

# Деменции

Современные подходы к диагностике и  
лечению

# План лекции:

---

Современные аспекты деменций

Этиопатогенез

Классификации

Болезнь Альцгеймера

Хорея Гентингтона

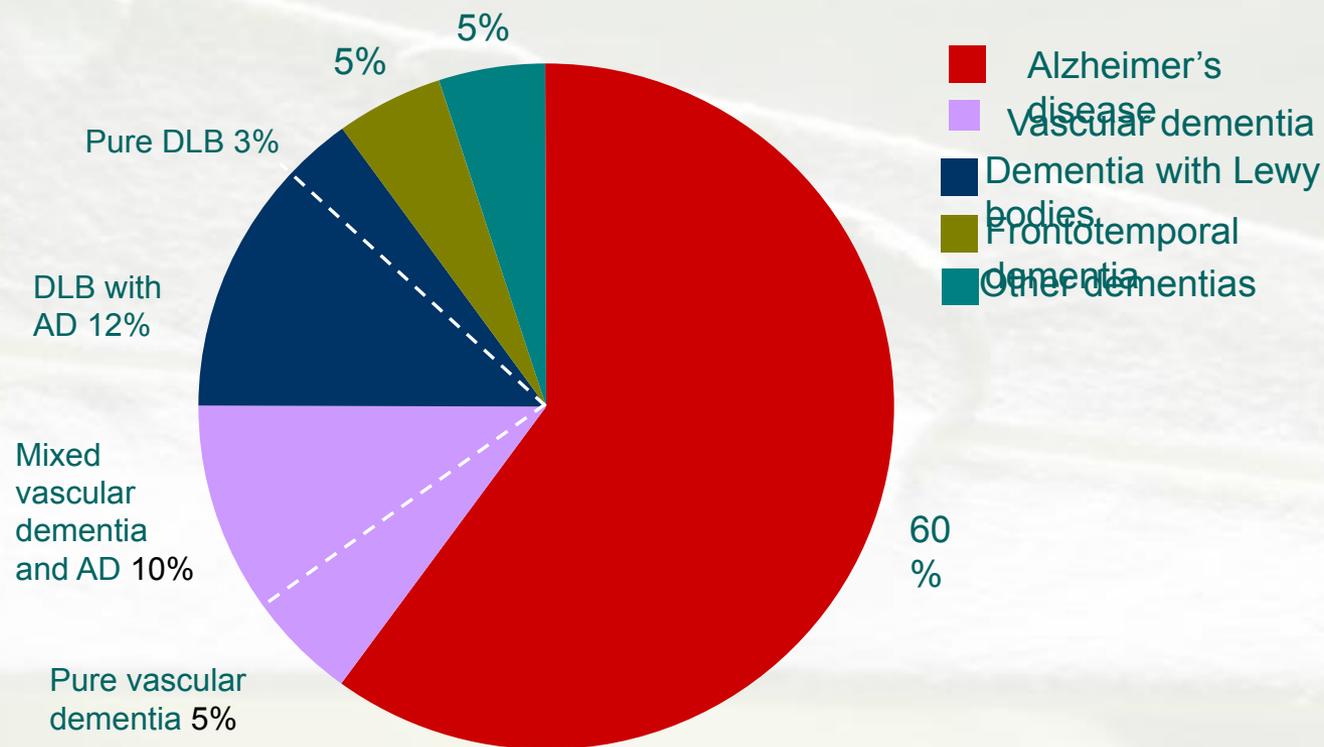
Сосудистые деменции



# Мировая демография и когниции

- *Старение – глобальный мировой феномен*  
[World Demographics Profile 2013]
- *Рост популяции 65+ лет*
  - 420 млн. 2000-м до 1 млрд. в 2030-м
    - С 7 до 12% [United Nations Organization, 2009]
- *Распространенность психических расстройств*
  - когорта 65+ – 46,1% [Olivera J. et al., 2008]
- *Среднемировые показатели – 32,4%* [Kessler R.C. et al., 2005]
- *Когнитивные нарушения занимают 1 место в старших возрастных когортах – 16,4%*  
[Olivera J. et al., 2008]

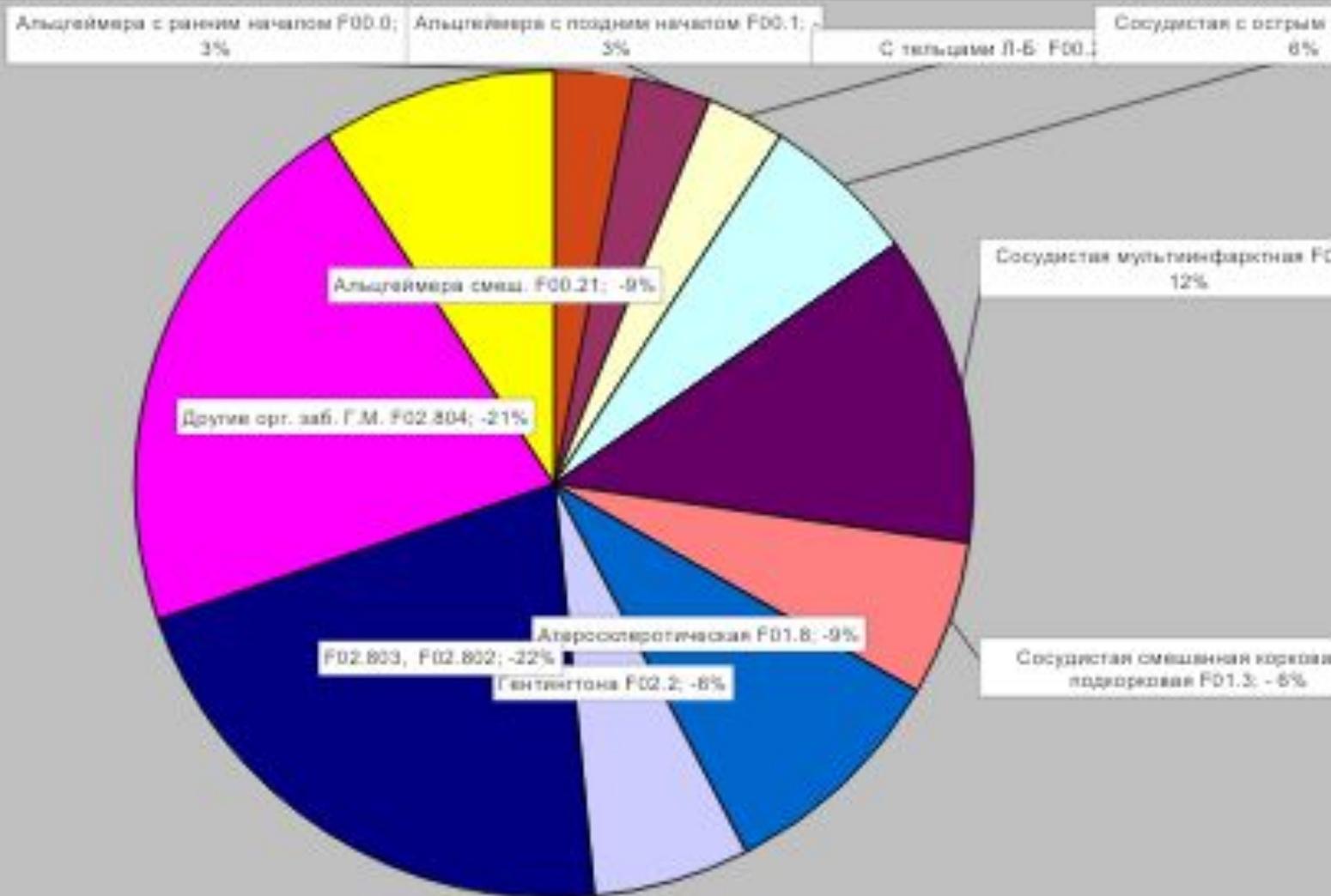
# Распространенность деменций (мировые тенденции)



Gearing *et al* (2002); Kosunen *et al* (2006); Nagy *et al* (1998)

# Как у нас?

## Распространенность деменций (Крым, 2010-2013 гг.)

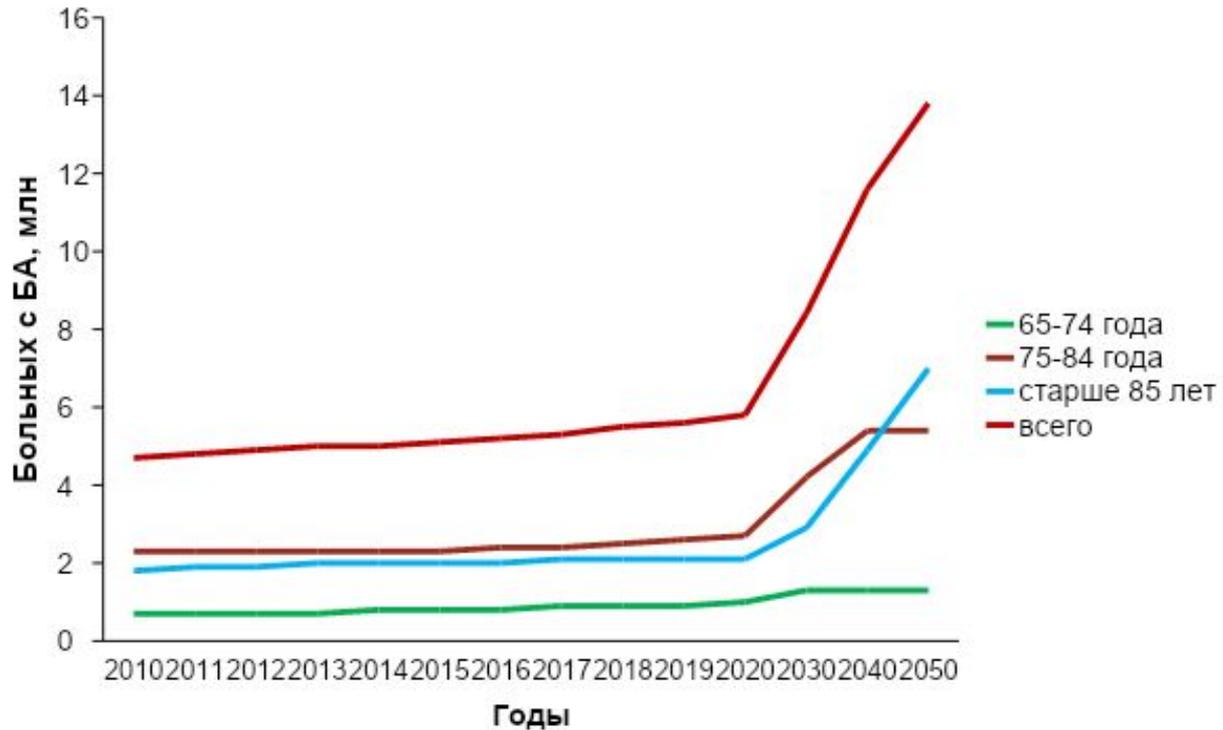




# Эпидемиологические данные

## Рост числа больных болезнью Альцгеймера (данные США)

Количество больных болезнью Альцгеймера в США в 2010, прогноз до 2050<sup>1</sup>



Болезнью Альцгеймера страдает<sup>2</sup>:

- Один из 9 человек старше 65 лет
- Около 1/3 человек старше 85 лет

1. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778-83.

2. Thies W, Bleiler L; Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2013 Mar;9(2):208-45.

# Differential Diagnosis: Top Ten

(commonly used mnemonic device: AVDEMENTIA)

1. Alzheimer Disease (pure ~40%, + mixed~70%)
2. Vascular Disease, MID (5-20%)
3. Drugs, Depression, Delirium
4. Ethanol (5-15%)
5. Medical / Metabolic Systems
6. Endocrine (thyroid, diabetes), Ears, Eyes, Environ.
7. Neurologic (other primary degenerations, etc.)
8. Tumor, Toxin, Trauma
9. Infection, Idiopathic, Immunologic
10. Amnesia, Autoimmune, Apnea, AAMI
11. VA = consider PTSD, Gulf War Syndrome

# Синдром деменции

## Нозологическая природа

---

### Первичные нейродегенеративные процессы:

- Болезнь Альцгеймера
- Болезнь Паркинсона
- Деменция с тельцами Леви
- Болезнь Крейтцфельдта-Якоба и др

### Вторичный по отношению к основному заболеванию синдром деменции:

- Заболевание сосудов головного мозга
- Опухоль головного мозга
- ЧМТ
- Почечная, печеночная недостаточность
- Метаболические нарушения (хронический гипотиреоз, недостаточность В12, фолиевой кислоты)
- Внецеребральные онкологические заболевания
- Инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ-инфекция, хр менингит)

• Интоксикация (в т.ч. медикаментозная) и др

# Болезнь Альцгеймера

## 10 симптомов, требующих скрининга для выявления возможной БА

---

Должны быть основанием (в первую очередь для родственников пациента) для обращения к врачу и последующего обследования больного

1	ухудшение памяти, снижающее повседневную активность
2	нарушение способности планировать деятельность и решать проблемы
3	трудности выполнения знакомых действий
4	нарушение ориентации во времени и пространстве
5	затруднения узнавания зрительных образов и пространственных взаимоотношений
6	возникшие затруднения в подборе слов в устной и письменной речи
7	неспособность вспомнить пройденный маршрут
8	неадекватности суждений
9	отказ от активных занятий, работы, социальных контактов, хобби
10	изменения настроения, личностных характеристик

# DSM-IV Диагностические критерии для деменции альцгеймеровского типа (1)

---

## Множественный дефицит когнитивных функций:

### расстройства памяти

(ухудшение запоминания новой и/или воспроизведения ранее усвоенной информации)

+

### присутствие по крайней мере одного из следующих когнитивных нарушений:

- **афазия** (нарушение речевой функции)
- **апраксия** (нарушение способности к выполнению двигательной активности, несмотря на сохранные моторные функции)
- **агнозия** (невозможность распознавать объекты, несмотря на сохранный сенсорный восприятие)
- **нарушения интеллектуальной деятельности** (планирования, абстрагирования, установления причинно-следственных связей)

## DSM-IV Диагностические критерии для деменции альцгеймеровского типа (2)

---

- **Значительное ухудшение социальной или профессиональной адаптации** по сравнению с прежним уровнем, вызванное дефицитом познавательных функций
- **Постепенное начало и неуклонное прогрессирование** когнитивных нарушений

- **Когнитивный дефицит не связан с другими заболеваниями:**

ЦНС: опухоль мозга, субдуральная гематома, церебро-васкулярное заболевание, нормотензивная гидроцефалия, болезнь Паркинсона

Другими заболеваниями: гипотиреоз, недостаточность витамина В12 или фолиевой кислоты, нейросифилис, ВИЧ-инфекция, состояние интоксикации

- **Признаки перечисленных когнитивных нарушений отмечаются вне состояний нарушения сознания**
- **Отсутствие связи расстройств когнитивных функций с другим психическим заболеванием** (депрессивное расстройство, шизофренией, умственная отсталость и др)

# NINCDS-ADRDA

## Диагностические критерии вероятной БА

---

### Основные признаки

- подтвержденная прогрессирующая деменция у пациентов > 40 лет
- нарушения > 2 когнитивных сфер
- прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций
- ясное сознание
- отсутствие соматических заболеваний или заболеваний головного мозга, способных быть причиной деменции

### Признаки в пользу БА

- семейный анамнез
- атрофия на КТ/МРТ в динамике, отсутствие или неспецифические изменения ЭЭГ

### Признаки, противоречащие БА

- острое начало
- очаговые неврологические нарушения, судороги, нарушения походки на ранней стадии

### Признаки, не противоречащие БА

- периоды стабилизации
- неврологические и психические нарушения на поздней стадии
- соответствующие возрастным изменениям на КТ

# NINCDS-ADRDA

## Пересмотр критериев диагностики БА

---

### Основные критерии

- медленно прогрессирующее ухудшение памяти в течение > 6 мес
- объективное подтверждение ухудшения
- нарушение памяти носит изолированный характер или сопровождается другими когнитивными нарушениями

### Поддерживающие критерии

- атрофия медиальных отделов височных долей
- изменения уровня биомаркеров в ЦСЖ
- изменения при функциональной нейровизуализации
- аутосомно-доминантная мутация

