

Деменции

Современные подходы к диагностике и
лечению

План лекции:

Современные аспекты деменций

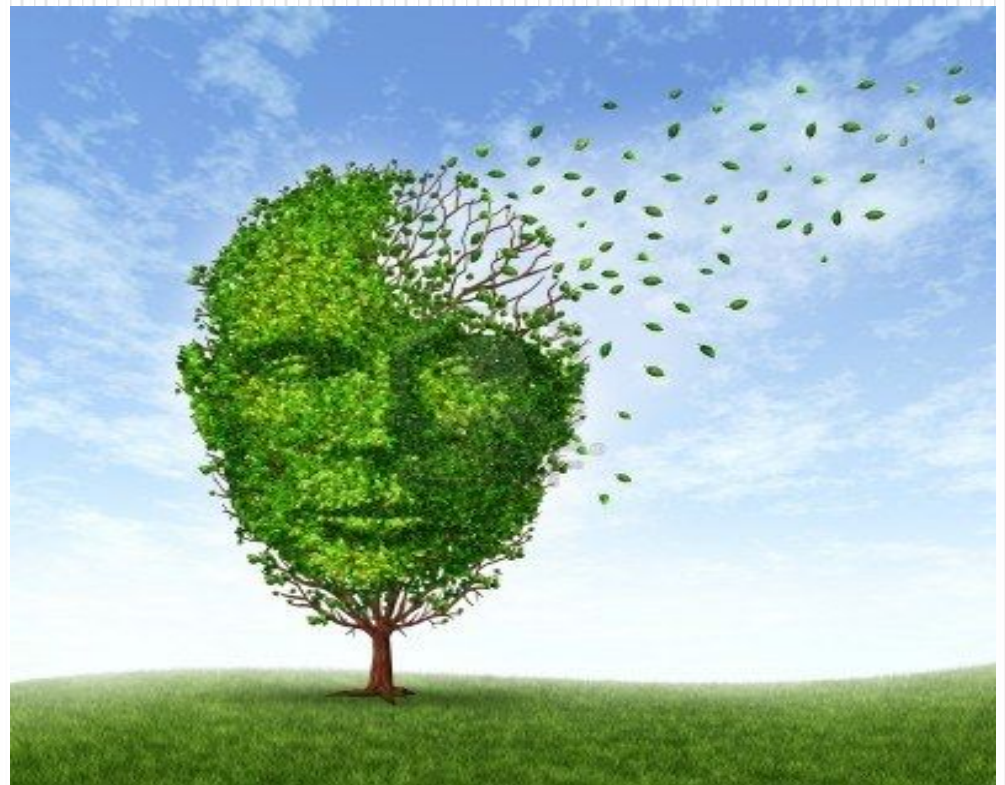
Этиопатогенез

Классификации

Болезнь Альцгеймера

Хорея Гентингтона

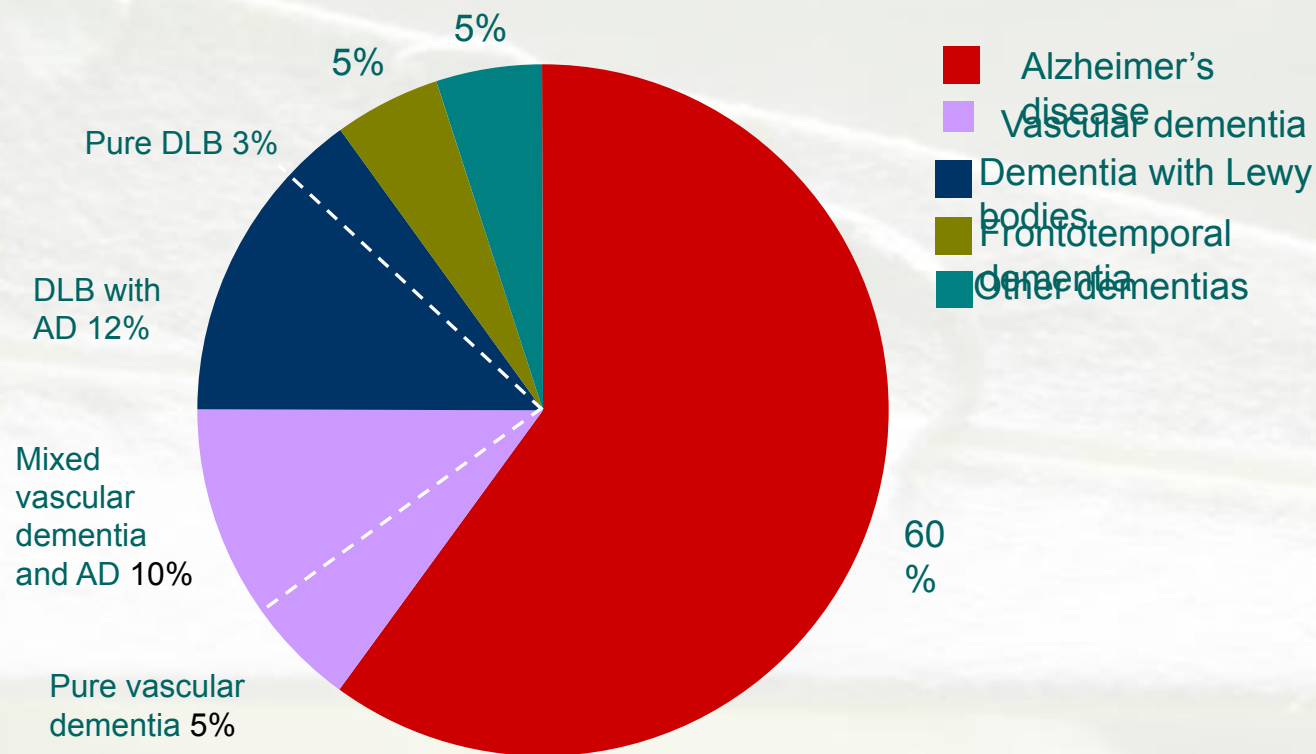
Сосудистые деменции



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]

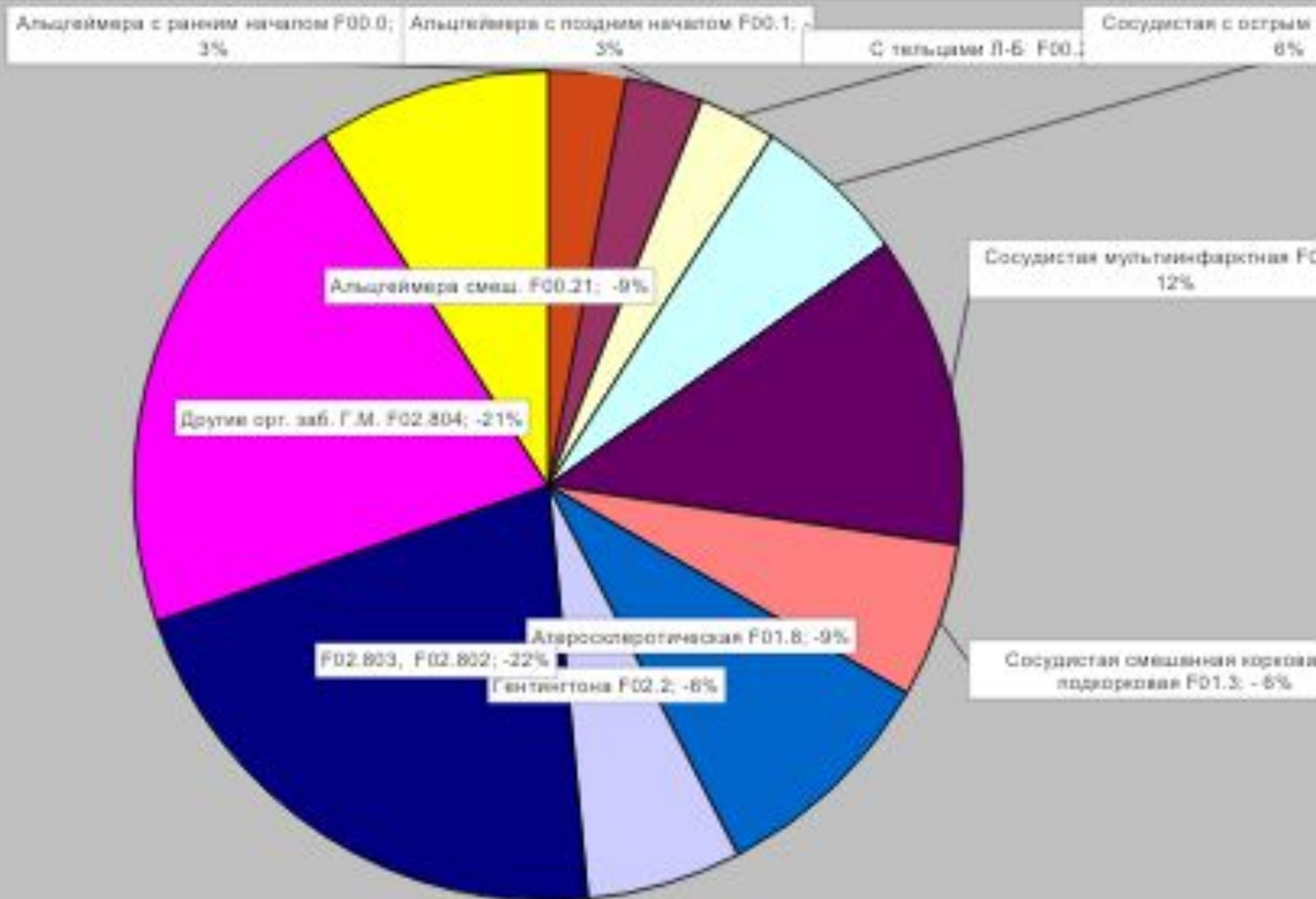
Распространенность деменций (мировые тенденции)



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

Как у нас?

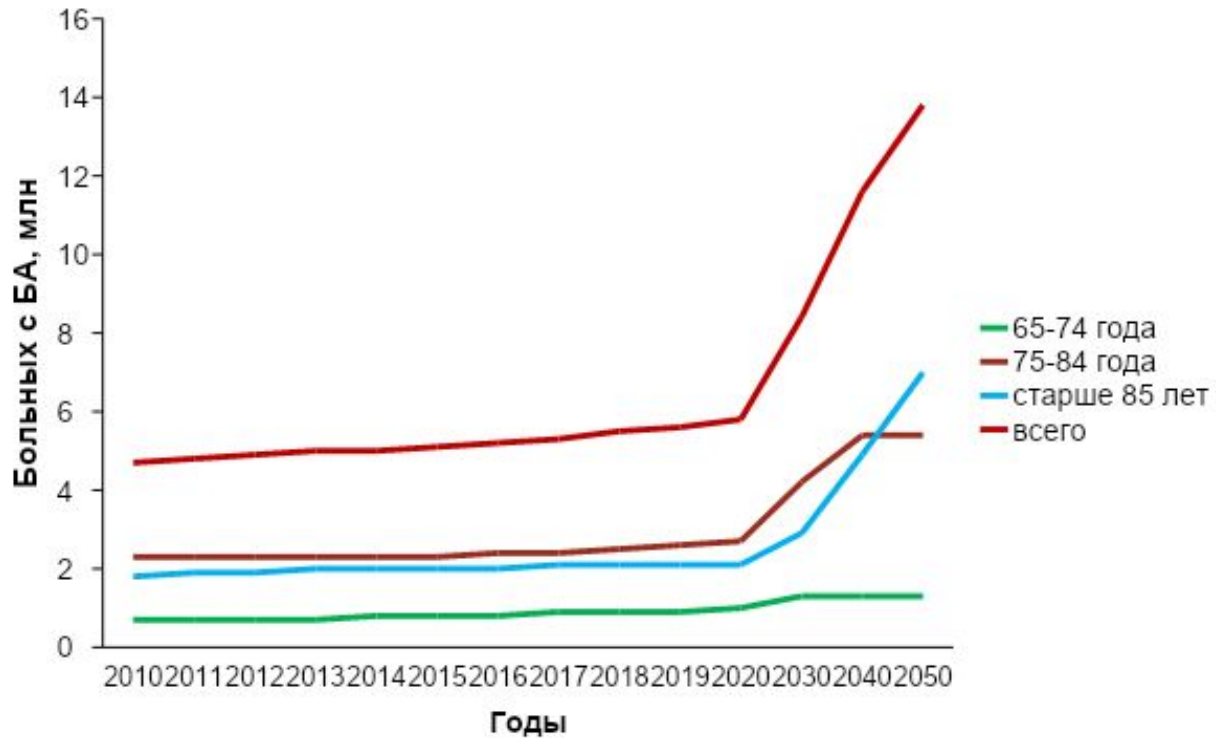
Распространенность деменций (Крым, 2010-2013 гг.)



