**УО «ВГУ им. П.М. Машерова»**

**РЕФЕРАТ**

**на тему:**

**«БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА»**

Выполнила:

Студентка 5 курса, 51 группы

Педагогического Факультета

Иванова Оксана Андреевна

**Витебск, 2008**

**Содержание:**

Болезнь Альцгеймера: история

Болезнь Альцгеймера: введение

Болезнь Альцгеймера: клинические особенности и классификация

Болезнь Альцгеймера: патогенез, общие сведения

Болезнь Альцгеймера: патоморфологические признаки

Болезнь Альцгеймера: дифференциальная диагностика

Болезнь Альцгеймера: генетические факторы и гены

Болезнь Альцгеймера: лечение

Поведенческая терапия.

Литература

Приложение

**Болезнь Альцгеймера: история**

Исторически болезнь Альцгеймера связана с именем Алоиса Альцгеймера (Alois Alzheimer) - немецкого медика, впервые описавшего совокупность гистопатологических признаков заболевания в 1906-1907 годах. История болезни 51-летней пациентки Августы Д. (Auguste D.), наблюдавшейся с 51 года в течение 4,5 лет в госпитале для душевнобольных и больных эпилепсией во Франкфурте на Майне и умершей в апреле 1906 года, послужила основой доклада на конференции психиатров в Тюбингене 3 ноября 1906 года и последующих публикаций 1907 года. Пациентка страдала прогрессирующей потерей памяти, нарушениями речи, движения, узнавания, непредсказуемым поведением, галлюцинациями. Паталого-анатомический анализ мозга показал распростаненную атрофию коры, а также присутствие в кортексе характерных нейрональных бляшек (названных позже Альцгеймеровскими или сенильными) и нарушение структур нейрофибрилл (образование внутриклеточных нейрофибриллярных клубков). В 1910 году впервые появился термин "Болезнь Альцгеймера", который ввел Эмиль Крэпелин (Emil Kraepelin), директор королевской психиатрической клиники в Мюнхене, куда Альцгеймер перешел работать из Франкфурта [ Graeber, ea 1997, Graeber, ea 1999, Maurer, ea 1997 ]. В настоящее время по ряду классификаций (МКБ-10, DSM-IV), различают раннюю (пресенильную) форму болезни Альцгеймера, с началом заболевания до 65 лет, составляющую до 10% всех случаев, и позднюю (сенильную) форму, с началом заболевания после 65 лет. Заболевание Августы Д. относилось к первому типу, поэтому часто пресенильную деменцию называют "истинной" или классической болезнью Альцгеймера, а для случаев с поздним началом употребляют термин сенильная деменция альцгеймеровского типа (СДАТ). Кроме того, выделяют семейные и спорадические случаи болезни Альцгеймера.

**Болезнь Альцгеймера: введение**

Болезнь Альцгеймера (БА), или деменция (слабоумие) альцгеймеровского типа ( ДАТ ), - одна из наиболее распространенных патологий центральной нервной системы и психики. Болезнь Альцгеймера, как правило, поражает лиц, находящихся в преклонном, но деятельном возрасте, и на сегодняшний день ею страдают в мире примерно 10% людей старше 65 лет и более 45% тех, кому за 85 [ Гаврилова ea 1997 ]. В развитых странах около 2-5% лиц старше 60-65 лет и 11-20% лиц старше 70-80 лет страдают этой болезнью. Частота встречаемости ее неуклонно растет по мере старения популяций развитых стран [ Rocca ea 1991 ]. Нейродегенеративный процесс при БА длится 5-15 лет и сопровождается прогрессирующей потерей памяти и снижением мыслительных способностей. БА неминуемо ведет к смерти больного и до сих пор нет лекарственных препаратов, позволяющих предотвратить или излечить это заболевание. Заболеваемость растет параллельно с ростом продолжительности жизни. Уже сейчас это главная причина смерти после сердечно-сосудистых и раковых заболеваний.

Болезнь Альцгеймера - самая частая причина деменции в западных странах. Выраженные нарушения памяти встречаются у 10% лиц старше 70 лет; более половины из них страдают болезнью Альцгеймера. Это означает, что в США насчитывается 3-4 млн таких больных. Затраты на их лечение превышают 50 млн. долларов в год. Стоимость лечения одного больного на поздней стадии болезни Альцгеймера составляет 47000 долларов в год. Заболевание психологически тяжело переносится родственниками больного и ухаживающим персоналом.

Впервые это заболевание было описано профессором Алоисом Альцгеймером в Германии в 1907 г. у 55-летней женщины. Сначала его считали относительно редкой формой пресенильной деменции. Однако со временем оказалось, что болезнь Альцгеймера может начинаться у взрослых в любом возрасте и является самой частой причиной деменции у пожилых.

Это нейродегенеративное заболевание названо в честь немецкого психиатра Алоиса Альцгеймера, который дал первое описание главных гистопатологических признаков болезни: накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в тканях головного мозга [ Alzheimer ea 1907 ]. БА является главной причиной деменций людей среднего и пожилого возраста.

Заболевание имеет характерные клинические и патологоанатомические признаки. Клинически болезнь Альцгеймера обычно характеризуется исподволь развивающимся снижением памяти с последующей медленно прогрессирующей (в течение нескольких лет) деменцией. Патологоанатомически заболевание отличается выраженной диффузной атрофией коры головного мозга и вторичным расширением желудочков. При микроскопическом исследовании в межклеточном веществе головного мозга находят так называемые амилоидные бляшки, содержащие бета-амилоидный белок. При серебрении в цитоплазме нейронов видны нейрофибриллярные включения. Бета-амилоидный белок накапливается и в стенке церебральных артерий. Клинические симптомы начинаются с незначительных нарушений памяти на недавние события и снижения когнитивных способностей. В течение нескольких последующих лет прогрессирующее ухудшение памяти, интеллекта и атрофия неокортекса приводят к полному распаду личности и фатальному исходу, как правило, от различного рода осложнений, например, легочной пневмонии.