### Критерии исключения:

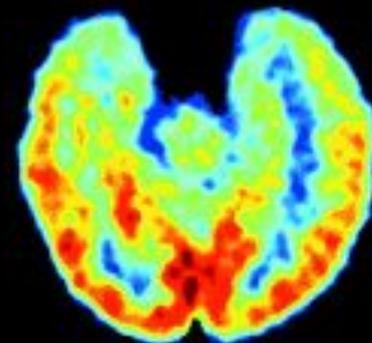
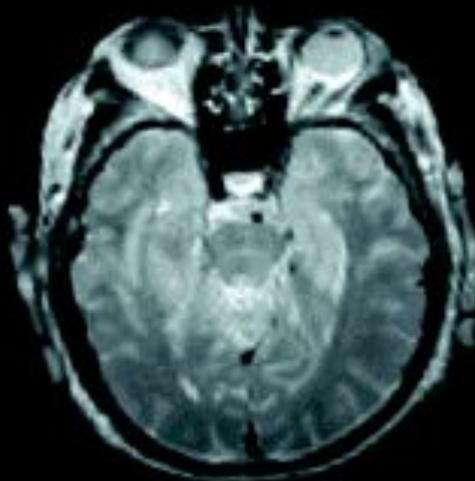
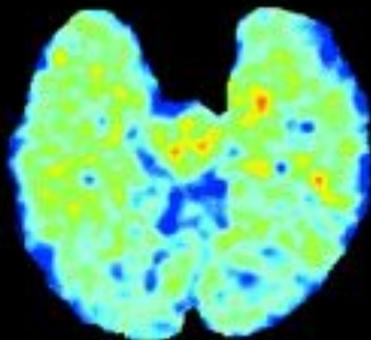
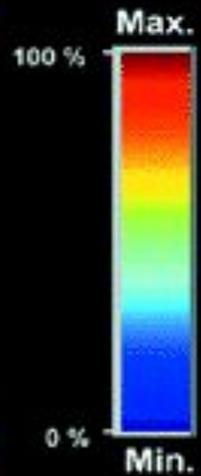
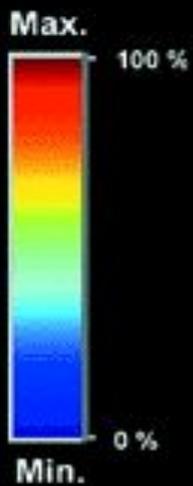
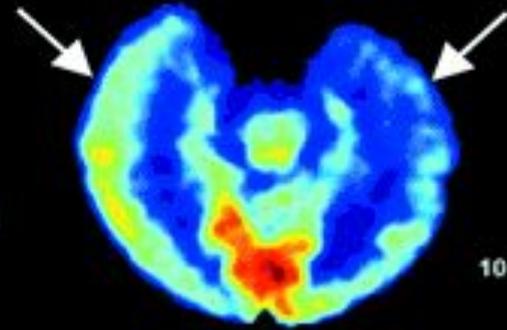
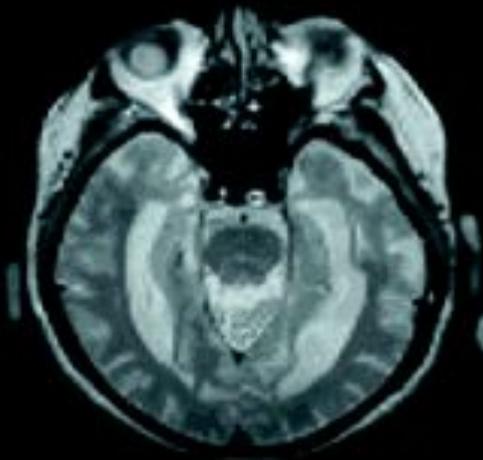
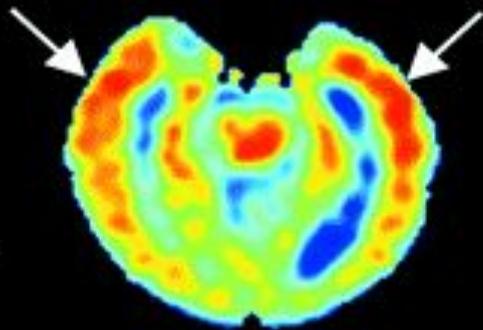
- внезапное начало, раннее нарушения походки, поведения, судорожных приступов
- очаговые неврологические нарушения
- другие заболевания, объясняющие нарушения памяти (неальцгеймеровские деменции, большая депрессия, цереброваскулярные заболевания и др)

FDDNP PET

MRI

FDG PET

AD PATIENT



CONTROL

UCLA compound

Shoghi-Jadid et al.,

# Болезнь Альцгеймера

## Доказательства патофизиологического процесса

---

### Биомаркеры накопления амилоида

- ЦСЖ: низкий уровень  $A\beta_{42}$
- ПЭТ: отложения амилоида

### Биомаркеры нейрональной дегенерации (повреждения)

- ЦСЖ: высокий уровень общего и фосфорилированного тау-протеина
- ПЭТ: снижение метаболизма глюкозы в височно-теменных областях
- МРТ: атрофия медиальной, базальной, латеральной части височной доли, медиальной и париетальной коры

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

# Болезнь Альцгеймера

## Алгоритм выявления и диагностики



# Оценка когнитивных функций

## MMSE Краткая шкала оценки психического статуса

Когнитивные функции:

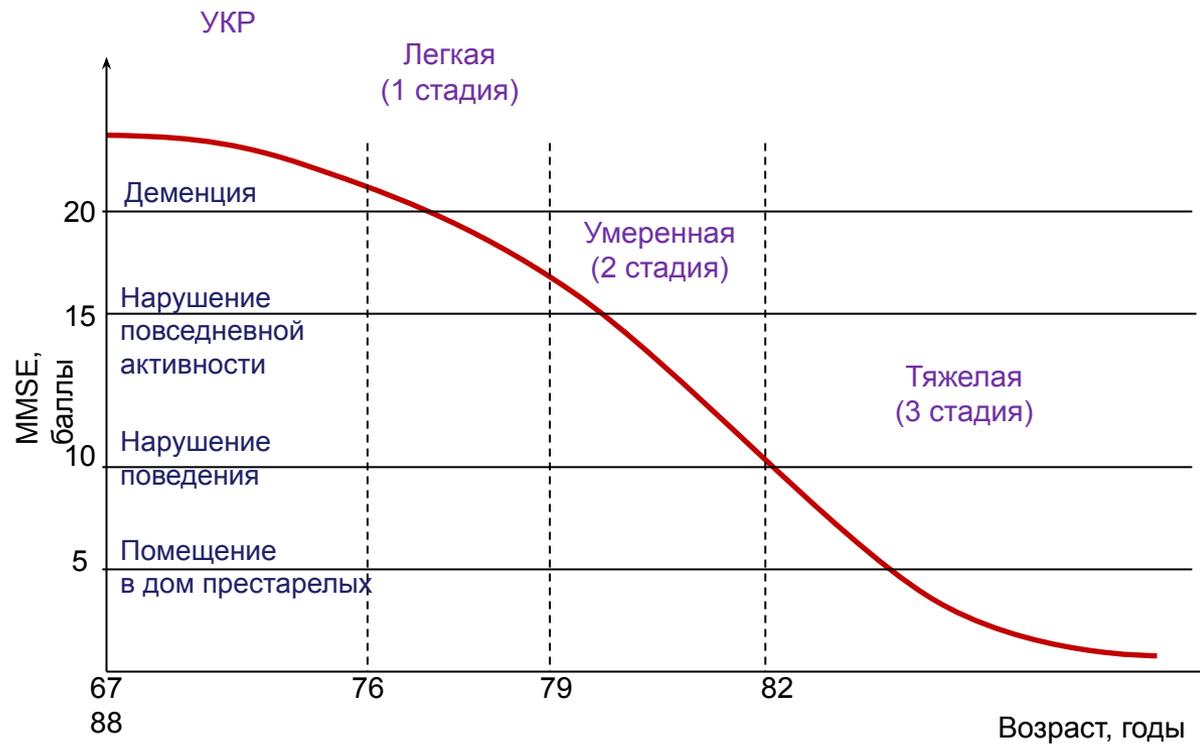
память, внимание, речь, праксис, гнозис, мышление, способность к планированию, принятию решений, контролю действий

Субтесты	Процедура	Оценка баллы
Ориентация во времени	Назвать год, время года, месяц, день недели, дату	0-5
Ориентация в месте	Назвать страну, область, город, клинику, этаж	0-5
Запоминание	Повторить три слова (яблоко, стол, монета)	0-3
Концентрация внимания и счет	Произнести слово «земля» наоборот, серийный счет – пять раз от 100 отнять 7	0-5
Воспроизведение	Вспомнить 3 слова	0-3
Речевые функции	• Назвать показанные предметы (ручка, часы)	0-2
	• Повторить сложное предложение (никаких если или но)	0-1
	• Трехэтапная команда «возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стул»	0-3
	• Прочсть и выполнить: «закройте глаза»	0-1
	• Написать предложение	0-1
Конструктивный праксис	• Перерисовать фигуру	0-1
		
Сумма		0-30

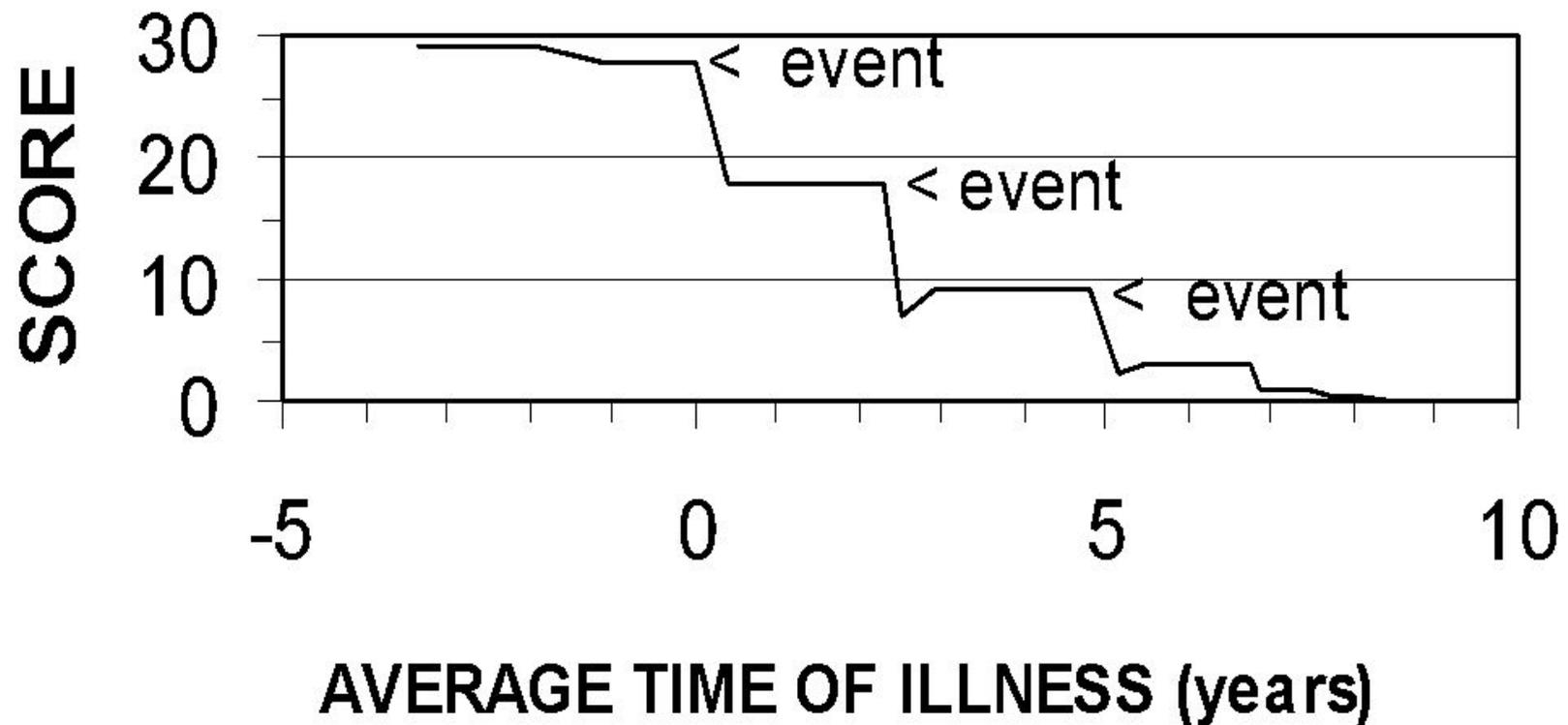
### Оценка результатов:

- 28-30 баллов – нет когнитивных нарушений
- 24-27 баллов – легкие когнитивные нарушения
- 20-23 балла – деменция легкой степени
- 10-19 баллов – деменция умеренной степени
- 1-10 – тяжелая деменция

# Стадии развития болезни Альцгеймера и их корреляция с оценкой по шкале MMSE



# VASCULAR DEMENTIA CHANGE ON THE MINI-MENTAL STATE EXAM OVERTIME



# Социальная, профессиональная и бытовая адаптация больного с деменцией при болезни Альцгеймера

## Типы повседневной активности<sup>1</sup>

### **Инструментальная повседневная деятельность:**

- профессиональная деятельность, обращение с корреспонденцией
- ведение финансовых дел
- приготовление пищи, уборка дома, стирка
- пользование транспортом, самостоятельные путешествия, поездки
- пользование телефоном, бытовой техникой
- посещение магазина
- хобби( игра в карты, шахматы)

### **Бытовая повседневная активность (самообслуживание)**

- самостоятельное перемещение
- одевание, поддержание опрятности одежды
- прием пищи
- гигиенические процедуры, принятие ванны

#### легкая деменция:

больные не могут самостоятельно выполнять финансовые операции, вести корреспонденцию, путешествовать, но сохраняют возможности самообслуживания и относительно независимого проживания

1,2

#### деменция средней тяжести:

не могут самостоятельно справляться с какими-либо профессиональными и общественными обязанностями, доступна только простая рутинная работа по дому, интересы крайне ограничены, необходима регулярная (часто ежедневная) помощь, даже в самообслуживании

#### тяжелая деменция:

не способны обслуживать себя и нуждаются в постоянном уходе и надзоре

1. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256с

2. С.И. Гаврилова, И.В. Колыхалов, Разработка стандарта терапии болезни Альцгеймера, современные подходы в психиатрии и неврологии, 2012 (1), 5-10.

# Психопатологические и поведенческие расстройства при болезни Альцгеймера

## Поведенческие нарушения

- Неряшливость
- Агрессивность
- Расторможенность влечений
- Двигательное беспокойство
- Блуждание
- Нарушение ритма «сон-бодрствование»

## Психопатологические расстройства

- **Аффективные расстройства (чаще депрессивные)**
- Галлюцинации и бред
- Тревога и страхи
- Состояние амнестической спутанности

### легкая деменция:

Личностные изменения, резкое заострение характерологических особенностей пациента, гипотимический аффект, субдепрессивные реакции, тревога, истероформные и ипохондрические расстройства, возможны бред ущерба, воровства, преследования

### деменция средней тяжести:

Психопатологическая структура разнообразна

### тяжелая деменция:

Психотические расстройства ( спутанность сознания, галлюцинации и др), регресс поведения – неряшливость, беспомощность, агрессия, гневливость, насильственные крики, нарушение суточного ритма

# Дифференциальный диагноз - болезнь Альцгеймера и депрессия

Признаки	Депрессия	БА
Начало заболевания	внезапное	незаметное постепенное
Течение	обратимое	обычно необратимое
Наиболее ранний симптом	депрессивное настроение	нарушение памяти
Нарушение памяти	в равной мере на недавние и отдаленные события	в наибольшей мере страдает запоминание новой информации и недавних событий
Выраженность когнитивных нарушений	изменчивая	относительно стабильное состояние на протяжении дней, недель, иногда месяцев
Жалобы на когнитивные расстройства и несостоятельность	утрирование жалоб, частые ответы «не знаю»	утаивание жалоб, прибегание к уловкам
Выполнение тестов, ответы на вопросы	отсутствие желания	нарушение концентрации внимания
Психомоторные расстройства	выраженные	на поздних стадиях болезни
Психиатрический анамнез	в анамнезе эпизоды депрессии	отсутствует
Нарушения сна	бессонница	инверсия цикла «сон-бодрствование»
Соматические нарушения	отсутствие аппетита, сухость кожи, запоры и др	относительно мало выражены
Продолжительность заболевания	обычно короткая	хроническое прогрессирующее течение на протяжении нескольких лет

# Когнитивные нарушения – ядро клинической картины деменции при болезни Альцгеймера

## Нарушения когнитивных функций при деменции альцгеймеровского типа с поздним началом

### легкая деменция:

- нарушения памяти (особенно на текущие события) очевидны для окружающих
- трудности в ориентировании в месте и времени
- затруднения в абстрактном мышлении, при обобщениях, сравнениях, в суждениях

### деменция средней тяжести:

- выраженные расстройства запоминания текущих событий, заучивание новой информации невозможно
- утрачена способность к воспроизведению хронологии автобиографических и исторических событий
- феномен «сдвига ситуации в прошлое»
- нет ориентировки во времени и окружающей обстановке
- нарушение высших корковых функций - амнестическая афазия, диспраксия, лицевая дисгнозия

### тяжелая деменция:

- глубокий распад памяти
- полностью утрачены представления о времени, окружающей обстановке, скудные представления о собственной личности
- ~~распад интеллектуальных функций – полностью утрачена способность к суждениям и умозаключениям~~

## При деменции альцгеймеровского типа с ранним началом:

- Нарушения речи, праксиса, оптико-пространственной деятельности происходят на ранней стадии
- Для умеренной стадии характерны - сохранность основных личностных особенностей, адекватное эмоциональное реагирование на болезнь, распад высших корковых функций – речи, праксиса, гнозиса, письма, чтения, счета и др, феномен «сдвиг ситуации в прошлое» возникает редко

## Дифференциальный диагноз - болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция

Признаки	Болезнь Альцгеймера	Сосудистая деменция
Сосудистые факторы риска	Могут присутствовать	Часто присутствуют
Начало	Постепенное	Острое, подострое, постепенное
Течение	Прогрессирующее, иногда с периодами «плато»	Ступенеобразное с периодами стабилизации и регресса симптомов
Когнитивные нарушения	Признаки дисфункции височно-теменной коры : (амнезия, афазия, нарушение пространственных функций)	Признаки дисфункции подкорковых и лобных отделов <b>(нарушение регуляции планирования и контроля психической деятельности, изменение поведения)</b>
Аффективные нарушения	Отмечаются реже, развиваются позднее	<b>Отмечаются часто, развиваются рано</b>
Двигательные нарушения	Возможны на поздней стадии	Часто на ранней стадии
Тазовые нарушения	Появляются на поздней стадии	<b>Часто на ранней стадии</b>