Эпидемиологические данные

Рост числа больных болезнью Альцгеймера (данные США)

Количество больных болезнью Альцгеймера в США в 2010, прогноз до 2050¹



Болезнью Альцгеймера страдает²:

- 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)
- Внечерепральные 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 подбора 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:

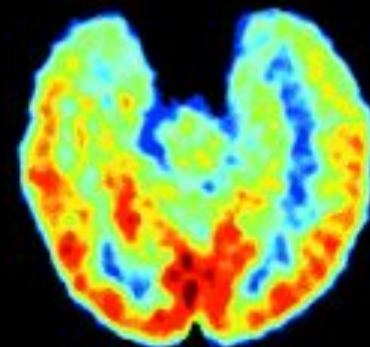
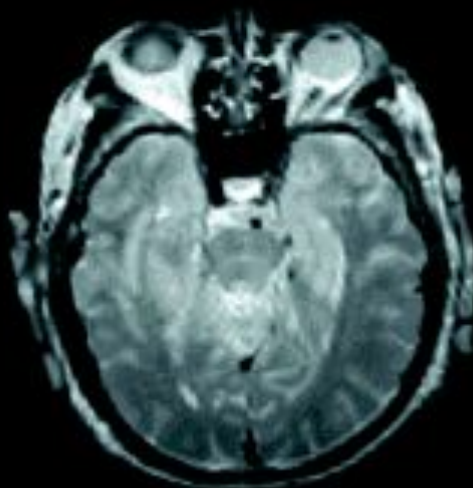
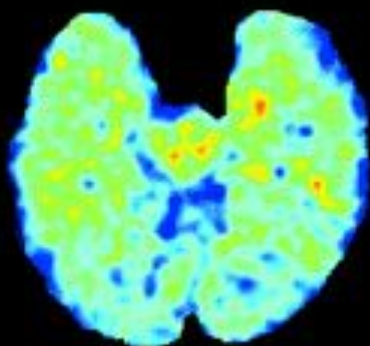
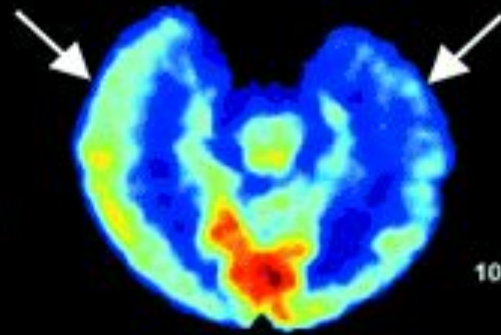
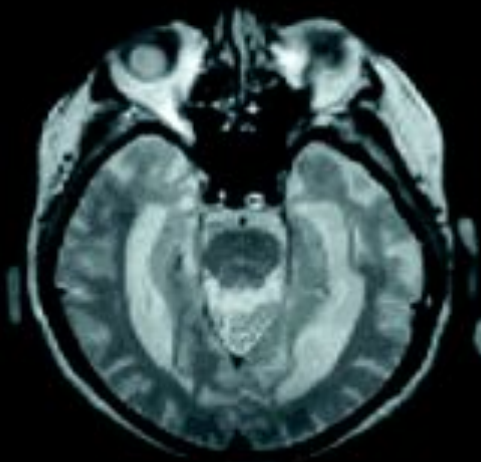
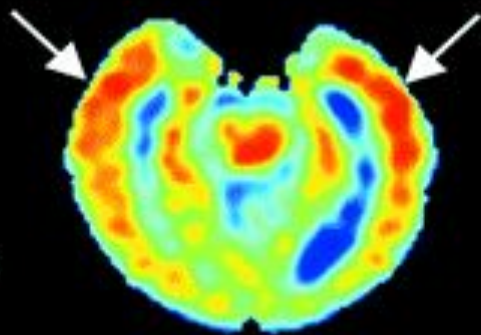
- внезапное начало, раннее нарушения походки, поведения, судорожных приступов
- очаговые неврологические нарушения
- другие заболевания, объясняющие нарушения памяти (неальцгеймеровские деменции, большая депрессия, цереброваскулярные заболевания и др)

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:

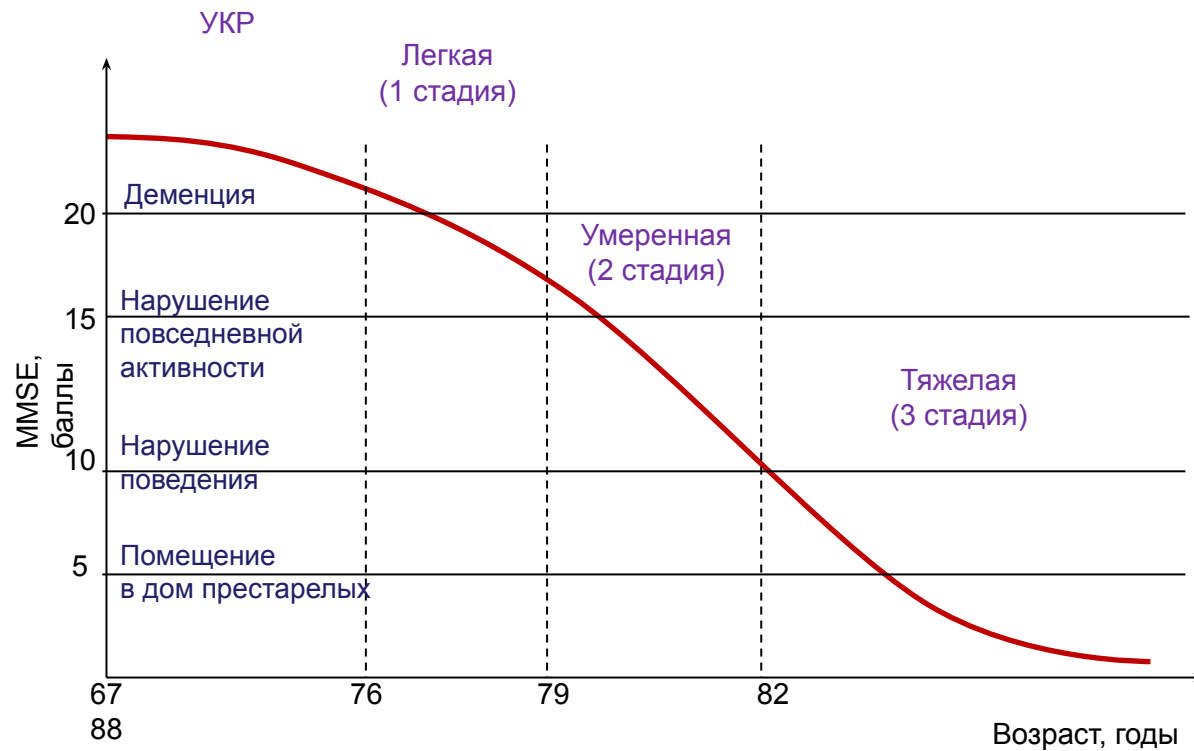
память, внимание, речь, праксис, гнозис, мышление, способность к планированию, принятию решений, контролю действий

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

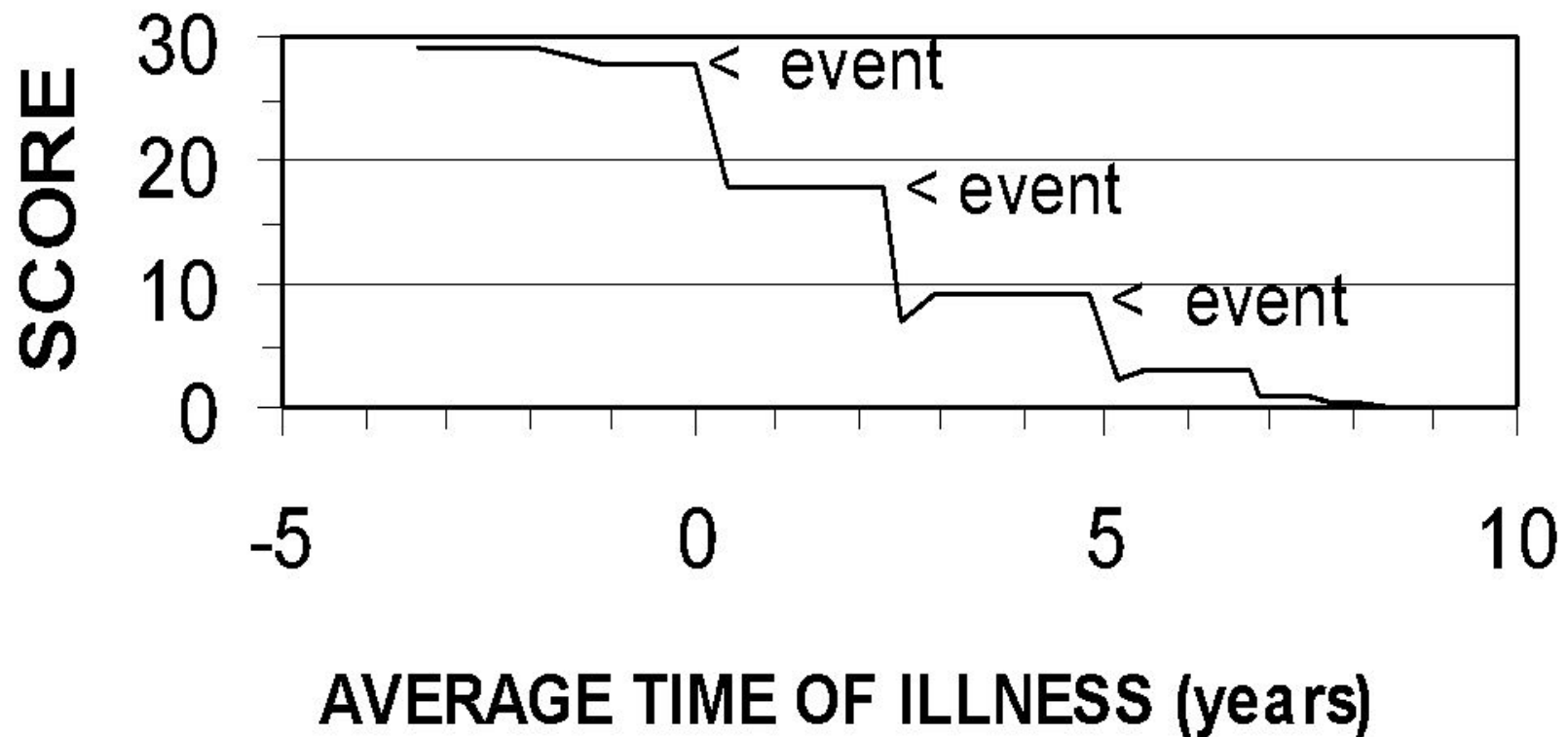
Оценка результатов:

- 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 активности¹

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 (нарушение регуляции планирования и контроля психической деятельности, изменение поведения)
Аффективные нарушения	Отмечаются реже, развиваются позднее	Отмечаются часто, развиваются рано
Двигательные нарушения	Возможны на поздней стадии	Часто на ранней стадии
Тазовые нарушения	Появляются на поздней стадии	Часто на ранней стадии

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

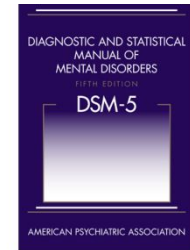
Дифференциальный диагноз - болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви

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

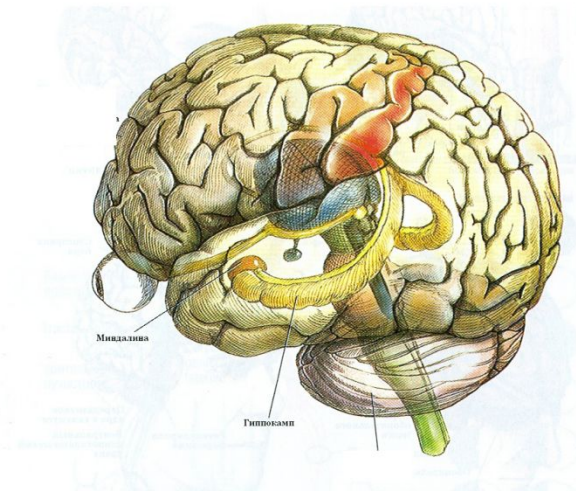
- Расстройства внимания
- Короткий период развития
- Когнитивный дефицит, не вызванный НКР
- Нарушения № 1 и 3 не вызваны снижением уровня бодрствования (сопор, кома)

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

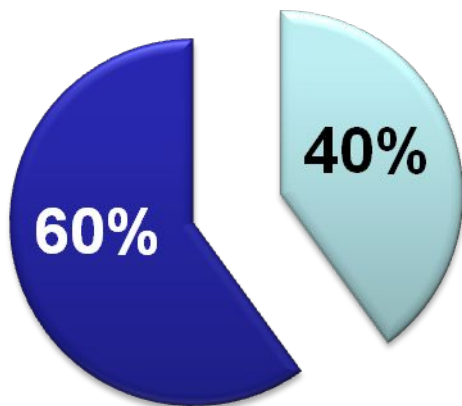
БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА



