию в Питтсбургском университете Питтсбургского состава В (PiB), связывающегося с амилоидными отложениями при введении в организм.

Питтсбургский состав В (PiB) – это радиоактивно-меченый аналог флуоресцентной краски теофлавина Т, который может использоваться для ПЕТ-детекции бета-амилоидных бляшек в тканях нервной системы. Благодаря этому свойству PiB его используют в исследованиях болезни Альцгеймера. Короткоживущий радиоактивный изотоп углерод-11 в соединении позволяет определять распределение этого вещества в организме и получать картину амилоидных отложений в мозге больного с помощью ПЭТ-сканера [33]. Показано также, что объективным маркером болезни может быть содержание бета-амилоида либо тау-белка в спинномозговой жидкости. Эти два новых метода вызвали предложения о разработке новых диагностических критериев БА [34, 35].

В 2012 году международная команда ученых из 44 ведущих исследовательских центров мира сообщила о выявлении второго по значимости, после гена ApoE, генетического фактора риска болезни Альцгеймера, более чем втрое увеличивающего шансы носителя этой мутации на развитие заболевания. Это ген TREM2, который кодирует одноименный регуляторный белок-рецептор, вырабатываемый играющими важную роль в иммунном ответе организма миелиоидными клетками. Исследователи считают, что генетические вариации, связанные с высоким риском болезни Альцгеймера, очень часто передаются по наследству. Поскольку скрытый период заболевания может длиться десятилетия, в идеале профилактику у детей, получивших такую мутацию, нужно начинать сразу, как только их старшим родственникам поставлен диагноз.

Итогом бурного развития молекулярной генетики стало очередное открытие группы ученых Университета Вашингтона (Сент-Луис, США, 2013), которые объявили о том, что три гена – GLIS3, TREM2 и TREML2 – влияют как на уровень тау-белка, так и на риск развития болезни Альцгеймера. Авторы провели полногеномное ассоциа-

тивное исследование (GWAS), в котором проанализировали участки ДНК, связанные с тау-белком, у 1269 индивидумов, которым делалась люмбальная пункция при обследовании на болезнь Альцгеймера. Тау-белок, в отличие от β -амилоида, образующего бляшки снаружи клеток головного мозга, накапливается внутри нейронов. В спинномозговую жидкость он попадает после гибели клеток. Судя по всему, в развитии болезни Альцгеймера участвуют два механизма, и если к лекарствам, направленным на борьбу с бета-амилоидом, добавить препараты, влияющие на уровень тау-белка, то теоретически можно снизить риск заболевания двумя разными путями», отмечают ученые [36].

Если взять во внимание полученные новые научные данные, то можно предположить, что ген ApoE влияет на риск развития БА не одним способом. Некоторые из его эффектов проявляются посредством β -амилоида, другие – тау-протеина. Это дает возможность предполагать, что существует, по крайней мере, «два пути воздействия гена на риск болезни Альцгеймера».

У здоровых по результатам этого исследования нельзя судить о риске болезни Альцгеймера, поскольку у многих носителей аллеля эpsilon4 она не развивается. Однако у некоторых гомозиготных носителей аллеля эpsilon4 при позитронно-эмиссионной томографии обнаруживают снижение скорости обмена веществ в коре головного мозга. Некоторые считают эти изменения предвестниками болезни Альцгеймера. Высказывалось предположение, что гомозиготное состояние по аллелю эpsilon4 у пожилого больного с деменцией с вероятностью 96-98% свидетельствует о болезни Альцгеймера. Однако лишь небольшая часть больных гомозиготны по аллелю эpsilon4, и даже у них необходимо исключить обратимые причины деменции. Тем не менее аполипопротеин E остается единственным важным биохимическим маркером болезни Альцгеймера.