Как и при большинстве распространенных сложных заболеваний, при болезни Альцгеймера наблюдается весьма широкая клиническая гетерогенность симптомов. Эту болезнь следует также отличать от других, более редких деменций: лобнофронтальной, болезни Пика, болезни Хантингтона, а также цереброваскулярных деменций. Точный диагноз болезни Альцгеймера может быть установлен только на основе гистопатологического исследования постмортального материала.

Диагностическим критерием БА является совокупность признаков, а именно:

1) накопление так называемых амилоидных бляшек (конгломерата труднорастворимых клеточных белков), в частности, в кровеносных сосудах головного мозга;

2) внутриклеточные нейрофибриллярные клубки;

3) массовая гибель нейронов, особенно в участках гиппокампа и височных долях коры головного мозга, ответственных за хранение и механизмы активной обработки памяти.

Обнаружение четырех различных генов, ответственных за развитие болезни Альцгеймера, создает основу для быстрого развития представлений о биологических основах этого заболевания.

**Болезнь Альцгеймера: клинические особенности и классификация**

При БА, как и при большинстве сложных нейродегенеративных заболеваний наблюдается широкая клиническая гетерогенность симптомов. В начале заболевания снижение памяти может остаться незамеченным или принимается за обычную забывчивость. Постепенно когнитивные нарушения начинают ограничивать повседневную активность (ведение финансовых дел, профессиональную деятельность, вождение автомобиля, посещение магазинов и уход за домом). Некоторые больные не осознают этих нарушений ( анозогнозия ); в других случаях критика остается сохранной, что служит причиной тяжелых переживаний. Причина различий в течении заболевания неизвестна. Больные теряются в новой обстановке и могут заблудиться во время прогулки или вождения автомобиля. В разгар заболевания больные не способны работать, легко дезориентируются ; за ними необходим постоянный уход. При этом светские навыки и стереотипное поведение могут сохраняться, а при поверхностном разговоре можно не заметить никаких нарушений. В то же время возможны расстройства речи, особенно понимание чужой речи и называние предметов. В некоторых случаях выраженная афазия появляется уже в начале заболевания. Трудности в подборе слов и многоречивость иногда возникают даже у больных с удовлетворительным выполнением специальных речевых тестов. Кроме называния предметов может нарушаться беглость, понимание и повторение речи.

Характерны различные формы апраксии: затруднено одевание, больные не могут самостоятельно есть, не способны решить простейшие головоломки и скопировать геометрические фигуры. Нарушается счет, больные не могут определить время по часам.

Изредка развивается корковая слепота, которую сами больные отрицают. В таких случаях при аутопсии находят грубые изменения в зрительной коре. На поздних стадиях некоторые больные могут самостоятельно передвигаться, но их перемещения по дому сводятся к бесцельному блужданию ; возможна полная утрата когнитивных функций (способности к суждениям и умозаключениям и др.). Часто возникают галлюцинации или бред. Как правило, они просты по содержанию и лишены причудливости. Например, больные необоснованно подозревают супругу или супруга в измене, не узнают старых друзей, принимают посетителя за вора или пугаются своего отражения в зеркале.

Расторможенность и конфликтность могут сменяться апатией и отчужденностью. Может нарушаться цикл сон-бодрствование ; ночью больные блуждают по дому, что еще больше усложняет уход за ними со стороны родственников. Иногда развивается шаркающая походка и генерализованная мышечная ригидность, движения становятся замедленными и неуклюжими, и в целом внешний вид больных напоминает таковой при болезни Паркинсона ; однако быстрый, ритмичный тремор покоя встречается редко.

Для поздней стадии болезни Альцгеймера, как правило (но не всегда), характерны мышечная ригидность, мутизм, недержание мочи, недержание кала ; больные прикованы к постели. Без посторонней помощи они не могут даже поесть, одеться и оправиться. Сухожильные рефлексы могут повышаться, появляются сосательный рефлекс и хоботковый рефлекс. Самопроизвольно или в ответ на раздражители (например, громкие звуки) иногда возникают миоклонические подергивания отдельных мышц или всего тела. Эти симптомы заставляют исключить болезнь Крейтцфельдта-Якоба. В отличие от нее болезнь Альцгеймера характеризуется более затяжным течением. Возможны генерализованные эпилептические припадки. Смерть в большинстве случаев наступает от истощения, вторичной инфекции или заболевания сердца.

Недавнее обнаружение нескольких генов БА объясняет клиническую гетерогенность симптомов БА. Будучи этиологически гетерогенным заболеванием, БА характеризуется одним общим патологическим фенотипом - прогрессирующей деменцией, сопровождающейся следующими патоморфологическими признаками [ Selkoe, 1991 ]:

1) внутриклеточным накоплением филаментов, образующих нейрофибриллярные клубки в нейронах;

2) образованием в гиппокампе, неокортексе и других отделах мозга сенильных бляшек, которые состоят из нескольких белков, в том числе, альфа-антихимотрипсина, АPOЕ, бета-амилоида (А?42) (накопление А?42 в паренхиме наблюдается при начале развития БА и, по-видимому, инициирует формирование белковых агрегатов [ Hardy, 1997 ; Pollen, 1996 ; Arnold et al, 1997 ].

3) массовой гибелью нейронов, особенно в гиппокампе и височных долях коры головного мозга - отделах, ответственных за процессы хранения и активной обработки памяти. До сих пор ведутся споры о том, являются ли накопление тау-белков и А?42 непосредственными причинами, вызывающими гибель нейронов, или, наоборот, последствием такой гибели [Рогаев, 1999 ]. Общий нейродегенеративный процесс сопровождается, кроме того, снижением активности целого ряда ферментов, в частности, элементов сигнальной трансдукции и нейротрансмиттерных систем: холинацетилтрансферазы, норадреналина, серотониновых рецепторов, никотиновых рецепторов, глютаматных рецепторов и соматостатиновых рецепторов [ Myhrer, 1998 ; Talbot et al, 2000 ; de\_la\_Monte et al, 2000 ; Gattaz et al, 1996 ], - что, возможно, связано с гибелью соответствующих нейронов [ Nakamura et al, 1984 ]. Выявление первичных молекулярных нарушений при БА является главной и наиболее трудноразрешимой задачей, тем более, что первые гистопатологические изменения при БА могут возникать задолго до появления первых клинических симптомов [ Pollen, 1996 ]. Существуют различные клинические формы и, соответственно, классификации БА. В России принята классификация на основе особенностей клинической манифестации БА [ Gavrilova et al, 1993 ]. За рубежом используют упрощенную схему, согласно которой болезнь Альцгеймера делится на формы с ранним (моложе 65 лет) и поздним (от 65 лет и старше) началом развития [ ВОЗ, 1989 ].