Эпидемиология БА

Распространенность БА

■ Др. деменции ■ БА



1

**БА – наиболее
распространенная
форма деменции**



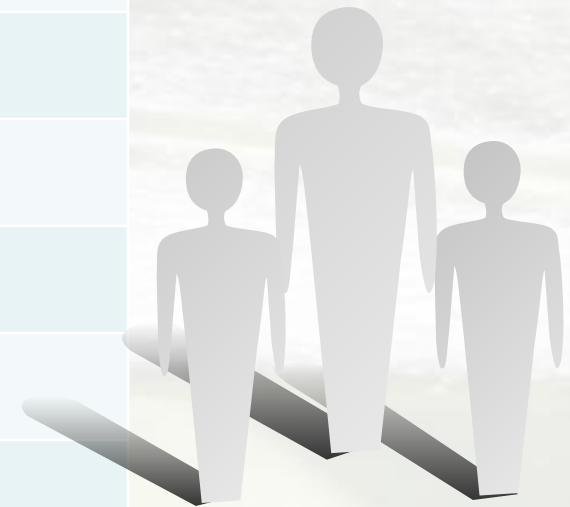
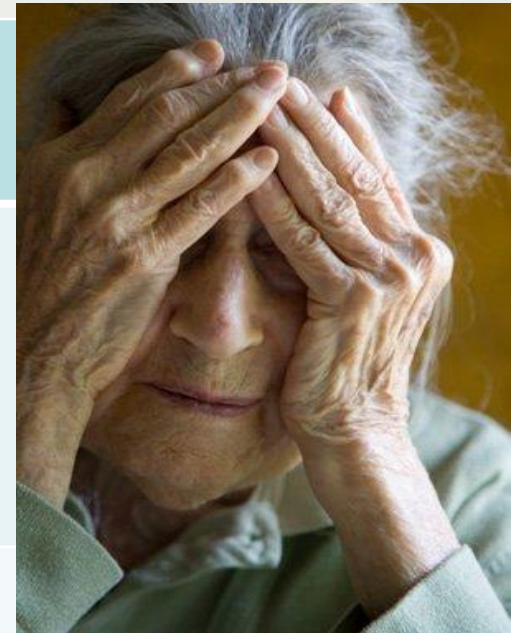
Эпидемиология БА

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



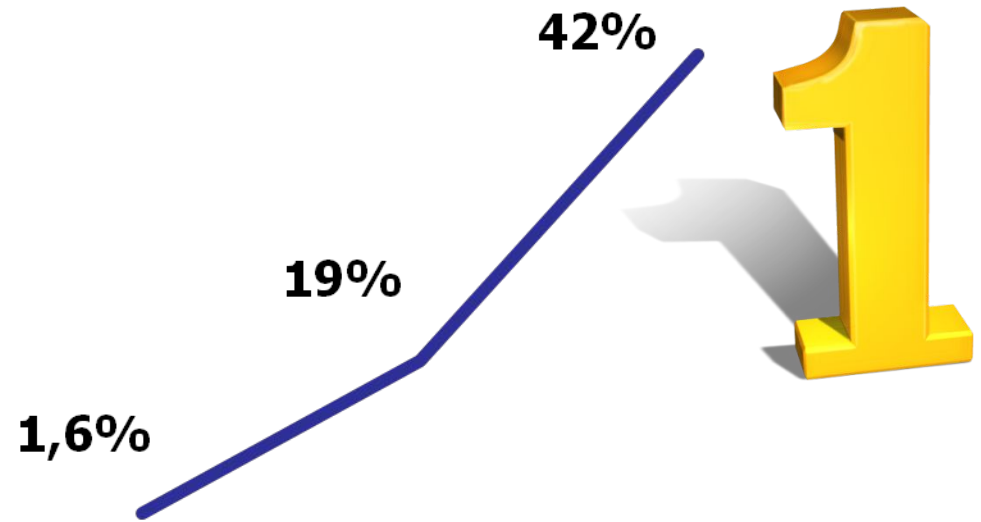
Заболеваемость лиц старше 65 лет

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 **75-84** **старше**
года **года** **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

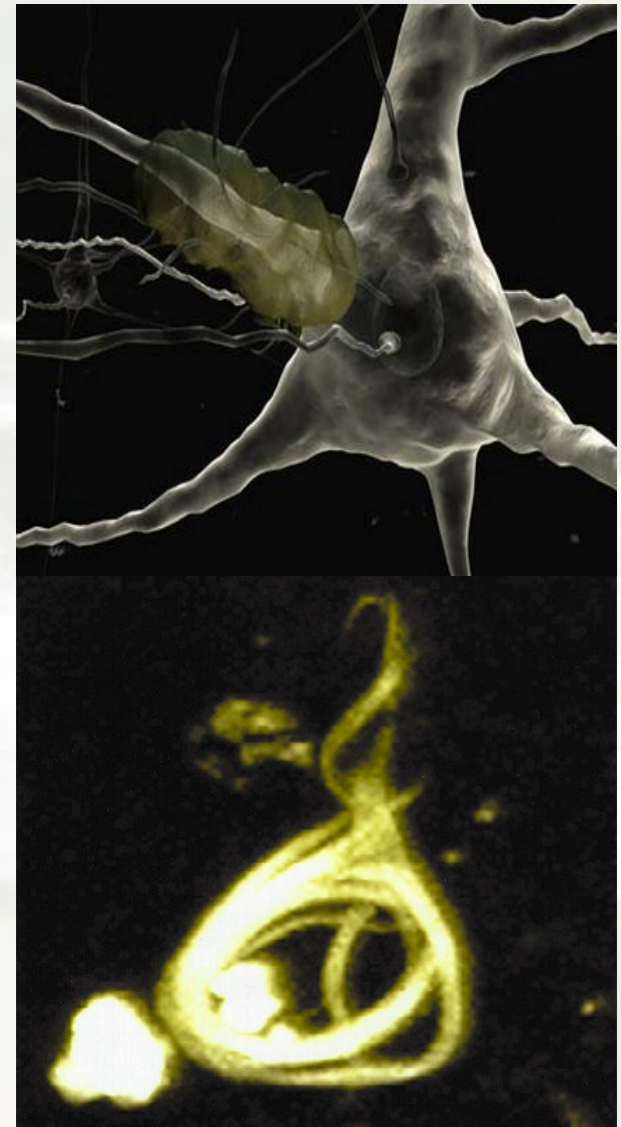
- Ген амилоидного предшественника 21-я хромосома
- Ген-пресенилин-1 (PSN-1) – 14-я хромосома
- пресенилин-2 (PSN-2) – 1-я хромосома

Сенильная форма

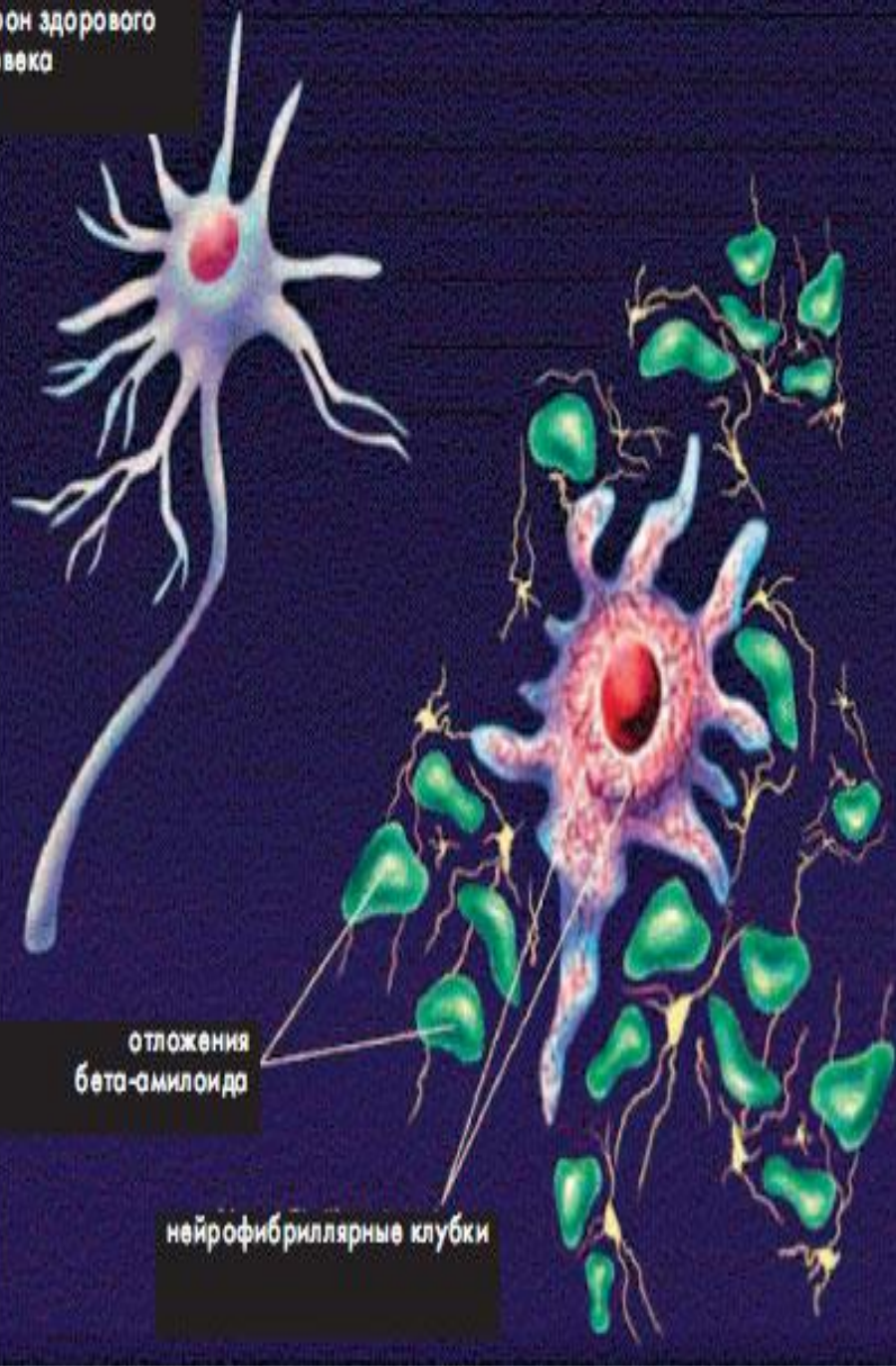
- ε-4 аллель аполипопротеина, локализованного на хромосоме 19.- обуславливает до половины случаев поздней спорадической болезни Альцгеймера.