- Различия в нейропсихологическом профиле более отчетливы на ранних стадиях и могут нивелироваться при прогрессировании

# Структурная нейровизуализация при болезни Альцгеймера

## КТ и МРТ позволяют исключить:

- субдуральную гематому
- опухоль мозга
- нормотензивную гидроцефалию
- сосудистую патологию
- другие структурные изменения

## КТ и МРТ признаки болезни Альцгеймера

### На ранних стадиях:

- атрофия медиальных отделов височной доли (гиппокампа и миндаины) с расширением гиппокамповой щели
- атрофия гиппокампа – наиболее ранний нейровизуализационный признак болезни (за 1 год объем медиальных отделов височных долей уменьшается на 15%, при нормальном старении – на 1,5%)

### На средней и поздней стадии

- церебральная атрофия (более доказательна у молодых пациентов)
- расширение корковых борозд и желудочков

# Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция

## КТ и МРТ - признаки

Болезнь Альцгеймера	Сосудистая деменция
<ul style="list-style-type: none"><li>• на ранней стадии изменения могут отсутствовать</li><li>• обычно выражена церебральная атрофия, особенно в медиальных отделах височных долей</li><li>• возможны единичные мелкие очаги в перивентрикулярном белом веществе или базальных ганглиях</li><li>• умеренный перивентрикулярный лейкоареоз</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• двусторонний обширный субкортикальный лейкоареоз</li><li>• множественные двусторонние лакунарные очаги в базальных ганглиях (хвостатое ядро), таламусе, лобных долях</li><li>• одиночные очаги в стратегических зонах</li><li>• множественные двусторонние территориальные очаги</li></ul>

# Дифференциальный диагноз - болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви

Признаки	БА	ДТЛ
Начало	Постепенное	Постепенное
Течение	Прогрессирующее, иногда с периодами плато	Прогрессирующее, иногда флуктуирующее
Когнитивные нарушения	Корковая деменция с преобладанием височно-теменной дисфункции	Подкорково-корковая деменция с ранним развитием зрительно-пространственных нарушений и флуктуациями психической деятельности
Психотические нарушения	Развиваются поздно, на фоне грубого когнитивного дефицита	Возникают в первые годы болезни, иногда на фоне умеренного когнитивного дефицита
Двигательные нарушения	На ранней стадии отсутствуют	Паркинсонизм с ранним развитием нарушений ходьбы и постуральной неустойчивости, гиперчувствительность к нейролептикам
Вегетативные нарушения	На ранней стадии отсутствуют	Рано развиваются ортостатическая гипотензия и/или нарушения мочеиспускания
Данные ЭЭГ	Умеренное замедление биоэлектрической активности	Выраженное замедление биоэлектрической активности, вспышки медленных и острых волн в лобных или височных областях
Данные КТ/МРТ	На ранней стадии изменения могут отсутствовать, атрофия медиальных отделов височных долей, позднее – диффузная церебральная атрофия	На ранней стадии изменения могут отсутствовать, позднее – диффузная церебральная атрофия (атрофия гиппокампа менее характерна)

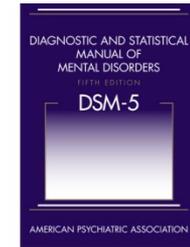
# Деменция: дефиниции

---



# Принципиальные изменения в DSM 5

- Термин «деменция» заменен
  - Большое нейрокогнитивное расстройство
  - Малое нейрокогнитивное расстройство
- Разделение
  - МНКР
    - когнитивный дефицит не нарушает независимость в повседневной жизни, нарушаются приспособительные стратегии
    - КД отклоняется от нормы на 1-2 SD
  - БНКР
    - КД нарушает независимость в повседневной жизни (требуется хотя бы минимальная помощь)
    - КД отклоняется от нормы больше, чем на 2-3 SD
- Память – не облигатный домен нарушений



# Деменции в когнитивном континууме

- Деменция
- Делирий
  
- Мягкое когнитивное снижение
  
- Когнитивные нарушения при др. психических болезнях
  - Депрессия
  - Шизофрения
  - Др.
  
- Нозологические формы деменций
  - БА
  - СД
  - ДТЛ
  - Др.

Деменция или др. когнитивные  
расстройства?

---



# Делирий или деменция?

## DSM 5 критерии делирия

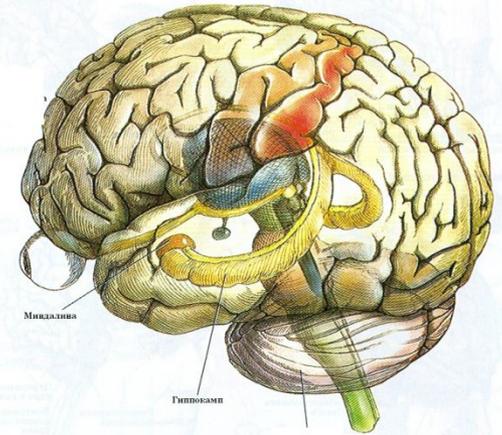
- Расстройства внимания
- Короткий период развития
- Когнитивный дефицит, не вызванный НКР
- Нарушения № 1 и 3 не вызваны снижением уровня бодрствования (сопор, кома)

## Отличия от деменции

- Темп развития
- Дневные флуктуации КД
- Большая выраженность психомоторных нарушений
- Нарушения цикла сон-бодрствование
- Наличие этиологического фактора

# Депрессия – деменция: общее и различия

- Неправильная диагностика – 25-30%
- Часто при деменции имеются симптомы депрессии
- Депрессия имеет когнитивные нарушения
- Депрессия часто является дебютом БА
- При депрессии:
  - Нарушения памяти обычно следуют за развитием расстройств настроения
  - Начало нарушений памяти более быстрое, чем при деменции
  - Нарушения памяти выражены минимально
  - Нарушения памяти без лечения протекают в виде плато
  - Нет характерных для деменции изменений нейропсихологических тестов
  - Положительный эффект от АД



# Критерии ЛКН / малого НКР

## Petersen et al., 1999, DSM 5

- Нарушения в одном или > когнитивных доменов
- Сохранена независимость в повседневной жизни
- Выраженность не достигает уровня деменции (> 24 MMSE)
- Не вызваны делирием и др. психическими нарушениями

## Отличия от деменции

- Выраженность КД
- Сохранность независимости в повседневной жизни

# Дифференциальная диагностика формы деменции

---

# Прогноз как диагностический фактор

- **Обратимость**
- **Необратимые**
  - Дегенеративные
  - Сосудистые
  - Смешанные
- **Обратимые**
  - - Медикаментозные
  - - Метаболические
  - - Структурные поражения мозга
  - - Нейроинфекции

# Алгоритм дифференциальной диагностики формы деменций

- Данные о развитии нарушений
- Временная связь с факторами, поражающими мозг
- Наличие психиатрического анамнеза
  
- Структура нейропсихологического дефицита, его особенности ►
- предположение о вовлечении мозговых регионов
  
- Особенности не когнитивных нарушений
- Неврологический дефицит
- Психопатологические расстройства
  
- 
- Параклинические исследования
- Исключение потенциально обратимых состояний
- Специфические биомаркеры деменций
- Нозологический диагноз деменции

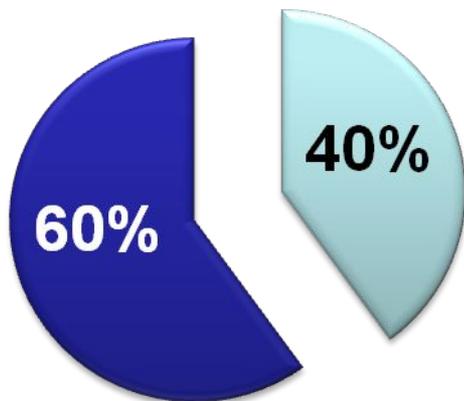
# *БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА*



# Эпидемиология БА

## Распространенность БА

■ Др. деменции ■ БА



1

**БА – наиболее  
распространенная  
форма деменции**



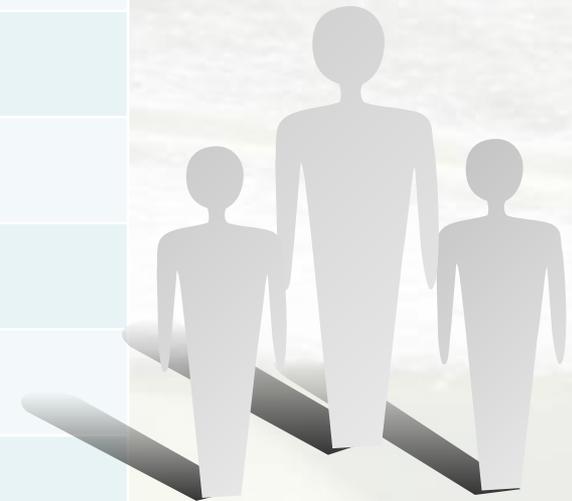
# Эпидемиология БА

- Средний возраст начала заболевания – 65 лет.
- Женщины страдают чаще.



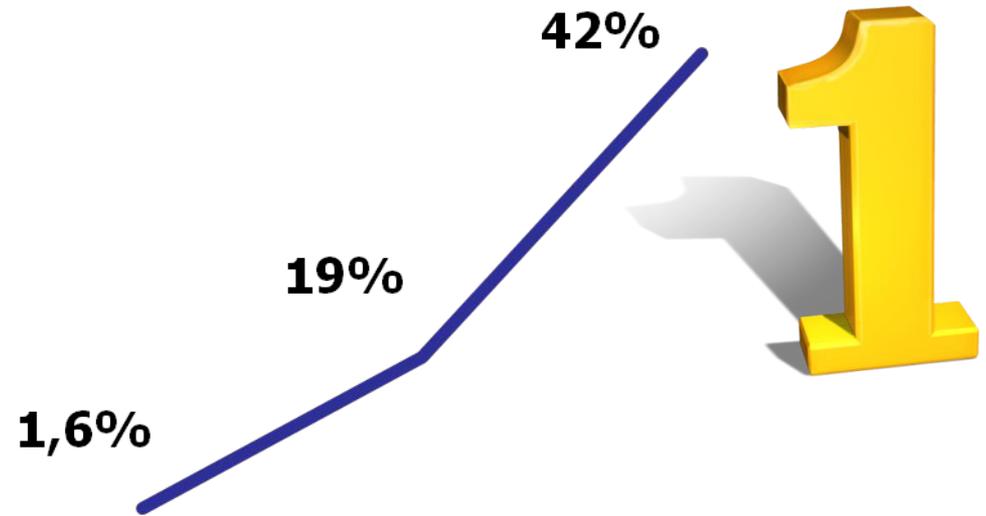
## Заболеваемость лиц старше 65 лет

Возраст	Заболеваемость (новые случаи) на тысячу человеко-лет
65-69	3
70-74	6
75-79	9
80-84	23
85-89	40
90-	69



Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC (January 2008)

# Эпидемиология



65-74 года      75-84 года      старше 85 лет

— Распространенность

# Экономические последствия



26% ЭТОЙ  
суммы тратят  
на лечение  
пациентов

68 % -  
затраты на  
социальную  
опеку

*15 стран ЕС*

*Oxford, 2011*

# Классификация БА по МКБ 10

## **F00 Деменция при болезни Альцгеймера G30.**

**F00.0** Деменция при болезни Альцгеймера с ранним началом G30.0

**F00.1** Деменция при болезни Альцгеймера с поздним началом G30.1

**F00.2** Деменция при болезни Альцгеймера, атипичная или смешанного типа G30.8

**F00.9** Деменция при болезни Альцгеймера неуточненная G30.9



# Факторы риска



# Вероятные факторы риска

- 1 Черепно-мозговая травма в анамнезе
- 2 Низкий уровень образования
- 3 Поздний возраст матери при родах
- 4 Заболевания щитовидной железы

# Вероятные факторы риска

**Гиперлипидемия**

**Сахарный диабет**

**Низкий уровень эстрогенов**

**Гипертензия**

**Применение НПВС**



# Генетика



## Пресенильная форма

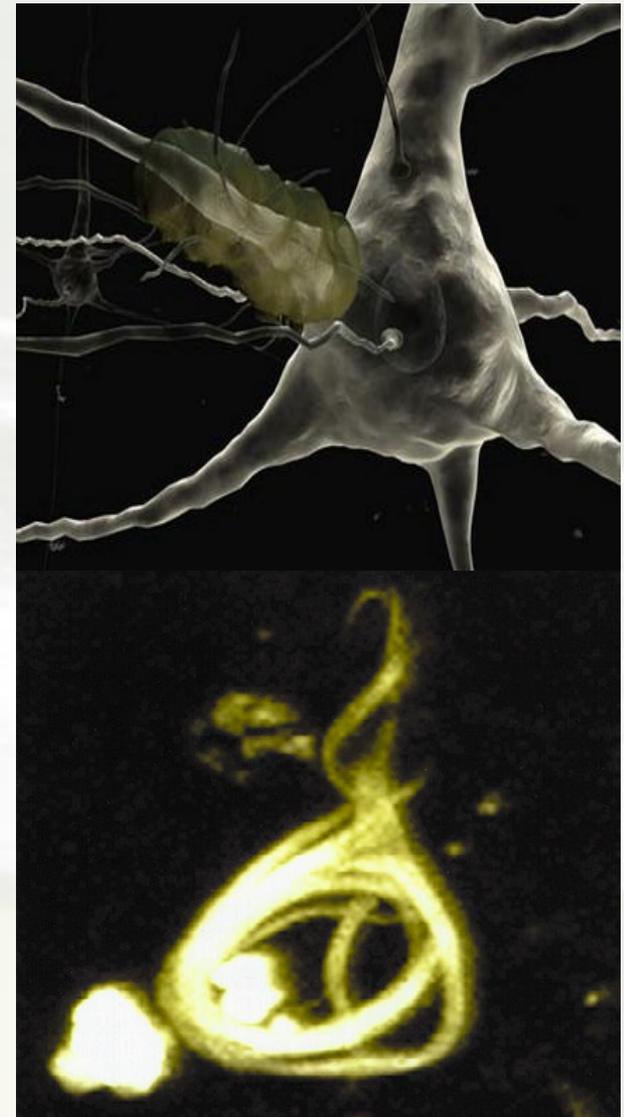
- Ген амилоидного предшественника 21-я хромосома
- Ген-пресенилин-1 (PSN-1) – 14-я хромосома
- пресенилин-2 (PSN-2) – 1-я хромосома

## Сенильная форма

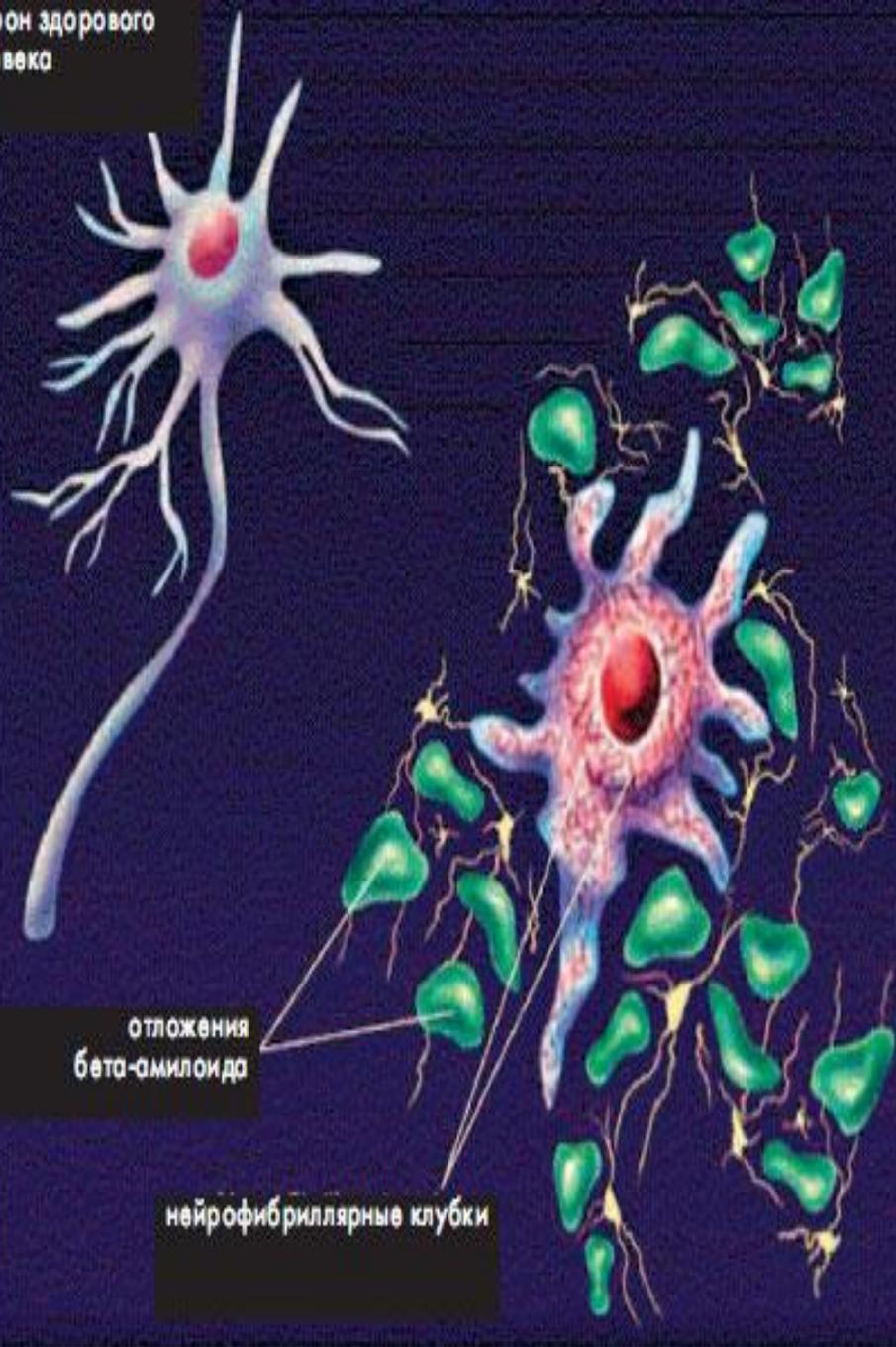
- ε-4 аллель аполипопротеина, локализованного на хромосоме 19.- обуславливает до половины случаев поздней спорадической болезни Альцгеймера.