Средняя продолжительность жизни при болезни Альцгеймера - 8-10 лет, однако может колебаться от 1 до 25 лет. По неизвестным причинам в некоторых случаях заболевание медленно и непрерывно прогрессирует, тогда как в других - характерны длительные периоды стабилизации состояния.

**Болезнь Альцгеймера: патогенез, общие сведения**

Основные факторы риска болезни Альцгеймера - пожилой возраст и отягощенный семейный анамнез. С каждым десятилетием жизни риск болезни Альцгеймера увеличивается, и в возрасте старше 85 лет этим заболеванием страдают от 20 до 40% лиц. Деменция у родственников позволяет предположить семейный характер заболевания. Принадлежность к женскому полу - еще один фактор риска болезни Альцгеймера, причем не связанный с большей продолжительностью жизни женщин. По непроверенным данным, использование эстрогенов в постменопаузе снижает риск болезни Альцгеймера. Некоторые больные в прошлом перенесли сотрясение головного мозга, однако черепно-мозговая травма вряд ли является существенным фактором риска заболевания. Считается, что болезнь Альцгеймера чаще встречается среди менее образованной части населения. Однако уровень образования влияет лишь на качество выполнения тестов на интеллект, а само заболевание одинаково часто встречается среди людей с различным уровнем интеллекта.

Проведенные исследования показали, что риск заболевания ниже у тех, кто в юношеском возрасте хорошо пишет, но эти данные не проверены. Предполагалось, что болезнь Альцгеймера может быть обусловлена накоплением алюминия, ртути; обсуждалась вирусная и прионная этиология заболевания. Однако ни одно из этих предположений не подтвердилось. Согласно предварительным данным, использование НПВС снижает риск болезни Альцгеймера. Эти данные нуждаются в подтверждении. Поражения сосудов (даже часто сопровождающая болезнь Альцгеймера амилоидная ангиопатия ), по-видимому, не являются причиной заболевания.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, метаболические изменения при болезни Альцгеймера сначала возникают в коре теменной доли ( рис. 367.1, Б). При аутопсии наибольшие изменения находят в гиппокампе, коре височной доли и базальных ядрах. Характерные находки при микроскопическом исследовании - амилоидные бляшки и нейрофибриллярные включения. Как те, так и другие встречаются в головном мозге и при нормальном старении, однако при болезни Альцгеймера количество их значительно увеличивается.

Амилоидная бляшка имеет ядро, содержащее бета-амилоидный белок, протеогликаны, апопротеин Е, альфа1-антихимотрипсин и другие белки. Бета-амилоидный белок - это белок с молекулярной массой 4200 из 39-42 аминокислот. Посредством протеолиза он (вместе с некоторыми другими небольшими белками) образуется из более крупного трансмембранного белка-предшественника, выполняющего трофическую и защитную функции. Роль бета-амилоидного белка в норме неизвестна. Ядро амилоидной бляшки окружено остатками нейронов, подвергшихся дегенерации, и макрофагами. Скопление бета-амилоидного белка в артериолах головного мозга получило название амилоидная ангиопатия.

Нейрофибриллярные включения впервые были обнаружены Альцгеймером. Они видны при серебрении, а при электронной микроскопии имеют вид парных спирально скрученных нейрофиламентов в цитоплазме. Эти нейрофиламенты образованы избыточно фосфорилированным тау-белком. В норме этот белок, вероятно, скрепляет и стабилизирует микротрубочки, обеспечивающие перенос через цитоплазму нейронов клеточных органелл, гликопротеидов и других образований. Способность тау-белка скреплять микротрубочки отчасти объясняется наличием у него нескольких фосфатных групп. Чрезмерное фосфорилирование тау-белка нарушает его функцию.

При болезни Альцгеймера в коре головного мозга снижается концентрация некоторых медиаторов, прежде всего ацетилхолина, а также холинацетил-трансферазы - фермента, участвующего в образовании ацетилхолина. Уменьшается число N-холинорецепторов. Полагают, что снижение содержания ацетилхолина обусловлено дегенерацией нейронов базального ядра Мейнерта, отдающих волокна ко многим областям коры головного мозга. Кроме того, в ядрах ствола мозга, например в голубоватом месте, снижается концентрация норадреналина.

**Болезнь Альцгеймера: патоморфологические признаки**

В настоящее время основными патоморфологическими признаками болезни Альцгеймера считаются следующие.

1. Сенильные бляшки.

2. Амилоидоз сосудов мозга, поражающий сосуды малого и среднего калибра мозговых оболочек.

3. Внутринейрональные отложения фибрилл ( альцгеймеровские нейрофибриллы или нейро-фибриллярные клубки).

Наряду с тремя указанными выше классическими чертами болезни Альцгеймера в современной отечественной и зарубежной литературе возрастает интерес к поиску новых маркеров В-амилоидозов в целом и болезни Альцгеймера в частности. В этом аспекте интересны работы отечественных авторов [ Аксенова ea 1993, Vener, ea 1993 ], описавших уменьшение уровня мозговой изоформы (ВВ) цитоплазматической креатинфосфокиназы во фронтальной коре головного мозга и уменьшение цинк- и магнийзависимой протеинкиназной активности в гиппокампе больных болезнью Альшгеймера.