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



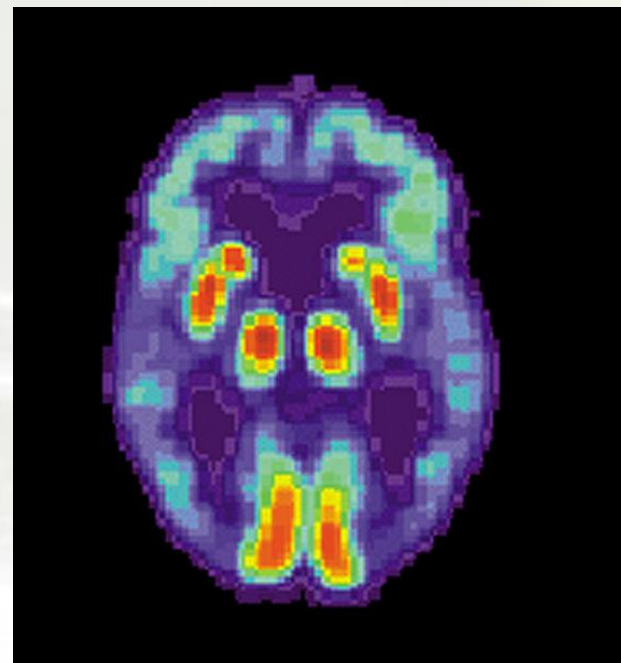
Атрофия коры



Патоморфология

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

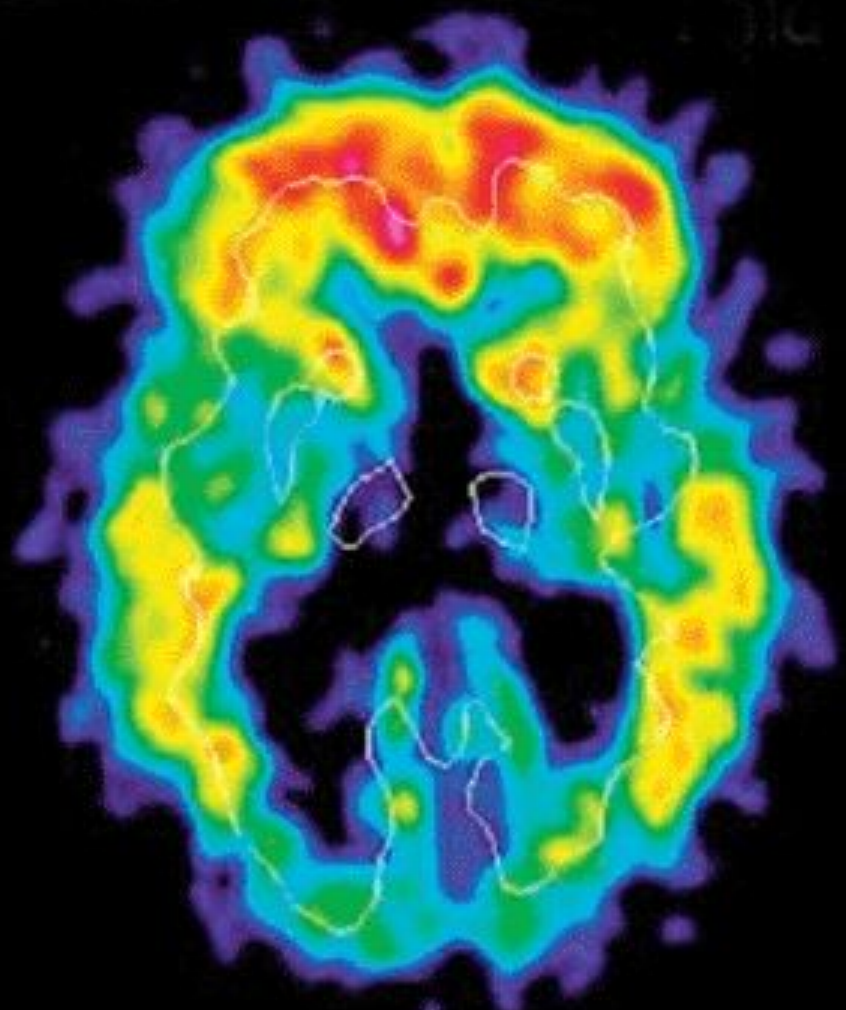
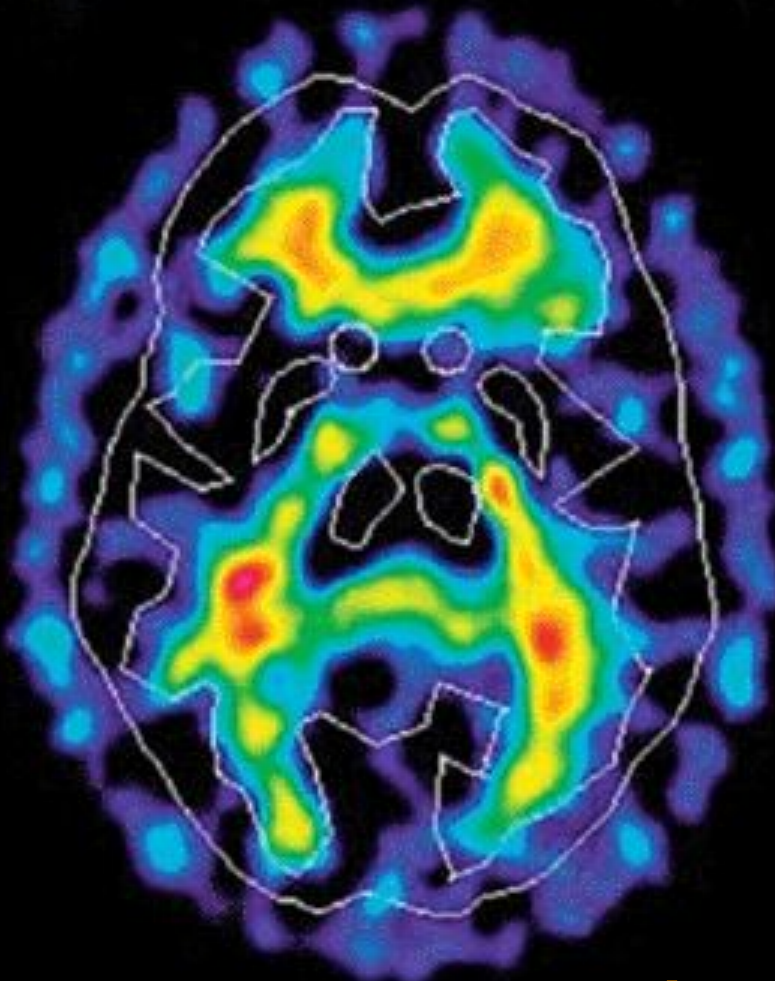
На поздних стадиях болезни изменения захватывают ассоциативные зоны височно–теменных и лобных отделов головного мозга..



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 умеренной деменции



и
фра
пара
М
или
раз
а
с
пис
де
и
ки
ви
а
ов
и
на
но
на
ва
де
в
и
но
мо
р,
но
те
ра
ра
к.

Клиника тяжелой деменции

Утрата вербальных навыков, апатия

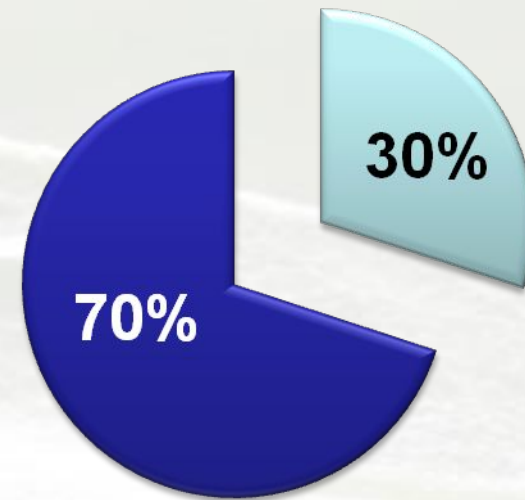
Потеря массы тела

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



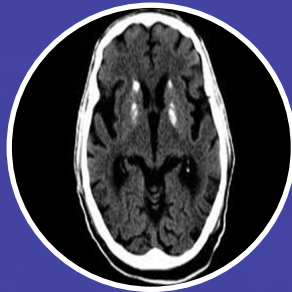
Методы диагностики БА

Общеклинические

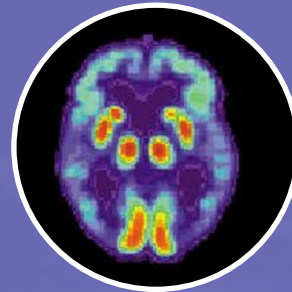
Инструментальные

Нейропсихологические

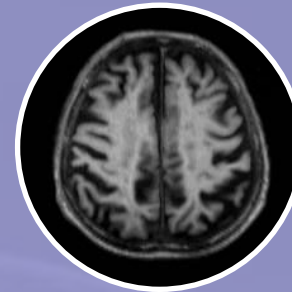
Методы диагностики БА



Компьютерная томография



Позитронно-эмиссионная томография



Магниторезонансная томография



Нейропсихиатрические методики



ADAS – когнитивное поведение

COWAT – контролируемые устные ассоциации

MMSE (Mini-Mental State Examination)

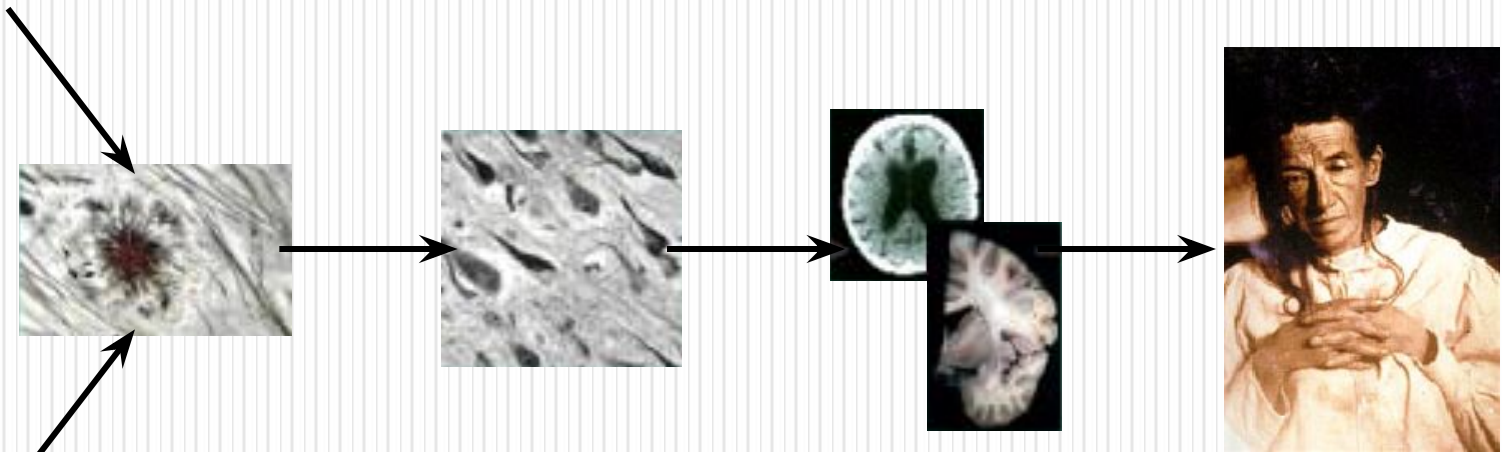
ADCS-ADL – опросник для оценки повседневной деятельности

NPI – нейропсихиатрический опросник



Болезнь Альцгеймера – диагностика:

Генетические мутации



Неблагоприятные факторы

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

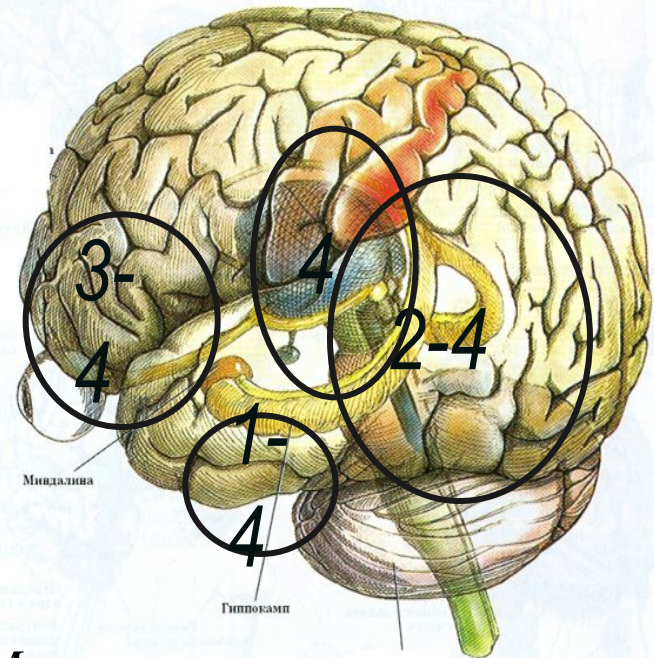
- Афато-апракто-агностический синдром

- Не когнитивные психопатологические симптомы на тяжелой стадии болезни

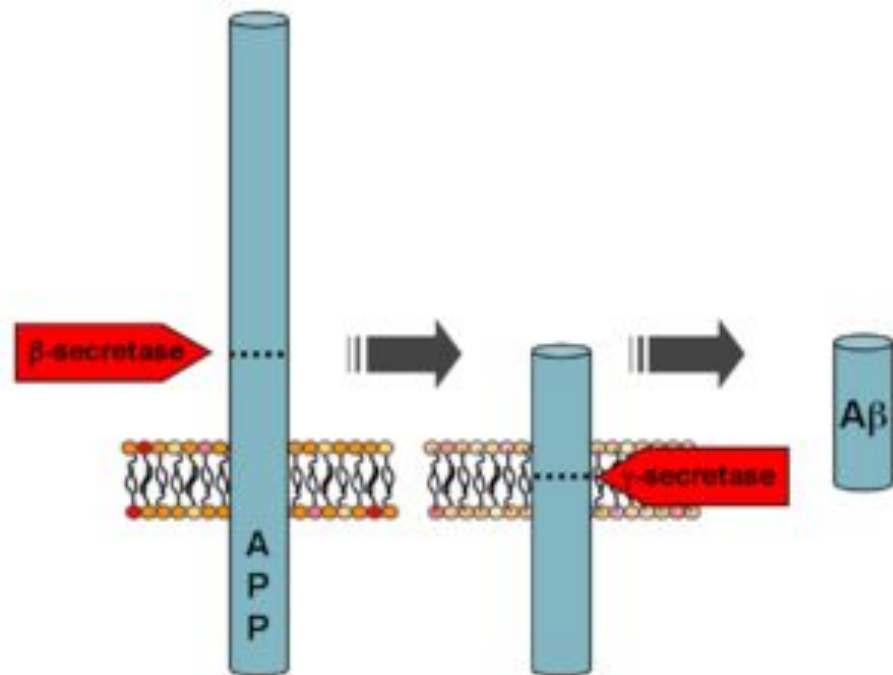
- Иллюзии, галлюцинации

- Отсутствие неврологических симптомов до последних стадий

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



особенности БА: биомаркеры ликвора (1)