# Патогенез

**Специфическими  
нейропатологически  
ми маркерами БА  
являются сенильные  
или амилоидные  
бляшки, а также  
нейрофибрилярные  
клубки в клетках  
коры, состоящие из  
парных  
спиралевидных  
нитей аномального  
тау-протеина.**



Нейрон здорового человека



Нейрон здорового человека и пациента с болезнью Альцгеймера

# Патогенез

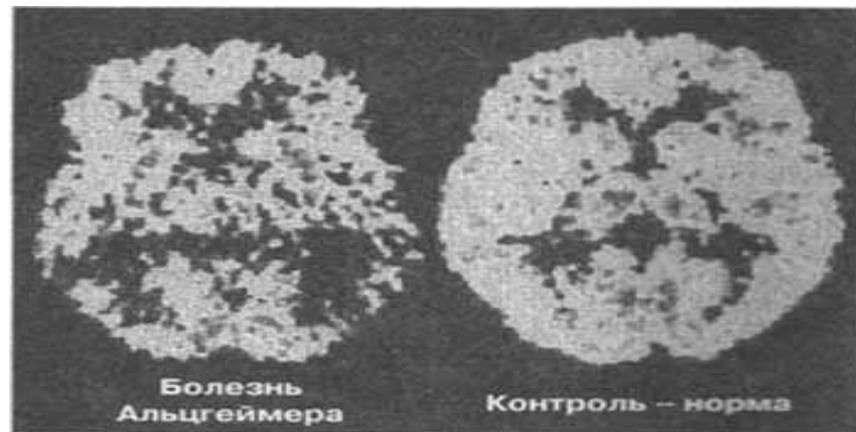
Отложение амилоида



Гибель нейронов



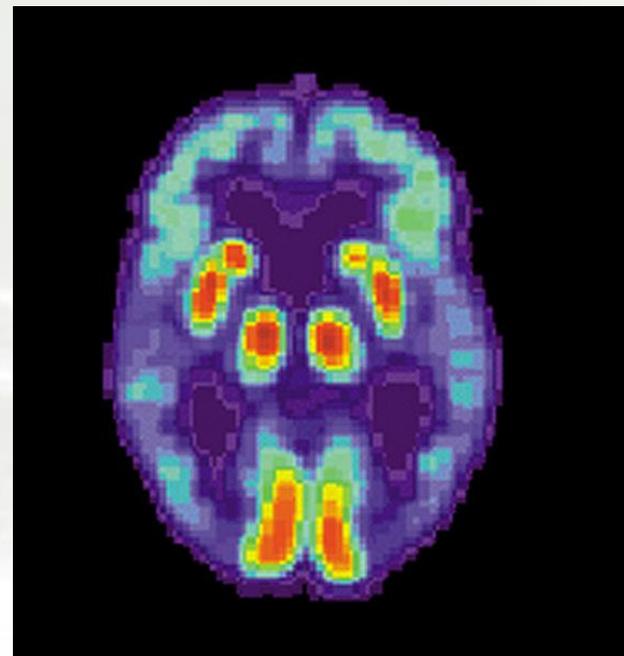
Атрофия коры



# Патоморфология

**Морфологические изменения, локализующиеся в энторинальной коре, гиппокампе и медиальных отделах височных долей, соответствуют начальным клиническим проявлениям.**

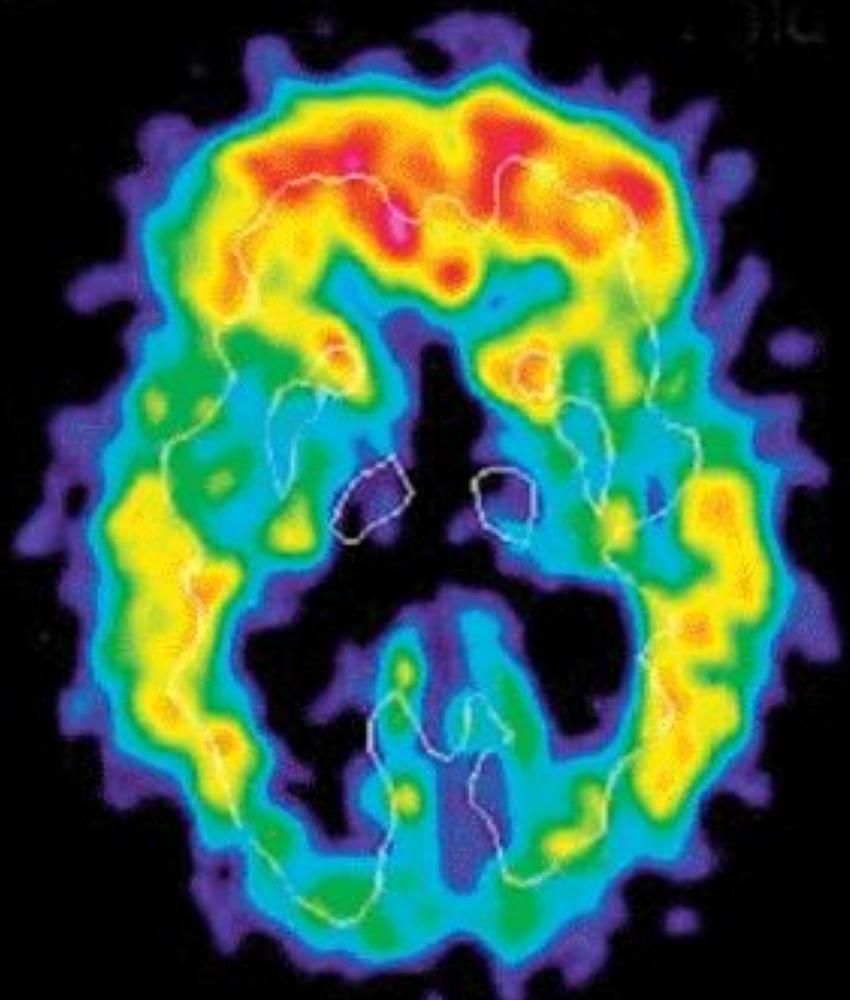
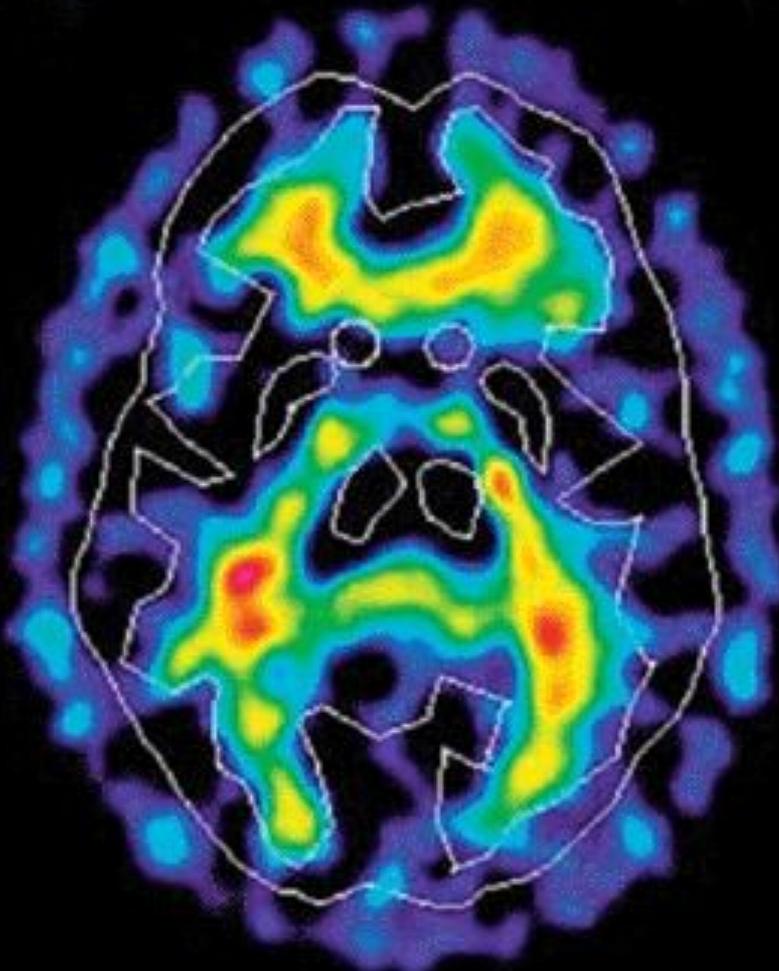
**На поздних стадиях болезни изменения захватывают ассоциативные зоны височно–теменных и лобных отделов головного мозга..**



ПЭТ-сканирование мозга при болезни Альцгеймера демонстрирует угасание активности в височных долях.

**67-year-old control**

**Alzheimer patient**



**PET brain images**

2-(4'-methylamino-phenyl)-6-hydroxybenzothiazole (Pittsburgh Compound)

# Стадии заболевания

Предеменция

Ранняя деменция

Умеренная деменция

Тяжелая деменция

# Типичные клинические симптомы





# Клиника предеменции

**Проблемы исполнительных функций: сосредоточенности, планирования, когнитивной гибкости.**

**Расстройства памяти: неспособность усвоить новую информацию, потеря памяти на недавно заученные факты.**

**Мягкое когнитивное снижение**



# Клиника ранней деменции



Прогрессирующее снижение памяти и агнозия. Эпизодическая память, семантическая память и имплицитная память в меньшей степени подвержены расстройству по сравнению с новыми фактами или воспоминаниями.

При рисовании, письме, надевании одежды и других задачах с использованием тонкой моторики, человек может казаться неловким из-за определённых проблем с координацией и планированием движений.

Афазия в основном характеризуется оскудением словарного запаса и сниженной беглостью речи, что в целом ослабляет способность к словесному и письменному выражению мыслей.



# Клиника тяжелой деменции

Утрата вербальных навыков, апатия

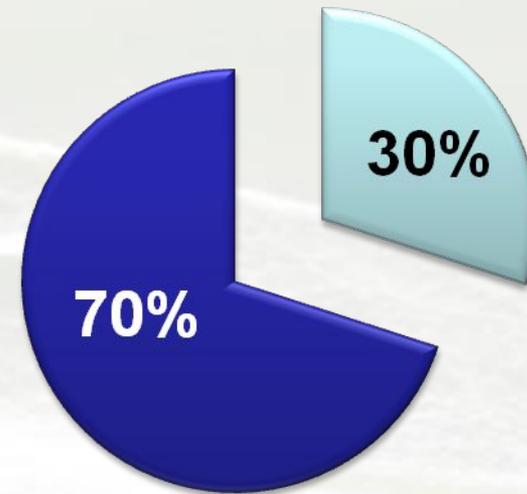
Потеря массы тела

Невозможность передвигаться и питаться

Полная зависимость от посторонней помощи

# Депрессия при болезни Альцгеймера

■ Страдают депрессией



**Наличие депрессии при болезни Альцгеймера является прогностически неблагоприятным признаком ограничения активности в повседневной жизни, инвалидизации и скорой смерти.**

# Депрессия при болезни Альцгеймера

Клинически депрессия при болезни Альцгеймера характеризуется:

1 Тревожность

2 Беспокойство

3 Апатия

4 Чувство отчаяния

5 Потеря веса, нарушения сна



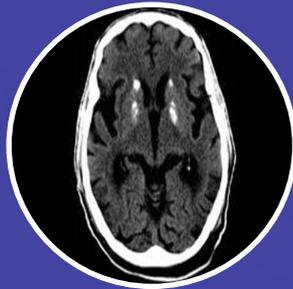
# Методы диагностики БА

Общеклинические

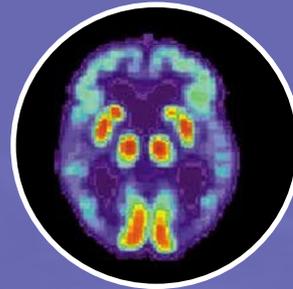
Инструментальные

Нейропсихологические

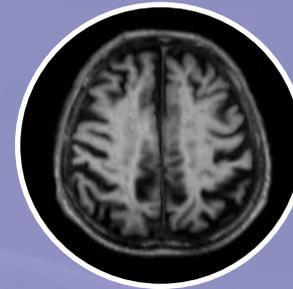
# Методы диагностики БА



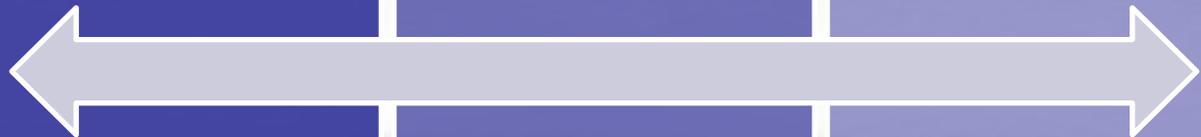
Компьютерная  
томография



Позитронно-  
эмиссионная  
томография



Магнито-  
резонансная  
томография



# Нейропсихиатрические методики



ADAS – когнитивное поведение

COWAT – контролируемые устные ассоциации

MMSE (Mini-Mental State Examination)

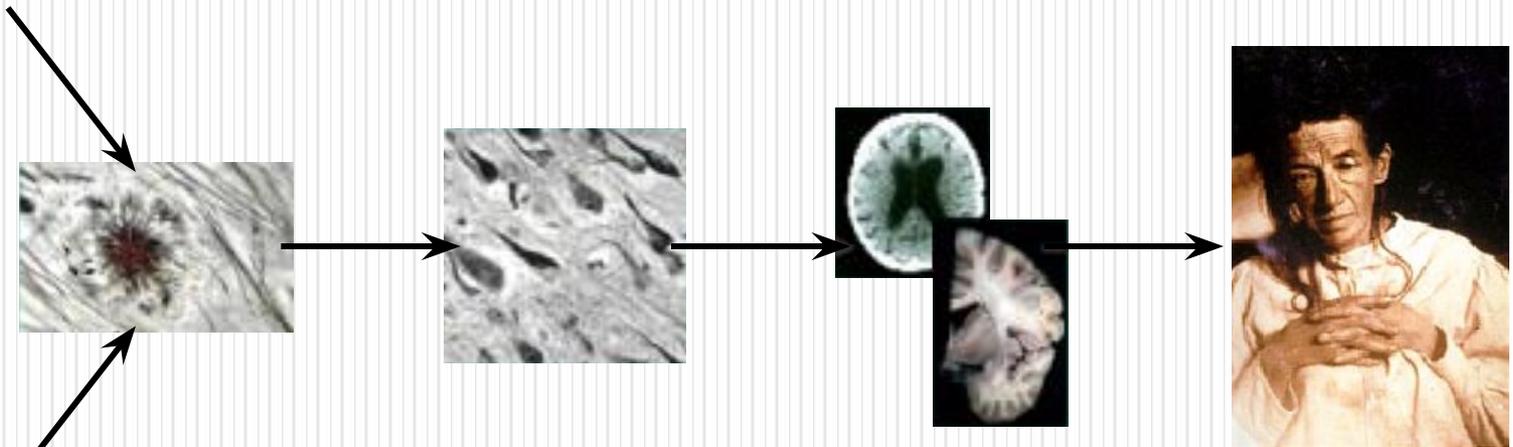
ADCS-ADL – опросник для оценки повседневной деятельности