Продолжается изучение роли аполипопротеина E в патогенезе заболевания и его диагностическое значение. Стала очевидной необходимость исследовать взаимосвязь аполипопротеина E с другими деменциями. При этом надо учитывать один важный факт – если при наследственных моногенных болезнях мутационный анализ касается сравнительно немногочисленной группы риска в отягощенных семьях, то при болезни Альцгеймера, как мультифакториального заболевания, результаты ДНК-тестирования, потенциально несущие благоприятный или неблагоприятный прогноз, затрагивают десятки миллионов людей. Именно поэтому, как указывалось выше, внедрение в практику методов ДНК-анализа ApoE и других генов предрасположенности к болезни Альцгеймера не может форсироваться и должно основываться только на строго доказанных и многократно подтвержденных положениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Katzman Robert, Terry Robert D, Bick Katherine L (editors) Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders. – New York: Raven Press, 1978. – P. 595
- 2 Boller F, Forbes MM (June 1998). «History of dementia and dementia in history: an overview». J. Neurol. Sci. 158 (2): 125–33
- 3 Amaducci LA, Rocca WA, Schoenberg BS (November 1986). «Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: how history can clarify nosology». Neurology 36 (11): 1497–9
- 4 Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA (August 2003). «Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census». Arch. Neurol. 60 (8): 1119–1122

- 5 Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. (December 2005). «Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study» (PDF). *Lancet* 366 (9503): 2112–7
- 6 Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, MH Arrighi (July 2007). «Forecasting the global burden of Alzheimer's disease». *Alzheimer's and Dementia* 3 (3): 186–91
- 7 Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH, Marder K, Albers MW, Stern Y, Devanand DP (2005). «A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease». *Ann. Neurol.* 58 (1): 155–160
- 8 Гаврилова С.И. Психические расстройства в населении пожилого и старческого возраста (клинико-статистическое и клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. ... дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1984. – 43 с.
- 9 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al (August 2007). «Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria». *Lancet Neurol* 6 (8): 734–46
- 10 Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF (December 1994). Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch. Neurol.* 51 (12): 1198–204
- 11 American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. – 4th Edition Text Revision. – Washington DC: American Psychiatric Association, 2000
- 12 Ito N «Clinical aspects of dementia» (Japanese). *Hokkaido Igaku Zasshi*, (May 1996). 71 (3): 315–20
- 13 Waring SC, Rosenberg RN (March 2008). Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 65 (3): 329–34
- 14 Pericak-Vance M., Bebout J., Gaskell P. et al. Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage. – *Am. J. Hum. Genet.*, 1991, v. 48, p. 1034–1050
- 15 Strittmatter W., Saunders A., Schmechel D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G., and Roses, A. Apolipoprotein E: High avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. – *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1993, v. 90, p. 1977–1981
- 16 Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science.* 1988;240:622–630
- 17 Roses A.D. Genetic testing for Alzheimer Disease: Practical and ethical issues. *Arch Neurol* 1997; 54: 1226–1229
- 18 Brouwer D.A.J., Vandoormaaf, Muskiet F.A.J. // *J. Chromatogr.* – 1996. – V. 678. – P. 23
- 19 Sadovnick A.D., Lovestone S. Ethical and Legal Issues: Genetic Counselling. In: S. Gauthier (ed.). *The Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease.* London: Martin Dunitz 1996; 343–358
- 20 van Duijn CM, de Knijff P, Cruts M, et al. Apolipoprotein epsilon-4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 1994;7:74–78
- 21 Farrer LA, Cupples LA, van Duijn CM, Connor-Lacke L, Kiely DK, Growdon JH. Rate of progression of sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet.* 1994;3:569–574
- 22 Chartier-Harlin M-C, Parfitt M, Legrain S, et al. Apolipoprotein E, epsilon-4 allele as a major risk factor for Alzheimer disease is associated with genetic risk. *Arch Neurol.* 1996;52:918–923
- 23 Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet.* 1994;7:180–184
- 24 Selkoe DJ (June 1999). Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 399 (6738 Suppl): A23–31
- 25 Sayi J.G. (1997). Apolipoprotein E polymorphism in elderly east Africans. The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics / J.G. Sayi, N.B. Patel, D.R. Premkumar // *East Afr. Med. J.* 74, 668–670
- 26 Tang M.X. (1998). The APOE-epsilon4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics / M.X. Tang, Y. Stern, K. Marder. *JAMA.* 279, 751–755
- 27 Utermann G. Apolipoprotein polymorphism and multifactorial hyperlipidemia. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1988, 11 (suppl.1): 74–86
- 28 SL Reilly, RE Ferrell, BA Kottke, and CF Sing. The gender-specific apolipoprotein E genotype influence on the distribution of plasma lipids and apolipoproteins in the population of Rochester, Minnesota. II. Regression relationships with concomitants. *Am J Hum Genet.* 1992 December; 51(6): 1311–1324
- 29 Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D et al (March 1993). «Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 (5): 1977–81
- 30 Waring SC, Rosenberg RN (March 2008). Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 65 (3): 329–34. DOI:10.1001/archneur.65.3.329. PMID 18332245
- 31 Hoenicka J (2006 March 1–15). Genes in Alzheimer's disease. *Rev Neurol* 42 (5): 302–05
- 32 Campion D, Dumanchin C, Hannequin D et al (September 1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am. J. Hum. Genet.* 65 (3): 664–70.
- 33 Klunk, W.E., et al., Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. [see comment]. *Annals of Neurology*, 2004. 55(3): p. 306–19
- 34 Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al (August 2007). «Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria». *Lancet Neurol* 6 (8): 734–46
- 35 Waldemar G, Dubois B, Emre M et al (January 2007). «Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline». *Eur. J. Neurol.* 14 (1): e1–26
- 36 Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C (June 2007). «Cerebrospinal fluid biomarkers for diagnosis of Alzheimer's disease: beta-amyloid(1-42), tau, phospho-tau-181 and total protein». *Drugs Today* 43 (6): 423–31