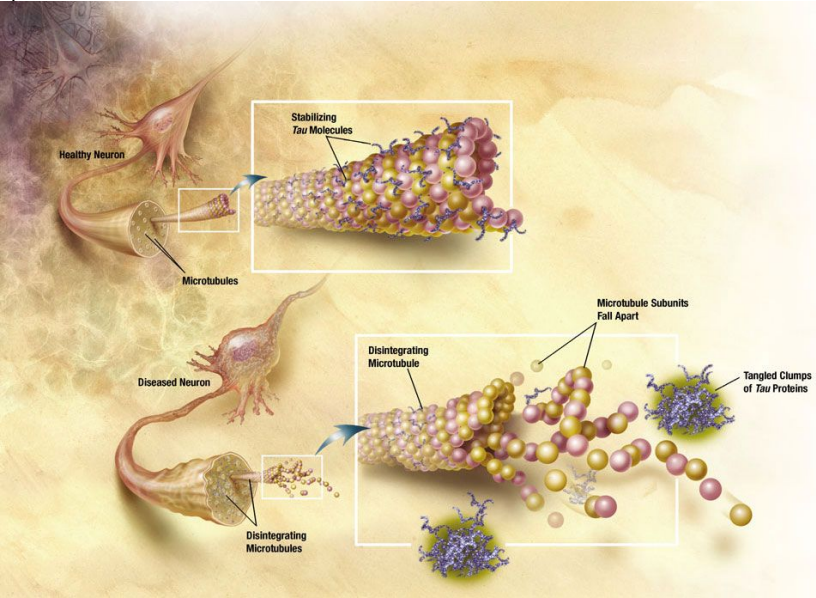


Амилоид β42

- **↓ 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)

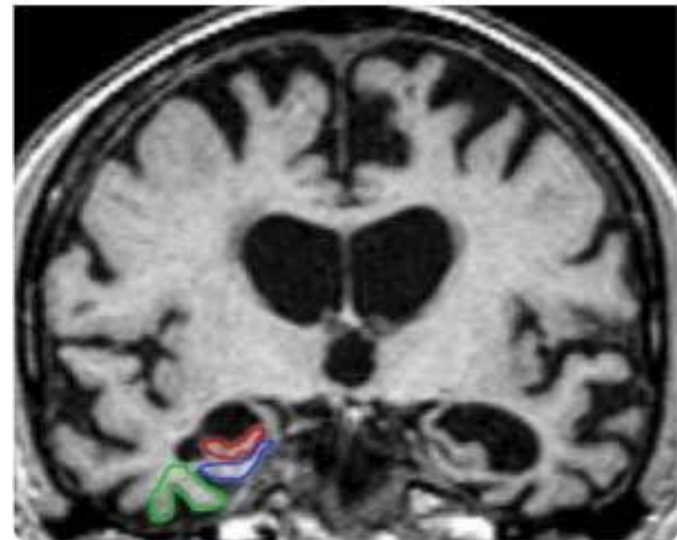
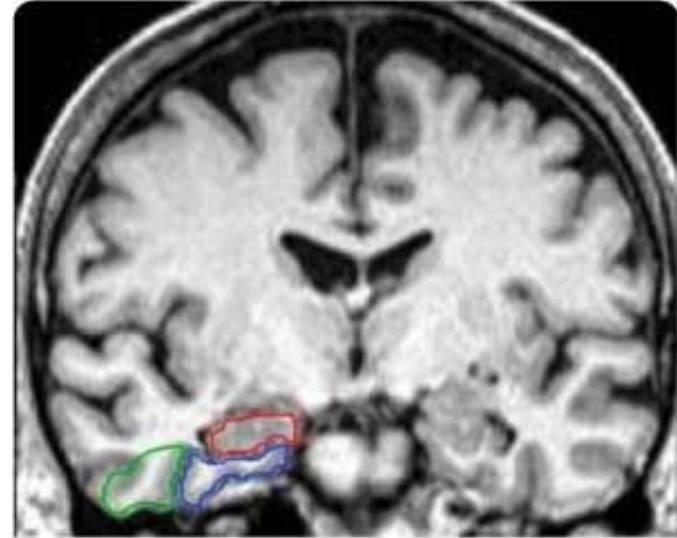
- Есть доказательства, что повышение ф-tau при МКС является предиктором развития БА (Ewers et al., 2007).

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

Общий и фосфорилированный tau-протеин

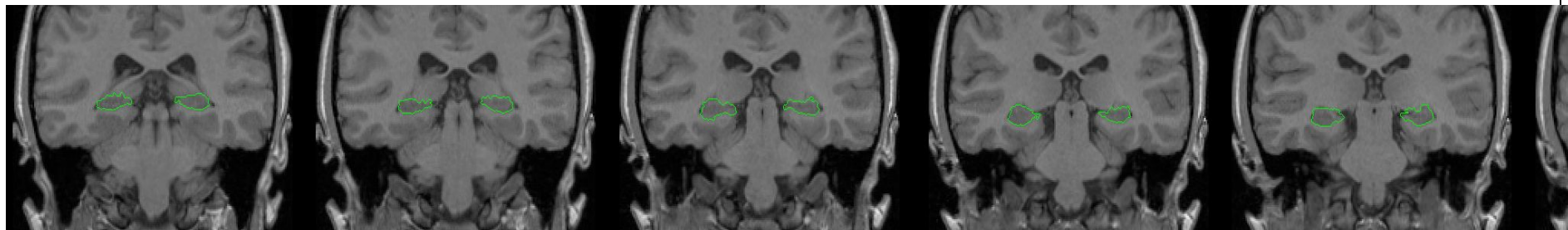
Специфические признаки БА: *рутинная МРТ*

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

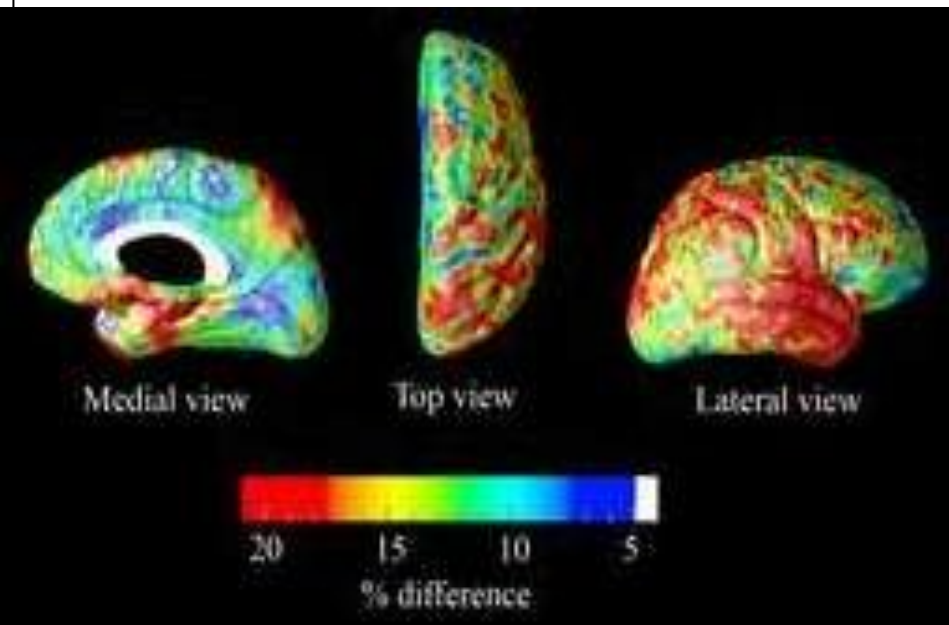


Специфические признаки БА: *измерение объема гиппокампа*

- Гиппокампальная 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)



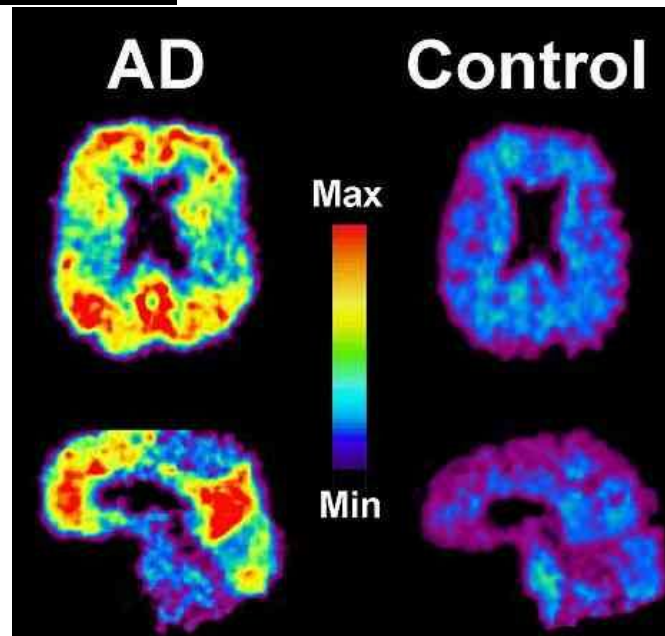
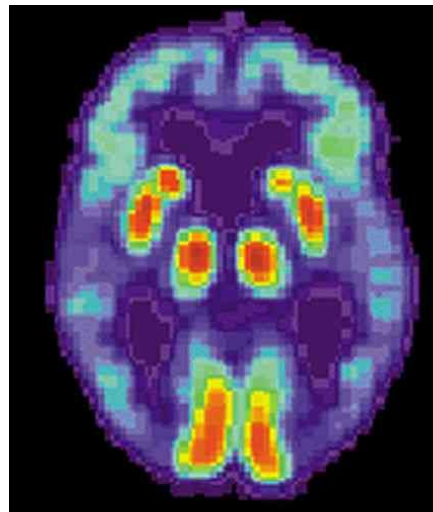
методы трехмерной волюметрии



- 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}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}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



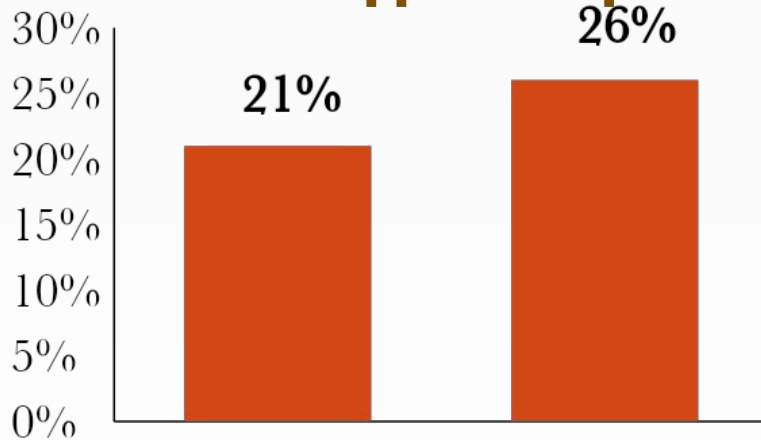
В списке причин деменции ДТЛ по распространенности занимает 3-е место, уступая БА и смешанной деменции. Среди лиц старше 65 лет

распространенность ДТЛ может достигать 0,7%, а среди лиц старше 85 лет - 5%

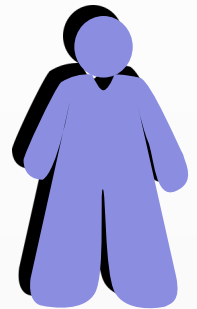
Ballard CG, Jacoby R, Del Ser T et al. 2006

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ)

Сочетание паркинсонизма и деменции



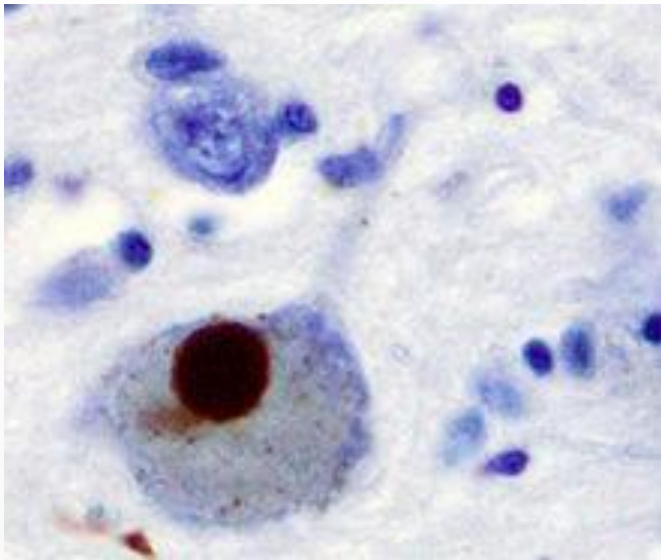
ДТЛ выявляется у мужчин и женщин примерно с одинаковой частотой.