**Болезнь Альцгеймера: дифференциальная диагностика**

Прежде чем диагностировать болезнь Альцгеймера, исключают другие причины деменции, в том числе устранимые: заболевания щитовидной железы, авитаминозы, опухоли головного мозга, лекарственные интоксикации, употребление наркотиков, хронические инфекции и тяжелую депрессию ( депрессивную псевдодеменцию ). Изменения на КТ и МРТ неспецифичны, а на ранней стадии болезни Альцгеймера вообще отсутствуют. Однако эти исследования позволяют исключить новообразования головного мозга (в том числе метастатического происхождения), мультиинфарктную деменцию, болезнь Бинсвангера и нормотензивную гидроцефалию. По мере прогрессирования болезни Альцгеймера развивается диффузная атрофия коры мозга, а прицельная МРТ выявляет атрофию гиппокампа ( рис. 367.1, А). ЭЭГ не изменена или выявляет неспецифичное замедление ритма. Состав СМЖ также обычно не изменен. Лишь специальные исследования выявляют снижение в СМЖ уровня ацетилхолина и бета-амилоидного белка и повышение уровня тау-белка. Однако такие же изменения часто находят и у здоровых, поэтому их диагностическое значение до конца не ясно.

Появились данные о том, что при болезни Альцгеймера повышены зрачковые реакции на тропикамид. Клиническая значимость этого факта не подтверждена, поэтому в настоящее время в качестве диагностического теста реакция на тропикамид не используется.

Медленное прогрессирование деменции, нормальные лабораторные показатели, диффузная атрофия коры, в том числе в области гиппокампа, на КТ или МРТ - характерные признаки болезни Альцгеймера.

Диагноз, установленный на основании тщательного анализа клинических данных, подтверждается на аутопсии в 85-90% случаев. В остальных случаях деменция обусловлена другим заболеванием. В дифференциальной диагностике помогают относительно простые клинические признаки. Так, выраженные нарушения походки лишь при небольшом расстройстве памяти на ранней стадии заболевания характерны для нормотензивной гидроцефалии. Тремор покоя, сгорбленная поза, гипокинезия и маскообразное лицо свидетельствуют о болезни Паркинсона. При алкоголизме часто бывает авитаминоз. Нарушение проприоцептивной чувствительности и нарушение вибрационной чувствительности в сочетании с патологическими разгибательными рефлексами - признак дефицита витамина В12. Эпилептические припадки на ранней стадии заболевания характерны для первичных и метастатических новообразований головного мозга. Затяжная депрессия в анамнезе заставляет исключить депрессивную псевдодеменцию.

Медикаментозное лечение по поводу бессонницы, тревожности, других психических нарушений или эпилепсии требует исключить хроническую лекарственную интоксикацию. Быстро прогрессирующая деменция (в течение нескольких недель или месяцев) в сочетании с повышением мышечного тонуса и миоклонией встречается при болезни Крейтцфельдта-Якоба. Деменция у родственников может указывать на одну из семейных форм болезни Альцгеймера или на иное наследственное заболевание, проявляющееся деменцией, - например, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, наследственные формы прионных болезней или редкие формы наследственных атаксий.

**Болезнь Альцгеймера: генетические факторы и гены**

Молекулярные исследования болезни Альцгеймера связывают с идентификацией главного компонента амилоидных бляшек - A-протеина [Glenner ea 1984 ]. Glenner и Wong показали также идентичность амилоидного компонента бляшек при болезни Альцгеймера и при болезни Дауна. Поскольку было известно, что болезнь Дауна вызывается трисомией по 21-й хромосоме, авторы предположили, что ген болезнь Альцгеймера, возможно находится на 21-й хромосоме [ Glenner ea 1984 ].

В 1987 году был клонирован ген белка амилоидного предшественника (APP ген ), который локализовали на 21-й хромосоме и было показано, что этот ген кодирует белок рецептора наружной клеточной мембраны. Амилоид сенильных бляшек был определен как продукт аномального процессинга APP [ Kang ea 1987 ].

Дальнейший анализ семейных форм показал, однако, что болезнь Альцгеймера - генетически гетерогенное заболевание. Во многих случаях не наблюдалось сцепленного наследования болезни Альцгеймера с маркерами ДНК 21-й хромосомы [ Hardy ea 2003, Schellenberg ea 1988, St George-Hyslop ea 1990 ]. Тем не менее, вскоре была найдена точечная мутация в гене APP, приводившая к развитию болезни Альцгеймера в двух неродственных семьях [ Goate ea 1991 ]. По совокупности биохимических и генетических данных была сформулирована гипотеза амилоидного каскада, в которой первичная роль отводилась отложению нерастворимого амилоида, запускающему дальнейшее развитие болезни Альцгеймера [ Hardy ea 1992, Hardy ea 2003 ].

Для поиска генов более распространенных генетических форм болезни Альцгеймера была использована стратегия позиционного клонирования. В семьях с ранней формой болезни Альцгеймера был определен новый локус болезни Альцгеймера на 14-й хромосоме [ Mullan ea 1992, Schellenberg ea 1992, St George-Hyslop ea 1992 ]. В результате реализации стратегии позиционного клонирования был выделен новый ген болезни Альцгеймера, получивший название пресенилина 1 ( PS1 ) [ Sherrington ea 1995 ]. Вскоре после этого был обнаружен высокогомологичный ген (пресенилин 2/ PS2 ), локализованный на хромосоме 1. В результате генетического анализа, проведенного в семьях поволжских немцев и итальянцев, в данном гене были выявлены мутации, также приводящие к развитию ранней формы болезни Альцгеймера [ Levy-Lahad ea 1995, Rogaev, ea 1995 ]. Последующий анализ показал, что пресенилины участвуют в процессинге APP, мутации в генах пресенилинов приводят к увеличению продукции амилоидогенной формы A-бета ( бета-42 пептида ) [ Borchelt, ea 1996 ].

До сегодняшнего дня APP, PS1 и PS2 остаются единственными генами для которых известны мутации при болезни Альцгеймера. Формы болезни Альцгеймера, вызываемые мутациями в генах APP, PS1, PS2, характеризуются аутосомно-доминантным наследованием, "агрессивным" течением, ранним началом до 65 лет, и составляют до 10% всех случаев заболевания. Все мутации, ассоциированные с болезнь Альцгеймера, суммированы в базах данных по мутациям при болезни Альцгеймера, которые постоянно обновляются (http://www.alzforum.org/res/com/mut/default.asp, http://www.molgen.ua.ac.be/ admutations/).

Интересно, что большая часть найденных мутаций приходится на ген PS1 [ Novak, ea 1993 ], тогда как в APP найдено всего 19 мутаций, а в PS2 - 10. С чем связано такое неравное распределение остается неизвестным.