NPI – нейропсихиатрический опросник



# Болезнь Альцгеймера – диагностика:

Генетические мутации



# диагностические особенности БА:

## клиника

- Постепенное развитие деменции

- Амнестический синдром – ранний и основной признак

- Нарушено немедленное запоминание

- От незначительного до тяжелого

- Минимальное влияние повторений

- «плоские» кривые запоминания

- Существенно нарушено отсроченное припоминание

- Существенно нарушено узнавание материала

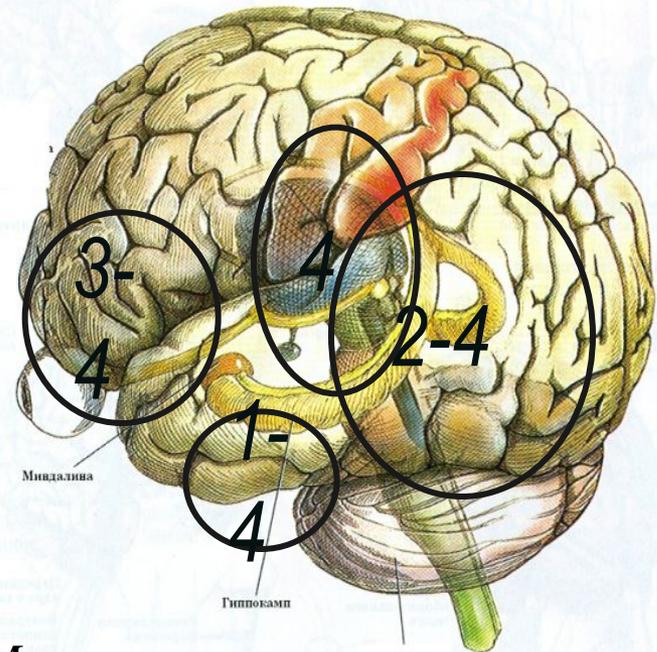
- Афато-апракто-агностический синдром

- Не когнитивные психопатологические симптомы на тяжелой стадии болезни

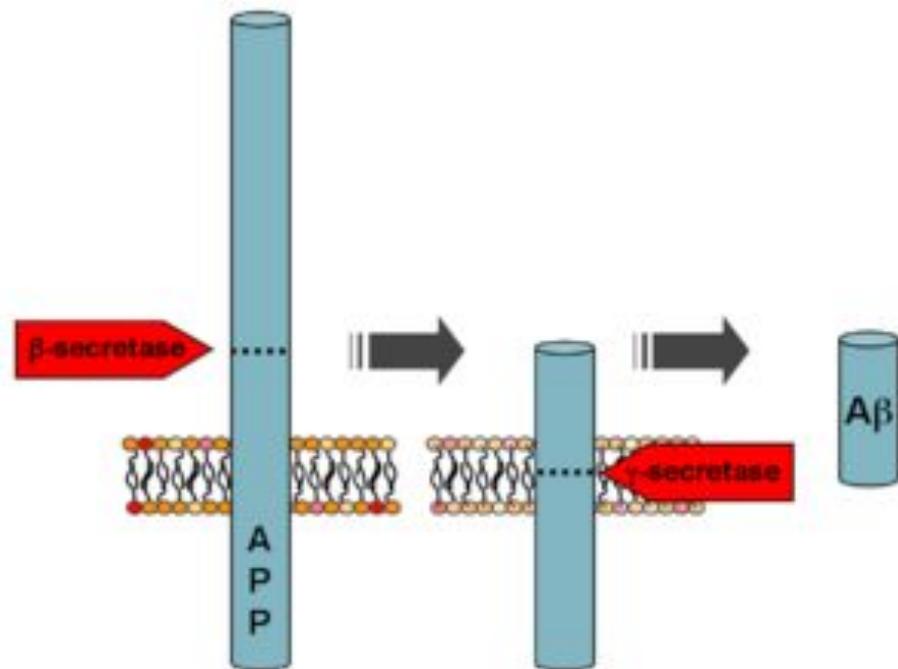
- Иллюзии, галлюцинации

- Отсутствие неврологических симптомов до последних стадий

J.G. Scott & M.R. Schoenberg (2011)



# особенности БА: биомаркеры ликвора (1)

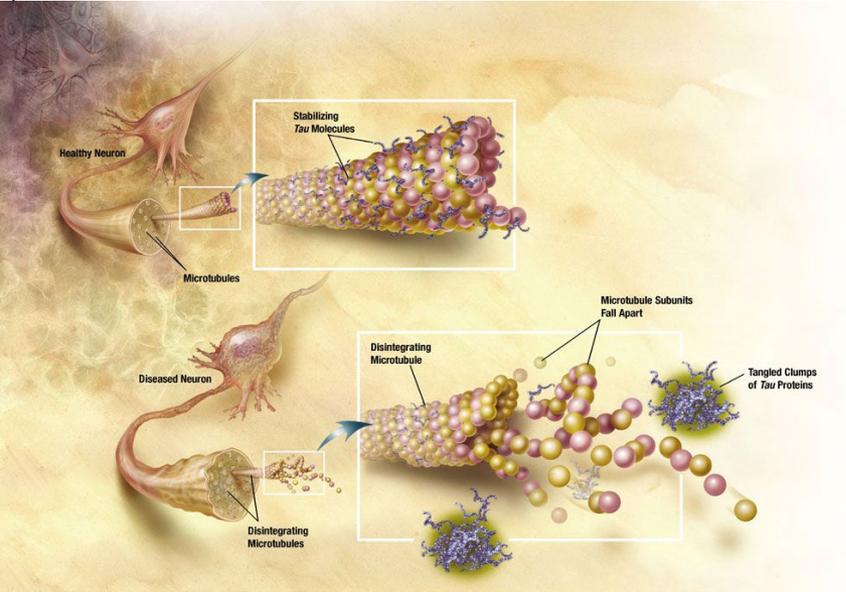


Амилоид β42

- **↓ концентрации аβ42 (50%)** в СМЖ при БА vs не дементных (сенситивность/специфичность – 80-90%) (мета-анализ 20 исследований/ 2000 пациентов, Blennow et al., 2003)
- Механизм снижения концентрации аβ42 в ликворе не ясен
- Данные аутопсии показывают обратную корреляцию - ↓ аβ42 в ликворе при ↑ его в бляшках (Strozik et al., 2003)
- Такая же корреляция по данным PET (Fagan et al., 2005)

# особенности БА: биомаркеры ликвора

## (2)



- ↑ уровня **o-tau** при БА на 300% vs КОНТРОЛЯ

- (мета-анализы 50 исследований/5000 пациентов, Burger nee Buch et al., 1999, Wahlund et al., 2001)

- ↑ уровня **ф-tau** (сенситивность и специфичность – 80-90%)

- (20 исследований/2000 пациентов, Hampel et al., 2004)

- Позволяет дифференцировать БА от ФТА и др. деменций (Hampel et al., 2004, Buerger et al., 2002)

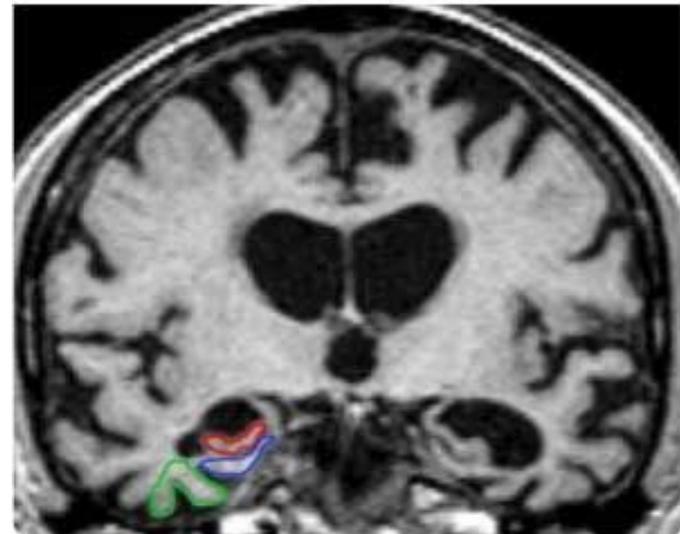
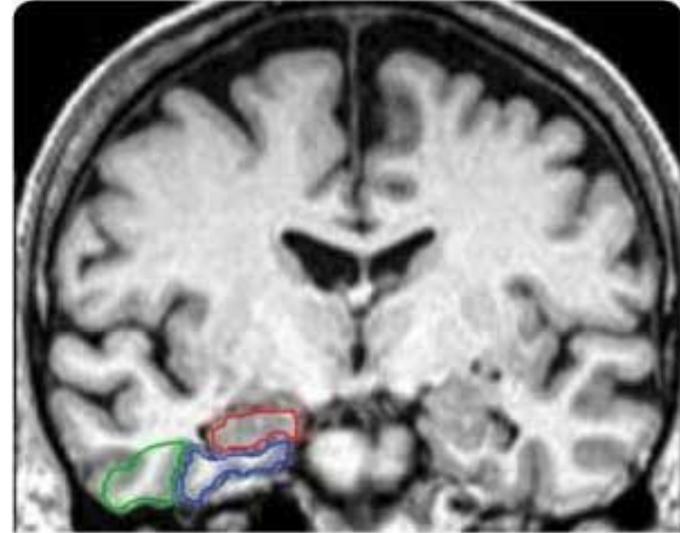
- Есть доказательства, что повышение ф-tau при МКС является предиктором развития БА (Ewers et al., 2007).

- Сенситивность и специфичность повышается при добавлении к исследованию ф-tau аβ42 (Hansson et al., 2006)

**Общий и фосфорилированный tau-протеин**

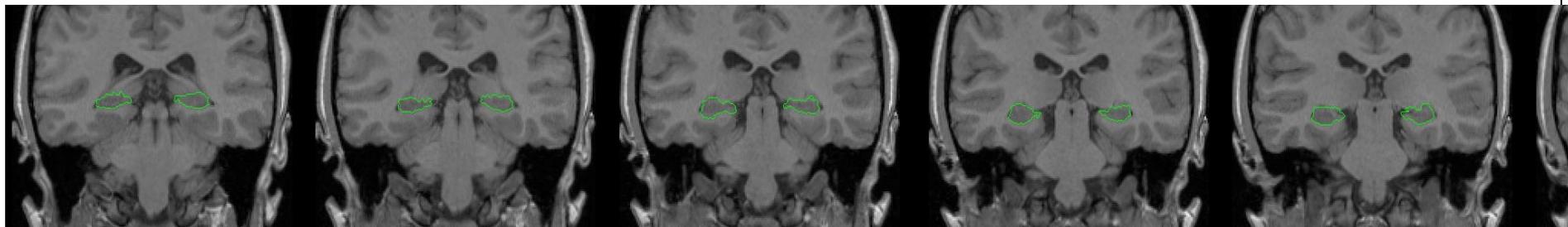
# Специфические признаки БА: *рутинная МРТ*

- Специфические зоны атрофии
  - Медиальной височной коры
  - Гиппокампа
  - Энторинальной коры
- Не специфические признаки
  - Атрофия др. корковых регионов
  - Атрофическая гидроцефалия

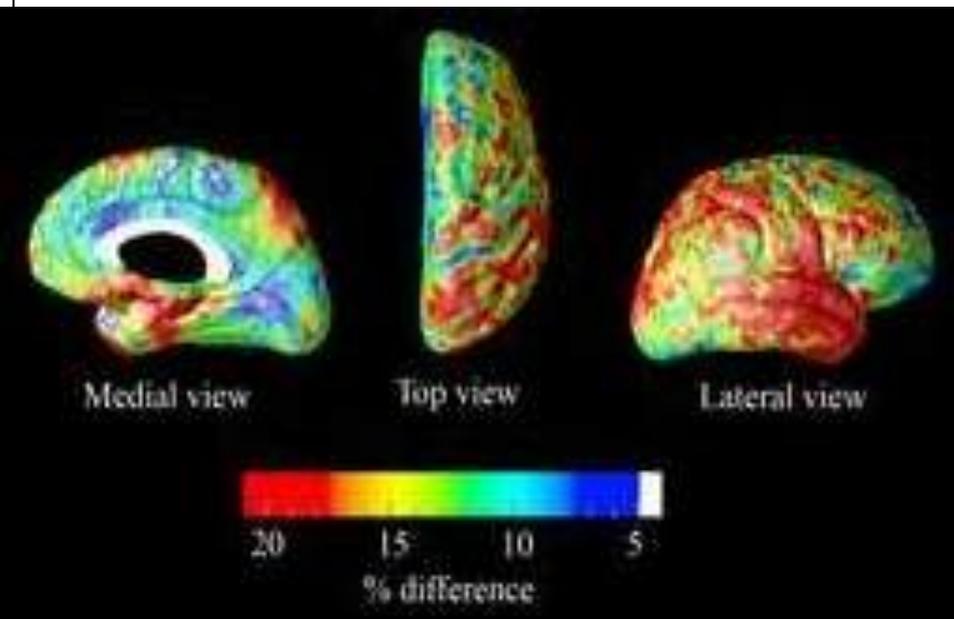


# Специфические признаки БА: *измерение объема гиппокампа*

- Гиппокампа́льная волюметрия – наиболее исследованный структурный биомаркер диагностики БА, а также оценки риска перехода МКС в БА (Hampel et al., 2009)
- Скорость уменьшения ОГ при БА – 3-7%/год, у здоровых – максимум 0,9%/год (Raz et al., 2004)
- Ограничения – затраты времени исследования
  - 2 часа при ручных измерениях
  - 30 мин – при автоматических (Hsu et al., 2004, Csernansky et al., 2004)



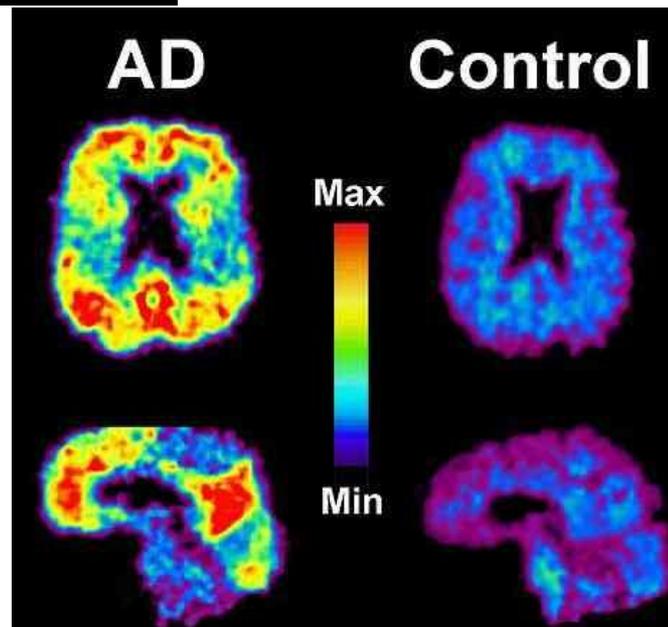
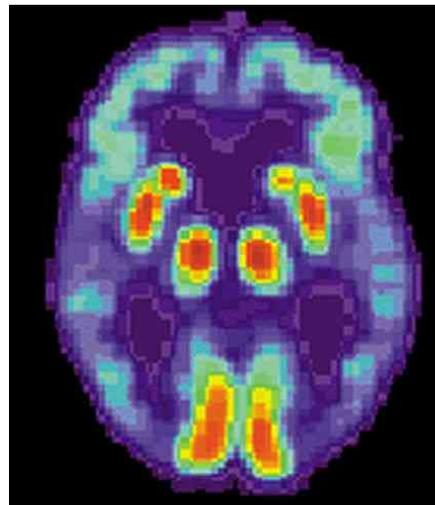
# методы трехмерной волюметрии



- Позволяют выявлять региональное уменьшение серого вещества мозга при БА
- Медиальной и латеральной височной коры, ассоциативных зон теменной коры (Baron et al., 2001, Busatto et al., 2003)
- Более быстрая атрофия этих регионов при МКС с исходом в БА, чем при стабильном течении МКС (Chetelat et al., 2005)

# Специфические признаки БА: ПЭТ

- снижение метаболизма  $^{18}\text{F}$ FDG в височной и ассоциативной теменной коре, особенно в задней части поясной извилины, а также в префронтальном ассоциативном регионе (Kuwert et al., 1999)
- При МКС показано меньшее по выраженности снижение метаболизма  $^{18}\text{F}$ FDG в тех же регионах мозга – точный маркер перехода МКС в БА (Mondrego et al., 2006, Dobert et al., 2005)
- Новые методы ПЭТ – радиоактивные трассеры, связывающиеся с амилоидными бляшками



# Деменция с тельцами Леви



LOGO

# Эпидемиология ДТЛ

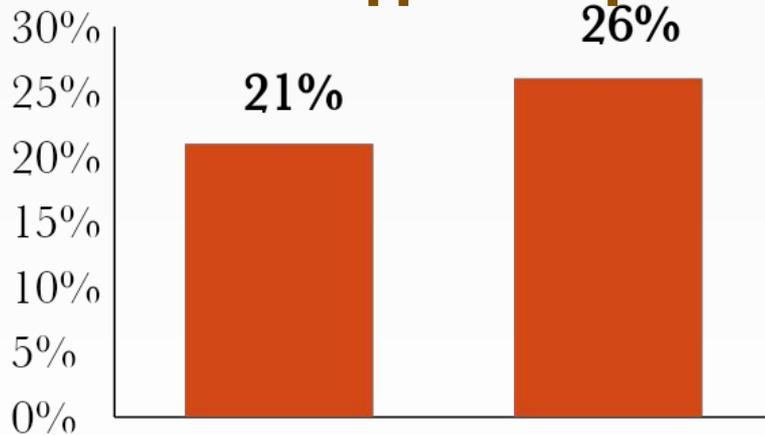


В списке причин деменции ДТЛ по распространенности занимает 3-е место, уступая БА и смешанной деменции. Среди лиц старше 65 лет распространенность ДТЛ может достигать 0,7%, а среди лиц старше 85 лет - 5%

*Ballard CG, Jacoby R, Del Ser T et al. 2006*

# Деменция с тельцами Леви (ДТЛ)

## Сочетание паркинсонизма и деменции



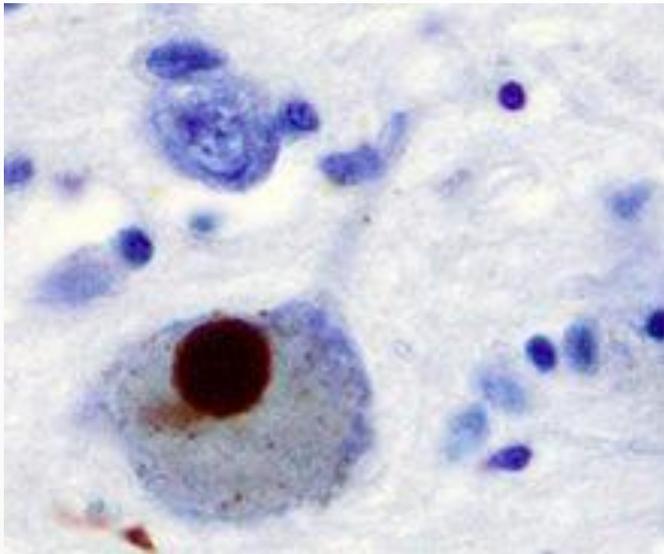
**ДТЛ выявляется у мужчин и женщин примерно с одинаковой частотой.**