Возраст начала заболевания - около 70 лет.

▶▶▶ Патогенез ДТЛ

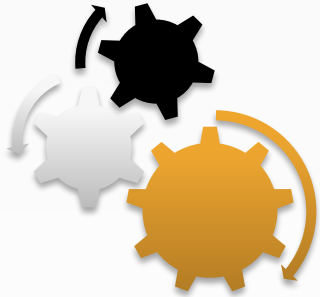
- ◆ Деменция
- ◆ Паркинсонизм
- ◆ Психотические нарушения
- ◆ Вегетативные нарушения



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

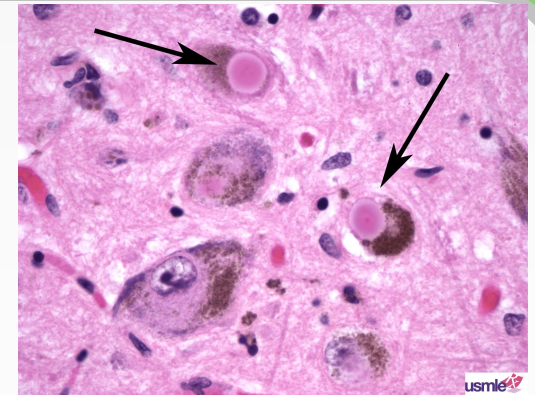
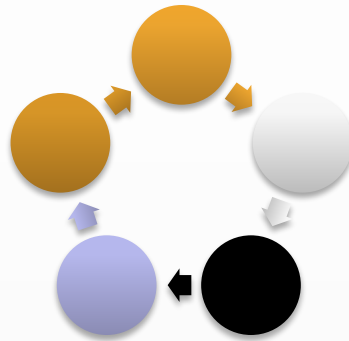
Этиология ДТЛ

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

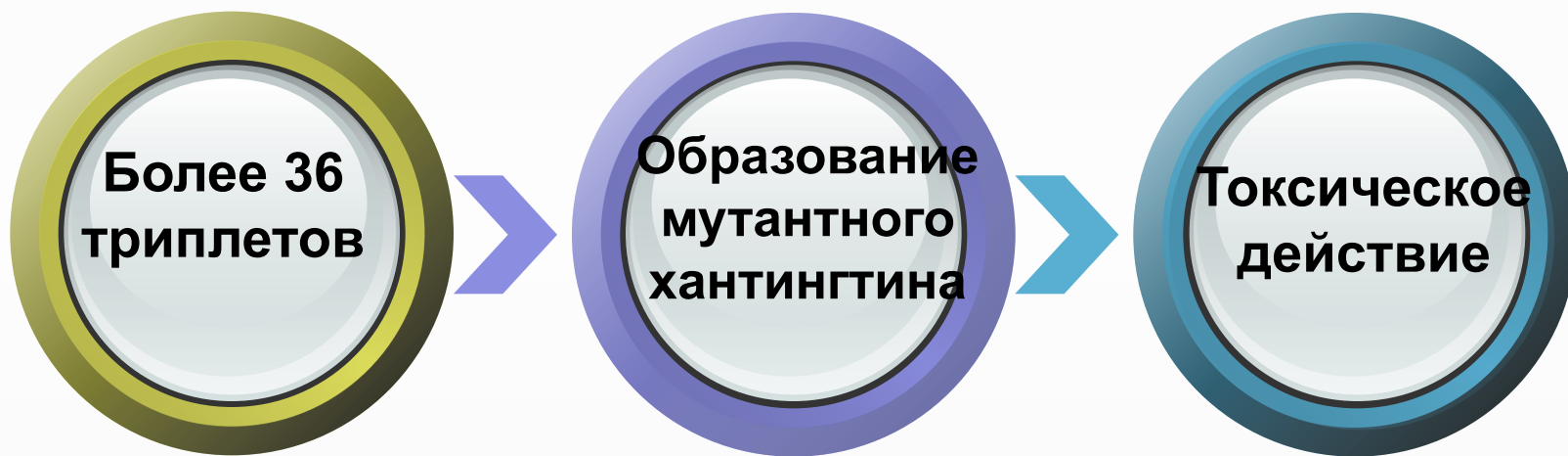
Болезнь Гентингтона



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

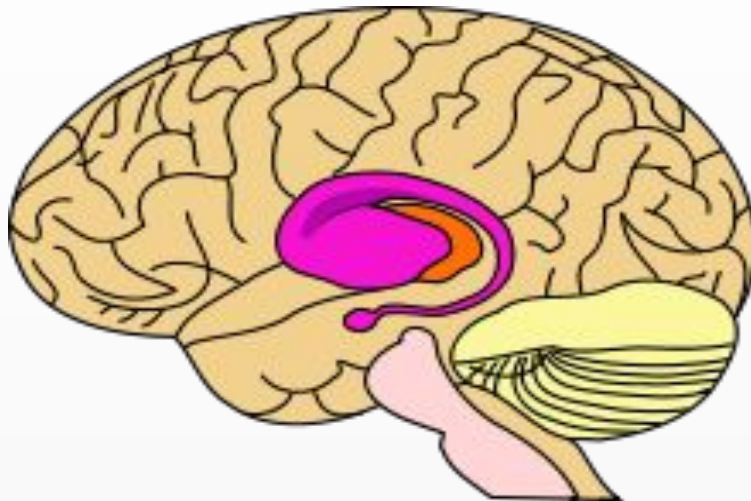
Тяжелее болезнь

▶▶▶ Патогенез б. Гентингтона

Мутантный
хангтинтин

Поражение
стриатума

Клиника
болезни



Клиническая картина Б. Геллингтона

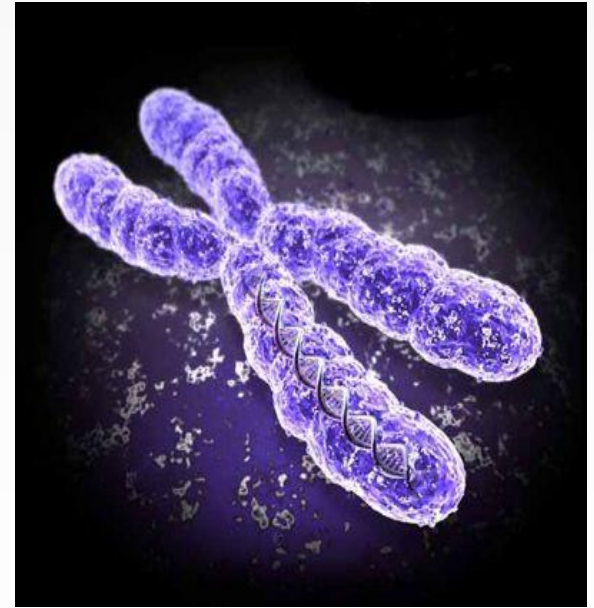
Хорея

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

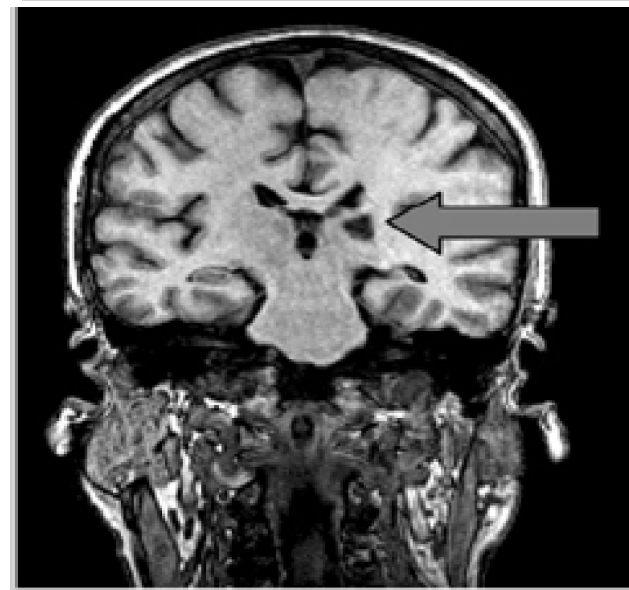
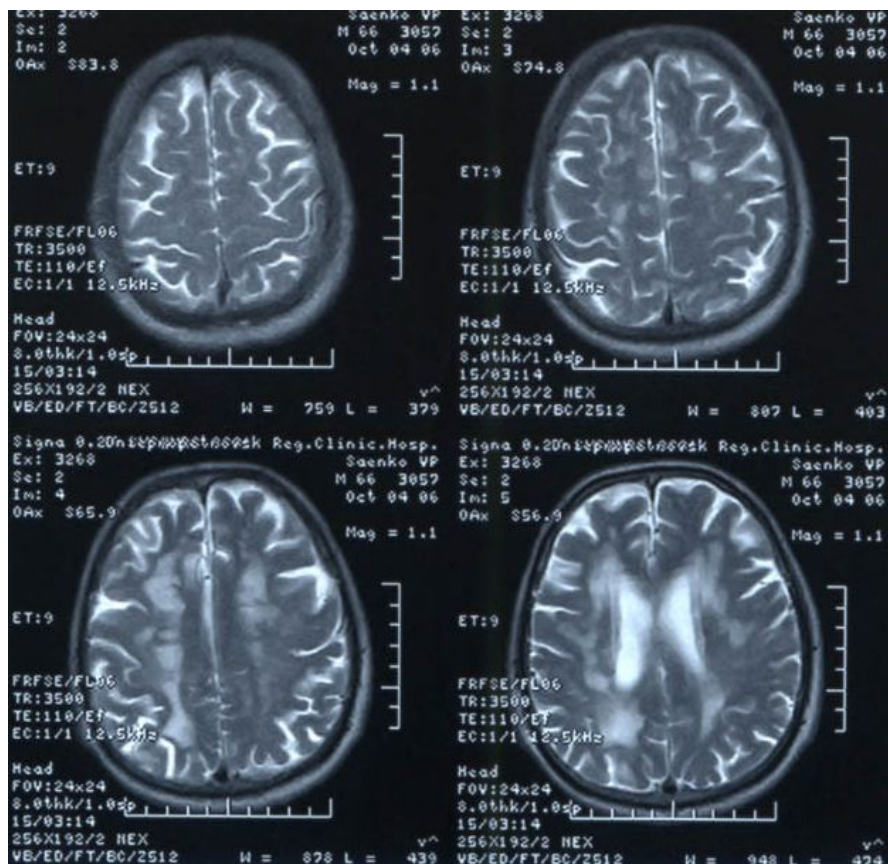
Дифференциально-диагностические особенности СД (МКБ-10, DSM-IV TR, NINDS-AIREN) (3)

- 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).