Помимо классического типа болезни Альцгеймера некоторые мутации в гене PS1 могут также вызывать специфическую форму заболевания, для которой характерны диффузные "ватообразные" сосудистые бляшки, а также симптомы спастического парапареза (неполного паралича конечностей с усиленным тонусом мышц), часто предшествующие деменции [ Crook, ea 1998 ]. Известно, что к такой форме заболевания приводят делеция экзона 10 (по номенклатуре [ Rogaev, ea 1997 ] данный участок соответствует экзону 10), а также около 10 других миссенс-мутаций в PS1 [ Hattori, ea 2004 ]. Механизм действия мутаций, приводящий к данной патологии, до сих пор не изучен.

Второй главный маркер болезни Альцгеймера - нейрофибриллярные клубки - также интенсивно изучался. Было найдено, что нейрофибриллярные клубки состоят в основном из конгломератов гиперфосфорилированной полной формы тау-белка, а также из фрагментов тау-белка [ Grundke-Iqbal, ea 1986, Grundke-Iqbal, ea 1986, Novak, ea 1993, Wood, ea 1986 ]. Был клонирован тау-ген ( MAPT, Microtubule-Associated Protein Tau ген ), который локализован на 17-й хромосоме [ Neve, ea 1986 ]. Мутаций, приводящих к болезни Альцгеймера, в MAPT гене обнаружено не было. Интересно, что в недавних исследованиях в MAPT гене было найдено более 30 мутаций, вызывающих некоторые формы лобно-височной деменции, при которой в мозге пациентов образуются нейрофибриллярные клубки, такие же как при болезни Альцгеймера, но отсутствуют отложения b-амилоида [ Forman, ea 2004 ]. В гипотезу амилоидного каскада было внесено уточнение: при болезни Альцгеймера нерастворимый амилоид запускает процесс, который через нарушение структуры микротрубочек приводит, в конечном итоге, к гибели клеток и нейродегенерации. При лобно-височной деменции непосредственно мутации в MAPT гене являются причиной образования нейрофибриллярных клубков [ Hardy, ea 1998 ].

Интересно, что найдены три мутации в гене пресенилина 1, ассоциированные с развитием лобно-височной деменции, но не болезни Альцгеймера. Предполагается, что такие мутации в PS1, могут приводить к частичной потере функций гена, и как следствие - отсутствию накоплений амилоида [ Amtul, ea 2002, Dermaut, ea 2004, Raux, ea 2000 ].

Хотя эти данные неоднозначны и требуют дальнейшего исследования, не исключается существование "неамилоидных" механизмов развития деменции при мутациях в гене PS1.

**Болезнь Альцгеймера: лечение**

Лечения болезни Альцгеймера нет, поэтому в основном проводят коррекцию поведенческих неврологических нарушений. Важное условие для этого - установление взаимопонимания с больным, его семьей и ухаживающим персоналом.

Единственный препарат для лечения болезни Альцгеймера, одобренный FDA, - такрин. Его назначают в дозе 80-160 мг/сут. Такрин ингибирует АХЭ, тем самым повышая концентрацию ацетилхолина в головном мозге. Двойные слепые контролируемые исследования показали, что такрин, по результатам опроса ухаживающих лиц, улучшает состояние больных и замедляет ухудшение когнитивных функций (при двухлетнем наблюдении). Однако интерпретировать такие данные сложно, так как они во многом субъективны, а скорость прогрессирования заболевания может сильно различаться. В то же время примерно у 10-20% больных такрин оказывает пусть умеренный, но явно положительный эффект, а побочные эффекты (дозозависимые тошнота, рвота и понос ) не приводят к отказу от лечения. На поздних стадиях болезни такрин не эффективен. Препарат дорог и обладает гепатотоксическим действием. Во время лечения необходимо постоянно исследовать биохимические показатели функции печени и корректировать дозу.

Проходят испытания и других препаратов - эстрогенов, НПВС, ингибиторов АХЭ.

На ранней стадии болезни Альцгеймера часто развивается легкая или умеренная депрессия, требующая назначения антидепрессантов. Обычно используют ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты с минимальным М-холиноблокирующим действием (дезипрамин и нортриптилин). При генерализованных эпилептических припадках назначают противосудорожные средства, например фенитоин или карбамазепин.

При возбуждении, бессоннице, галлюцинации и агрессивном поведении часто бывает необходима госпитализация в специализированный интернат. Бессонница может уменьшаться на фоне приема дифенгидрамина. При возбуждении назначают фенотиазины (например, тиоридазин), галоперидол или бензодиазепины (например, лоразепам ). Эти препараты часто вызывают побочные эффекты: сонливость, спутанность сознания, повышение мышечного тонуса и непроизвольные движения. Препараты выбора с наименьшими побочными эффектами - это галоперидол в низких дозах (0,5-2 мг), тразодон, буспирон и пропранолол.

Несколько контролируемых исследований, в которых сравнивались медикаментозное и психотерапевтическое лечение при возбуждении, показали, что они одинаково эффективны. Однако ежедневное проведение психотерапии у таких больных очень сложно, и поэтому приходится назначать лекарственные средства.

Снижение памяти на ранней стадии болезни Альцгеймера удается скомпенсировать ведением еженедельников или записных книжек. Здравый смысл, опыт и результаты клинических исследований подсказывают, что больных целесообразно ориентировать на те виды деятельности, которые им интересны, и ограждать их от неприятных дел. Оборудуют кухню, уборную и спальню вспомогательными приспособлениями. Вождение автомобиля противопоказано. Навязчивый уход и новая обстановка могут усугубить спутанность сознания, вызвать возбуждение и гнев. Больные нуждаются в общении и поддержке.

У родных нередко развивается так называемый синдром опустошенности; в таких случаях лучше бывает временно госпитализировать больного и хотя бы немного отдохнуть. Очень полезными могут быть дневные стационары для взрослых, а также специальные организации поддержки - например, Ассоциация по борьбе с болезнью Альцгеймера и родственными заболеваниями.