**Возраст начала заболевания - около 70 лет.**

# Патогенез ДТЛ

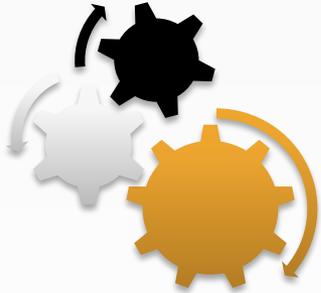
- ◆ Деменция
- ◆ Паркинсонизм
- ◆ Психотические нарушения
- ◆ Вегетативные нарушения



**В основе - распространенный дегенеративный процесс с образованием в нейронах базальных ганглиев и коры больших полушарий особых внутриклеточных включений - телец Леви.**

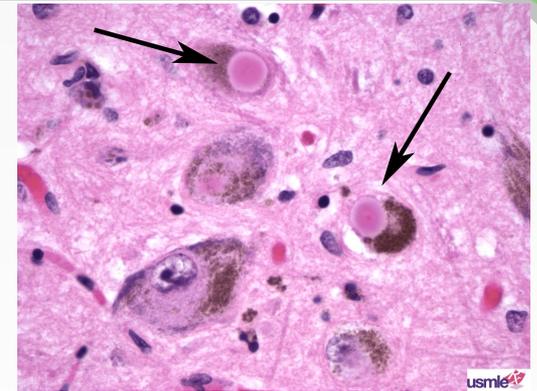
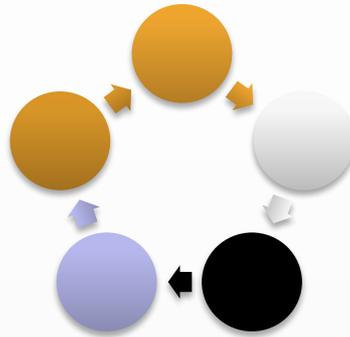
# Этиология ДТЛ

## Формирование телец Леви



аномальная  
продукция а-  
синуклеина

Нарушение  
переработки а-  
синуклеина



Накопление  
а-синуклеина

Гибель  
нейронов

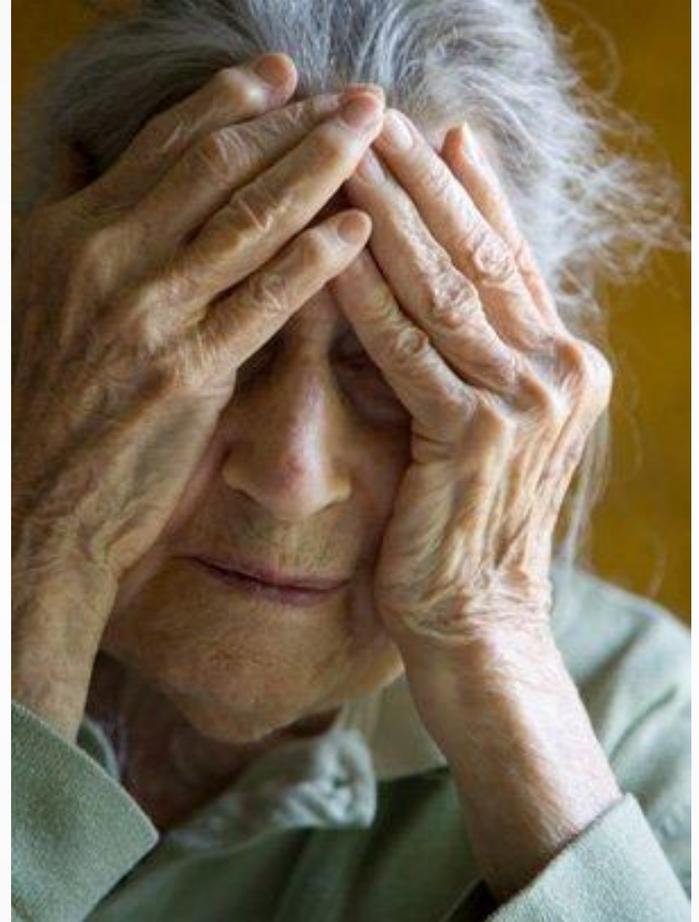
# Клиническая картина

**Нарастающие  
когнитивные расстройства**

**Флуктуации  
когнитивных функций**

**Повторяющиеся  
зрительные галлюцинации**

**Спонтанные  
признаки паркинсонизма**



# Дифференциально- диагностические особенности ДТЛ

- *В течение 1 года развиваются три основных синдрома, которые в последующем прогрессируют*
  - **Паркинсонизм, не связанный с приемом нейролептиков**
  - **Деменция лобно-подкоркового типа**
  - **Галлюцинации**
  - Могут быть признаки прогрессирующей вегетативной недостаточности
  - Флюктуации когнитивных и психопатологических нарушений
  - Повышенная чувствительность к нейролептикам
  - Снижен уровень транспортера дофамина в базальных ядрах по данным ПЭТ

# Лечение ДТЛ

**Синдром**

**Деменция**

**Паркинсонизм**

**Психотические нарушения**

**Депрессия**

**Препараты выбора**

Ингибиторы холинэстеразы  
(ривастигмин, галантамин)  
Мемантин

Препараты леводопы в  
минимальной эффективной дозе

Ингибиторы холинэстеразы  
Атипичные антипсихотики  
(рисперидон, оанзапин, кветиапин)

Селективные ингибиторы обратного  
захвата серотонина (циталопрам,  
сертралин)

Селективные ингибиторы обратного  
захвата серотонина и  
норадреналина (милнаципран)  
Венлафаксин, дулоксетин

# Болезнь Гентингтона



LOGO

# Этиология б. Гентингтона

Ген хантингтин, расположенный на коротком плече 4 хромосомы (*HTT*), присутствующий у всех людей, кодирует белок хантингтин (*Htt*). Этот ген состоит из последовательности трёх азотистых оснований цитозин-аденин-гуанин – ЦАГ триплет.



Больше триплетов

Выше пенетрантность

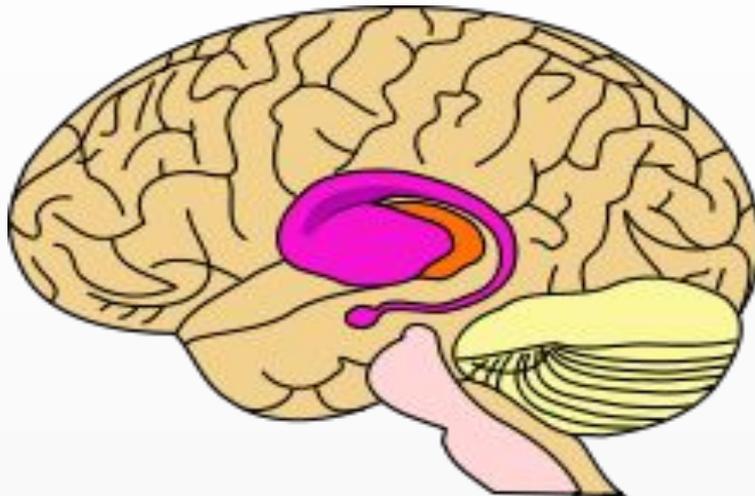
Тяжелее болезнь

# ▶▶▶ Патогенез б. Гентингтона

Мутантный  
хангтин

Поражение  
стриатума

Клиника  
болезни



# Клиническая картина Б. Геллингтона

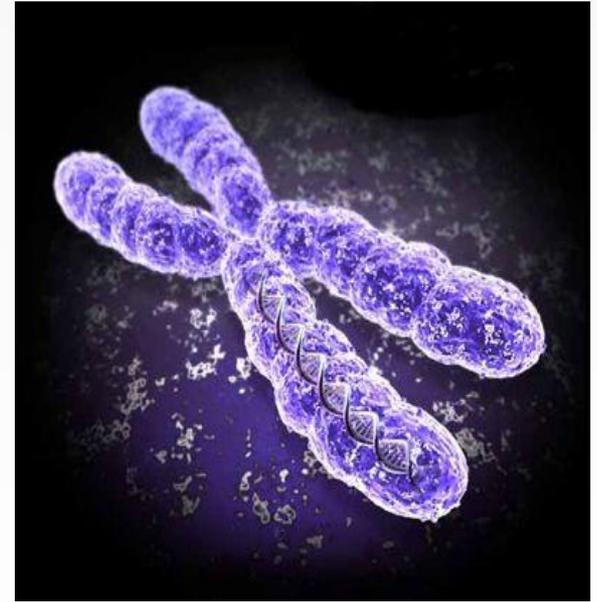
Хорея

Растройства  
личности и  
поведения

Слабоумие

# ▶▶▶ Диагностика болезни Гентингтона

- ★ **Генетический метод:** забор крови с последующим определением количества повторов ЦАГ в каждом *НТТ* аллеле; пренатальная и преимплантационная диагностика
- ★ **Клинические методы:** физикальное обследование, КТ, МРТ (видимая атрофия мозга на прогрессирующей стадии заболевания)



# ▶▶▶ Лечение болезни Гентингтона

- Бензодиазепины
- Антипсихотики
- Противопаркинсонические



При депрессивных расстройствах назначают антидепрессанты, предпочтительно из группы СИОЗС

# Сосудистая деменция

---

## Дифференциально-диагностические особенности СД (МКБ-10, DSM-IV TR, NINDS-AIREN) (1)

- Деменция, особенности которой зависят от поражения сосудистых регионов
- Взаимосвязь деменции и цереброваскулярного заболевания
- Развитие деменции на протяжении 3 месяцев от начала установленного инсульта
  - Внезапное ухудшение когнитивного функционирования или его флуктуации, ступенчатое прогрессирование когнитивного дефицита
- Доказательства наличия цереброваскулярного заболевания при нейровизуализации

## Дифференциально-диагностические особенности СД (МКБ-10, DSM-IV TR, NINDS-AIREN) (2)

- Особенности когнитивного дефицита
  - Исполнительная дисфункция
  - Амнестический синдром с относительно сохранной способностью к запоминанию и узнаванию материала
  - Обусловленные особенностями очага поражения

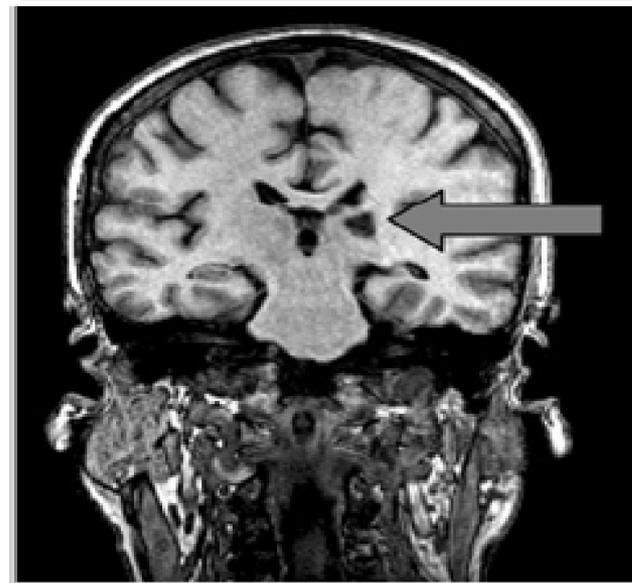
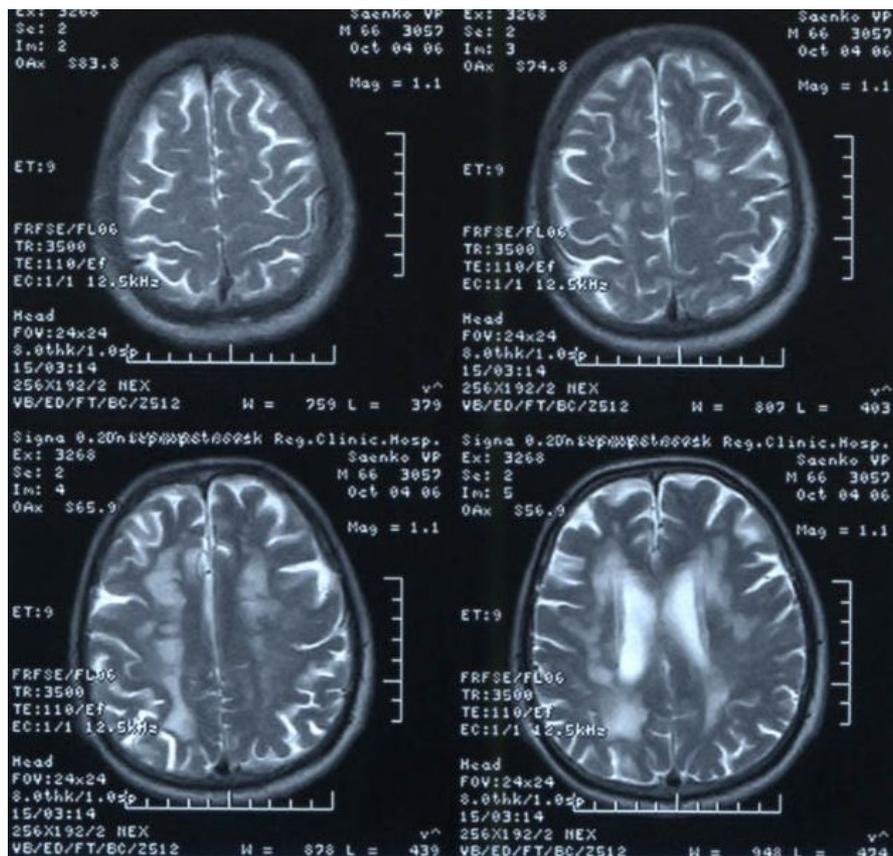
# Дифференциально-диагностические особенности СД (МКБ-10, DSM-IV TR, NINDS-AIREN) (3)

- Не когнитивные нарушения часто выражены больше, чем деменция
  - Ранее развитие нарушений ходьбы
  - Неустойчивость, частые, неспровоцированные падения
  - Ранее развитие нарушений мочеиспускания, не связанных с урологическими заболеваниями
  - Псевдобульбарные нарушения
  - Изменения личности и настроения
- Не характерно
  - Ранее развитие нарушений памяти, прогрессирующее ухудшение памяти и других когнитивных функций без соответствующих изменений вещества мозга при визуализации
  - Отсутствие очаговых неврологических симптомов, за исключением когнитивных нарушений
  - Отсутствие признаков цереброваскулярного заболевания по данным нейровизуализации

# Клинические формы СД (F01) в МКБ-10

- СД с острым началом (F01.0)
- подкорковая СД (F01.2)
- смешанная корковая и подкорковая СД (F01.3)
- другая СД (F01.8)
- неуточненная СД (F01.9).

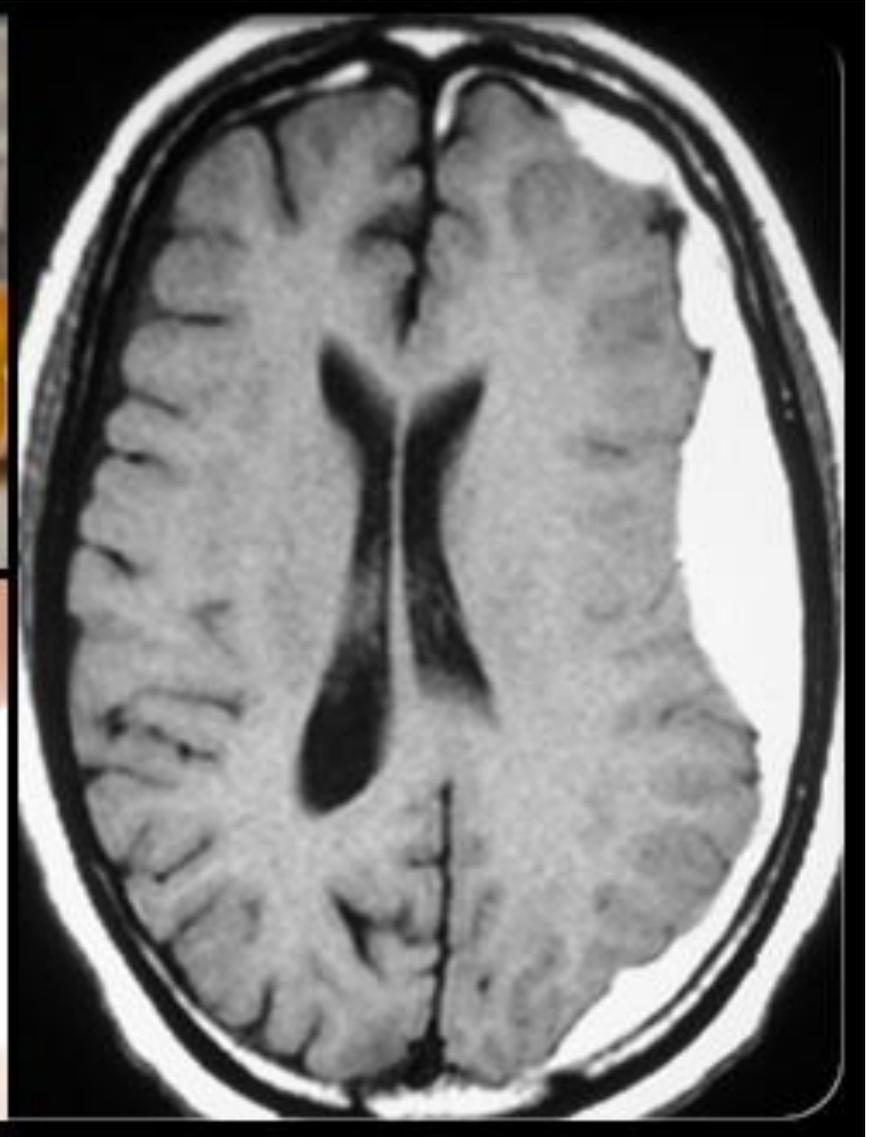
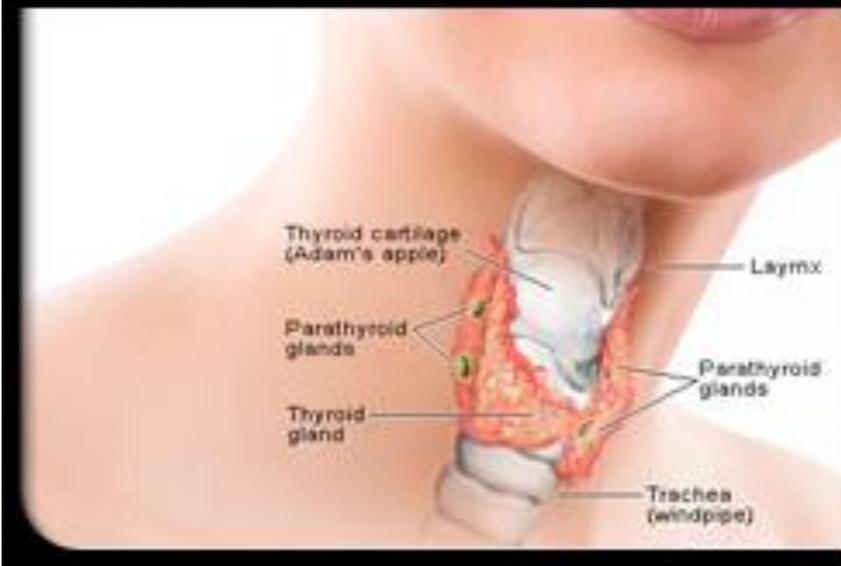
# MPT-маркеры СД