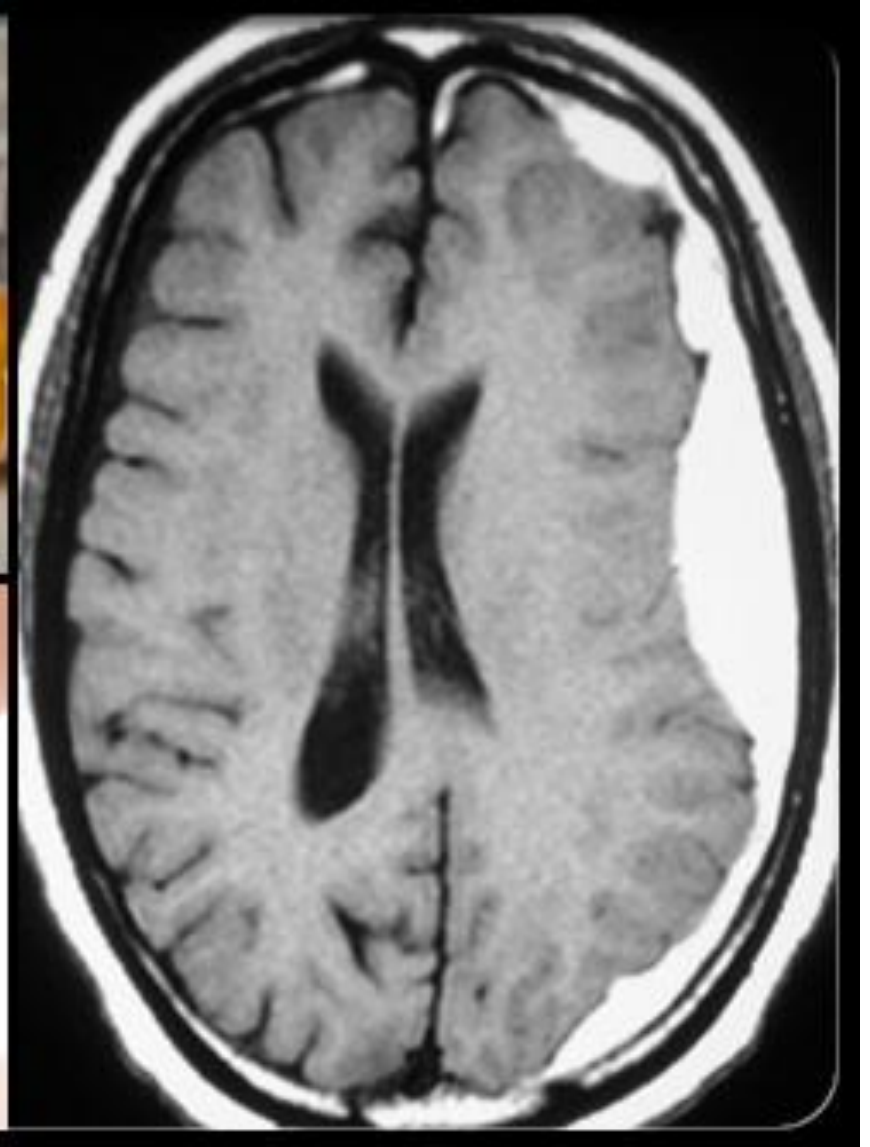
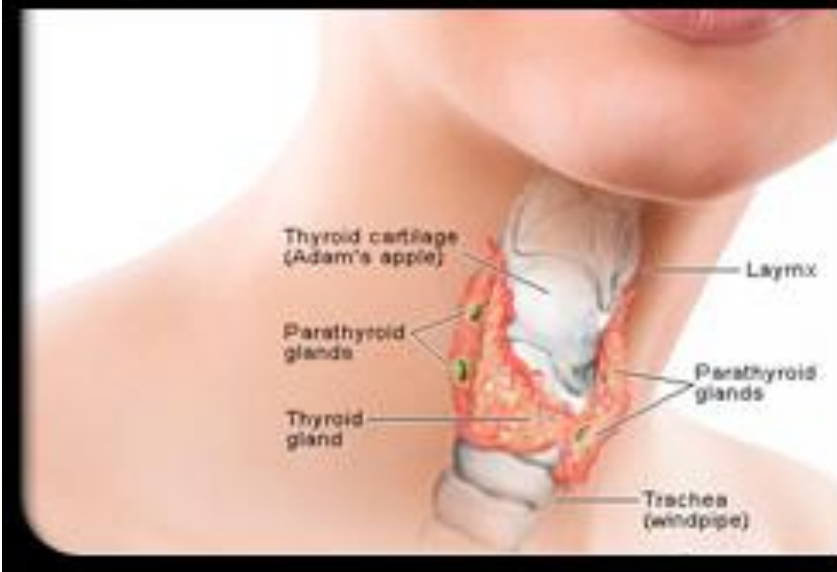
MPT-маркеры СД



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) ^{1,2}
 - Для легких и умеренных стадий
 - Антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) ^{1,2}
 - Для умеренных и тяжелых стадий
 - Программы когнитивной стимуляции ¹

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) ^{1,2}
 - Антагонист NMDA-рецепторов (мемантин) ^{1,2}
 - Программы когнитивной стимуляции ¹
 - Эффективна вторичная профилактика ЦВЗ ¹

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 гипотеза¹
- **1980-е** Дефицит АХ приводит к нарушению когнитивных функций^{1,2}
 - 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 терапии³
- **2000-е** Изучение роли БХЭ и АХЭ⁴
 - 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

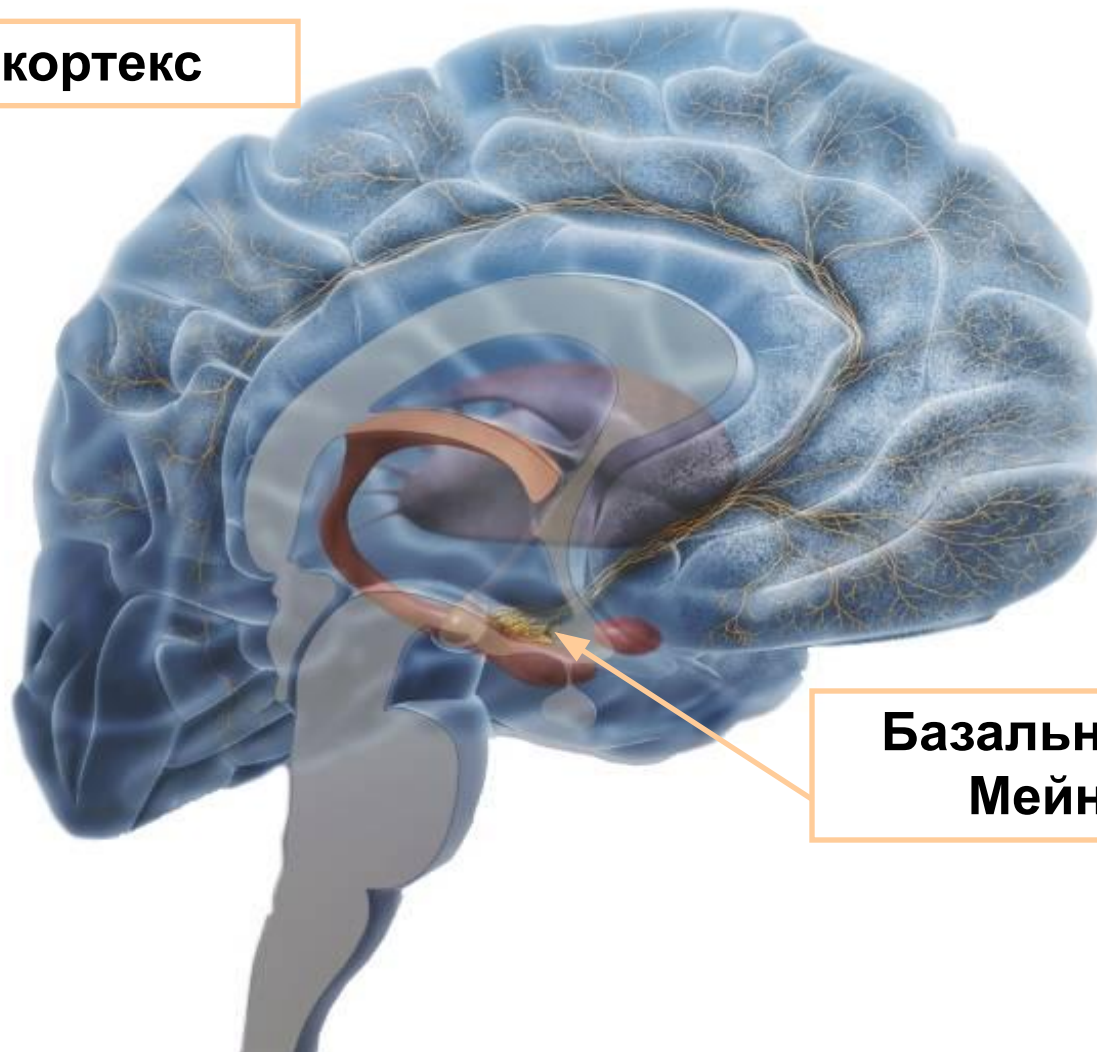
2. Rossor M. A post-mortem study of the cholinergic and GABA systems in senile dementia. Brain 1982;105:313–30

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

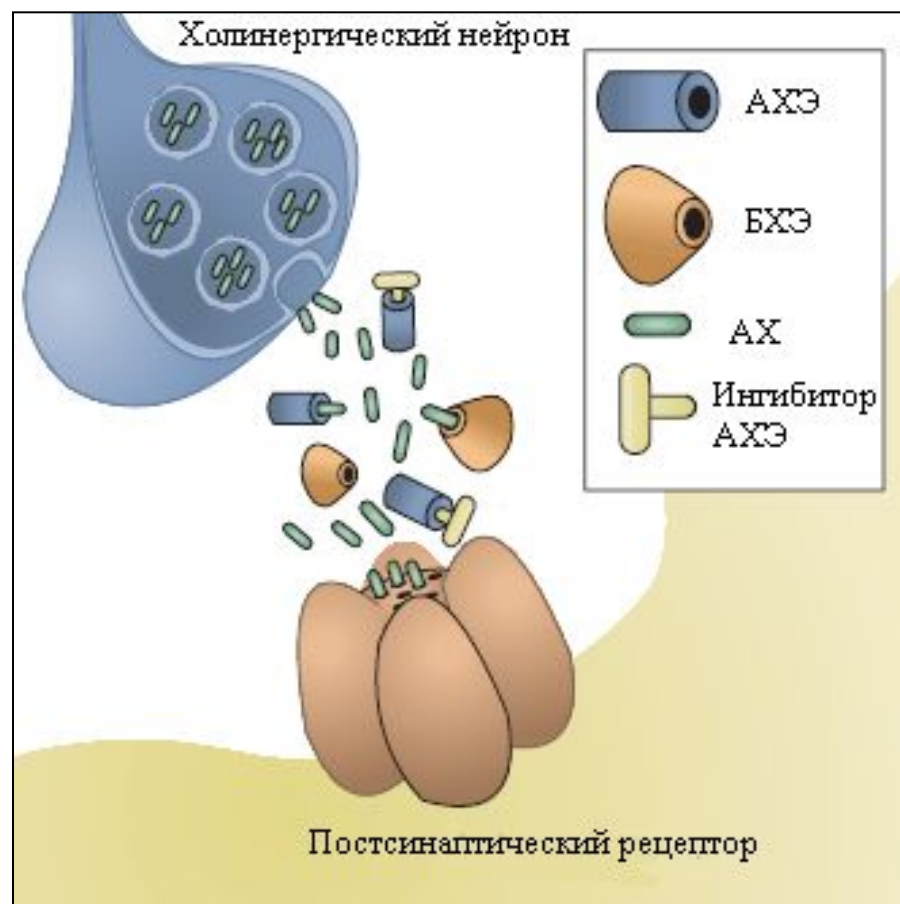
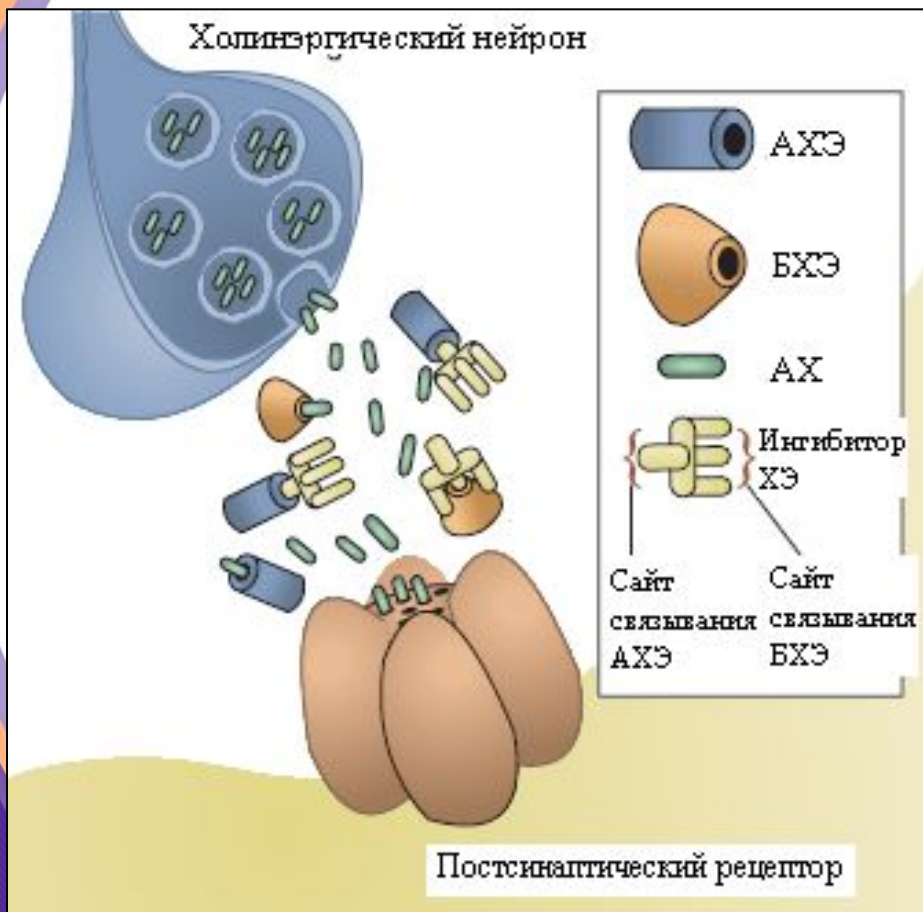