**Поведенческая терапия**

Лечение продуктивных психопатологических расстройств и поведенческих нарушений приобретает особую значимость в связи с тем, что именно из-за таких проявлений больные становятся трудны для обследования, реабилитационных мероприятий и особенно для ухода. Вместе с тем, чрезвычайно важно правильно оценить происхождение психотических симптомов, например, состояния спутанности. Делирий, спутанность и другие психотические состояния экзогенного типа, как правило, развиваются у страдающих деменцией больных при присоединении дополнительных экзогенных вредностей – чаще всего интеркурентных соматических заболеваний или при утяжелении соматических дисфункций (например, при атонии кишечника и запорах), а также в результате лекарственной (или иной) интоксикации. Каждый случай возникновения расстройств экзогенного типа требует обязательного тщательного (с проведением необходимых клинических и лабораторных исследований) выяснения его причины и устранения ее. Особенно часто неадекватное назначение психотропных средств вызывает утяжеление симптомов деменции и/или развитие состояний спутанности (J.Francis, W.N.Kapoor, 1990; R.L.Morrison, I.R.Katz, 1989; J.D.Bowen, E.B.Larson, 1993). Наиболее часто такими отрицательными проявлениями сопровождается назначение препаратов с антихолинергическим действием (например, трициклических антидепрессантов), а также нейролептиков, b-блокаторов, бензодиазепинов и седативных гипнотиков. Поэтому избегание по возможности назначений таких препаратов является фундаментальным принципом в лечении больных, страдающих деменциями альцгеймеровского типа.

Специальному изучению целесообразности назначения нейролептиков для коррекции поведенческих нарушений при болезни Альцгеймера до сих пор уделялось мало внимания. Все же уже выполненные немногочисленные контролируемые плацебо исследования показали, что применение таких средств оказывается малоэффективным (L.S.Schneider, P.B.Sobin, 1991).

Имеющиеся данные о дефицитарности серотонинергической системы при болезни Альцгеймера в совокупности с наблюдениями о частоте депрессивных симптомов, особенно на относительно ранних этапах развития болезни, позволяют считать назначение антидепрессантов-ингибиторов обратного захвата серотонина не только симптоматическим средством для лечения симптомов депрессии и тревоги, но и методом патогенетической терапии. Проведено изучение (C.G.Gottfries и соавт., 1992; F.LebIhuber, 1994) эффективности циталопрама (ингибитора обратного захвата серотонина) при лечении больных с деменцией альцгеймеровского типа без признаков депрессии, которое показало, что препарат уменьшает повышенную возбудимость и агрессивность больных. Аналогичные результаты были получены и при изучении в двойном слепом исследовании другого представителя этой группы антидепрессантов – флуоксетина (прозак, продеп). Поэтому ингибиторы обратного захвата серотонина должны рассматриваться как средство выбора при наличии в состоянии больного с деменцией альцгеймеровского типа таких психопатологических продуктивных расстройcтв, как депрессия, тревога, раздражительность, возбудимость и агрессивность.

Нейролептики нужно назначать исключительно пациентам с тяжелыми поведенческими или психотическими симптомами, причем это должны быть только препараты, не имеющие холинергических действий. Трициклические антидепрессанты вообще нельзя предписывать таким больным, а бензодиазепиновые производные (в том числе, гипнотики) можно назначать только кратковременно. В случаях резко выраженной агрессивности возможно назначение ингибиторов обратного захвата серотонина в комбинации с нейролептиками.

Важность когнитивной терапии (когнитивного тренинга) для улучшения или поддерживания когнитивных возможностей пациентов и сохранения уровня их повседневного функционирования получила признание только в последние годы (S.Backman, 1992, 1996). В противоположность укоренившимся представлениям о безуспешности применения каких-либо обучающих программ у таких больных, недавно проведенные исследования показали, что пациенты с относительно недалеко продвинувшимся (главным образом на стадии “мягкой” деменции) распадом когнитивных функций могут усваивать когнитивную поддержку при соблюдении некоторых условий: а) обучение должно происходить одновременно с воспроизведением; б) при проведении когнитивного тренинга необходимо опираться на сохраненные когнитивные функции; в) использование для тренировки привычных навыков внешних подсказок (надписей, рисунков, таймера и любых других способов напоминания, которые должны сочетаться с повторяющимся воспроизведением (при внешней помощи) в повседневной деятельности.

**Литература:**

1. Штернберг Э.Я. Клиника деменций пресенильного возраста.Медицина, Москва, 1967.

2. Корсакова Н.К. и др. Учебно-методическое пособие по нейропсихологической диагностике деменций альцгеймеровского типа. Москва, 1992.

3. Гаврилова С.И. и др. Акатинол-мемантин – модулятор глю-таматергической системы в лечении деменций альцгеймеровского типа. Ж. клиническая и социальная психиатрия, 1995. – N 2. – C. 78-89

4. Селезнева Н.Д. и соавт. Применение церебролизина при де-менциях альцгеймеровского типа.. Клиническая и социальная психиатрия. – 1997.

5. С. И. Гаврилова, Г. А. Жариков Лечение болезни Альцгеймера. Психиатрия и психофармакология. Т3, № 2, 2001.

**ПРИЛОЖЕНИЕ**

**Как обеспечить уход за больным в домашних условиях**

В первую очередь, необходимо установить определенный режим дня для больного, что позволит организовать и упорядочить его запутанную жизнь и поможет ему избавиться от необходимости принятия трудных решений. Режим дня больного должен включать привычные для него занятия, это поможет ему сохранить ощущение уверенности и защищенности. Важно попытаться помочь пациенту сохранить чувство собственного достоинства. В присутствии больного следует воздерживаться от обсуждения его состояния, так как слова и поступки окружающих могут вызвать беспокойство и обиду.

Физические упражнения позволяют во многих случаях на некоторое время поддержать функциональные способности больного, хотя за рекомендациями по характеру и сложности упражнений лучше все же обратиться к специалистам. Если до болезни человек любил работать в саду или на даче, ему может доставить удовольствие использование сохранившихся навыков. Однако нельзя забывать, что по мере прогрессирования заболевания способности и интересы дементного пациента могут меняться. Поэтому, осуществляя уход, важно внимательно наблюдать за больным и вносить необходимые изменения в характер и содержание его занятий.