# Маркеры СМЖ при ССД

- Отношение альбумин СМЖ/ альбумин сыворотки
  - Повреждение ГЭБ на уровне малых интрацеребральных артерий [Wardlaw J.M. et al., 2003]
- Концентрация сульфатида
  - Демиелинизация белого вещества [Tullberg M. et al., 2000]
- Нейрофиламенты
  - Аксональная дегенерация [Wallin A., Sjögren M., 2001, Bjerke M. et al., 2009]
- Матриксные металлопротеазы
  - Изменения экстрацеллюлярного матрикса [Rosenberg G.A. et al., 2001]

# Основные потенциально обратимые когнитивные синдромы



# Дифференциальный диагноз потенциально обратимых когнитивных нарушений

- Медикаментозно обусловленные деменции (бензодиазепины, антихолинергические, барбитураты, типичные нейролептики)
- Деменции при дефиците витамина В12/фолатов
  - Исследование В12, фолатов в плазме крови
- Деменции при гипотиреозе
  - Т4, ТТГ, АТ ТПО, АТ ТГ
- Деменции при хронических заболеваниях печени и почек
  - Маркеры печеночной и почечной дисфункции
- Деменции при некоторых структурных поражениях мозга (опухоли, субдуральная гематома)
  - Неврологическое исследование, МРТ
- Инфекции (нейросифилис, СПИД)
  - Соответствующие серологические исследования

# Лечение основных форм деменций

---

Доказательные стратегии

# Лечение когнитивных симптомов БА

- 1. NICE, 2011; 2. van de Glind E.M. et al. Pharmacological Treatment of Dementia: A Scoping Review of Systematic Reviews, 2013
  - Ингибиторы АХЭ (донепезил, галантамин, ривастигмин) <sup>1,2</sup>
    - Для легких и умеренных стадий
  - Антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) <sup>1,2</sup>
    - Для умеренных и тяжелых стадий
  - Программы когнитивной стимуляции <sup>1</sup>

# Лечение когнитивных симптомов СД

- 1. NICE, 2006; 2. van de Glind E.M. et al. Pharmacological Treatment of Dementia: A Scoping Review of Systematic Reviews, 2013
  - Ингибиторы АХЭ (донепезил, галантамин, ривастигмин) <sup>1,2</sup>
  - Антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) <sup>1,2</sup>
  - Программы когнитивной стимуляции <sup>1</sup>
  - Эффективна вторичная профилактика ЦВЗ <sup>1</sup>

# Лечение когнитивных симптомов ДТЛ

- Ингибиторы АХЭ (донепезил, галантамин, ривастигмин) [McKeith I. et al., 2000, Fernandez H.H. et al., 2003, van de Glind E.M. et al., 2013]
- Антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) [Emre M. et al., 2008, Aarsland D. et al., 2009, van de Glind E.M. et al., 2013]

# Лечение персистирующих психотических синдромов

- Антипсихотики назначаются только при выраженных симптомах, наличии риска ущерба себе и близким
  - Увеличивают риск ЦВЗ и смерти
  - Тяжелые ЭПН при ДТЛ
- При БА и СД для профилактики возникновения и прогрессирования эффективны ИАХЭ и мемантин

# Лечение эпизодов агрессии и чрезмерной ажитации

- Ликвидация провоцирующих внешних факторов
- В/м введение
  - Лоразепама
  - Оланзапина
  - Галоперидола

# Лечение сопутствующих депрессивных и/или тревожных р-в

- Медикаментозное лечение
  - В соответствии с протоколами лечения NICE
    - Антидепрессанты без холинолитических свойств
- Немедикаментозное лечение
  - КБТ, мультисенсорная стимуляция, анимал-терапия

# Лечение БА

**1 Компенсаторная терапия**

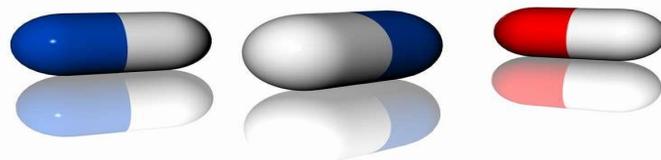
**2 Нейропротективная терапия**

**3 Вазоактивная терапия**

**4 Противовоспалительная терапия**

**5 Гормональная терапия**

# Компенсаторная терапия



## Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

физостигмин, такрин, амиридин. **Галантамин**

Псевдообратимые ингибиторы АХЭ: **экселон** (ривастигмин)

## Ингибиторы ацетилхолинэстеразы нового поколения:

Псевдообратимые ингибиторы АХЭ: **экселон**

**(ривастигмин)** -от 3 до 12 мг (с постепенным повышением дозы в течение 2 мес)..

обратимый ингибитор АХЭ – производное пиперидина – **арисепт, альмер (донепезил)** 5–10 мг/сут.

Рекомендуемая продолжительность лечения 6 мес.

**Акатинол Мемантин** – модулятор глутаматергической системы;

**глиатилин (холинальфосцерат)**

# Развитие холинергической гипотезы

---

- **1970-е** Впервые предложена холинергическая гипотеза<sup>1</sup>
- **1980-е** Дефицит АХ приводит к нарушению когнитивных функций<sup>1,2</sup>
  - Разрушение холинергических нейронов в базальных отделах переднего мозга
  - Снижение активности холинергической системы коррелирует с выраженностью заболевания
  - Холинергическая система влияет на реакцию и внимание человека
- **1990-е** Появление ИХЭ средств терапии<sup>3</sup>
- **2000-е** Изучение роли БХЭ и АХЭ<sup>4</sup>
  - Возможный вклад в прогрессирование заболевания
  - Преследование дополнительных целей лечения
  - Клиническая значимость двойного ингибирования является актуальной темой дискуссий

АХ=ацетилхолин; ИХЭ= ингибиторы холинэстеразы АХЭ=ацетилхолинэстераза; БХЭ=бутирилхолинэстераза;

1. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. Lancet 1976;2:1403

2. Rossor M. A post-mortem study of the cholinergic and GABA systems in senile dementia. Brain 1982;105:313–30

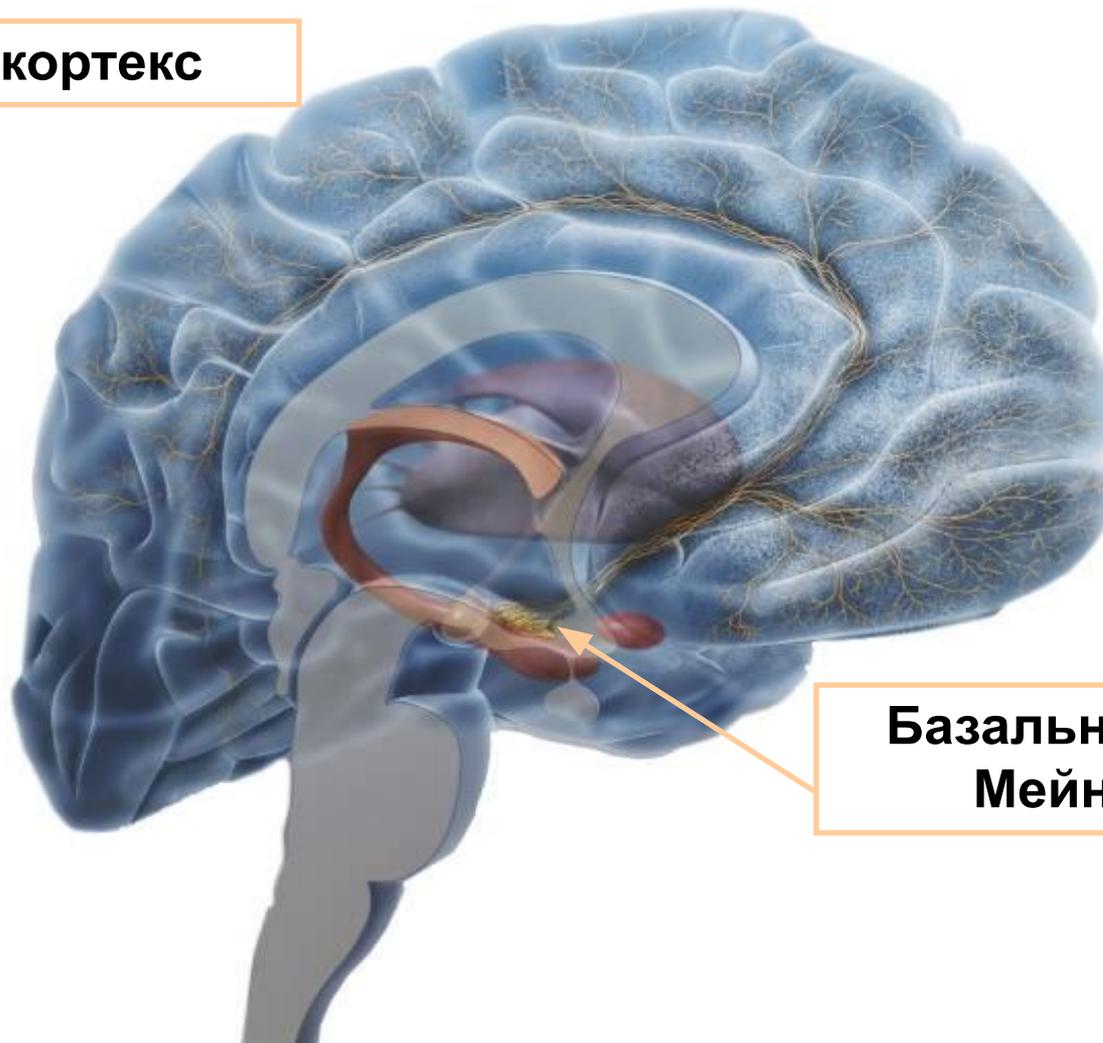
3. Davis KL, et al A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. N Engl J Med 1992;327:1253–9

4. Mufson M, et al Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. Neurobiol Dis 2002;9:88–93

# Потеря холинэргических нейронов – характерная черта БА

---

Неокортекс



Базальное ядро  
Мейнерта

БА – болезнь Альцгеймера

# Патологические изменения при БА: атрофия головного мозга и распределение бляшек и скоплений нейрофибрилл

Скопления  
нейрофибрилл

Амилоидные  
бляшки

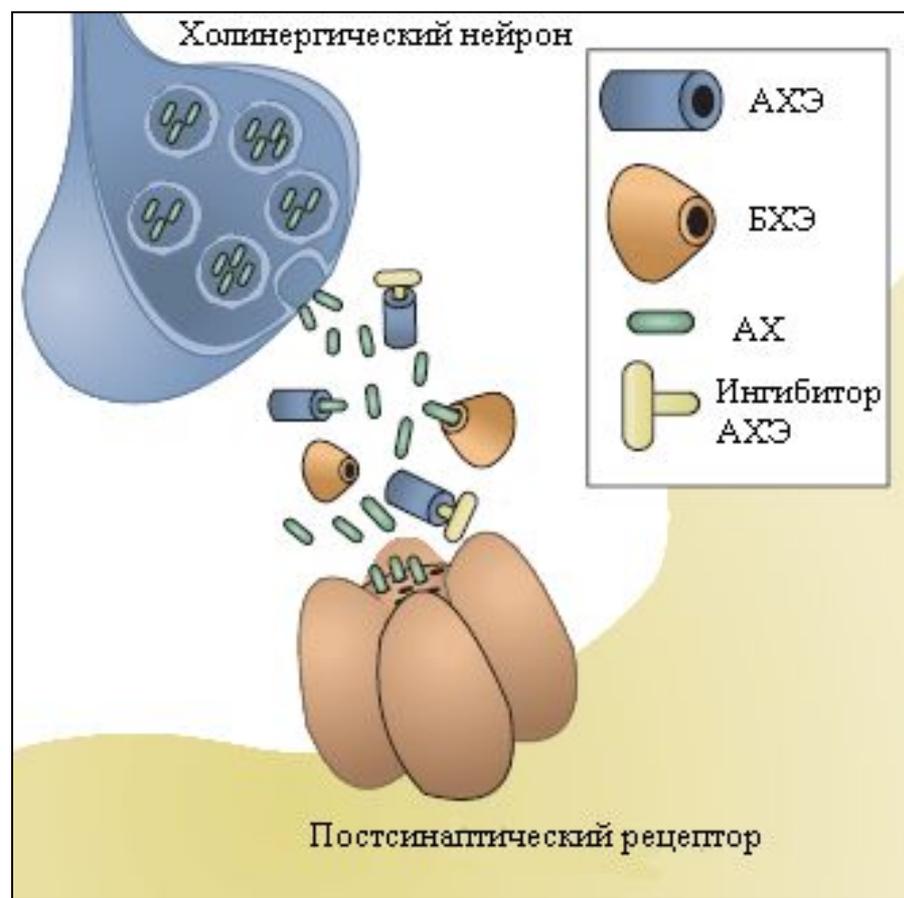
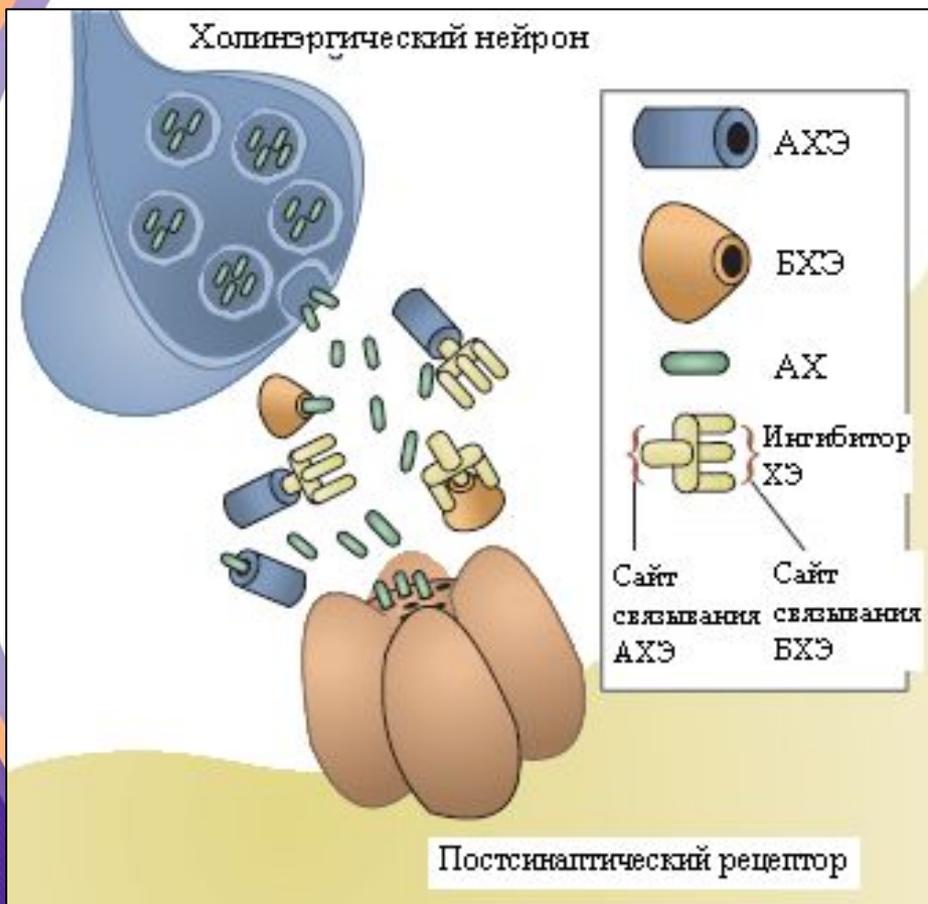