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

К.З. СӘДУАҚАСОВА

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы қ.

АЛЬЦГЕЙМЕР АУРУЫ КЕЗІНДЕГІ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУДІҢ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ (ғылыми жарияланымдар шолуы)

Альцгеймер ауруы пайда болған сәттен бастап, ғалымдардың назары аталған ауруды ерте кезеңде диагностикалау мәселелеріне аударылған болатын, өйткені бұл диагноз ұзақ уақыт постморталдық зерттеуден кейін ғана расталған болап есептелді. Молекулалық генетиканың табыстары бүгінгі күнге осы ауруға алдын ала бейімділіктің үш генін бөліп көрсетуге мүмкіндік береді. Олардағы ApoE генінің аса үлкен генетикалық қатер факторы бар, оның мутанттық алеллі е4 болып саналады. Орталық жүйке жүйесінде ApoE астроциттермен түсіндіріледі және

жұлыннан табылған, сондай-ақ Альцгеймер ауруы кезінде түзілетін нейрофибриллярлық шумақтар мен сенильдік түйіндер құрамдастарының бірі болып табылады. Алайда, танымал гендердің Альцгеймер ауруына алдын ала бейімділігін генетикалық тестілеуі қатаң түрде дәлелденген және көп мәрте расталған ережелерге негізделуі тиіс, өйткені бұл ауру ешқандай емдеумен жазылмайды деп есептеледі. Мутагенді геннің тасығыштарының кейбіреулері Альцгеймер ауруымен ауыруы міндетті емес. Міне, дәл сондықтан генетикалық тестілеудің ең алдымен этикалық және моралдық құрамдастарының бары генетикалық тестілеу кезінде ескерілуі тиіс.

Негізгі сөздер: Альцгеймер ауруы, генетикалық тестілеу, Альцгеймер ауруымен ұштасқан гендер, ApoE гені, e4 аллелі.

SUMMARY

K.Z. SADUAKASOVA

Kazakh National Medical University

n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

THE PROSPECTS OF THE GENETIC TESTING FOR ALZHEIMER'S DISEASE (the review of the scientific publications).