Недопустимо привлекать внимание пациента к его неудачам. Любой конфликт приводит только к ненужному стрессу, как для больного, так и для ухаживающих за ним людей. Проявления гнева, ожесточенности или обиды лишь ухудшат ситуацию и усилят проблему. Пытайтесь сохранять спокойствие, старайтесь смеяться вместе с (но не над) больным. Юмор часто бывает отличным средством от стресса!

Обеспечьте безопасные условия.

Потеря памяти и нарушение координации движений у больного повышают опасность получения травм. Постарайтесь обеспечить дома как можно более безопасные условия.

Уберите колющие и режущие предметы, бытовые яды и лекарства.

Спрячьте подальше опасные электрические приборы.

Перекройте подачу газа, когда больной остается один.

Установите приспособления для безопасности больного (например, микроволновая печь для приготовления пищи).

Проверьте работу дверных замков, установите замки на окнах.

Используйте замки, которые не сможет открыть больной.

Внимательно следите за курящими.

Не меняйте привычное для больного расположение мебели.

Обеспечьте адекватное общее освещение, свет на лестнице, ночники в спальне и туалете.

Контролируйте температурный режим в помещении, не допускайте сквозняков, переохлаждения или перегрева, помогайте подбирать и надевать одежду, соответствующую температурным условиям.

Следите за качеством продуктов, не допускайте употребления в пищу недоброкачественных или испорченных продуктов.

Установите поручни в ванне и туалете, дно ванны и полы не должны быть скользкими, замки на двери должны также открываться снаружи.

Материал покрытия под ногами во всех помещениях должен быть нескользким.

Мебель должна быть устойчивой, стулья и кровать - достаточно высокими.

Поддерживайте общение

С развитием болезни общение между ухаживающим персоналом и больным может становиться все труднее. Следует проверить зрение и слух у пациента, при необходимости заказать более сильные очки, заменить слуховой аппарат. При общении рекомендуется:

уважительно обращаться к больному по имени (отчеству);

говорить отчетливо, медленно, лицом к лицу с больным, при этом держать голову на уровне его глаз;

проявлять любовь и душевную теплоту, обнимая больного, если это его не стесняет;

внимательно выслушать больного;

обращать внимание на невербальные средства общения;

попытаться установить, какие жесты и сочетания слов, слова-подсказки необходимы для эффективного поддержания общения с больным;

избегать негативной критики, споров, конфликтов;

перед тем, как заговорить, проверить, слушает ли Вас больной.

**Купание и личная гигиена**

Больной может забывать умываться, не видеть необходимости в умывании или не помнить, как это делается. Предлагая больному свою помощь, постарайтесь сохранить его личное достоинство.

При умывании пытайтесь придерживаться прежних привычек больного.

Старайтесь сделать умывание максимально приятным, помочь больному расслабиться.

Принятие душа может быть проще, чем купание в ванне, однако если человек не привык принимать душ, это может его обеспокоить.

Если больной отказывается от купания или душа, подождите некоторое время - настроение может измениться.

Пусть больной все, что возможно, делает сам.

Если больной смущается при купании или принятии душа, можно оставить закрытыми определенные участки тела.

Не забывайте о безопасности, ее обеспечивают надежно закреплённые предметы, ручки или перила, за которые можно ухватиться, коврик, на котором нельзя поскользнуться, а также дополнительный устойчивый стул.

Если, помогая больному мыться, Вы каждый раз сталкиваетесь с проблемами, попросите, чтобы Вам кто-нибудь помогал.

**Одевание**

Больной может забыть процедуру одевания, не видеть необходимости в смене одежды. Иногда в присутствии людей больные появляются одетыми неподобающим образом.

Положите одежду больного в том порядке, в котором ее необходимо надевать.

Избегайте одежды со сложными застежками, используйте предметы одежды на резинках, липучках, молниях и т.п.

Не торопите больного при одевании, поощряйте его самостоятельные действия.

Обувь должна быть удобной, нескользкой, на резиновой подошве, свободной, но не спадающей с ноги.

**Посещение туалета и недержание**

Больные могут забывать, где находится туалет, и что в нем делать, перестают ощущать, когда следует пойти в туалет.

Поощряйте посещение больным туалета.

Установите определенный режим посещения.

Обозначьте дверь в туалет большими цветными буквами.

Оставьте дверь туалета открытой, чтобы проще было его найти.

Убедитесь, что одежда больного легко снимается.

В рамках разумного ограничьте прием жидкости перед сном.

Рядом с постелью можно поставить ночной горшок.

При необходимости используйте памперсы.

**Питание и приготовление пищи**

Страдающие деменцией нередко забывают есть, могут не помнить, как пользоваться вилкой или ложкой. На поздних стадиях заболевания больного нужно кормить. Могут появиться и физические проблемы - отсутствие способности нормально жевать и глотать пищу.

Напоминайте больному о необходимости приема пищи.

Давайте ему пищу, которую он может есть руками.

Нарезайте пищу маленькими кусочками, чтобы больной не мог подавиться.

На поздних стадиях болезни готовьте пюре и жидкую пищу.

Напоминайте, что есть нужно медленно.

Не забывайте, что больной может потерять ощущение холодного и горячего и обжечься, поэтому пища должна быть тёплой.

Не давайте больному более одной порции сразу.

Если возникают проблемы с глотанием, обратитесь за советом к врачу, он ознакомит Вас с приемами, стимулирующими глотание.

Следите за тем, чтобы больной получал достаточное количество питательных веществ.

На поздних стадиях заболевания больной может утратить способность готовить пищу. Это может стать серьезной проблемой, если человек живет один. Плохая координация движений приводит к повышенной опасности травматизма, например ожогов и порезов при приготовлении пищи. Постарайтесь обеспечить больного готовой пищей.

Больной плохо спит. Больной может бодрствовать по ночам и мешать спать всей семье. Для лиц, осуществляющих уход за больным, это может быть самой изнурительной проблемой. Что можно сделать?

Попытайтесь не давать больному спать днем.

Может помочь ежедневная длительная прогулка. Давайте больше физических занятий в дневное время.

Следите за тем, чтобы больной, ложась спать, мог чувствовать себя комфортно и удобно.