Тень «здоровой»  
мозговой ткани

# Ингибирование АХ эстеразными ферментами

**Ривастигмин** ингибирует два эстеразных фермента – АХЭ и БХЭ<sup>1,2</sup>

**Галантамин** ингибирует только АХЭ<sup>1,2</sup>



АХ=ацетилхолин    АХЭ=ацетилхолинэстераза    БХЭ=бутирилхолинэстераза

1. Mesulam M. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis* 2002;9:88–93.

2. Деменция/Ханс Ферстл, пер с нем под общ. Ред О.С. Левина – М. МЕДпресс-информ, 2011: 112с

# Ривастигмин пероральные формы у пациентов с деменцией при болезни Паркинсона

---

Является **единственным одобренным ИХЭ** для симптоматического лечения деменции при болезни Паркинсона<sup>1</sup>

Оказывает положительный эффект на:<sup>2</sup>

- Когнитивную сферу
- Повседневную активность
- Поведенческие и психотические расстройства
- Внимание и исполнительные функции

Отсутствие свидетельств ухудшения двигательной активности<sup>2</sup>

1. *Лекарственные препараты в России: Справочник М. АстраФарм Сервис, 2010, 1728с*

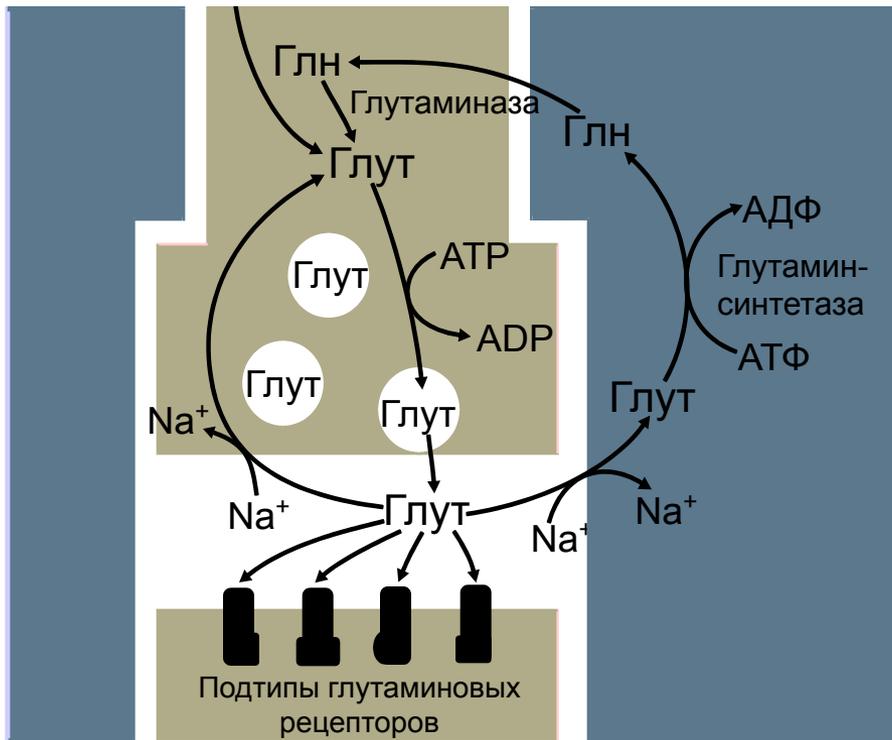
2. *Emre M, et al Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease N Engl J Med 2004;351:2509–18*

# Дисбаланс нейромедиаторов при БА

- В свете поиска стратегий терапии при БА исследовались системы двух нейромедиаторов
- ацетилхолина
  - уровни ацетилхолина патологически снижены – основание для применения препаратов ингибиторов ацетилхолинэстеразы
- глутамата
  - уровни глутамата – стимулирующего (возбуждающего) нейромедиатора – повышены

# Глутамат – нейромедиатор

## Пресинаптический нейрон

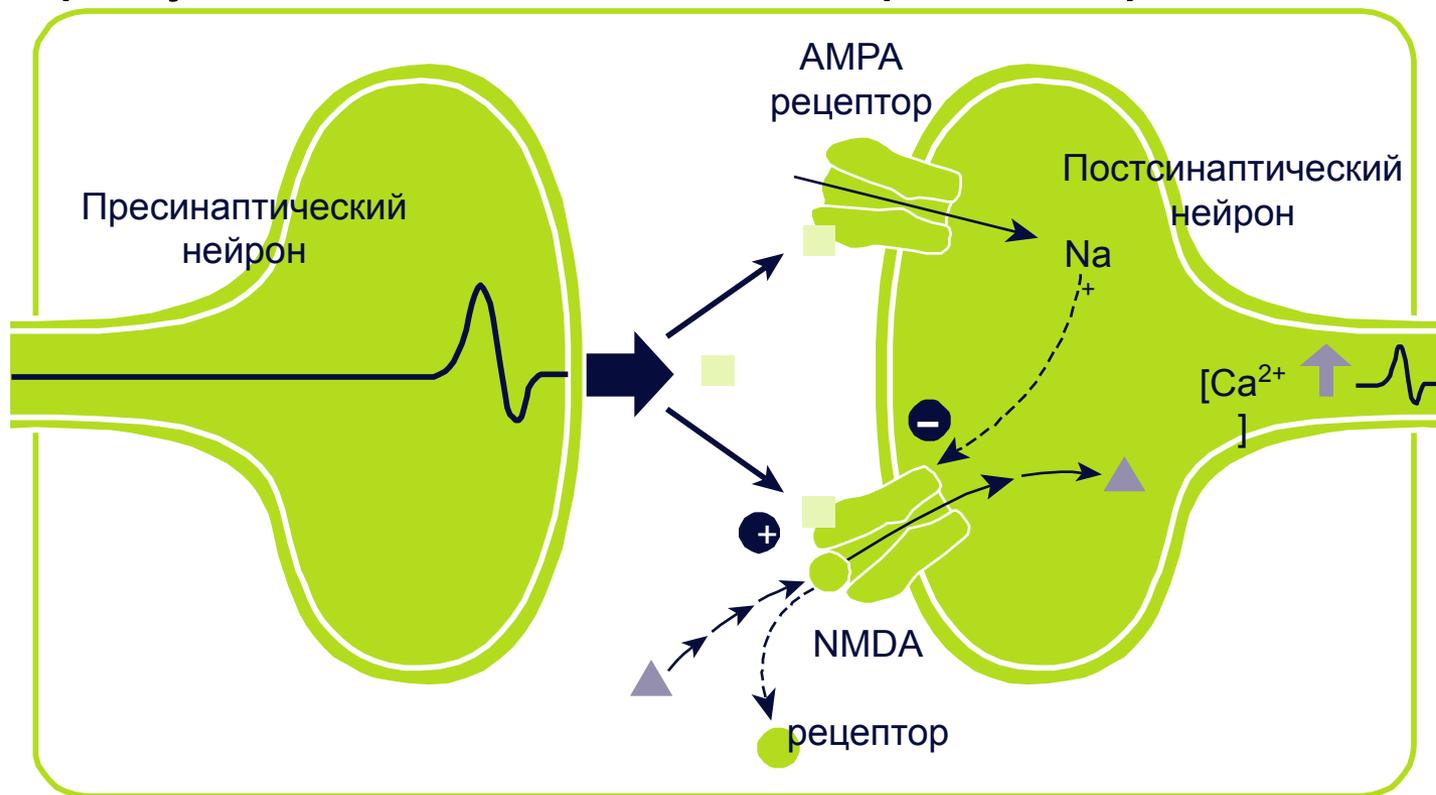


## Постсинаптический    Глия нейрон

- **Основной стимулирующий нейромедиатор**
- **Активен приблизительно в одной трети синапсов ЦНС**

# Роль глутамата в патофизиологии БА

- Для процессов долговременного потенцирования требуется активация NMDA-рецептора



● Mg<sup>2+</sup>  
+

■ Глутамат

▲ Кальций

# Механизм действия мемантина

**Мемантин защищает от патологической тонической активации**

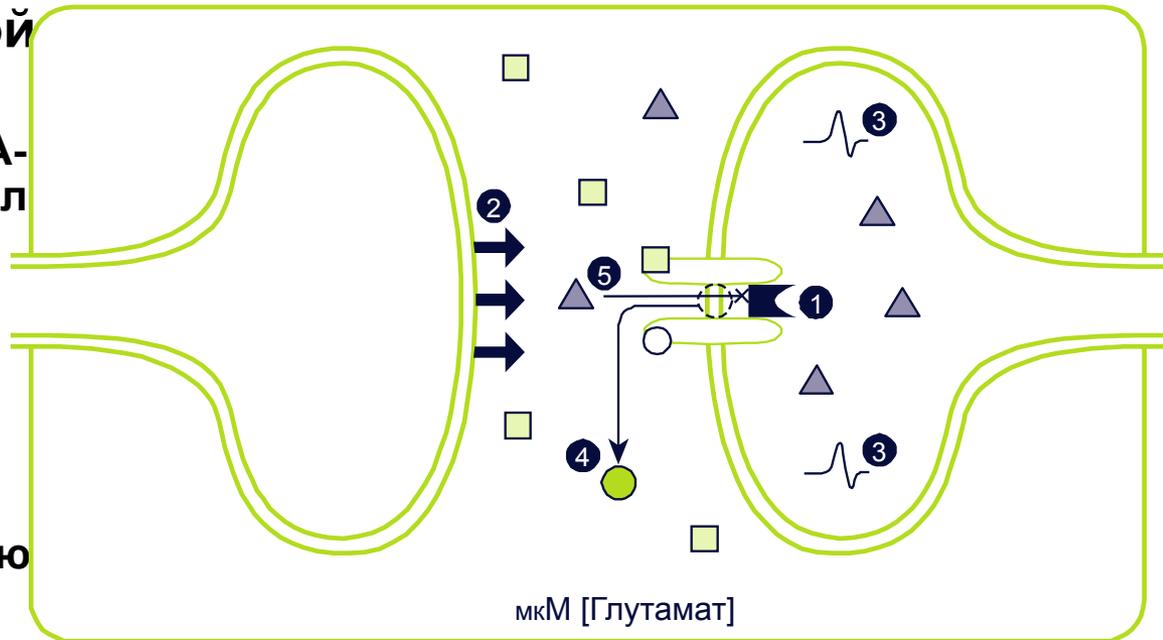
**1. Мемантин связывается с NMDA-рецептором и блокирует его канал**

**2. Продолжается непрерывное выделение глутамата из пресинаптического нейрона**

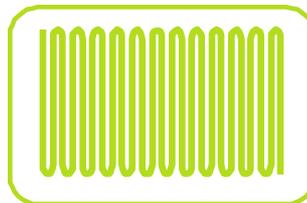
**3. Глутамат в микромолярных концентрациях вызывает ограниченную постсинаптическую деполяризацию**

**4. Этого недостаточно для вытеснения мемантина и 3 каналов NMDA-рецепторов**

**5. NMDA-каналы остаются заблокированными при прочих условиях**



● Mg<sup>2+</sup>    ○ Глицин    ■ Глутамат    ◐ Меманти    ▲ Кальций



шум



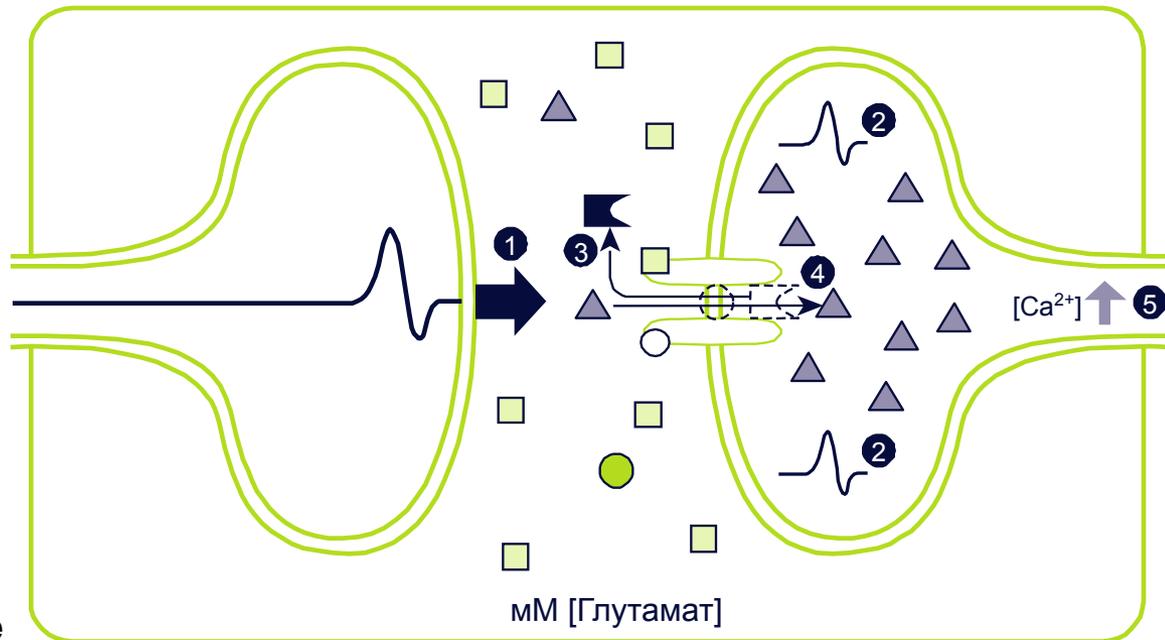
шум

Мемантин обеспечивает снижение фонового шума

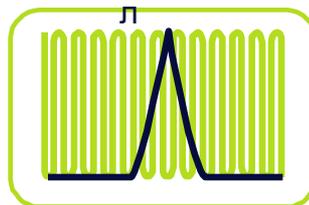
# Механизм действия мемантина

## Мемантин восстанавливает синаптическое восприятие сигнала

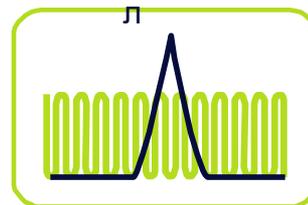
1. Происходит краткосрочное выделение глутамата в миллимолярных концентрациях в синаптическую щель
2. Частично деполяризованная постсинаптическая мембрана претерпевает дальнейшую деполяризацию
3. Происходит временное вытеснение мемантина из канала
4. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  поступают в цитоплазму постсинаптического нейрона
5. Повышение уровня  $\text{Ca}^{2+}$  инициируют сигнальный каскад, содействуя ДВП и облегчая симптоматику деменции



●  $\text{Mg}^{2+}$  сигнала  
○ Глицин  
■ Глутамат сигнала  
◼ Мемантин  
▲ Кальций



шу  
м



шу  
м

Сигнал может восприниматься, восстановлена синаптическая пластичность, что позволяет протекание процессов обучения и памяти

# Роль мемантина в терапии при БА

- Мемантин представляет первый и единственный медикаментозный агент нового класса антагонистов NMDA-рецепторов для лечения БА
- Мемантин блокирует процесс патологической активации NMDA-рецепторов из-за избыточно высоких уровней глутамата, сохраняя при этом возможность физиологической активации, что необходимо для процессов обучения и формирования памяти
- Мемантин показан для лечения среднетяжелых–тяжелых форм БА и является первым и единственным средством терапии, лицензированным для таких показаний

# EFNS (European Federation of Neurological Societies) рекомендации по диагностике и терапии болезни Альцгеймера

---

## **ИХЭ (ривастигмин, донепезил, галантамин)**

легкая, умеренная – I уровень доказательности

## **Мемантин**

умеренная или тяжелая степень – I уровень доказательности

Недостаточно данных об эффективности Гинкго билоба,  
противовоспалительных средств, ноотропов, эстрогенов,  
статинов, церебролизина в терапии БА

# ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

## Амилоидоз головного мозга



выброс  
глутамата и  
аспартата\*

активация  
перекисного  
окисления липидов

активация  
тканевых  
медиаторов  
воспаления

Замещение нервной  
ткани В амилоидом.  
Повреждение и гибель  
нейронов

ацетилхолинергический дефицит

Когнитивный дефицит - деменция

# Патогенез сосудистой деменции

**Хроническая ишемия головного мозга**



выброс  
глутамата и  
аспартата\*

активация  
перекисного  
окисления липидов

активация  
тканевых  
медиаторов  
воспаления

Апоптоз нервных  
клеток. Повреждение и  
гибель нейронов

**ацетилхолинергический дефицит**

**Когнитивный дефицит - деменция**

# Новые технологии

- Антиамилоидные препараты: Препарат PF-04360365, воздействует на бета-амилоид, эффективен при выведении бета-амилоида из мозга.
- Ингибиторы В-секретазы
- Воздействие на синтез АВ (амилоидного белка), агрегацию АВ, выведение АВ...
- Увеличение резистентности головного мозга к АВ..
- Нейротрофины
- Нейромодуляторы (синаптической пластичности и роста нервов)
- Воздействие на митохондриальную дисфункцию (димебон, латрепирдин)

# Профилактика ( с 35 лет... )

- 1. Физические упражнения (регулярные физические нагрузки способствуют восстановлению клеток головного мозга)
- 2. Контроль массы тела (индекс массы тела <30)
- Контроль уровня АД ( не более 140/90 мм рт ст)
- Контроль уровня холестерина (не более 5 ммоль/л)

# Защитные факторы:

- Социальная активность (одинокие люди в большей степени предрасположены к развитию деменции...)
- Активность не связанная с физическими нагрузками (Работа в саду... Вязание...)
- Средиземноморская диета
- Алкоголь, никотин...???

# Дополнительные факторы

- Умственные нагрузки, тренировки памяти...
- Витаминные комплексы...  
В1, В6, В12...
- А и Е – не доказана эффективность в снижении риска развития деменции