Тень «здоровой»
мозговой ткани

Ингибирование АХ эстеразными ферментами

Ривастигмин ингибирует два эстеразных фермента – АХЭ и БХЭ^{1,2}

Галантамин ингибирует только АХЭ^{1,2}



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 Паркинсона¹

Оказывает положительный эффект на:²

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

Отсутствие свидетельств ухудшения двигательной активности²

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

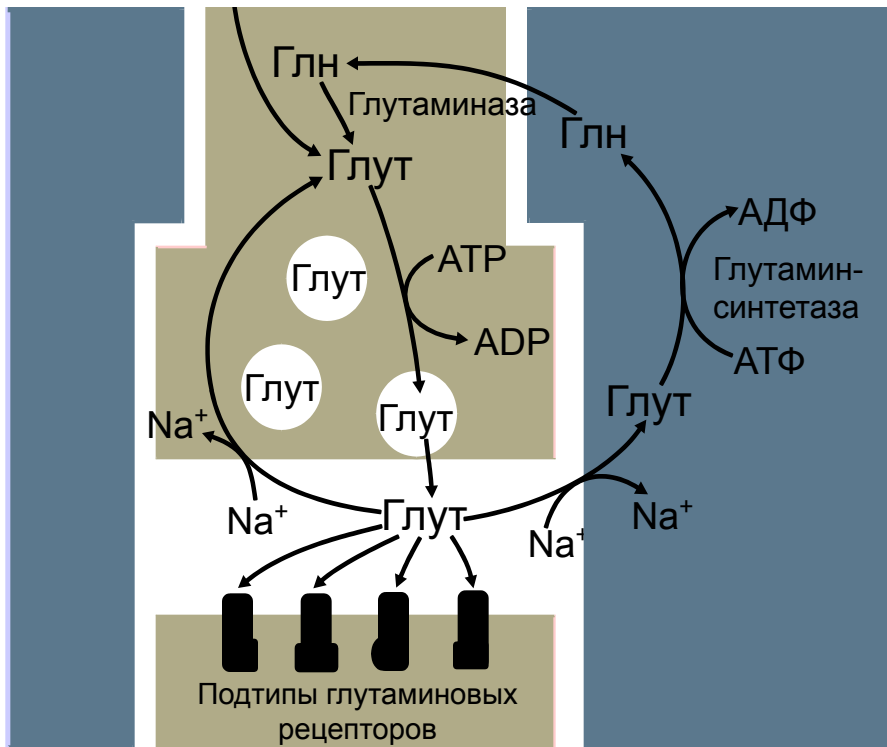
2. *Emre M, et al Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease N Engl J Med 2004;351:2509–18*

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

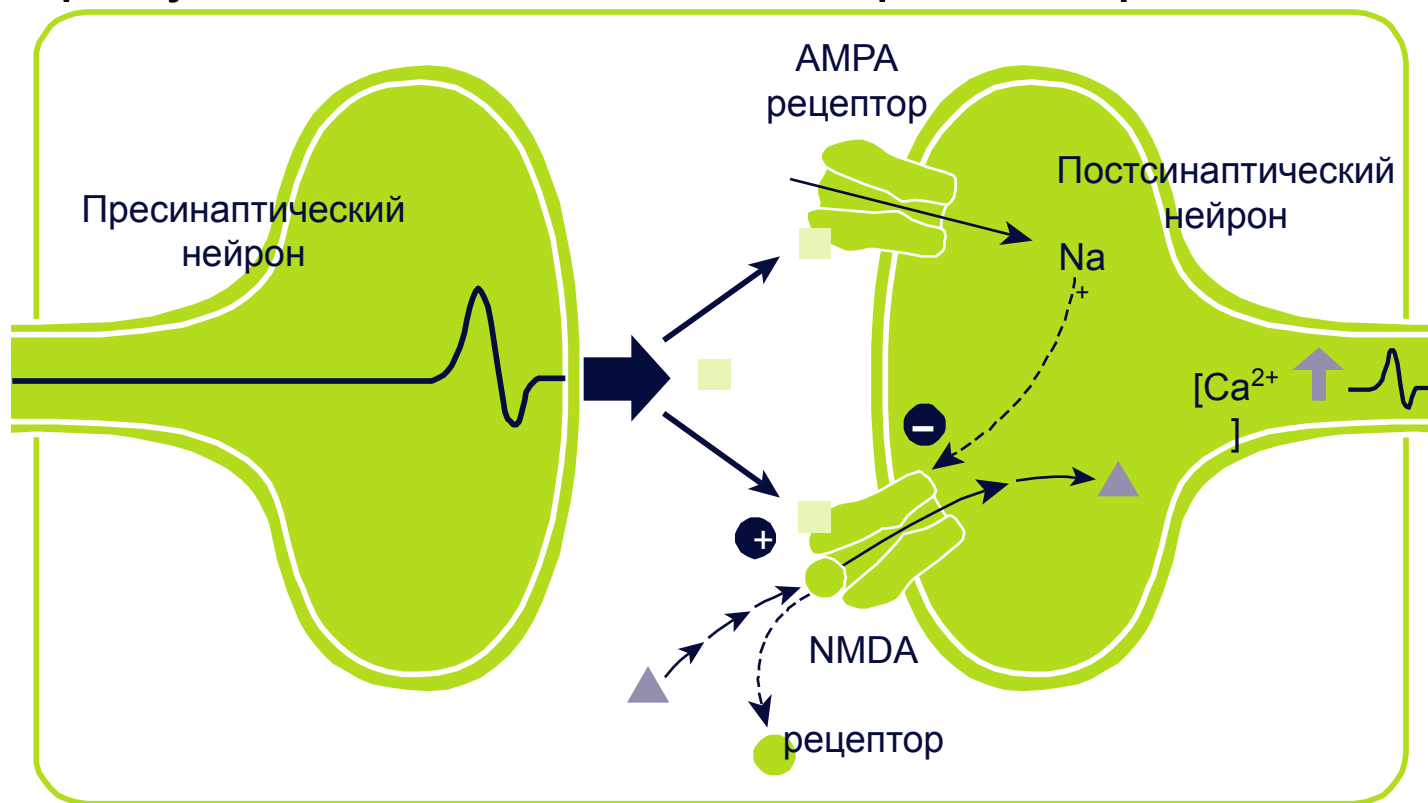


Постсинаптический Глия нейрон

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

Роль глутамата в патофизиологии БА

- Для процессов долговременного потенцирования требуется активация NMDA-рецептора



● Mg²⁺
+

■ Глутамат

▲ Кальций

Механизм действия мемантина

Мемантин защищает от патологической тонической активации

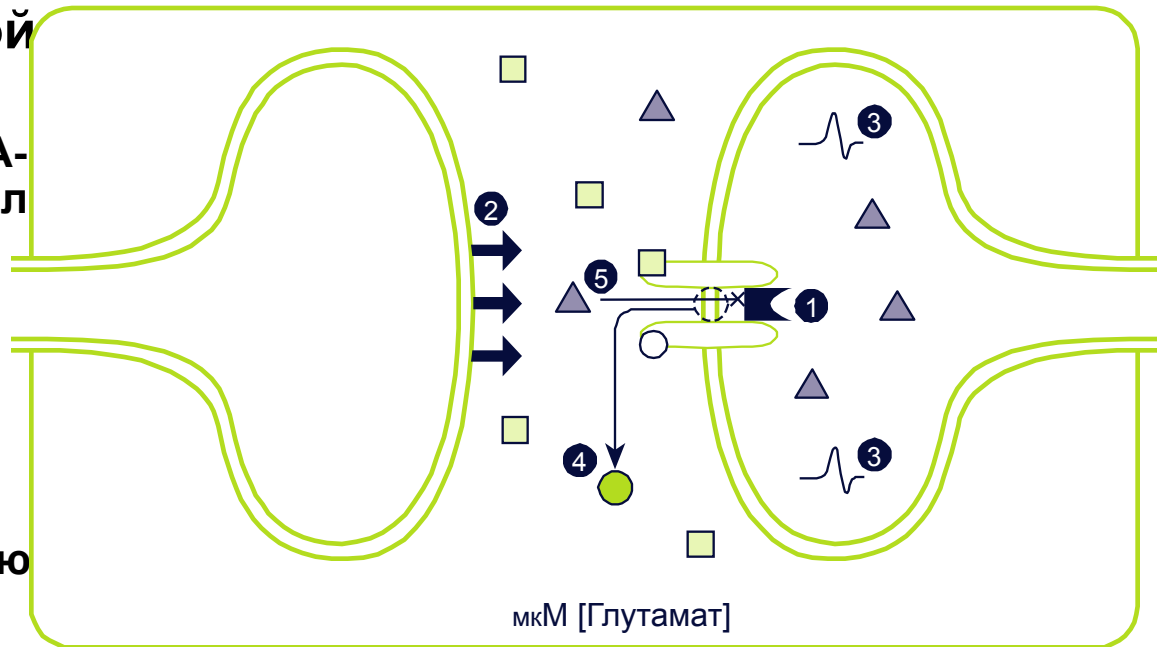
1. Мемантин связывается с NMDA-рецептором и блокирует его канал

2. Продолжается непрерывное выделение глутамата из пресинаптического нейрона

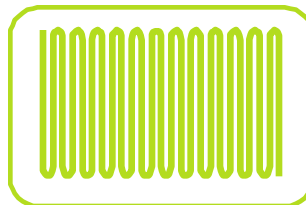
3. Глутамат в микромолярных концентрациях вызывает ограниченную постсинаптическую деполяризацию

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

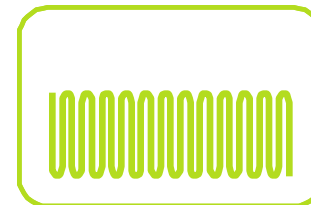
5. NMDA-каналы остаются заблокированными при прочих условиях



● Mg^{2+} ○ Глицин ■ Глутамат ◐ Мемантин ▲ Кальций



шум



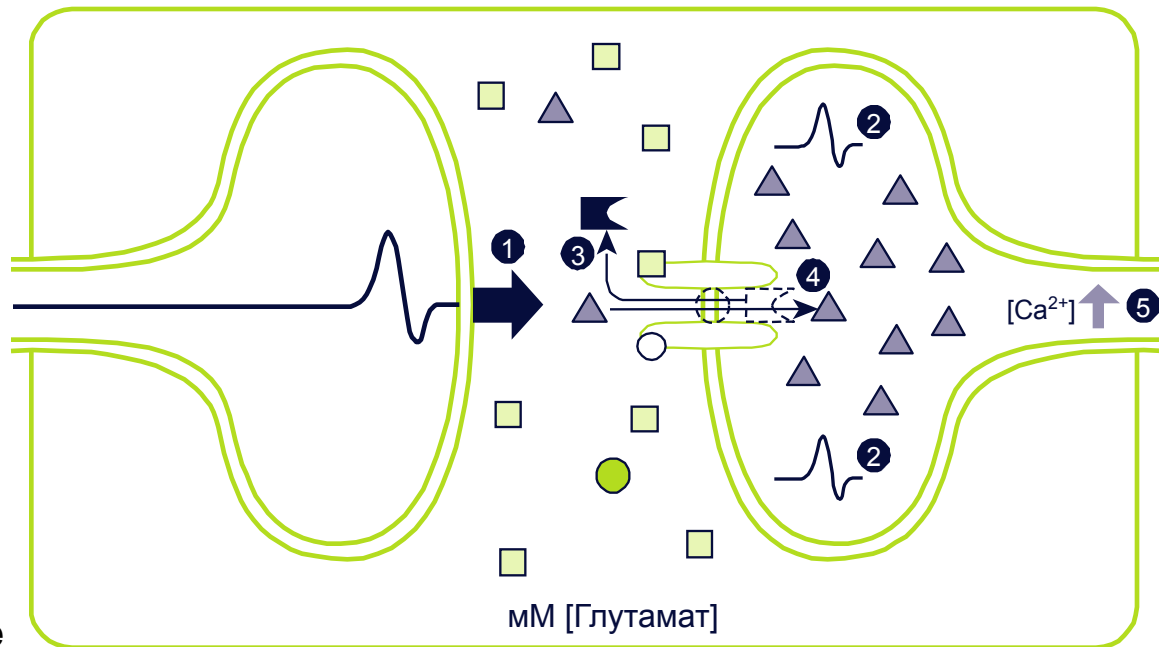
шум

Мемантин обеспечивает снижение фонового шума

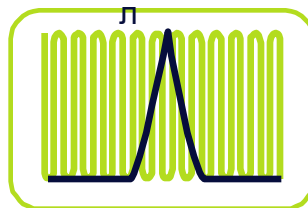
Механизм действия мемантина

Мемантин восстанавливает синаптическое восприятие сигнала

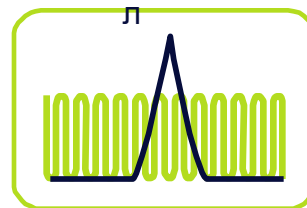
1. Происходит краткосрочное выделение глутамата в миллимолярных концентрациях в синаптическую щель
2. Частично деполяризованная постсинаптическая мембрана претерпевает дальнейшую деполяризацию
3. Происходит временное вытеснение мемантина из канала
4. Ионы Ca^{2+} поступают в цитоплазму постсинаптического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



● Mg^{2+} сигнала
○ Глицин
■ Глутамат сигнала
◐ Меманти Н
▲ Кальций



шум



шум

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