Больной часто теряет вещи, обвиняет Вас в краже

Больной часто может забывать, куда он положил тот или иной предмет. Зачастую он обвиняет Вас или других людей в краже потерянных вещей.

Выясните, нет ли у больного укромного места, куда он прячет вещи.

Держите у себя замену важных предметов, например, запасную связку ключей или очки.

Проверяйте мусорные ведра и корзины, перед тем как выкидывать из них мусор.

На обвинения больного отвечайте ему спокойно, не раздражайтесь.

Согласитесь, что вещь потеряна, и помогите ее найти.

Бродяжничество

Иногда у больных проявляется склонность к бродяжничеству, что причиняет много беспокойства и тревог родственникам и ухаживающему персоналу. Больной может уйти из дома и блуждать по окрестностям, уехать в неизвестном направлении и заблудиться, оказаться даже в другом городе. Если больной покидает дом один, необходимо позаботиться о его безопасности.

Сделайте так, чтобы у него всегда был при себе какой-либо документ, удостоверяющий личность,

Позаботьтесь, чтобы в кармане одежды страдающего деменцией лежала записка с указанием адреса и номера телефона, по которому можно связаться с ближайшими родственниками больного или лицами, ухаживающими за ним.

Убедитесь в том, что все выходы из дома хорошо запираются, что в доме/квартире больной находится в безопасности и без Вашего ведома не сможет уйти из дома.

Если все же больной заблудился, контролируйте свои эмоции, говорите спокойно, не ругайте больного, пытайтесь выразить ему свою поддержку, когда его находят.

Полезно иметь недавно сделанную фотографию больного на случай, если он заблудится и Вам понадобится помощь других людей в его поиске.

Для борьбы с бродяжничеством можно прикрепить ко всем дверям небьющиеся зеркала: собственное отражение в зеркале отвлекает больного от намерения открыть дверь.

Бред и галлюцинации

У больных могут возникать бредовые идеи и галлюцинации. Бредовые идеи характеризуются появлением у больного ложных убеждений. Например, больному кажется, что его преследуют, хотят отравить, причинить вред и т.д. Бредовые идеи воспринимаются им как реальность, вызывающая страх. У больного возможны зрительные и слуховые галлюцинации, он может видеть или слышать то, чего не существует на самом деле, например, фигуры или голоса людей, разговаривающих в комнате.

Не спорьте с больным о реальности увиденного или услышанного им, так как, если он ощущает, что должен защищать свои собственные взгляды, это может привести к усилению бреда.

Если больной испуган, постарайтесь успокоить его: возьмите его ласково за руку, говорите мягким, спокойным голосом.

Отвлеките внимание больного от галлюцинации, обратив его внимание на реально находящийся в помещении предмет.

Обратитесь за консультацией к врачу: возможно, состояние больного обусловлено применением лекарственных препаратов.

Агрессивное поведение. Серьезной проблемой для лиц, осуществляющих уход, может стать проявление агрессивности и насилия со стороны больного. В таких случаях могут быть полезными следующие советы:

Старайтесь сохранять спокойствие, не проявляйте собственного страха или беспокойства.

Всеми возможными методами следует избегать ответной агрессивности; обвиняющий, угрожающий или осуждающий тон голоса может усилить агрессию больного.

Не следует находиться к больному слишком близко, он может воспринять это как угрозу.

Постарайтесь переключить внимание больного на более спокойное занятие.

Постарайтесь определить, что вызвало такую реакцию больного, и проследите за тем, чтобы эти предпосылки не повторялись.

Если агрессивное поведение больного часто повторяется, необходимо обратиться за помощью к специалисту.

Как справиться со стрессом, возникающим при уходе за больным

Болезнь Альцгеймера сказывается не только на больном, но и на всей семье. Самое тяжелое бремя несут те, кто непосредственно ухаживает за больным. Постоянно подвергаясь воздействию стресса, эти люди должны знать, как можно себе помочь.

Семья. Для одних людей, ухаживающих за больным, семья является самым лучшим помощником, для других - она приносит лишь огорчения. Не отвергайте помощь других членов семьи, если они располагают достаточным временем, и не пытайтесь взвалить на себя всю тяжесть ухода за больным. Обратитесь за помощью в специальные службы.

Не держите свои проблемы при себе.

Вам необходимо делиться с другими своими впечатлениями по уходу за больным. Держа их при себе, Вы затрудняете свою работу. Ощутив, что Ваши эмоции являются в Вашем положении естественной реакцией, Вам будет легче справляться со своими проблемами. Не отвергайте помощи и поддержки других, даже если Вам кажется, что Вы их этим обременяете.

Оставляйте время для себя

Вам необходимо иметь время и для самих себя. Так Вы сможете видеться с другими, заниматься любимым делом и, что важнее всего, получать от жизни удовольствие. Если Вам необходимо на некоторое время отлучиться, постарайтесь найти человека, который бы смог Вас заменить, чтобы Вы могли передохнуть.

Учитывайте пределы своих возможностей

Сколько можете Вы выдержать, прежде чем работа станет для Вас непосильной? Большинству людей удается установить пределы собственных возможностей до того, как уход за больным становится для них непосильной задачей. Если Вы чувствуете, что переутомлены и что работа выше Ваших сил, обратитесь за помощью для предупреждения кризиса.

Не вините себя

Не вините ни себя, ни больного за трудности, с которыми Вам приходится сталкиваться. Помните - виной им лишь болезнь. Если Вам кажется, что Вы теряете связь с родственниками и друзьями, не вините ни их, ни себя. Попытайтесь определить, что именно разъединяет Вас, и обсудить эту проблему вместе с ними. Не забывайте, что Ваши отношения с другими людьми могут быть для Вас незаменимым источником поддержки, что полезно как для Вас, так и для больного.

Следуйте советам других и не бойтесь искать совета

Для Вас может быть весьма полезным обратиться за советом к специалисту по поводу перемен, происходящих с больным.

Не забывайте, как важны Вы сами

Ваше состояние чрезвычайно важно как для Вас самих, так и для больного. В его жизни Вы - незаменимы, без Вас больной не смог бы жить. Это дополнительная причина беречь себя.