Since the emergence of Alzheimer's disease, the attention of the scientists has been paid to the issues of the early diagnosis of this disease, as a long time the diagnosis was considered verified only after the postmortem studies. The advances in the molecular genetics have allowed at present time to allocate the three major susceptibility genes in this disease. It is considered that from those three the largest genetic risk factor has ApoE gene and its mutant allele e4. In the central nervous system ApoE expressed in the astrocytes and has been found in the cerebrospinal liquid, and also is the one of the components of the neurofibrillary tangles and senile plaques that formed in Alzheimer's disease. However, the genetic testing of known genes called predisposition to Alzheimer's disease should be based only on the strictly proved and confirmed repeatedly states, as it is considered that the disease is not amenable to any therapy. Some of the carriers of the mutant gene may not necessarily to have the Alzheimer's disease. That is why the genetic testing is primarily an ethical and moral dimension that must be considered when the genetic testing conducting.

Key words: Alzheimer's disease, genetic testing, genes associated with Alzheimer's gene APOE e4 allele.

УДК 616.833.54-009.621-08

Т.В. КАЙМАК, А.К. КАЛИЕВА, Б.Т. ОСПАНОВ, В.И. ЧАЙКО, Р.Ш. ИШМУХАМЕТОВ

Государственный медицинский университет, г. Семей, Медицинский центр ГМУ г. Семей, Казахстан

БОЛЬ В СПИНЕ: КУПИРОВАНИЕ ОСТРЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ ПОЯСНИЧНОЙ ОБЛАСТИ ВЕРТЕБРОГЕННОГО ГЕНЕЗА

Работа посвящена сравнительному анализу применения Декстанола и диклофенака в случаях острых болевых синдромов поясничной области вертеброгенного генеза по данным неврологического и нейрохирургического стационаров МЦ ГМУ г. Семей. На результатах применения у 38 пациентов Декстанола выявлена его более высокая эффективность в сравнении с диклофенаком, при слабых побочных эффектах, сопоставимых с эффектами контрольной группы, получавшей инъекционный диклофенак. Это позволяет рекомендовать Декстанол как препарат выбора при данной патологии с учетом его противовоспалительного и быстро наступающего анальгетического эффектов.

Ключевые слова: боль в спине, поясничная область, вертеброгенные синдромы, купирование боли, декскетопрофен.

Важность работы определяется тем, что в течение жизни боль в спине возникает у 70-90% населения. Когда мы поворачиваемся, в работе участвуют 89 мышц. Ушиб или растяжение всего одной мышцы может превратить простое движение в боль, и более чем в 70% случаев острая боль в спине связана с микротравматизацией и растяжением мышц при выполнении «неподготовленного движения». По классификации боль менее 6 недель относится к острой боли. Актуальным на сегодняшний день является быстрое и максимально полное купирование болевого синдрома в сочетании с хорошей переносимостью препарата, что является важной характеристикой средства для лечения болей в спине [1, 2, 6]. С точки зрения больного скорость и стойкость обезболивания относятся к основным критериям оценки качества лечения. Это нашло отражение в анализе результатов по использованию отечественного препарата из группы НПВП Декстанол (действующее вещество – декскетопрофена трометамол 36,9 мг эквивалентно 25 мг декскетопрофена, производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»). Препарат является представителем нового поколения НПВС, который может с успехом использоваться для ургентного купирования интенсивной боли, так как в основе его ле-

жит декскетопрофен. По своей сути, препарат представляет собой улучшенный кетопрофен – анальгетик, широко используемый с начала 70-х годов прошлого века. Это традиционное (неселективное) НПВС, с высокой биодоступностью, обеспечивающей быструю пиковую концентрацию в крови после перорального приема, а также достаточно длительным действием. В мире накоплен большой опыт клинического использования кетопрофена для ургентного обезболивания, но достоинства кетопрофена омрачаются довольно высоким риском развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Ряд популяционных исследований, суммированных в известном метаанализе D. Henry и соавт., и недавнее масштабное исследование A. Lanos показали, что риск развития ЖКТ-кровотечений при использовании кетопрофена существенно выше, чем на фоне приема других популярных НПВС. Он уступал по своей безопасности таким препаратам, как ибупрофен и диклофенак. Даже кратковременный пероральный прием низких доз кетопрофена, рекомендованных для безрецептурного использования, способен вызывать серьезные ЖКТ-осложнения. Создание декскетопрофена (Декстанол) позволило существенно повысить эффективность и безопасность кетопрофена. Коммерческие препараты